



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2754/83
(22) Indleveringsdag: 15 jun 1983
(41) Alm. tilgængelig: 19 dec 1983
(44) Fremlagt: 19 okt 1992
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 18 jun 1982 GB 8217721

(51) Int.Cl.5
C 07 D 249/08
C 07 D 401/12
C 07 D 403/12
/(C 07 D 401/12,
C 07 D 213:00,
C 07 D 249:00)
(C 07 D 403/12,
C 07 D 239:00,
C 07 D 241:00,
C 07 D 249:00)

(71) Ansøger: *PFIZER CORPORATION; Calle 15 1/2 Avenida Santa Isabel; Colon, PA

(72) Opfinder: Kenneth *Richardson; GB, Peter John *Whittle; GB

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

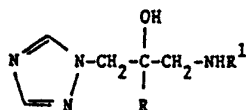
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,2,4-triazolderivater eller farmaceutisk acceptable salte deraf samt 2-aryl-2-hydroxy-3-(1,2,4-triazol-1-yl)propanaminer til anvendelse som udgangsmateriale ved fremgangsmåden

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

2754-83

1,2,4-Triazolderivater eller deres farmaceutisk acceptable salte heraf med formlen I



I

og O-estere og O-ethere heraf, hvor R er eventuelt halogen, CF₃, alkyl og alkoxy substitueret naphthyl, biphenyl eller phenyl, R¹ er -CNR²R³ eller -CR³

X
O

hvor X er O eller S;

R² er H eller alkyl;

R³ er H, alkyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl eller hetero-aryl, eller

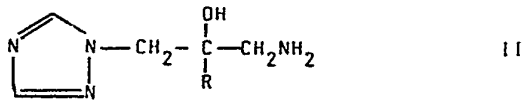
fortsættes

R^2 og R^3 danner sammen med det nabostillede N-atom en 1-pyrrolidinyl- eller piperidinogruppe, fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

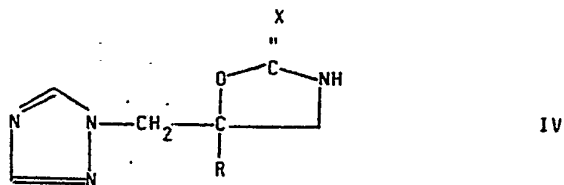
Forbindelserne er lægemidler med fungicid virkning.

Ovennævnte 1,2,4-triazolderivater er anvendelige som velerindere og landbrugsmæssige fungicider.

Forbindelse med formel II



og forbindelse med formel IV



hvor R og X er som ovenfor defineret, er mellemprodukter herfor.

Denne opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 1,2,4-triazolderivater med den i krav 1's indledning angivne almene formel I eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, der har
 5 antifungal virkning, og som kan anvendes til behandling af svampeinfektioner hos dyr, herunder mennesker. Opfindelsen angår også hidtil ukendte 2-aryl-2-hydroxy-3-(1,2,4-triazol-1-yl)propanaminer til anvendelse som udgangsmaterialer ved fremgangsmåden.

10

Når der fremstilles estere af forbindelserne med formlen I, er den foretrukne ester acetylesteren.

15

R er fortrinsvis phenyl substitueret med 1 eller 2 substituenten valgt blandt halogen, CF_3 , $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkyl og $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alkoxy, mest foretrukket 1 eller 2 substituenten valgt blandt halogen og CF_3 .

20

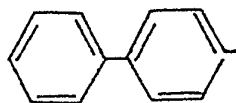
R er især 2,4-difluorphenyl eller 2,4-dichlorphenyl.

"Halogen" betyder F, Cl, Br eller I.

Hvor de forekommer, kan alkyl- og alkoxygrupperne være ligekædede eller forgrenede.

25

Den foretrukne biphenylylgruppe er

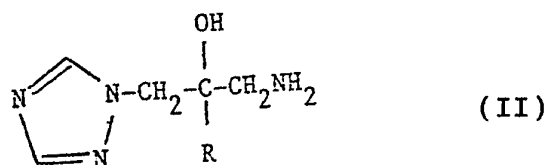


Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er som defineret i krav 1's kendetegnende del.

30

De hidtil ukendte mellemprodukter til anvendelse som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen har den almene formel

35



hvor R er som defineret i krav 6.

Forbindelserne med formlen I og deres salte, O-estere og O-ethere er særdeles aktive antifungale midler, der kan anvendes til at bekæmpe svampeinfektioner hos dyr, herunder mennesker. F.eks. kan de anvendes ved behandlingen af topiske svampeinfektioner hos mennesket forårsaget af blandt andet organismer af arterne *Candida*, *Trichopton*, *Microsporum* eller *Epidermophyton*, eller slimhindeinfektioner forårsaget af *Candida albicans* (f.eks. trøske og vaginal candidiasis). De kan også anvendes ved behandlingen af systemiske svampeinfektioner forårsaget af f.eks. *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*. *Histoplasma* eller *Blastomyces*.

In vitro bedømmelsen af forbindelsernes antifungale aktivitet kan udføres ved at bestemme den minimale inhiberende koncentration (m.i.c.), der er den koncentration af forsøgsforbindelsen i et egnet substrat, ved hvilken væksten af den bestemte mikroorganisme ikke kan foregå. I praksis tilsås en række agarplader, der hver har forsøgsforbindelsen inkorporeret i en bestemt koncentration, med en standardkultur af f.eks. *Candida albicans*, og herefter inkuberes hver plade i 48 timer ved 37 °C. Pladerne undersøges herefter for forekomst eller fravær af vækst af svampen, og den pågældende m.i.c.-værdi noteres. Andre mikroorganismer, der kan anvendes ved disse forsøg omfatter *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton* ssp, *Microsporum* ssp, *Epidermophyton floccosum*, *Coccidioides immitis*, og *Torulopsis glabrata*.

In vivo bedømmelsen af forbindelserne kan udføres ved en række dosisniveauer ved intraperitoneal eller intravenøs injektion eller ved peroral indgivning til mus, der er podet med en stamme af *Candida albicans*. Ubehandlede mus dør i løbet af 48 timer, og det dosisniveau, ved hvilken

forbindelsen giver 50% beskyttelse over for infektionens dødelige virkning noteres.

5 Til human brug kan de antifungale forbindelser med form-
len I (eller salte, estere eller ethere heraf) indgives
alene, men de vil sædvanligvis blive indgivet sammen med
et farmaceutisk bærestof, der er udvalgt med hensyn til
den påtænkte indgivningsvej og farmaceutisk standardprak-
10 sis. F.eks. kan de indgives peroralt i form af tabletter,
der indeholder hjælpestoffer som f.eks. stivelse eller
lactose eller som kapsler eller piller enten alene eller
sammen med hjælpestoffer eller i form af eliksirer eller
suspensioner indeholdende smagskorrigerende eller farven-
15 de midler. De kan injiceres parenteralt f.eks. intrave-
nøst, intramuskulært eller subkutant. Til parenteral ind-
givning anvendes de bedst i form af en steril vandig
opløsning, der kan indeholde andre forbindelser f.eks.
tilstrækkeligt salte eller glucose til at gøre opløsning-
20 gen isotonisk.

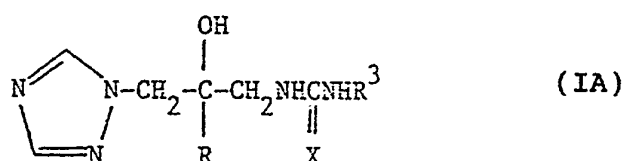
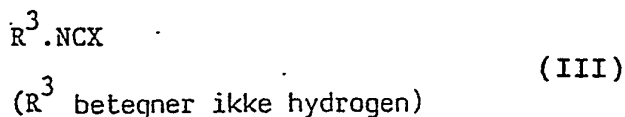
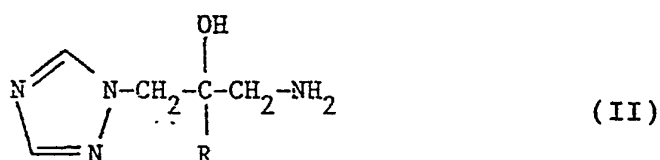
20 Til peroral eller parenteral indgivning til mennesker
forventes det, at den daglige dosis af de antifungale
forbindelser med formlen I vil være fra 0,1 til 5 mg/kg
(i opdelte doser). Tabletter eller kapsler med forbindel-
25 serne skal således indeholde fra 5 mg til 0,5 g aktiv
forbindelse til indgivning enkeltvis eller to eller flere
ad gangen afhængigt af, hvad der er passende. Under alle
omstændigheder vil den behandlende læge bestemme den
faktiske dosis, der er mest passende for den enkelte
30 patient, og denne vil variere med den pågældende patients
alder, vægt og respons. Ovennævnte doser er eksempler på
gennemsnitstilfælde. Der kan naturligvis være enkelte
tilfælde, hvor højere eller lavere doser er en fordel.

35 Alternativt kan de antifungale forbindelser med formlen I
indgives i form af suppositorier eller pessarer eller de
kan anvendes topisk i form af en lotion, opløsning, salte

eller pudder. F.eks. kan de inkorporeres i en salve bestående af en vandig emulsion af polyethylenglycoler eller flydende paraffin, eller de kan inkorporeres i en koncentration på mellem 1 og 10% i en salve, der består af et hvidt voks eller en hvid blød paraffinbase sammen med nødvendige stabilisatorer og konserveringsmidler.

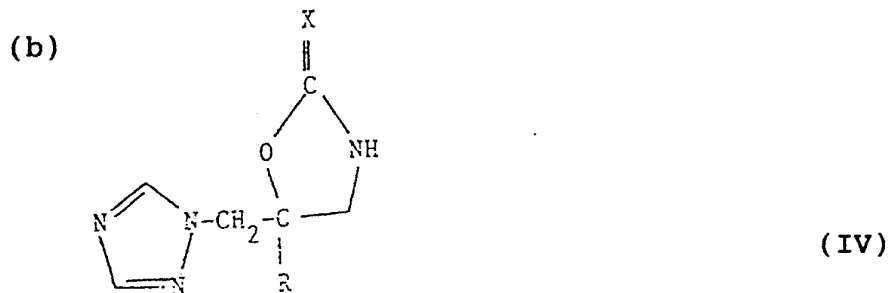
Urinstofferne og thiourinstofferne med formlen I kan fremstilles ved følgende almene metoder:

(a)

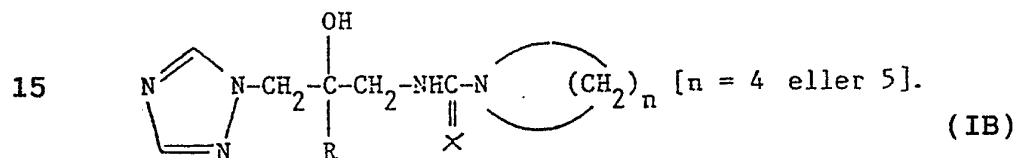


Omsætningen udføres typisk i passende organisk opløsningsmiddel f.eks. dichlormethan ved en temperatur på fra 0 til 30 °C indtil ca. 24 timer. Sædvanligvis anvendes et ringe overskud af III. Opløsningen kan herefter inddampes, og remanensen renses ved almindelige metoder, f.eks.

ved omkrystallisation eller chromatografi.



pyrrolidin eller piperidin

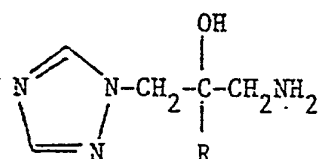


(X = O eller S)

Omsætningen udføres typisk ved at opvarme 1,3-oxazolidin-2-on- eller 1,3-oxazolidin-2-thionderivatet I med et overskud af den passende amin enten uden et opløsningsmiddel eller i et passende organisk opløsningsmiddel, f.eks. dioxan, i indtil ca. 24 timer. Temperaturer indtil tilbagesvalingstemperaturen kan anvendes. Herefter afdampes opløsningsmidlet, og reanensen renses ved standardmetoder.

(c)

5



(II)

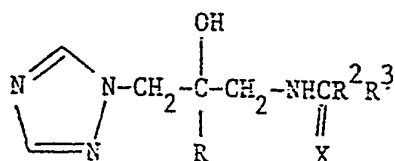
10



(R² og R³ betegner ikke
hydrogen ved denne
fremgangsmåde)

(V)

15



(IC)

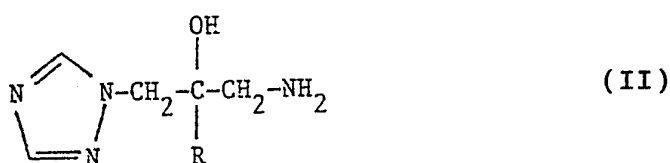
20

Ved en typisk metode opløses aminen II i et passende
 organisk opløsningsmiddel, f.eks. pyridin, under omrøring
 og afkøling. Herefter tilsættes carbamoyl- eller thiocar-
 bamoylchloridet V, sædvanligvis i et ringe overskud, og
 blandingen omrøres i indtil 18 timer. Dernæst tilsættes
 vand, og blandingen ekstraheres med et passende organisk
 opløsningsmiddel f.eks. dichlormethan. Forbindelsen kan
 udvindes fra den organiske fase ved standardmetoder.

35

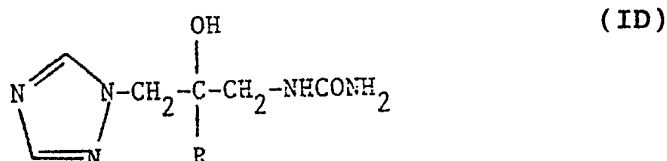
(d)

5



10

urinstof



15

Omsætningen udføres sædvanligvis under tilbagesvaling under vandige sure betingelser i indtil 12 timer, hvorefter forbindelsen atter udvindes ved standardmetoder.

20

Acylaminderivaterne med formlen I kan fremstilles på følgende måde:

(e)

25



30

$\text{R}^3\text{COOH}/1,1'\text{-carbonyldiimidazol},$
 R^3COCl eller $(\text{R}^3\text{CO})_2\text{O}$ [R^3 betegner ikke hydrogen].

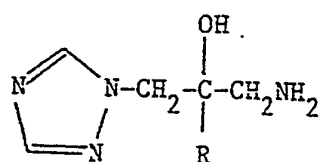
35



Dersom den fri syre anvendes, udføres omsætningen typisk ved at opvarme syren (sædvanligvis i et ringe overskud), aminen II og 1,1'-carbonyldiimidazol til tilbagesvalings-temperatur i et passende organisk opløsningsmiddel, f.eks. tørt tetrahydrofuran (THF), i indtil 6 timer. Der-
 næst afdampes opløsningsmidlet, og forbindelsen kan ud-
 vindes af remanensen og renses ved almindelige metoder.

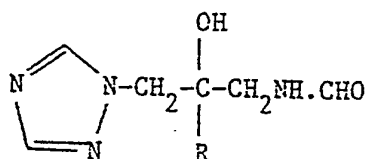
Hvis der anvendes et syrechlorid eller anhydrid, er op-
 varmningen sædvanligvis ikke nødvendig. Typisk omrøres syrechloridet eller anhydridet og aminen II i et passende organisk opløsningsmiddel, f.eks. tørt pyridin, i nogle få timer, typisk 1-2 timer ved 0-5 °C. Dernæst tilsættes vand, og blandingen ekstraheres med et passende organisk opløsningsmiddel, f.eks. dichlormethan. Forbindelsen kan derpå udvindes fra den organiske fase og renses ved al-
 mindelige metoder.

(2)



(II)

formylerende middel
 (f.eks. et C₁-C₄ alkyl-
 formiat)



(IF)

Det foretrukne formylerende middel er ethylformiat.

Typisk opvarmes aminen II og ethylformiatet (sædvanligvis i overskud) sammen under tilbagesvaling i nogle få timer.
5 Herefter kan forbindelsen udvindes og renses ved almindelige metoder.

Andre almindelige formylerende midler, som f.eks. myresyre/eddikesyreanhydrid og dimethylformamid/natriummethoxid, kan også anvendes.
10

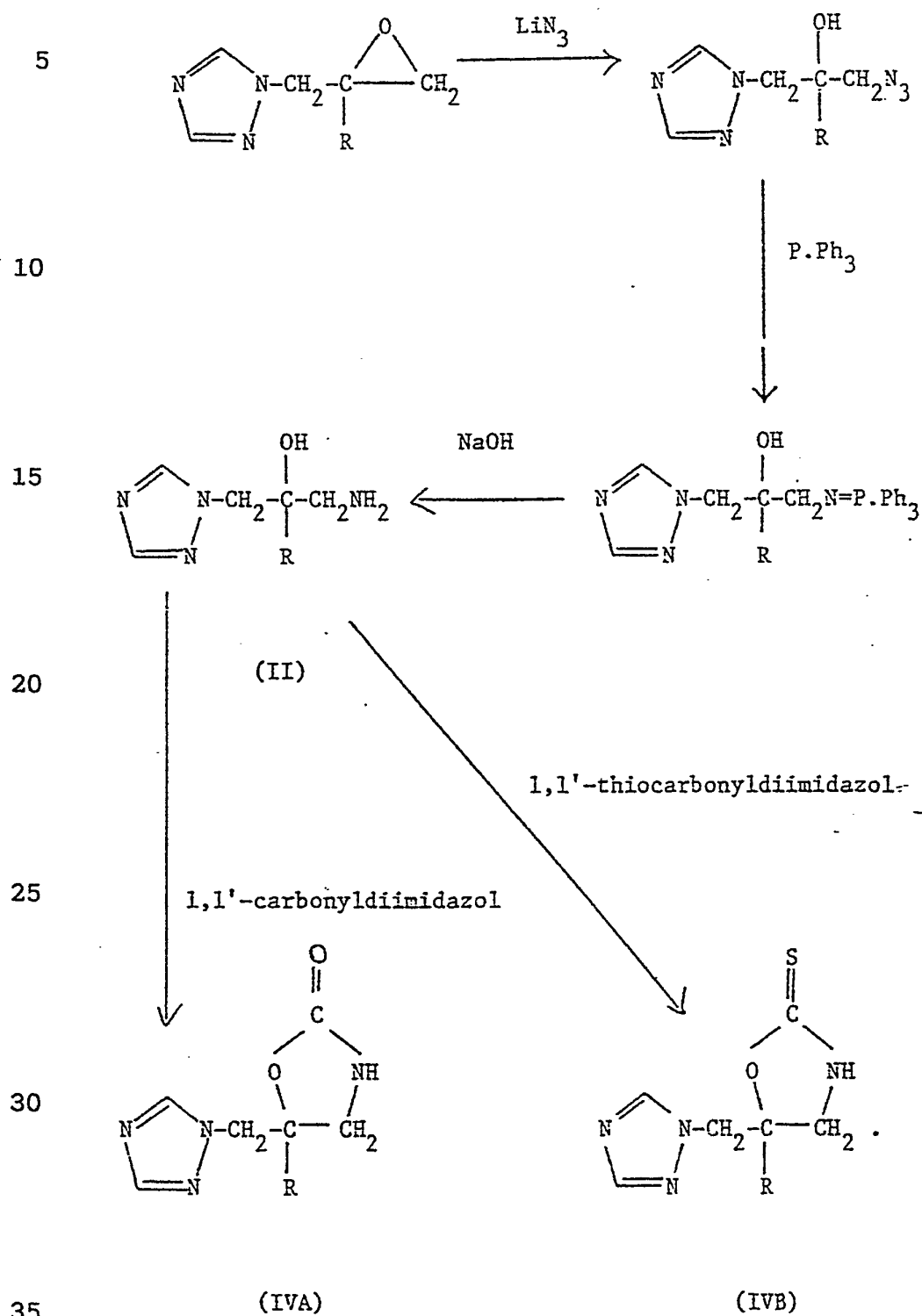
O-etherne kan fremstilles ved almindelige metoder, f.eks. ved at behandle et alkalimetalsalt af alkoholerne med formlen I, f.eks. et lithium- eller natriumsalt, med det
15 passende halogenid, f.eks. et alkyl-, alkenyl-, alkynyl- eller arylhalogenid. O-esterne kan også fremstilles på sædvanlig måde, f.eks. ved at behandle et alkalimetalsalt af forbindelsen I med et passende syrechlorid eller anhydrid.

20 De omhandlede forbindelser indeholder optisk aktive centre, og opfindelsen omfatter både de adskilte og de ikke adskilte former. Adskillelsen kan foretages ved almindeligt anvendte metoder.

25 Farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelserne med formlen I er sædvanligvis de, der stammer fra stærke syrer, som danner ikke toksiske syreadditionssalte, f.eks. saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, oxalsyre
30 og methansulfonsyre. Saltene kan fås på sædvanlig måde ved omsætning af den fri base med den pågældende syre i et passende organisk opløsningsmiddel. Opfindelsen omfatter også alkalimetal- og ammoniumsaltene, der for deres vedkommende fremstilles på sædvanlig måde.

35 Udgangsmaterialerne for de tidligere reaktionsskemaer er enten kendte forbindelser eller kan fremstilles på sæd-

vanlig måde. Typiske reaktioner, der er illustreret detaljeret i de følgende præparationer, er følgende:



De følgende eksempler illustrerer opfindelsen. Alle temperaturer er i °C.

5

10

15

20

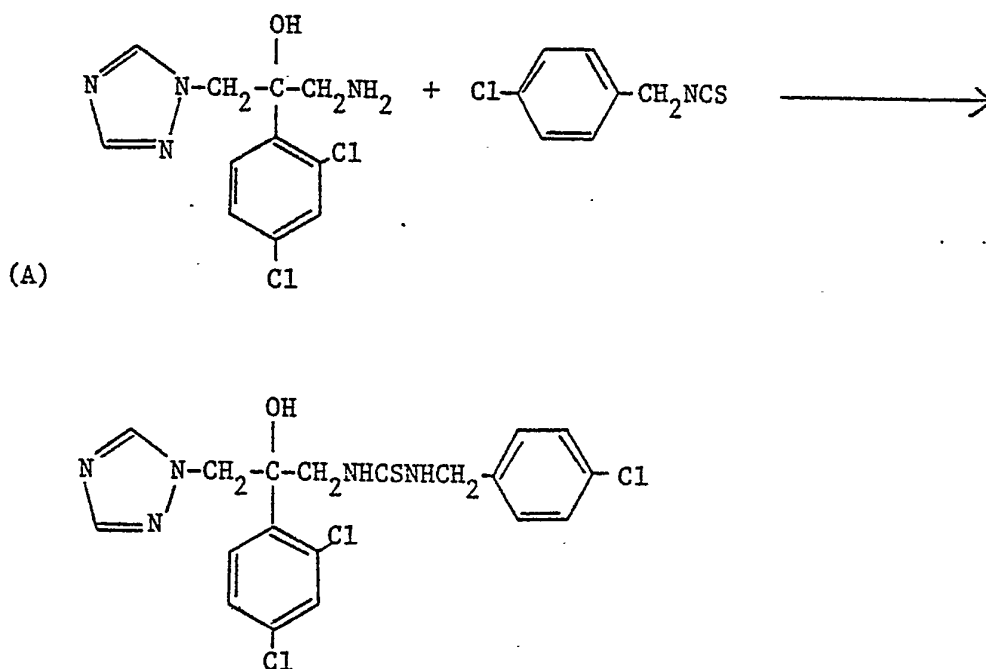
25

30

35

EKSEMPEL 1

Fremstilling af N-(4-chlorbenzyl)-N'-[2-(2,4-dichlor-phenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop-1-yl]-thiourinstof



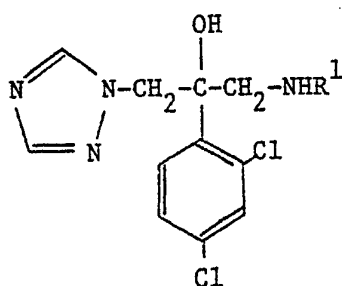
- 5 Aminen (A) (0,4 g, 1,39 mmol) og 4-chlorbenzyliso--
thiocyanat (0,28 g, 1,53 mmol) omrørtes i dichlor-
methan (20 ml), og blandingen afkøledes i et isbad.
Efter 1 times forløb fjernedes isbadet, og om-
røringen fortsattes yderligere 18 timer. Afdamp-
ning af opløsningsmidlet og omkrystallisation med
10 ethanol gav titelforbindelsen, 0,55 g (84%) med et
smeltepunkt 209-210 °C.

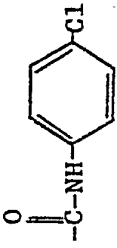
Analyse %:-

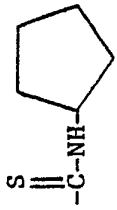
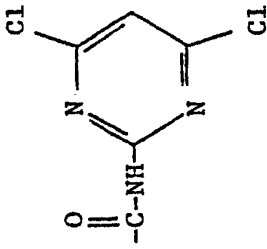
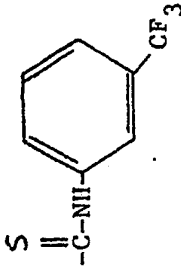
- Fundet: C 48,48, H 4,01 N 15,09,
15 Beregnet for C₁₉H₁₈Cl₃N₅OS: C 48,48, H 3,85, N 14,88.

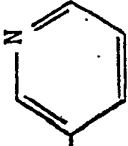
EKSEMPLERNE 2-8

Følgende forbindelser fremstilledes som beskrevet i eksempel 1, idet der anvendtes samme udgangsamin og det passende isocyanat eller isothiocyant:



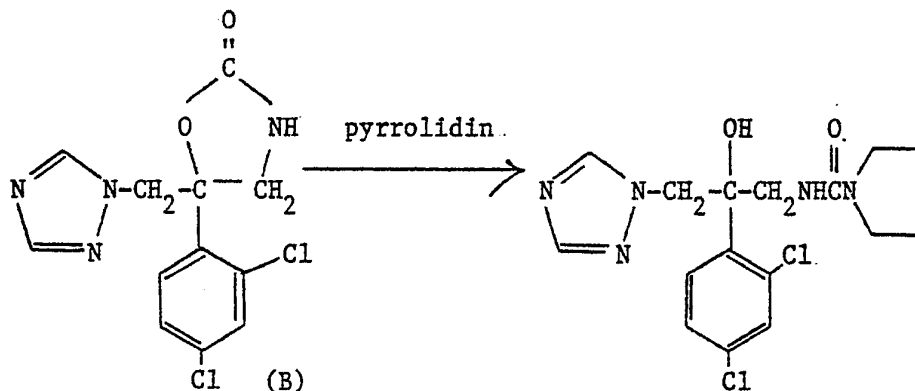
Eks. nr.	R ¹	Udbytte (%)	Smp.: (°C)	Analyse % (Beregnet i parentes) C H N
2	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NHCH}_3 \end{array}$	66	207-208	43,41 4,26 19,96 (43,35 4,20 19,44)
3	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NHCH}_3 \end{array}$	65	166-168	45,19 4,38 20,5 (45,36 4,39 20,35)
4		55	205-207	49,15 3,76 16,22 (49,06 3,66 15,89)

Eks. nr.	R ¹	Udbytte (%)	Smp. (°C)	Analyse % (Beregnet i parentes) C H N
5		59	196-198	49,13 4,97 16,96 (49,28 5,10 16,90)
6		48	210-212	40,38 2,87 20,78 (40,28 2,75 20,55)
7		64	195-197	46,62 3,32 14,63 (46,55 3,29 14,28)

Eks. nr.	R ¹	Udbytte (%)	Smp. (°C)	Analyse % (Beregnet i parentes) C H N
8	S "- -C-NH-  The structure shows a pyridine ring with a nitrogen atom at the top position. A horizontal line connects the 4-position of the pyridine ring to a vertical line, which is part of a substituent group.	60	188-190	48,24 3,77 19,99 (48,24 3,81 19,86)

EKSEMPEL 9

Fremstilling af N-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop-1-yl]-N',N'-tetramethylenurinstof



- 5 1,3-Oxazolidin-2-on (B) (0,35 g, 1,12 mmol) og pyrrolidin (0,59 g, 7 mmol) opvarmedes med tilbagesvaling i dioxan (15 ml) i 18 timer. Herefter af-dampedes opløsningsmidlet, og remanensen chromatograferedes på 230-400 mesh siliciumoxid, der elueredes med en blanding af dichlormethan:methanol:
- 10 0,88 ammoniak (98:2:1), hvorved der efter omkrystallisation med ethylacetat opnåedes titelforbindelsen, 0,18 g (42%) med et smeltepunkt 174-176 °C.

Analyse %:-

- 15 Fundet C 49,71, H 4,94, N 18,33,
Beregnet for $C_{16}H_{19}Cl_2N_5O_2$: C 50,01, H 4,98, N 18,23.

EKSEMPEL 10

- 20 N-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop-1-yl]-N',N'-tetramethylen-thiourinstof fremstilledes som angivet ovenfor, idet man gik ud fra den tilsvarende oxazolidin-2-thion og pyrrolidin. Forbindelsen havde smeltepunktet 209-210 °C.

(33% udbytte).

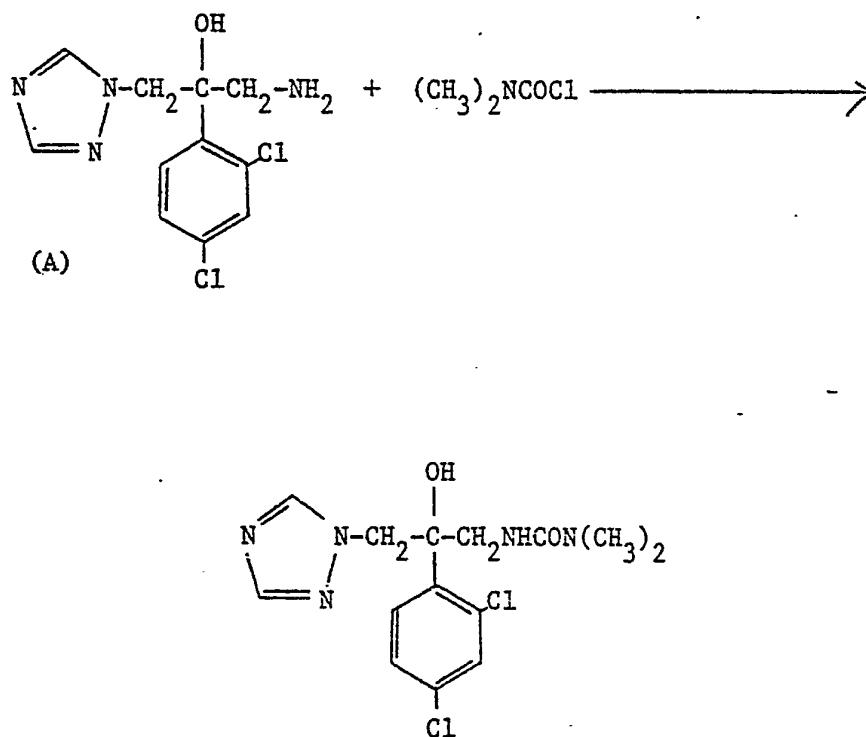
Analyse %:-

Fundet: C 48,09, H 4,75, N 17,87
 Beregnet for $C_{16}H_{19}Cl_2N_5O_5$: C 48,01, H 4,78, N 17,50.

5

EKSEMPEL 11

Fremstilling af N-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop-1-yl]-N',N'-dimethylurinstof



10

Aminen (A) (0,4 g, 1,39 mmol) opløstes i pyridin (10 ml), og opløsningen omrørtes og afkøledes i is. Dimethylcarbamoylchlorid (0,18 g, 1,67 mmol) tilsættes herefter, og omrøringen fortsattes 2 timer. Dernæst tilsættes vand (20 ml), og blandingen ekstraheredes tre gange med dichlormethan (90 ml ialt).

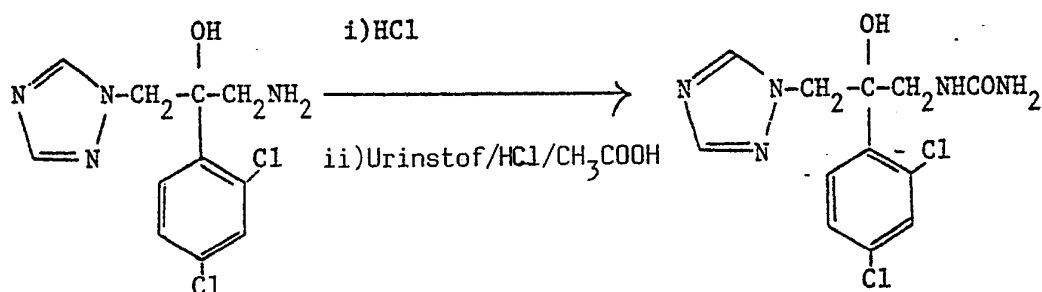
De forenede ekstrakter tørredes (MgSO_4), og der inddampedes, og remanensen chromatograferedes på siliciumoxid (230-400 mesh), der elueredes med en blanding af dichlormethan:methanol:0,88 ammoniak (93:7:1), hvorved der efter en omkrystallisation med ethanol opnåedes titelforbindelsen 0,29 g (58%) med smeltepunkt 189-190 °C.

Analyse %:-

Fundet: C 47,07, H 4,83, N 19,87,
 10 Beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$: C 46,94, H 4,78, N 19,55.

EKSEMPEL 12

Fremstilling af N-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop-1-yl]urinstof



(A)

Aminen (A) (0,4 g, 1,39 mmol) opløstes i ether, og en opløsning af hydrogenchlorid i ether tilsattes. Dernæst afdampedes opløsningsmidlet, og remanensen sættes til en blanding af urinstof (0,32 g, 5,3 mmol), vand (20 ml) og 24 ml af en blanding af vand:koncetreret saltsyre:eddikesyre (50:1:1). Opløsningen opvarmedes ved tilbagesvaling i 11 timer, hvorefter den henstod for at afkøle, og dernæst indstilledes til basisk reaktion ved tilsætning af en fast na-

triumcarbonat. Ekstraktion med ethylacetat efterfulgt af tørring (MgSO_4) og inddampning af de forenede ekstrakter gav et hvidt glasagtigt fast materiale, der chromatograferedes på siliciumoxid (230-400 mesh), der elueredes med en blanding af dichlor-methan:methanol:0,88 ammoniak (93:7:1), hvorved der efter omkrystallisation med ethylacetat opnåedes titelforbindelsen, 0,19 g (41%), med et smeltepunkt 168-169 °C.

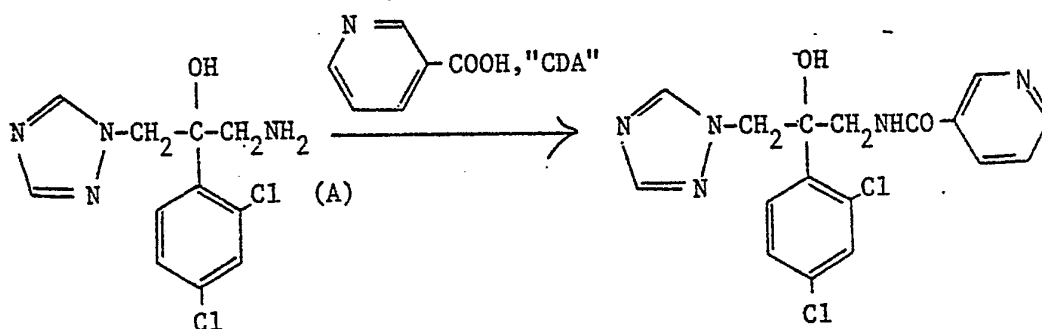
10 Analyse %:-

Fundet: C 43,90, H 4,01, N 21,16,

Beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$: C 43,65, H 3,97, N 21,21.

EKSEMPEL 13

15 Fremstilling af N-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop-1-yl]-3-pyridin-carboxamid



3-Pyridincarboxylsyre (0,235 g, 1,9 mmol) og 1,1'-carbonyldiimidazol ("CDA") (0,310 g, 1,9 mmol) opløses i tør THF (10 ml). En opløsning af aminen (A) (0,5 g, 1,74 mmol) i THF (20 ml) tilsættes dernæst, og blandingen opvarmedes 2 timer ved tilbagesvaling. Dernæst afdampedes THF'en, og remanensen opløstes i ethylacetat. Opløsningen vaskedes med vand (2 x 100 ml),

tørredes (MgSO_4) og inddampedes, hvorved der opnåedes et hvidt glasagtigt fast materiale, der tritureredes med ether, hvorved titelforbindelsen, 0,54 g, opnåedes som et fast materiale (81%), med et smeltepunkt 175°C .

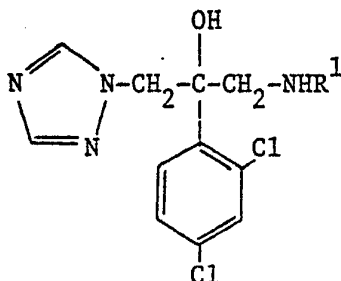
5 Analyse %:-

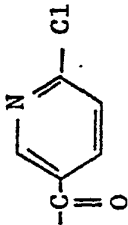
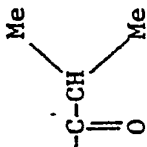
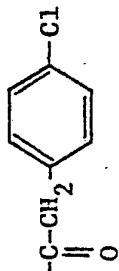
Fundet: C 51,94, H 3,79, N 18,08

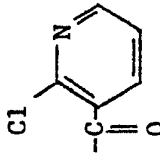
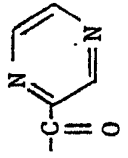
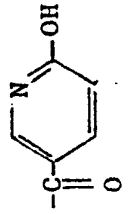
Beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$: C 52,05, H 3,85, N 17,85.

EKSEMPEL 14-19

- 10 Følgende forbindelser fremstilledes som beskrevet ovenfor, idet man gik ud fra den samme amin, den passende syre og "CDA".

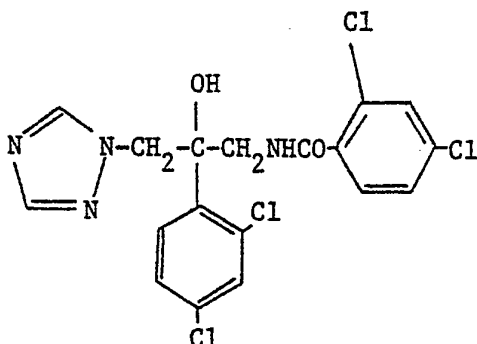
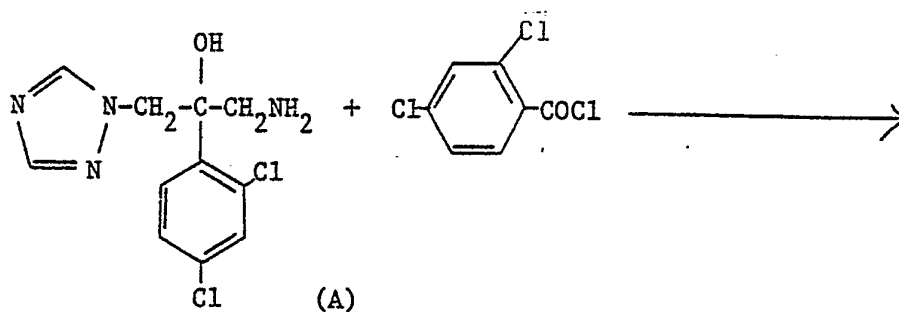


Eks. nr.	R ¹	Udbytte (%)	Smp. (°C)	Analys. % (Beregnet i parentes) C H N
14		81	197-8	48,08 3,40 16,70 (47,85 3,30 16,41)
15		62	154-5	50,37 5,07 15,69 (50,43 5,08 15,68)
16		50	150	51,76 3,98 13,06 (51,86 3,89 12,74)

Eks. nr.	R ¹	Udbytte (%)	Smp. (°C)	Analyse % (Beregnet i parentes) N
17		56	139-40	47,61 3,33 17,09 (47,85 3,30 16,41)
18		53	188-9	48,87 3,62 22,08 (48,86 3,59 21,37)
19		55	284 ved. dekomp.	50,08 3,79 17,41 (50,01 3,70 17,15)

EKSEMPEL 20

Fremstilling af N-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop-1-yl]-2,4-dichlorbenzamid



- 5 Til en omrørt og isafkølet suspension af aminen
(A) (0,4 g, 1,39 mmol) i pyridin (10 ml) sættes
2,4-dichlorbenzoylchlorid (0,35 g, 1,67 mmol), og
omrøringen fortsattes 1 time. Dernæst tilsattes
vand (20 ml), og blandingen ekstraheredes to gange
10 med dichlormethan. De forenede ekstrakter tørredes
(MgSO_4) og inddampedes, hvorved opnåedes en gul
olie, der chromatograferedes på siliciumoxid (230-
400 mesh), der først elueredes med ethylacetat og
herefter med en blanding af ether:ethanol:0,88
15 ammoniak (97:3:1), hvorved titelforbindelsen,
0,413 g (72%) opnåedes som et fast hvidt materiale

efter omkrystallisation en gang med ethylacetat/-
60-80° benzin med et smeltepunkt 153-154 °C.

Analyse %:-

Fundet: C 46,88, H 3,05, N 12,55,

5 Beregnet for $C_{18}H_{14}Cl_4N_4O_2$: C 46,98, H 3,07, N 12,18.

EKSEMPEL 21

Det tilsvarende 4-chlorbenzamid fremstilledes på sam-
me måde som beskrevet i ovenstående eksempel, idet
man gik ud fra samme amin og 4-chlorbenzoylchlorid.
10 Forbindelsen havde et smeltepunkt på 199-200 °C
(75% udbytte).

Analyse %:-

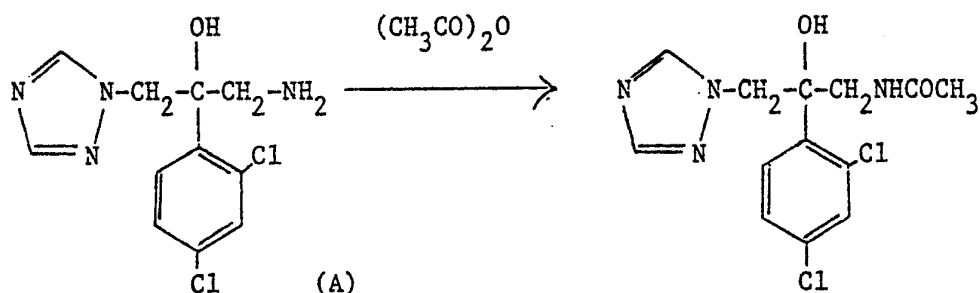
Fundet: C 50,96, H 3,61, N 13,10,

Beregnet for $C_{18}H_{15}Cl_3N_4O_2$: C 50,79, H 3,55, N 13,16.

15

EKSEMPEL 22

Fremstilling af N-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-
3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop-1-yl]azetamid



Til en omrørt og isafkølet suspension af aminen (A)
(0,4 g, 1,39 mmol) i pyridin (10 ml) sættes eddike-
syreanhydrid (0,17 g, 1,67 mmol), og omrøringen fort-
20 sættes i 2 timer. Dernæst tilsættes vand (20 ml), og

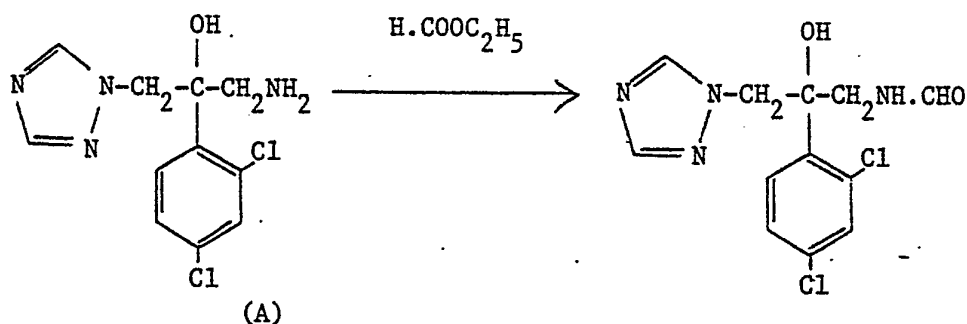
blandingen ekstraheredes tre gange med dichlormethan.
 De forenede ekstrakter tørredes (MgSO_4), og der ind-
 dampedes til opnåelse af et hvidt fast materiale,
 der omkrystalliseredes en gang med ethylacetat,
 5 hvorved titelforbindelsen opnåedes, 0,27 g (59%)
 med smeltepunkt 178-179 °C.

Analyse-%:-

Fundet: C 47,31, H 4,23, N 17,20
 Beregnet for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$: C 47,43, H 4,29, N 17,02.

10 EKSEMPEL 23

Fremstilling af N-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-
 3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)prop-1-yl]formamid



Aminen (A) (250 mg) opvarmedes med tilbagesvaling
 med et overskud af ethylformiat (10 ml) i 3 timer.
 15 Herefter afkøledes blandingen og indampedes til
 tørhed under reduceret tryk. Remanensen tritureres
 med ether, hvorved titelforbindelsen, 253 mg
 (92%) opnåedes som et hvidt fast stof med smelte-
 punkt 137 °C.

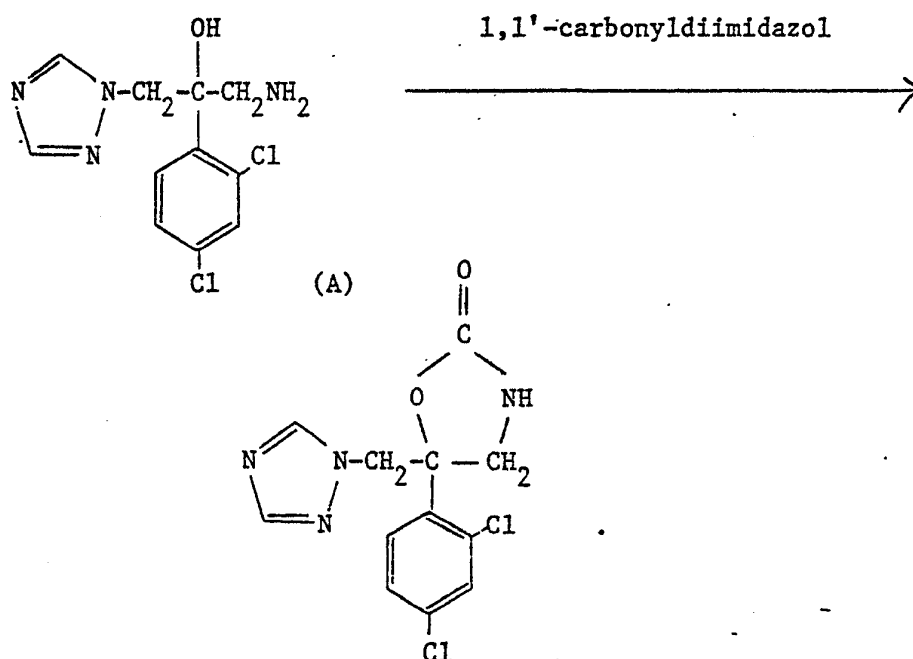
20 Analyse-%:-

Fundet: C 45,73, H 3,83, N 17,78,
 Beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$: C 45,55, H 3,79, N 18,09.

Følgende præparationer illustrerer fremgangsmåden til fremstilling af visse af udgangsmaterialerne * anvendt i ovenstående eksempler. Alle temperaturer er i °C.

5 Præparation 1

Fremstilling af 5-(2,4-dichlorphenyl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-on



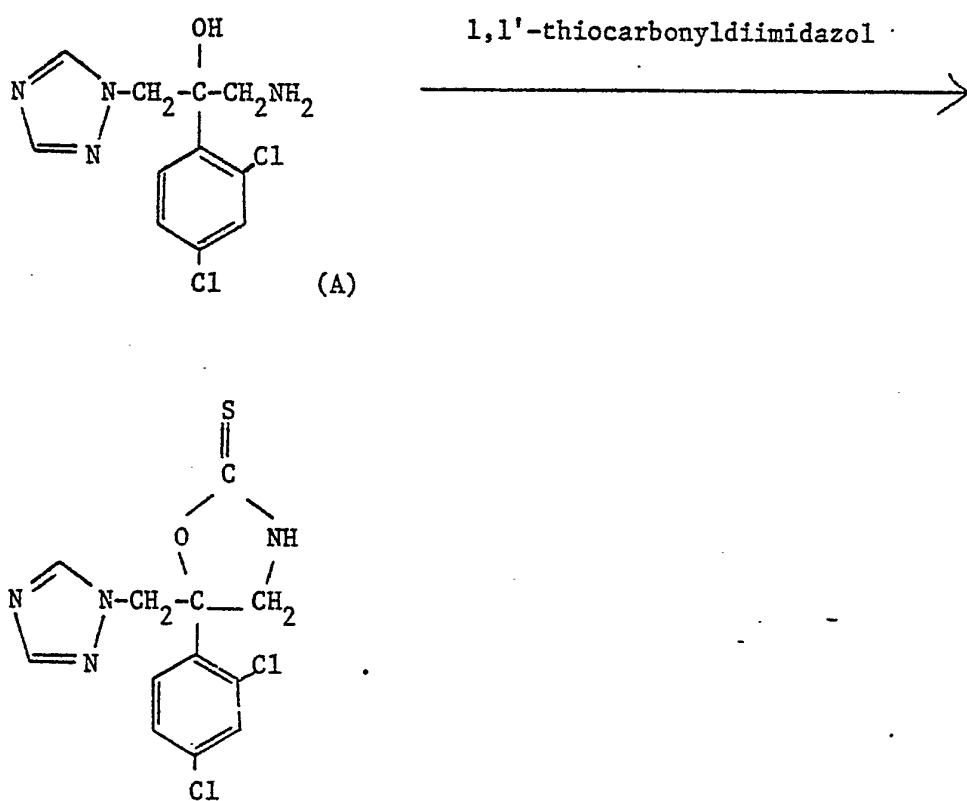
- En opløsning af aminen (A) (0,1 g, 0,35 mmol) og 1,1'-carbonyldiimidazol (0,056 g, 0,35 mmol) i THF (5 ml) omrørtes 5 timer ved stuetemperatur. Dernæst indampedes opløsningsmidlet, og remanensen opløses i ethylacetat (20 ml). Opløsningen vaskedes tre gange med vand (300 ml ialt), tørredes (MgSO_4) og indampedes, og remanensen tritureredes med en blanding af 60-80 °C benzin:ether, hvorved titel-
- forbindelsen, 0,074 g (68%) opnåedes som et fast hvidt stof med smeltepunkt 223 °C.

Analyse-%:

Fundet: C 45,91, H 3,27, N 18,09,
 Beregnet for $C_{12}H_{10}Cl_2N_4O_2$: C 46,02, H 3,22, N 17,89.

Præparation 2

5 Fremstilling af 5-(2,4-dichlorphenyl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-oxazolidin-2-thion



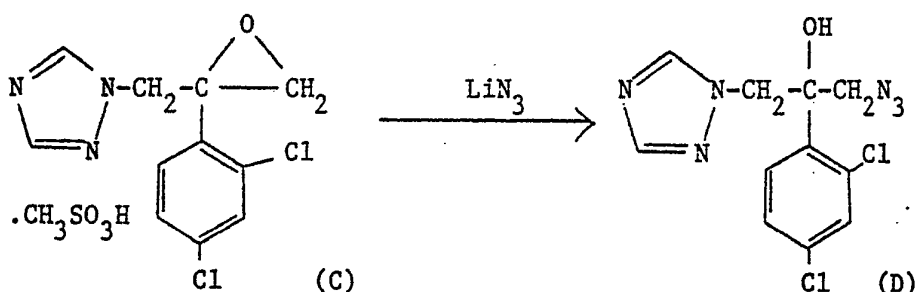
En opløsning af aminen (A) (1 g, 3,48 mmol) og 1,1'-thiocarbonyldiimidazol (0,62 g, 3,48 mmol) i THF (20 ml) omrørtes i 1 time ved stuetemperatur. Herefter afdampedes opløsningsmidlet, og reanensen chromatograferedes på siliciumoxid (230-400 mesh), der elueredes med ethylacetat, hvorved titelforbindingen opnåedes, 0,65 g (57%) efter en omkrystallisation med ethanol som et fast hvidt stof med et smeltepunkt 232-235 °C.

Analyse %:-

Fundet: C 43,95, H 3,04, N 17,37
 Beregnet for $C_{12}H_{10}Cl_2N_4O_5$: C 43,79, H 3,06, N 17,02.

Præparation 3

- 5 Fremstilling af 1-[3-azido-2-(2-,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-prop-1-yl]-1H-1,2,4-triazol (D)



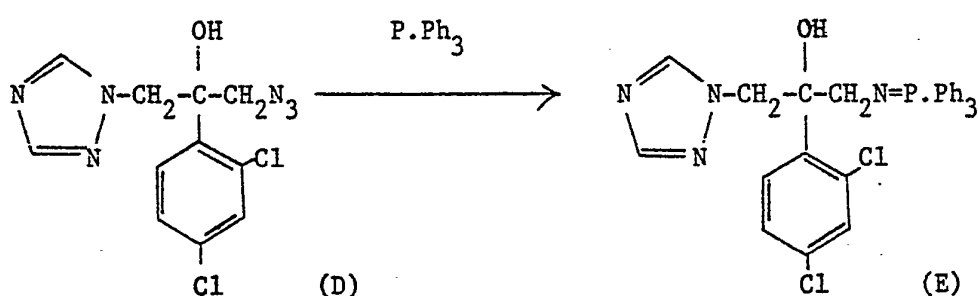
- En opløsning af epoxidmethansulfonatsaltet (C) (10 g, 27,3 mmol) og lithiumazid (7 g, 143 mmol) omrørtes i 1,5 time ved 70 °C i dimethylformamid (100 ml). Herefter afkølede blandingen, og den
- 10 sættes til en blanding af dichlormethan (500 ml) - og vand (50 ml). Det organiske lag fraskiltes, og det vandig lag vaskedes yderligere fem gange med dichlormethan (200 ml ialt). De forenede organiske
- 15 ekstrakter tørredes ($MgSO_4$), og der inddampedes til et farveløst gummi, der ved triturerering med ether gav titelforbindelsen 8,2 g (96%) som et fast hvidt stof med et smeltepunkt 119-120 °C.

Analyse %:-

- 20 Fundet: C 42,31, H 3,23, N 27,07
 Beregnet for $C_{11}H_{10}Cl_2N_6O$: C 42,18, H 3,22, N 26,83.

Præparation 4

Fremstilling af N-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-hydroxy-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-prop-1-yl]-triphenylphosphinin (E)



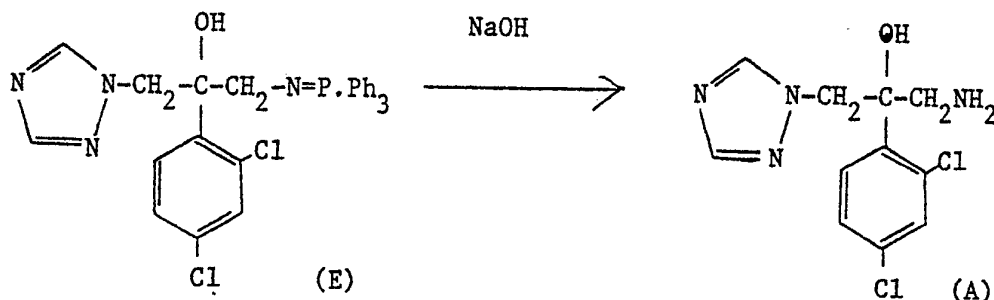
- 5 En opløsning af azidet (D) (1g, 3,2 mmol) og triphenylphosphin (0,84 g, 3,2 mmol) i dichlormethan omrørtes 18 timer ved stuetemperatur. Afdampning af opløsningsmidlet og triturering af den tilbageblevne farveløse gummi med ether gav titelforbindelsen;
- 10 1,72 g, (98%) som et fast hvidt stof med smeltepunkt 183-184 °C.

Analyse -%:-

Fundet: C 63,41, H 4,59, N 10,37
 Beregnet for C₂₉H₂₅Cl₂N₄OP: C 63,6, H 4,57, N 10,24.

15 Præparation 5

Fremstilling af 1-[3-Amino-2-(2-(2,4-dichlorphenyl)-2-hydroxyprop-1-yl)]-1H-1,2,4-triazol (A)



En opløsning af phosphiniminen (E) (0,5 g, (0,914 mmol) i en blanding af methanol (15 ml) og 1N natriumhydroxidopløsning (5 ml) opvarmedes med tilbagesvaling i 1,5 time. Dernæst henstod opløsningen for at afkøle, og methanolen afdampedes under reduceret tryk. 3N saltsyre (6 ml) og toluen (10 ml) tilsattes dernæst, og det vandige lag fraskiltes, vaskedes yderligere tre gange med toluen (30 ml ialt), hvorefter der neutraliseredes ved til-

5

10 sætning af fast natriumbicarbonat. Ekstraktion af denne opløsning med dichlormethan (6 x 10 ml), tørring (MgSO_4) og inddampning af de forenede ekstrakter gav titelforbindelsen, 254 mg (97%) som et fast hvidt stof med et smeltepunkt 10-4-105

15 °C.

Analyse %:-

Fundet: C 45,97, H 4,31, N 19,26,
 Beregnet for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: C 45,99, H 4,18, N 19,5.

Foretrukne forbindelser er produkterne fra eksempel 14-16 og 20-22, der er særligt aktive som humane fungicider. Foretrukne enkeltforbindelser er forbindelserne fra eksempel 14 og 21.

20

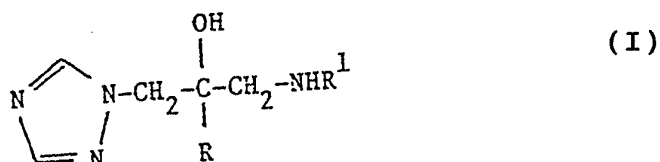
In vivo resultater (perorale PD_{50} værdier opnået hos mus podet med *Candida albicans*) for disse forbindelser er følgende:

Forbindelse fra eksempel nr.	PD_{50} (mg/kg)
14	1,5
15	4,2
16	3,5
20	4,2
21	1,3
22	2,4

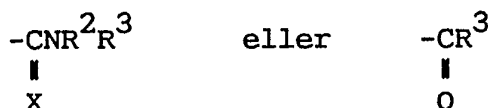
5 Foretrukket for R er 2,4-dichlorphenyl, og for R^1 -COR³, hvori R³ betegner 6-chlor-3-pyridyl, isopropyl, p-chlorbenzyl, 2,4-dichlorphenyl, 4-chlorphenyl eller methyl.

P a t e n t k r a v :

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,2,4-triazolderivater med den almene formel



hvor R betyder naphthyl, biphenyl eller phenyl, som eventuelt har 1-3 substituent, der hver for sig er valgt blandt halogen, CF_3 , $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl og $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkoxy, og R^1 betyder



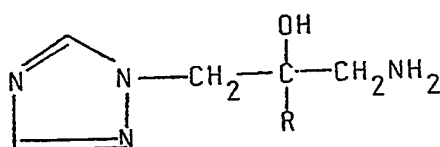
hvor X betyder O eller S, R^2 betyder hydrogen eller $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl, og R^3 betyder hydrogen, $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_3\text{--C}_6)$ cycloalkyl, phenyl, som eventuelt har 1 eller 2 substituent, der hver for sig er valgt blandt halogen, CF_3 , $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl og $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkoxy, benzyl, som eventuelt er substitueret på phenylringen med 1 eller 2 substituent, der hver for sig er valgt blandt halogen, CF_3 , $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl og $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkoxy, eller pyridyl, pyrimidinyl eller pyrazinyl, som hver eventuelt har 1 eller 2 substituent, der hver for sig er valgt blandt halogen, CF_3 , $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl, $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkoxy og hydroxy, eller R^2 og R^3 sammen med det N-atom, hvortil de er knyttet, repræsenterer en 1-pyrrolidinyl- eller piperidinogruppe;

eller $(\text{C}_1\text{--C}_6)$ alkyl-, $(\text{C}_2\text{--C}_4)$ alkenyl-, $(\text{C}_2\text{--C}_4)$ alkynyl-, phenyl- eller benzylethere deraf, hvor benzylgruppen eventuelt er ringsubstitueret med halogen, $(\text{C}_1\text{--C}_4)$ alkyl

eller (C₁-C₄)alkoxy, eller (C₂-C₄)alkanoyl- eller benzoylestere deraf, hvor benzoylgruppen eventuelt er ring-substitueret med halogen, (C₁-C₄)alkyl eller (C₁-C₄)alkoxy, eller farmaceutisk acceptable salte deraf,
 5 k e n d e t e g n e t ved, at

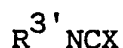
(a) en forbindelse med formlen

10



(II)

15 hvori R er som defineret ovenfor, omsættes med en forbindelse med formlen



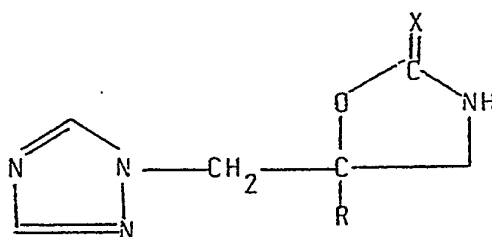
(III)

20 hvori X er som defineret ovenfor, og R^{3'} er som R³ for sig ovenfor undtagen H, til dannelselse af en forbindelse med formlen I, hvori R er som defineret ovenfor, og R¹ er -CXNR²R³, hvor X er som defineret ovenfor, R² er H, og R³ er som defineret for sig ovenfor undtagen H, eller

25

(b) en forbindelse med formlen

30



(IV)

35 hvori R og X er som defineret ovenfor, omsættes med pyrrolidin eller piperidin til dannelselse af en forbindelse med formlen I, hvori R er som defineret ovenfor, og R¹ er

$-CXNR^2R^3$, hvor X er som defineret ovenfor, og R^2 og R^3 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er knyttet, repræsenterer en 1-pyrrolidiny- eller piperidinogruppe, eller

- 5 (c) en forbindelse med formlen II ovenfor omsættes med en forbindelse med formlen



10

hvor X er som defineret ovenfor, og $R^{2'}$ og $R^{3'}$ er som R^2 og R^3 ovenfor undtagen at de ikke kan være H, til dannelsen af en forbindelse med formlen I, hvor R er som defineret ovenfor, og R^1 er $-CXNR^2R^3$, hvor X, R^2 og R^3 er som

15

defineret ovenfor, undtagen at R^2 og R^3 ikke er H, eller

(d) en forbindelse med formlen II ovenfor omsættes med urinstof til dannelsen af en forbindelse med formlen I, hvor R er som defineret ovenfor, og R^1 er $-CXNR^2R^3$, hvor

20

X er O, og R^2 og R^3 begge er H, eller

(e) en forbindelse med formlen II ovenfor omsættes med et acyleringsmiddel, der indfører acylgruppen $-COR^3$, hvor R^3 er som defineret for sig ovenfor, til dannelsen af en

25

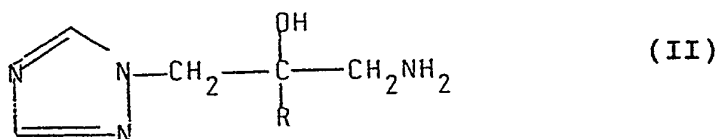
forbindelse med formlen I, hvor R er som defineret ovenfor, og R^1 er $-COR^3$, hvor R^3 er som defineret for sig ovenfor,

hvorpå, om ønsket, en under (a) - (e) dannet forbindelse etherificeres til dannelsen af en ether deraf som defineret ovenfor eller acyleres til dannelsen af en ester deraf som angivet ovenfor eller omsættes med en ikke-toxisk syre til dannelsen af et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

30

35

2. Fremgangsmåde (e) ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der som acyleringsmiddel anvendes (i) et (C_1-C_4) alkylformiat, (ii) et syrechlorid med formlen $(R^3CO)_2O$, hvori R^3 er som defineret for sig i krav 1 undtagen H, eller (iii) en syre med formlen R^3COOH , hvori R^3 er som defineret for sig i krav 1 undtagen H, idet reaktionen med syren udføres i nærvær af 1,1'-carbonyldiimidazol.
3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at R er phenyl med 1 eller 2 substituent, som hver for sig er valgt blandt halogen og CF_3 .
4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at R er 2,4-difluorphenyl eller 2,4-dichlorphenyl.
5. Fremgangsmåde ifølge ethvert af de foregående krav, k e n d e t e g n e t ved, at R er 2,4-dichlorphenyl, og R^1 er $-COR^3$, hvor R^3 er 6-chlor-3-pyridyl, isopropyl, p-chlorbenzyl, 2,4-dichlorphenyl, 4-chlorphenyl eller methyl.
6. 2-Aryl-2-hydroxy-3-(1,2,4-triazol-1-yl)propanaminer med den almene formel



- hvor R betyder naphthyl, biphenyl eller phenyl, som eventuelt har 1-3 substituent, der hver for sig er valgt blandt halogen, CF_3 , (C_1-C_4) alkyl og (C_1-C_4) alkoxy, til anvendelse som udgangsmateriale ved fremgangsmåde (a), (c), (d) eller (e) ifølge krav 1.