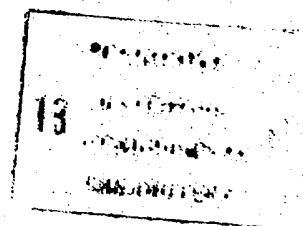


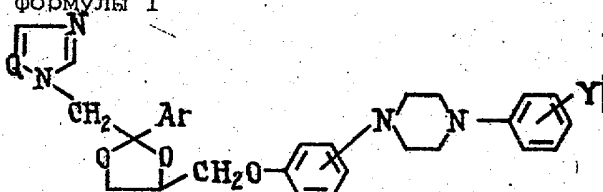


ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

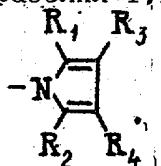
# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



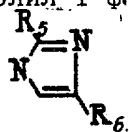
- (21) 2782151/23-04  
(22) 22.06.79  
(31) 919333  
(32) 23.06.78  
(33) США  
(46) 23.01.84. Бюл. № 3  
(72) Ян Херес (Нидерланды) и Лео Ваккс (Бельгия)  
(71) Жансен Фармасетика Н.В.(Бельгия)  
(53) 547.792.7.07(088.8)  
(56) 1. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М., "Химия", 1968, с. 340.  
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АЗОЛОВ ИЛИ ИХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ, ИЛИ ИХ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ  
(57) Способ получения азолов общей формулы I



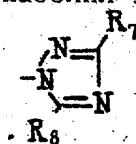
где Q - атом азота или СН-группа;  
Ar - незамещенный тиенил или замещенный галогеном незамещенный фенил, или замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых может быть независимо друг от друга галогеном, алкилом или алкоксилком с 1-4 атомами углерода;  
Y - 1H-пиразолил-1, 1H-пирролил-1 формулы



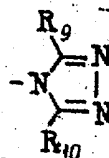
где R<sub>1</sub> - R<sub>4</sub> - водород или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> - этил, R<sub>3</sub> - метил, R<sub>4</sub> - фенил;  
1H-имидазолил-1 формулы



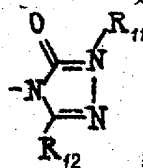
где R<sub>5</sub> - водород, алкил или алкил-тиогруппа с 1-4 атомами углерода, R<sub>6</sub> - водород или фенил;  
1H-1,2,4-триазолил-1 формулы



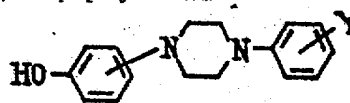
где R<sub>7</sub> - водород или алкилтиогруппа с 1-4 атомами углерода, R<sub>8</sub> - водород или алкил с 1-4 атомами углерода;  
4H-1,2,4-триазолил-4 формулы



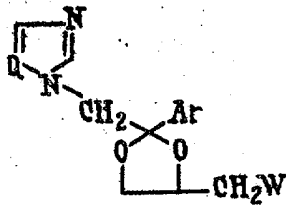
где R<sub>6</sub> - алкилтиогруппа с 1-4 атомами углерода, R<sub>10</sub> - водород или алкил с 1-6 атомами углерода;  
2,3-дигидро-4H-1,2,4-триазолил-4 формулы



где R<sub>11</sub> и R<sub>12</sub> независимо друг от друга являются водородом, алкилом с 1-4 атомами углерода или бензилом, или их кислотнo-аддитивных солей, или их стереоизомеров, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что соедине- ние общей формулы II



где Y имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с соедине- нием общей формулы III:



где Ar и Q имеют указанные значения;  
W - галогид, алкилсульфонил-  
оксигруппа с 1-4 атомами углерода

или арилсульфонилоксигруппа с 6-10 атомами углерода, при 80-130°C в инертном органическом растворителе, предпочтительно в присутствии основания, с последующим выделением целевого продукта в виде основания или кислотно-аддитивной соли, или стереоизомера.

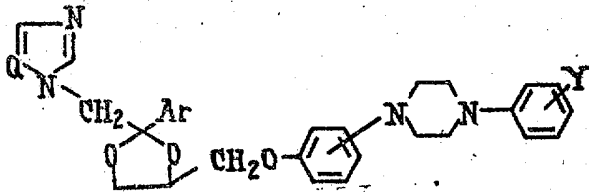
Приоритет по признакам.  
23.06.78 при Q- все значения; A - все значения; Y - все значения.

Изобретение относится к способам получения новых производных азолов, обладающих противогрибковой и противобактериальной активностью, которые могут найти применение в медицине.

Известна реакция O-алкилирования фенолов алкилгалогенидами, алкил- и арилсульфонилоксипроизводными в инертном растворителе при повышенной температуре, предпочтительно в присутствии акцептора - основания [1].

Цель изобретения - получение новых производных азолов, обладающих ценными противогрибковыми и противобактериальными свойствами.

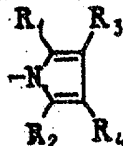
Поставленная цель достигается основаным на известной реакции способом получения производных азолов общей формулы



где Q - атом азота или СН группа;

Ar - незамещенный тиенил или замещенный галогеном незамещенный фенил, или замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых может быть независимо друг от друга галогидом, алкилом или алкоксилем с 1-4 атомами углерода;

Y - 1H-пиразолил-1, 1H-пирролил-1 формулы

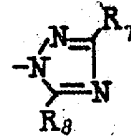


где R1 - R4 - водороды или R1 и R2 - этил, R3 - метил и R4 - фенил;  
1H-имидазолил-1 формулы

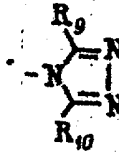


где R5 - водород, алкил или алктиогруппа с 1-4 атомами углерода, R6 - водород или фенил;

1H-1,2,4-триазолил-1 формулы

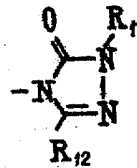


где R7 - водород или алктиогруппа с 1-4 атомами углерода, R8 - водород или алкил с 1-4 атомами углерода;  
4H-1,2,4-триазолил-4 формулы



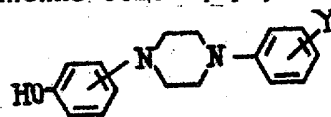
где R9 - алктиогруппа с 1-4 атомами углерода, R10 - водород или алкил с 1-6 атомами углерода;

2,3-дигидро-4H-1,2,4-триазолил-4 формулы



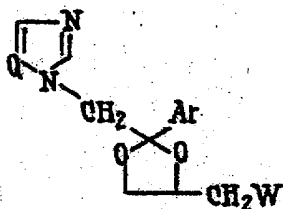
где R11 и R12 независимо друг от друга являются водородом, алкилом с 1-4 атомами углерода или бензилом, или их кислотно-аддитивных солей, или их стереоизомеров.

Способ заключается в том, что соединение общей формулы



(II)

где Y имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



где Ar и Q имеют указанные значения;

W - галоид, алкилсульфонилок-  
сигруппа с 1-4 атомами углерода или  
арилсульфонилоксигруппа с 6-10 ато-  
мами углерода,  
при 80-130°C в инертном раствори-  
теле, предпочтительно в присутствии  
основания, с последующим выделе-  
нием целевого продукта в виде осно-  
вания или кислотно-аддитивной соли,  
или стереоизомера.

В качестве растворителя обычно  
используют N,N-диметилформамид,  
N,N-диметилацетамид, гексаметилфос-  
фотриамид, диметилсульфоксид,  
4-метил-2-пентанон и т.п., которые  
могут использоваться и в смеси с  
другими инертными растворителями,  
например ароматическими углеводоро-  
дами, такими как бензол, толуол,  
диметилбензолы. В качестве основа-  
ния обычно используют гидрид или  
карбонат щелочного металла.

В ряде случаев является целе-  
сообразным вначале перевод замещен-  
ного фенола формулы II в его соль  
путем обработки гидридом или гидро-  
окисью натрия и последующим взаимо-  
действием с алкилирующим агентом  
формулы III.

Ряд исходных и промежуточных  
соединений, используемых по пред-  
лагаемому способу, являются изве-  
стными, другие же могут быть полу-  
чены аналогичными способами.

Соединения формулы I содержат,  
по крайней мере, два асимметричных  
атома углерода и могут существовать  
в различных стереоизомерных фор-  
мах.

Диастереоизомерные цис- и транс-  
формы соединений формулы I могут  
быть выделены обычными способами,  
такими как селективная кристаллиза-  
ция и хроматография, в частности  
колоночная хроматография.

Цис- и транс-диастереоизомерные  
рацематы могут быть далее разделены  
на их оптические изомеры:

цис(+), цис(-), транс(+) и транс(-)

Соединения формулы I могут быть  
переведены в их кислотно-аддитив-  
ные соли путем обработки кислотой,  
такой как хлористоводородная, бро-  
мистоводородная или йодистоводород-  
ная, серная, азотная, фосфорная или  
тиоциановая, уксусная, пропановая,  
молочная, 2-оксипропановая, 2-оксо-  
пропановая, этандикислота, пропан-

дикислота, 1,4-бутандикислота,  
(Z)-2-бутендикислота, (E)-2-бутен-  
дикислота, 2-окси-1,4-бутандикислота,  
2,3-диокси-1,4-бутандикислота,

5 бензойная, 3-фенил-2-пропенная,  
α-оксибензолуксусная, метансульфоно-  
вая, этансульфонокислота, 2-оксиэтан-  
сульфонокислота, 4-метилбензолсульфо-  
нокислота, 2-оксибензойная, 4-амино-  
-2-оксибензойная, 2-феноксibenзойная  
или 2-ацетилоксibenзойная кислоты.  
Соли, в свою очередь, могут быть  
переведены в соответствующие свобод-  
ные основания обычным способом, на-  
пример путем взаимодействия с щел-  
15 чью, например гидроокисью натрия  
или калия.

Соединения формулы I и их кислот-  
но-аддитивные соли могут использо-  
ваться для борьбы с грибами и бак-  
20 териями. Так, установлено, что ука-  
занные соединения и их кислотно-  
аддитивные соли обладают высокой  
активностью по отношению к ряду  
грибков, таких как *Microsporum*  
25 *canis*, *Stenomyces mentagrophytes*,  
*Trichophyton rubrum*, *Phialophora*  
*verrucosa*, *Cryptococcus neoformans*,  
*Candida tropicalis*, *Candida albicans*  
*Mucor species*, *Aspergillus Lumiyae*,  
30 *Tus Sporotricum schenckii* и *Saproleg-*  
*nia species*, а также по отношению к  
бактериям, таким как *Crysipelotrix*  
*insidiosa*, *Staphylococci*, например  
35 *Staphylococcus hemolyticus* и *Strepto-*  
*cocci*, например *Streptococcus*  
*pyogenes*.

Учитывая их значительную локальную  
и системную антибактериальную актив-  
ность, соединения, получаемые по  
40 предлагаемому способу, могут с успе-  
хом использоваться для подавления и  
предотвращения роста грибков и бак-  
терий. В частности, они могут эффек-  
тивно использоваться для обработки  
45 объектов, пораженных микрооргани-  
змами.

Получение промежуточных соедине-  
ний.

Пример 1. Смесь 13,4 вес.ч.  
50 дигидрохлорида 1-(4-метоксифенил)-  
пиперазина, 7,9 вес.ч. 1-хлор-4-  
-нитробензола, 10 вес.ч. карбоната  
калия и 90 вес.ч. N,N-диметилформ-  
55 амида перемешивают при кипячении  
с обратным холодильником в течение  
суток, после чего разбавляют ее во-  
дой и экстрагируют продукт дважды  
хлороформом. Объединенные вытяжки  
высушивают, фильтруют и упаривают.  
60 Остаток растирают в 4-метил-2-пета-  
ноне. Продукт отфильтровывают и  
перекристаллизовывают из 1,4-диок-  
сана. В результате получают 10,5 вес.ч.  
(67%) 1-(4-метоксифенил)-4-(4-нитро-  
65 фенил)пиперазина, т.пл. 195,1°C.

Смесь из 12 вес.ч. 1-(4-метоксифенил)-(4-нитрофенил)-пиперазина 200 вес.ч. метанола и 225 вес.ч. тетрагидрофурана гидрируют при нормальном давлении и комнатной температуре в присутствии 2 вес.ч. палладиевого катализатора на активированном угле (10%). После поглощения расчетного количества водорода катализатор отфильтровывают и промывают N,N-диметилацетамидом. Фильтрат выливают в воду. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из 1-бутанола. В результате получают 8 вес.ч. (74%) 4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фениламина, т.пл. 191,8°C.

**Пример 2.** К перемешиваемой и охлаждаемой льдом смеси 5 вес.ч. N,N-метантетрабис-(циклогексиламина), 26,2 вес.ч. сероуглерода и 40 вес.ч. пиридина добавляют 6 вес.ч. 4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фениламина и перемешивают еще в течение 1 ч при охлаждении на ледяной бане, а затем в течение 2 ч при комнатной температуре.

После этого добавляют 35 вес.ч. 2,2-окси-бис-пропана и перемешивают в течение 30 мин. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из 4-метил-2-пентанона. Затем продукт еще раз перекристаллизовывают из 1,4-диоксана. В результате получают 2,45 вес.ч. 1-(4-изотиоцианатофенил)-4-(4-метоксифенил)-пиперазина, т.пл. 180,6°C.

Смесь 47,8 вес.ч. 1-(4-изотиоцианатофенил)-4-(4-метоксифенил)пиперазина, 100 вес.ч. гидрата гидразина и 400 вес.ч. 1,4-диоксана перемешивают и кипятят в течение 1 ч с обратным холодильником, после чего ее охлаждают и выливают в воду. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, промывают водой и метанолом и высушивают. В результате получают 46 вес.ч. (89%) N-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]гидразинкарботиомида.

**Пример 3.** Смесь 23 вес.ч. N-[4[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]гидразинкарботиоамида, 23 вес.ч. ацетата метанимидамида и 80 вес.ч. 1-бутанола перемешивают и кипятят в течение часа с обратным холодильником. Затем реакционную смесь охлаждают, выливают в воду и добавляют 2,2-окси-бис-пропан. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, промывают водой и метанолом и перекристаллизовывают из 1-бутанола. В результате получают 17,7 вес.ч. 4-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола, т.пл. 231,9°C.

Проводят процесс таким же образом, но используя вместо ацетата

метанимидамида эквивалентное количество гидрохлорида этанимидамида, получают 4-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-тиол, т.пл. 260,3°C.

**Пример 4.** Смесь 9 вес.ч. 4-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]-4Н-1,2,4-триазол-3-тиола, 2 вес.ч. гидроокиси натрия и 160 вес.ч. метанола перемешивают при нагревании до полного растворения твердых компонентов. Затем к смеси добавляют 3,3 вес.ч. диметилсульфата и продолжают перемешивание в течение 3 ч при комнатной температуре. После чего выливают реакционную смесь в воду. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из 1-бутанола. В результате получают 5,3 вес.ч. 1-(4-метоксифенил)-4-[4-[3-(метилтио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]фенил]пиперазина, т.пл. 180°C.

Таким же способом получают 1-(4-метоксифенил)-4-[4-[3-метил-5-(метилтио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]фенил]пиперазиндигидрохлорид, т.пл. 210°C.

**Пример 5.** Смесь 50 вес.ч. 2-(4-нитрофенил)гидразинкарботиоамида и 270 вес.ч. толуола подвергают азеотропной дистилляции до полного удаления из нее воды. Затем к ней добавляют 26 вес.ч. уксусного ангидрида и перемешивают все при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, выпавший в осадок продукт отфильтровывают, промывают изопропанолом и перекристаллизовывают из этанола, высушивают при 100°C. В результате получают 31,5 вес.ч. 2-(аминотиоксометил)-1-(4-нитрофенил)гидразида уксусной кислоты, т.пл. 241,5°C.

Проводя ацетилирование таким же образом и используя эквивалентные количества соответствующих исходных соединений, получают моногидрат 2-(аминотиоксометил)-1-(4-нитрофенил)гидразида масляной кислоты, т.пл. 197,2°C и 2-(аминотиоксометил)-1-(4-нитрофенил)гидразид пропионовой кислоты, т.пл. 216,1°C.

**Пример 6.** 40 вес.ч. 2-(аминотиоксометил)-1-(4-нитрофенил)гидразида уксусной кислоты растворяют в смеси 10 вес.ч. гидроокиси натрия и 400 вес.ч. воды и перемешивают полученный раствор в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляют концентрированной соляной кислотой. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, промывают водой и 2-пропанолом и перекристаллизовывают из 1,4-диоксана. В результате получают 22,4 вес.ч. 5-метил-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-тиола, т.пл. 202,1°C.

Аналогично получают 1-(4-нитрофенил)-5-пропил-1Н-1,2,4-триазол-

-3-тиол, т.пл. 190,7°C и 5-этил-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-тиол, т.пл. 206,1°C.

Пример 7. К 80 вес.ч. метанола добавляют 4,7 вес.ч. 5-метил-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,4-триазол-3-тиола и 1,2 вес.ч. гидроокиси натрия и все вместе перемешивают до полного растворения твердых компонентов. Затем добавляют 2,66 вес.ч. диметилсульфата и продолжают перемешивание в течение еще часа при комнатной температуре. Затем добавляют к реакционной смеси 100 вес.ч. воды. выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, промывают водой, высушивают и перекристаллизовывают из 2,2'-окси-бис-пропана. В результате получают 3,3 вес.ч. (66%) 5-метил-3-(метилтио)-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,4-триазола, т.пл. 121-125°C.

Осуществляя S-метилирование таким же образом и используя эквивалентные количества соответствующих исходных соединений, получают 5-этил-3-(метилтио)-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,4-триазол, т.пл. 77,8°C и 3-(метилтио)-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,4-триазол, т.пл. 140°C.

Пример 8. Смесь 2,5 вес.ч. 5-метил-3-(метилтио)-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,4-триазола и 120 вес.ч. метанола гидрируют при нормальном давлении и комнатной температуре в присутствии 2 вес.ч. платинового катализатора на активированном угле (10%). После поглощения расчетного количества водорода катализатор отфильтровывают, а фильтрат упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси 4-метил-2-пентанона и петролейного эфира. Продукт отфильтровывают и высушивают. В результате получают 1,5 вес.ч. (68%) 4-[5-метил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фениламина, т.пл. 130-136°C.

Проводят гидрирование таким же образом, получают также 4-[3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фениламин.

Пример 9. Смесь 41 вес.ч. 5-метил-3-(метилтио)-1-(4-нитрофенил)-1Н-1,2,4-триазола и 80 вес.ч. метанола гидрируют при нормальном давлении и комнатной температуре в присутствии 1 вес.ч. палладиевого катализатора на активированном угле (10%). После поглощения расчетного количества водорода катализатор отфильтровывают, а фильтрат упаривают. Остаток перекристаллизовывают из 1,1'-окси-бис-бутана. Продукт отфильтровывают и высушивают. В результате получают 33 вес.ч. (91%) 4-[5-этил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фениламина, т.пл. 131,7°C.

Таким же образом получают 4-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)фениламин, т.пл. 105°C.

Пример 10. Смесь 20 вес.ч. 4-[5-метил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фениламина, 15 вес.ч. никеля Ренея и 400 вес.ч. метанола перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. Никель Ренея отфильтровывают и добавляют 15 вес.ч. свежего катализатора, после чего продолжают перемешивание в тех же условиях в течение еще 4 ч. Реакционную смесь затем фильтруют, промывают на фильтре метанолом и фильтрат упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси 4-метил-2-пентанона, 2,2'-окси-бис-пропана и петролейного эфира. В результате получают 7,6 вес.ч. (47%) 4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фениламина, т.пл. 145°C.

Пример 11. Смесь 35 вес.ч. 1-(4-нитрофенил)-5-пропил-1Н-1,2,4-триазол-3-тиола; 83 вес.ч. концентрированной азотной кислоты и 150 вес.ч. воды перемешивают и нагревают до 60°C. В ходе перемешивания смеси дают охладиться до комнатной температуры, после чего ее оставляют при перемешивании при комнатной температуре на ночь. выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, промывают водой и добавляют к горячему раствору 20 вес.ч. карбоната калия в 200 вес.ч. воды при 100°C. Реакционную смесь перемешивают, давая ей остыть до комнатной температуры. выпадающий в осадок продукт отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из смеси 4-метил-2-пентанона и 2,2'-окси-бис-пропана. Продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из 4-метил-2-пентанона. В результате получают 19,8 вес.ч. 3,3'-дитио-бис-[1-(4-нитрофенил)-5-пропил-1Н-1,2,4-триазола], т.пл. 171,5°C.

20 вес.ч. 3,3'-дитио-бис-[1-(4-нитрофенил)-5-пропил-1Н-1,2,4-триазола] растворяют в 100 вес.ч. уксусной кислоты при перемешивании и нагревании, после чего добавляют к раствору по каплям 55 вес.ч. 30%-ного раствора перекиси водорода. В результате температура смеси повышается до кипения. После окончания добавления перекиси водорода перемешивание продолжают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждают и выливают в смесь измельченного льда и 50%-ного раствора гидроокиси натрия. выпадающий в осадок продукт отфильтровывают и растворяют в хлористом метиле. Раствор промывают раствором сульфата натрия, высушивают, фильтруют и упаривают. Ос-

таток подвергают хроматографической очистке на колонке, заполненной силикагелем, используя в качестве элюента хлороформ. Чистые фракции объединяют и упаривают. Остаток переводят в хлористоводородную соль в изопропанол. Соль отфильтровывают и перекристаллизовывают в этаноле. В результате получают 3,9 вес.ч. (19%) 1-(3-нитрофенил)-5-пропил-1Н-1,2,4-триазола моногидрохлорида, т.пл. 178,7°C.

Смесь 38,3 вес.ч. 1-(4-нитрофенил)-5-пропил-1Н-1,2,4-триазола моногидрохлорида и 400 вес.ч. метанола гидрируют при нормальном давлении и комнатной температуре в присутствии 3 вес.ч. палладиевого катализатора на активированном угле (10%). После поглощения расчетного количества водорода катализатор отфильтровывают, а фильтрат упаривают. Остаток растворяют в воде и нейтрализуют бикарбонатом натрия. Продукт экстрагируют хлористым метиленом. Экстракт промывают водой, высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток переводят в хлористоводородную соль в изопропанол. Соль отфильтровывают и высушивают. В результате получают 35 вес.ч. (91%) 4-(5-пропил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фениламина гидрохлорида.

Пример 12. Смесь 4 вес.ч. N-(4-нитрофенил)гидразинкарбоксамид, 5 вес.ч. этанидамида гидрохлорида и 5 вес.ч. ацетата натрия перемешивают при 140°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают, добавляют к ней воду и продолжают перемешивание до выпадения кристаллов. Продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропанола. В результате получают 1,5 вес.ч. (34%) 2,4-дигидро-5-метил-4(4-нитрофенил)-3Н-1,2,4-триазол-3-она, т.пл. 226,1°C.

К перемешиваемому раствору 13,5 вес.ч. 2,4-дигидро-5-метил-4-(4-нитрофенил)-3Н-1,2,4-триазол-3-она в 100 вес.ч. диметилсульфоксида добавляют 2 вес.ч. 78%-ной суспензии гидрида натрия и продолжают перемешивание до прекращения вспенивания, после чего добавляют к смеси по каплям 8,1 вес.ч. диметилсульфата. После окончания добавления диметилсульфата перемешивание продолжают еще в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду и продукт трижды экстрагируют хлороформом. Объединенные вытяжки промывают водой, высушивают и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси изопропилового спирта и 2,2'-окси-бис-пропана. Продукт отфильтровывают и

перекристаллизовывают из 4-метил-2-пентанона. В результате получают 6,3 вес.ч. 2,4-дигидро-2,5-диметил-4-(4-нитрофенил)-3Н-1,2,4-триазол-3-она, т.пл. 153,2°C.

5 Смесь 9 вес.ч. 2,4-дигидро-2,5-диметил-4-(4-нитрофенил)-3Н-1,2,4-триазол-3-она и 200 вес.ч. метанола гидрируют при нормальном давлении и комнатной температуре в присутствии 3 вес.ч. никеля Ренея. После поглощения расчетного количества водорода катализатор отфильтровывают, а фильтрат упаривают. Остаток растирают в 2,2'-окси-бис-пропане. Продукт отфильтровывают и высушивают. В результате получают 7,5 вес.ч. (95%) 4-(4-аминофенил)-3,4-дигидро-2,5-диметил-3Н-1,2,4-триазол-3-она, т.пл. 160°C.

20 Пример 13. Смесь 52 вес.ч. N-{4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил}гидразинкарбоксамид, 53 вес.ч. этанидамида гидрохлорида и 135 вес.ч. N,N-диметилформамида перемешивают при 130°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждают и выливают в воду. Выпадающий осадок продукт отфильтровывают, промывают водой и метанолом и перекристаллизовывают из N,N-диметилформамида. Продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из 1,4-диоксана. В результате получают 19,5 вес.ч. 2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-она, т.пл. 298,4°C.

35 Пример 14. 19,2 вес.ч. 2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-3Н-1,2,4-триазол-3-она растворяют в 450 вес.ч. диметилсульфоксида при температуре ~100°C. К полученному раствору добавляют затем 3,1 вес.ч. 50%-ной суспензии гидрида натрия и продолжают перемешивание до тех пор, пока температура смеси не достигнет 50°C, после чего к ней добавляют 8,2 вес.ч. диметилсульфата и оставляют на ночь при комнатной температуре и перемешивании. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют продукт хлороформом. Экстракт высушивают и упаривают. Остаток очищают хроматографией на колонке, заполненной силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси хлороформа и метанола (в объемном соотношении 98:2). Чистые фракции объединяют и отгоняют из них растворитель. Остаток перекристаллизовывают из n-бутанола. В результате получают 5,8 вес.ч. 2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил}-2-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-она, т.пл. 245,7°C.

60 Пример 15. 10 вес.ч. 2,4-дигидро-4-{4-[4-(4-метоксифенил)-1-пи-

65

перазинил]фенил}-3Н-1,2,4-триазол-3-она растворяют в 300 вес.ч. диметилсульфоксида при 100°C, добавляют к полученному раствору 1,6 вес.ч. 50%-ной суспензии гидроксида натрия и перемешивают смесь, давая ей охладиться до 50°C. Затем к ней добавляют 3,9 вес.ч. 1-бромпропана и оставляют при комнатной температуре и перемешивании на ночь. Реакционную смесь выливают затем в воду и экстрагируют продукт хлороформом. Экстракт промывают водой, высушивают и упаривают. Остаток подвергают хроматографической очистке на колонке, заполненной силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси хлороформа, с использованием в качестве элюента смеси хлороформа и метанола (при объемном соотношении 98:2). Чистые фракции объединяют и упаривают. Остаток растирают в изопропанол. Продукт отфильтровывают и высушивают. В результате получают 7,5 вес.ч. (65%) 2,4-дигидро-4-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]-2-пропил-3Н-1,2,4-триазол-3-она.

Проводя S-алкилирование таким же образом и используя эквивалентные количества соответствующих исходных соединений, получают 2-этил-2,4-дигидро-4-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 179,8°C, 2,4-дигидро-4-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]-5-метил-2-пропил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 144,5°C и 2-этил-2,4-дигидро-4-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 210,2°C.

Пример 16. Смесь 12,5 вес.ч. N,N-бис-(2-хлорэтан)-4-метоксифениламина, 8 вес.ч. 4-(1Н-пирозол-1-ил)фениламина, 2 вес.ч. йодистого калия, 80 вес.ч. ацетона и 100 вес.ч. воды перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч и затем охлаждают. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают (фильтрат собирают), промывают водой и ацетоном. В результате получают 6 вес.ч. продукта.

Фильтрат нейтрализуют раствором бикарбоната натрия и экстрагируют хлороформом. Экстракт высушивают, фильтруют и упаривают. Остаток растирают в ацетоне. Продукт отфильтровывают и промывают метанолом. В результате получают 2 вес.ч. продукта. Объединенные фракции (6 и 2 вес.ч.) перекристаллизовывают из n-бутанола. В результате получают 7,1 вес.ч. 1-(4-метоксифенил)-4-[4-(1Н-пирозол)-1-ил]фенилпиперазина, т.пл. 207,7°C.

Проводя те же операции и используя эквивалентные количества соответствующих исходных соединений, получают 1-[4-(1Н-имидазол-1-ил)фенил]-4-(4-метоксифенил)пиперазин, т.пл. 255-256°C; 1-(4-метоксифенил)-4-[4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 230,3°C; 1-(4-метоксифенил)-4-[4-[3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]пиперазин; т.пл. 186,5°C; 1-(4-метоксифенил)-4-[4-[5-метил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]пиперазин, т.пл. 153,3°C; 1-(4-метоксифенил)-4-[4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 191,1°C; 2,4-дигидро-4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]-2,5-диметил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 196,7°C; 1-(4-метоксифенил)-4-[4-(5-пропил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 196,3°C; 1-[4-[5-этил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]-4-(4-метоксифенил)пиперазин, т.пл. 142,3°C и 1-(4-метоксифенил)-4-[4-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 178,5°C.

Пример 17. Смесь 6 вес.ч. 4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазин]фениламина, 3,6 вес.ч. фенилоксикарбонилхлорида, 75 вес.ч. пиридина и 98 вес.ч. хлористого метилена перемешивают при нагревании до полного растворения твердых компонентов, после чего перемешивание продолжают в течение еще 30 мин. Реакционную смесь выливают затем в 500 вес.ч. воды, добавляют 210 вес.ч. 2,2-оксис-бис-пропана и перемешивают в течение некоторого времени. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из n-бутанола. В результате получают 5,2 вес.ч. (61%) фенил[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]карбамата, т.пл. 204,5°C.

Смесь 3,2 вес.ч. фенил[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]карбамата, 50 вес.ч. гидрата гидразина и 100 вес.ч. 1,4-диоксана перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждают и выливают в воду. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из N,N-диметилформамида. В результате получают 1,7 вес.ч. (63%) N-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]гидразинкарбоксамид, т.пл. 300°C.

Смесь 3,4 вес.ч. N-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]гидразинкарбоксамид, 3 вес.ч. ацетата метанимида и 10 вес.ч. диметилсульфоксида перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждают и выливают в смесь 4-

-метил-2-пентанона и 2,2'-окси-бис-пропана. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из N,N-диметилформамида (с добавкой активированного угля). В результате получают 1 вес.ч. (28%) 2,4-дигидро-4-[4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фенил]-3Н-1,2,4-триазол-3-она, т.пл. 300°С.

Пример 18. Смесь 30 вес.ч. 4-[4-(4-метоксифенил)-1-пиперазинил]фениламина и 300 вес.ч. 48%-ного раствора бромистоводородной кислоты перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 10 сут. Реакционную смесь затем упаривают и остаток подщелачивают гидроокисью натрия. Смесь фильтруют и остаток подкисляют уксусной кислотой. Выпадающий в осадок продукт отфильтровывают и перекристаллизовывают из 1,4-диоксана. В результате получают 12 вес.ч. (44%) 4-[4-(4-аминофенил)-1-пиперазинил]фенола.

Проводя те же операции и используя эквивалентные количества соответствующих исходных соединений, получают:

4-[4-[4-(1Н-пирозол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенол;

4-[4-[4-(1Н-имидазол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенол, т.пл. 260°С;

4-[4-[4-(1Н-1,2-триазол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенол, т.пл. 276,6°С;

4-[4-[4-(3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенол, т.пл. 225,5°С;

4-[4-[4-(5-метил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенол, т.пл. 255,8°С;

4-[3-[4-[3-метил-5-(метилтио)-4Н-1,2-триазол-4-ил]фенил]-1-пиперазинил]фенол;

4-[4-[4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенол, т.пл. 281,1°С;

4-[4-[4-[3-(метилтио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]фенил]-1-пиперазинил]фенол;

2,4-дигидро-4-[4-[4-(4-оксифенил)-1-пиперазинил]фенил]-2,5-диметил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 260°С;

2,4-дигидро-4-[4-[4-(4-оксифенил)-1-пиперазинил]фенил]-2-пропил-3Н-1,2,4-триазол-3-он;

4-[4-[4-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенол, т.пл. > 300°С;

4-[4-[4-[5-этил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]-1-пиперазинил]фенол, т.пл. 232,6°С;

2-этил-2,4-дигидро-4-[4-[4-(4-оксифенил)-1-пиперазинил]фенил]-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 287,8°С;

2,4-дигидро-4-[4-[4-(4-оксифенил)-1-пиперазинил]фенил]5-метил-2-про-

пил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 258,2°С;

2,4-дигидро-4-[4-[4-(4-оксифенил)-1-пиперазинил]фенил]-2-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он;

5 2-этил-2,4-дигидро-4-[4-[4-(4-оксифенил)-1-пиперазинил]фенил]-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 217°С;

4-[4-[4-(5-пропил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенол, т.пл. 225,6°С.

Получение целевых продуктов.

Пример 19. К перемешиваемому раствору 3 вес.ч. 4-[4-(4-аминофенил)-1-пиперазинил]фенола в 50 вес.ч. диметилсульфоксида добавляют 0,5 вес.ч. 50%-ной суспензии гидроксида натрия. Смесь перемешивают при 50°С до прекращения вспенивания, после чего добавляют к ней 4,1 вес.ч. цис-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-2-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметил]метансульфоната и продолжают перемешивать при 70°С в течение еще 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждают и выливают в воду. Продукт экстрагируют хлористым метиленом. Экстракт промывают разбавленным раствором гидроокиси натрия, высушивают и упаривают. Остаток подвергают хроматографической очистке на колонке, заполненной силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси хлороформа и метанола в объемном соотношении 98:2. Чистые фракции объединяют и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из изопропанола.

30 В результате получают 1,3 вес.ч. (22%) цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил-фениламина, т.пл. 174,4°С.

Пример 20. К раствору 3,2 вес.ч. 4-[4-[4-(1Н-пирозол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенола в 100 вес.ч. диметилсульфоксида добавляют 0,32 вес.ч. 78%-ной суспензии гидроксида натрия и перемешивают смесь при 50°С до прекращения вспенивания, после чего добавляют к ней 4,1 вес.ч. цис-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-2-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметил]метансульфоната и продолжают перемешивание при 100°С в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждают, выливают в воду и продукт экстрагируют хлористым метиленом. Экстракт промывают разбавленным раствором гидроокиси натрия, высушивают и упаривают. Остаток подвергают хроматографической очистке на колонке, заполненной силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси хлороформа и метанола в объемном соотношении 98:2. Чистые фракции объединяют и упаривают.

65

Остаток подвергают хроматографической очистке на колонке, заполненной силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси толуола и этанола в объемном соотношении 95:5. Чистые фракции объединяют и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из толуола. В результате получают 2,2 вес.ч. (34%) цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил-метил)-1,3-диоксолан-4-ил-метокси]-фенил]-4-[4-(1Н-пирозол-1-ил)фенил]-пиперазина, т.пл. 195,1°C.

Проводя те же операции и используя эквивалентные количества соответствующих исходных соединений, получают:

- цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-2-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]-фенил]-4-[4-(1Н-имидазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 166,7°C;
- цис-1-[4-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]-фенил]-4-[4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 175,3°C;
- цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]-фенил]-4-[4-[3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]пиперазин, т.пл. 178,3°C;
- цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-[3-метил-5-(метилтио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]фенил]пиперазин, т.пл. 127,8°C;
- цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-2-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-[3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]пиперазин, т.пл. 188,9°C;
- цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-[3-(метилтио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил]фенил]пиперазин, т.пл. 176,4°C;
- цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазин]фенил]-2,4-дигидро-2,5-диметил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 149,3°C;
- цис-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2-пропил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 185,7°C;
- цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]-фенил]-4-[4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 154,1°C;
- цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(2-метил-

- 1Н-имидазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 180,1°C;
- цис-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил-метил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 212,8°C;
- цис-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил-метил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 204,7°C;
- цис-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил-метил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-5-метил-2-пропил-3Н-1,2,4-триазол-3-он-моногидрат, т.пл. 153,9°C;
- цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-[5-этил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил]фенил]пиперазин, т.пл. 136,3°C;
- цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(5-пропил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 150,4°C;
- цис-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил-метил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2-этил-2,4-дигидро-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он моногидрат, т.пл. 135,5°C.

Пример 21. К перемешиваемому раствору 8 вес.ч. 4-[4-(4-аминофенил)-1-пиперазинил]фенола в 100 вес.ч. диметилсульфоксида добавляют 1,5 вес.ч. 50%-ной суспензии гидроксида натрия и продолжают перемешивание до прекращения вспенивания, после чего добавляют 12,3 вес.ч. цис-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметил]метансульфоната и перемешивают смесь при 50°C в течение еще 4 ч. Реакционную смесь затем охлаждают и выливают в воду. Продукт трижды экстрагируют хлористым метиленом. Объединенные вытяжки промывают разбавленным раствором гидроксида натрия и обрабатывают активированным углем, который затем отфильтровывают, а фильтрат упаривают. Остаток очищают с помощью хроматографии на колонке, заполненной силикагелем, с использованием в качестве элюента смеси хлороформа и метанола в объемном соотношении 98:2. Чистые фракции объединяют и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из н-бутанола. В результате получают 5,1 вес.ч. цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фениламина; т.пл. 186,8°C.

Пример 22. К перемешиваемому раствору 3 вес.ч. 4-[4-[4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]-1-пиперазинил]фенола в 100 вес.ч. диметилсульфоксида добавляют 0,3 вес.ч. 78%-ной суспензии гидроксида натрия и продолжают перемешивание до прекращения вспенивания. Затем к смеси добавляют 3,7 вес.ч. цис-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметил]-метансульфоната и продолжают перемешивание при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждают и выливают в воду. Продукт экстрагируют трижды хлористым метиленом. Объединенные вытяжки промывают разбавленным раствором гидроксида натрия, высушивают и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из н-бутанола. Продукт отфильтровывают и высушивают. В результате получают 4,3 вес.ч. (75%) цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазина, т.пл. 219,6°C.

Аналогично, используя эквивалентные количества соответствующих исходных соединений, получают:

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 183,3°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(1Н-имидазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 194,3°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 106,5°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 153,9°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(5-метил-3-(метилтио)-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 164,1°C;

цис-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-3-(метилтио)-4Н-1,2,4-триазол, т.пл. 147-152°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(3-метил-6-(метилтио)-4Н-1,2,4-триазол-4-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 118,3°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2,5-диметил-3Н-1,2,4-триазол-3-он-моногидрат, т.пл. 161,9°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2-пропил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 167,3°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 175,6°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-2-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 193,8°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2-этил-2,4-дигидро-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 178,3°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2,4-дигидро-5-метил-2-пропил-3Н-1,2,4-триазол-3-он-моногидрат, т.пл. 165,5°C;

цис-4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фенил]-2-этил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 186°C;

цис-1-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-4-[4-(5-пропил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенил]пиперазин, т.пл. 140,9°C.

Пример 23. Проводя процесс так же, как и в примере 19, получают следующие соединения:

транс-3-[4-[4-[2-(5-бром-2-тиенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фениламин;

4-[4-[4-[2-(2-хлор-6-метилфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фениламин;

4-[4-[4-[2-(1Н-имидазол-1-илметил)-2-(4-метоксифенил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фениламин;

3-[4-[4-[2-(5-хлор-2-тиенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил]-1-пиперазинил]фениламин.

Пример 24. Проводя процесс так же, как и в примере 20, получают следующие соединения:

65

цис-1- [4- [2- (3-этоксифенил)-2-  
-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксо-  
лан-4-илметокси] фенил]-4- [4- [3-метил-  
1Н-пиррол-1-илфенил] пиперазин;

1- [3- [2- (1Н-имидазол-1-илметил)-2-  
-(2-тиенил)-1,3-диоксолан-4-илметокси] фенил]-4- [3- (4-фенил-1Н-пиррол-  
1-ил) фенил] пиперазин;

транс-1- [4- [2- (4-бромфенил)-2-  
-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-  
диоксолан-4-илметокси] фенил]-4- [4- (1Н-пиррол-1-ил) фенил] пиперазин;

цис-1- [3- [2- (4-бром-2-тиенил)-2-  
-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-диоксо-  
лан-4-илметокси фенил]-4- [4- (2,5-ди-  
этил-1Н-пиррол-1-ил) пиперазин;

4- [3- (4-метил-1Н-пиразол-1-ил) фе-  
нил-1- [4- [2- (2-тиенил)-2- (1Н-1,2,4-  
триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-  
илметокси] фенил] пиперазин;

транс-1- [4- [2- (5-бром-2-тиенил)-  
2- (1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диок-  
солан-4-илметокси] фенил]-4- [4- (2-этил-  
тио-4-фенил-1Н-имидазол-1-ил) фенил]  
пиперазин;

цис-4- [4- (5-этил-2-меркапто-1Н-  
имидазол-1-ил) фенил]-1- [3- (2-фенил-  
2- (1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-  
диоксолан-4-илметокси] фенил] пипера-  
зин;

1- [4- [2- (4-бром-2-этоксифенил)-2-  
-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксо-  
лан-4-илметокси] фенил]-4- [3- (5-фенил-  
1Н-1,2,4-триазол-1-ил) фенил] пипе-  
разин;

транс-1- [3- [2- (5-хлор-2-тиенил)-  
2- (1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-  
диоксолан-4-илметокси] фенил]-4- [2-  
-(3-метилтио-5-пентил-4Н-1,2,4-три-  
азол-4-ил) фенил] пиперазин;

4- [4- [4- [4- [2- (2,6-диэтоксифенил)  
2- (1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диок-  
солан-4-илметокси] фенил]-1-пипера-  
зинил] фенил]-2,4-дигидро-2-фенил-  
метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он;

цис-4- [4- [4- [2- (2-тиенил)-2-  
-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-  
диоксолан-4-илметокси] фенил]-1-пи-  
перазинил] фенил]-2,4-дигидро-2-ме-  
тил-5-фенилметил-3Н-1,2,4-триазол-  
3-он.

Пример 25. Следующие соеди-  
нения получают аналогично примерам  
20 и 23:

цис-1- [4- [2- (2,4-дихлорфенил)-2-  
-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксо-  
лан-4-илметокси] фенил]-4- [4- (1Н-тетра-  
зол-1-ил) фенил] пиперазин, т.пл.  
201,3°C;

цис-1- [4- [2- (2,4-дихлорфенил)-2-  
-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-  
диоксолан-4-илметокси] фенил]-4- [4-  
-(1Н-тетразол-1-ил) фенил] пиперазин,  
т.пл. 192,5°C;

цис-1- [4- [2- (2,4-дихлорфенил)-2-  
-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-  
диоксолан-4-илметокси] фенил]-4- [4-

-(1Н-тетразол-1-ил) фенил] пиперазин,  
т.пл. 192,5°C;

цис-1- [4- [2- (2,4-дихлорфенил)-2-  
-(1Н-1-имидазол-1-илметил)-1,3-ди-  
оксолан-4-илметокси] фенил]-4- [4- (1Н-  
пиррол-1-ил) фенил] пиперазин, т.пл.  
188,9°C;

цис-2-бутил-4- [4- [4- [4- [(2,4-ди-  
хлорфенил)-2- (1Н-имидазол-1-илме-  
тил)-1,3-диоксолан-4-илметокси] фе-  
нил]-1-пиперазинил] фенил]-2,4-ди-  
гидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл.  
199,2°C;

цис-4- [4- [4- [4- [2- (2,4-дихлор-  
фенил)-2- (1Н-имидазол-1-илметил)-  
1,3-диоксолан-4-илметокси] фенил]-  
1-пиперазинил] фенил]-5-этил-2,4-  
дигидро-2-пропил-3Н-1,2,4-триазол-  
3-он, т.пл. 170,4°C;

цис-4- [4- [4- [4- [2- (2,4-дихлор-  
фенил)-2- (1Н-имидазол-1-илметил)-  
1,3-диоксолан-4-илметокси] фенил]-  
1-пиперазинил] фенил]-2,4-дигидро-  
2- (1-метилэтил)-3Н-1,2,4-триазол-  
3-он, т.пл. 222,1°C;

цис-1- [4- [2- (2,4-дихлорфенил)-2-  
-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-  
диоксолан-4-илметокси] фенил]-4-  
-[4- (1Н-пиррол-1-ил) фенил] пипера-  
зин, т.пл. 184,9°C;

цис-1- [4- [2- (2,4-дихлорфенил)-2-  
-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-  
диоксолан-4-илметокси] фенил]-4-4-  
2- (метилтио)-2- (1Н-имидазол-1-ил)  
фенил] пиперазин, т.пл. 132,1°C;

цис-1- [4- [2- (2,4-дихлорфенил)-2-  
-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диок-  
солан-4-илметокси] фенил]-4- [4-2-  
-(метилтио)-1Н-имидазол-1-ил] фенил]  
пиперазин, т.пл. 140,6°C;

цис-4- [4- [4- [4- [2- (2,4-дихлор-  
фенил)-2- (1Н-1,2,4-триазол-1-ил-  
метил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]  
фенил]-4-пиперазинил] фенил]-2,4-  
дигидро-2- (метилпропил)-3Н-1,2,4-  
триазол-3-он, т.пл. 155,8°C;

цис-4- [4- [4- [4- [2- (2,4-дихлор-  
фенил)-2- (1Н-1,2,4-триазол-1-илме-  
тил)-1,3-диоксолан-4-илметокси] фе-  
нил]-1-пиперазинил] фенил]-2,4-ди-  
гидро-2- (2-метилпропил)-3Н-1,2,4-  
триазол-3-он, т.пл. 200,4°C;

цис-4- [4- [4- [4- [2- (2,4-дихлор-  
фенил)-2- (1Н-1,2,4-триазол-1-ил-  
метил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]  
фенил]-1-пиперазинил] фенил]-2,4-  
дигидро-5-метил-2- (2-метилпропил)-  
3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл.  
140°C;

цис-2-бутил-4- [4- [4- [4- [2- (2,4-  
дихлорфенил)-2- (1Н-имидазол-1-ил-  
метил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]  
фенил]-1-пиперазинил] фенил]-2,4-  
дигидро-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-  
3-он, т.пл. 160°C;

цис-4- [4- [4- [4- [2- (2,4-дихлор-  
фенил)-2- (1Н-1,2,4-триазол-1-илме-  
тил)-1,3-диоксолан-4-илметокси] фе-

65

нил}-1-пиперазинил]фенил}-2,4-дигидро-1,5-метил-2-(1-метилэтил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он моногидрат, т. пл. 158,6°С;

цис-4-{4-[4-{4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-1-пиперазинил]фенил}-2,4-дигидро-5-метил-2-(1-метилэтил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он моногидрат, т. пл. 146,1°С;

цис-4-{4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-1-пиперазинил]фенил}-2,4-дигидро-2-(2-метилпропил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 150,3°С;

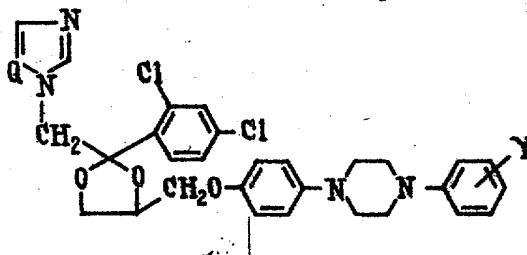
цис-4-{4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-1-пиперазинил]фенил}-2,4-дигидро-2-(2-метилпропил)-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 195°С;

цис-2-бутил-4-{4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-1-пиперазинил]фенил}-2,4-дигидро-5-метил-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 113,2°С

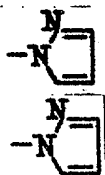
цис-2-бутил-4-{4-[4-[4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-илметокси]фенил}-1-пиперазинил]фенил}-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-он, т.пл. 180,5°С.

Следующие примеры иллюстрируют противобактериальную и противогрибковую активность соединений; получаемых по предлагаемому способу.

Активность соединений формулы I по отношению к влагалищным Candidosis 40 у крыс.



Y	Q	Минимальная оральная эффективная доза	
		На влагалищные кандидозы у крыс, мг/кг	На зубные кандидозы у индюшек, мг/кг



CH 2,5 -


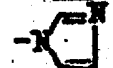
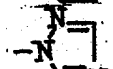
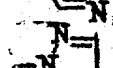
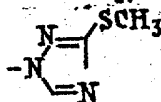
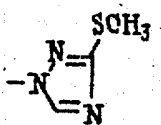
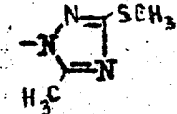
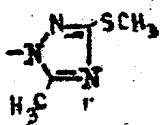
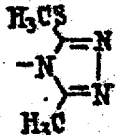
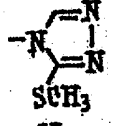
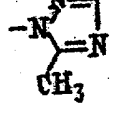
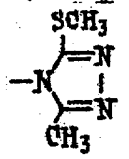
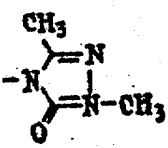
N 2,5 -

Опыты проводят на самках крыс Wistar весом  $\approx 100$  г. Животным удаляют яичник и матку и через три недели после операции вводят подкожно масляный раствор экстрадиола ундецилата раз в неделю порциями по 100 мкг в течение 3 недель. Вызванную таким образом псевдотечку контролируют с помощью исследований влагалищных мазков. В кормушку животных постоянно помещают воду и пищу в достаточных количествах. Крыс заражают путем введения во влагалище  $8 \cdot 10^5$  клеток *Candida albicans*, выращенных в бульоне Сабуро в течение 48 ч при 37°С и разбавленных физиологическим раствором. Заражение проводят через 25-32 дня после хирургического вмешательства в зависимости от начала появления признаков псевдотечки.

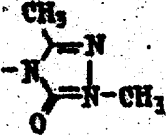

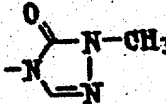
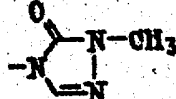
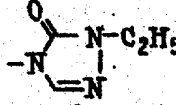
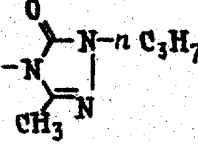
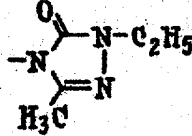
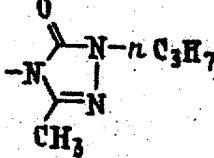
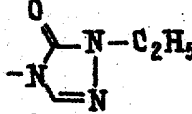
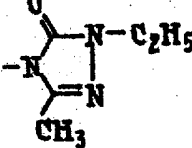
Испытуемые вещества вводят орально раз в день в течение двух дней, начиная со дня заражения. В каждом из опытов контрольным животным дают безвредные успокаивающие средства. Результаты опытов оценивают, изучая влагалищные мазки, которые берут с помощью стерильных тампонов через несколько дней после заражения. Тампоны помещают в чашки Петри с бульоном Сабуро и выдерживают их при 37°С в течение 48 ч. Отсутствие роста *Candida albicans*, т.е. отрицательная реакция в конце опыта, объясняется действием испытуемого вещества. Так в случае контрольных животных, получавших только успокаивающее средство, всегда имелся рост указанной микрофлоры.

В таблице указаны минимальные оральные дозы испытуемых лекарств, которые давали эффект на 14-й день после заражения.

Продолжение таблицы

Y	q	Минимальная оральная эффективная доза	
		На влагалищные кандидозы у крыс, мг/кг	На зубные кандидозы у индкшек, мг/кг
	CH	1,25	-
	N	1,25	16
	CH	0,63	16
	N	0,63	-
	CH	2,5	-
	N	1,25	31
	CH	2,5	-
	N	0,63	-
	N	2,5	-
	N	2,5	-
	N	0,63	-
	CH	-	31
	CH	0,63	16

## Продолжение таблицы

Y	Q	Минимальная оральная эффективная доза	
		На влагалищные кандидозы у крыс, мг/кг	На зубные кандидозы у индшек, мг/кг
	N	≤ 0,63	16
	N	< 2,5	-
	N	≥ 0,63	-
	CH	1,0	16
	CH	1,25	31
	CH	0,63	-
	N	< 0,63	-
	N	0,5	-
	N	≥ 0,16	-
	CH	1,25	-

Активность соединений формулы I по отношению к зобным Candidosis у индюшек.

Индюшек в возрасте 14 дней заражают через зоб  $4 \cdot 10^5$  клетками *Candida albicans*, выращенными на бульоне Сабуро в течение 48 ч при 37°C и разбавленными физиологическим раствором. Объем заражающего материала 1 мл. Испытуемые вещества смешивают с 500 мг лактона, и полученную смесь размешивают затем с 1000 г пищи, не содержащей добавок.

Индюшкам дают пищу, содержащую испытуемое вещество, в течение 13 дней, начиная со дня заражения. В конце опыта всех птиц умерщвляют. При вскрытии зобы удаляют, очищают от содержимого и измельчают в 15 мл стерильного физиологического раствора. Колонии выращивают на агаре Сабуро. Приведенные в таблице результаты выражены в ЕД<sub>50</sub> - доза лекарства, при которой зобы 50% птиц совершенно не содержат *Candida albicans*.

Составитель А. Орлов

Редактор Н. Егорова · Техред В. Далекорей · Корректор С. Шекмар

Заказ 11508/59 Тираж 410 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4