(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(21)Broj prijave: HR P20000007A A2

HR P20000007A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.[7]: C 07 D 405/06
A 61 K 31/41

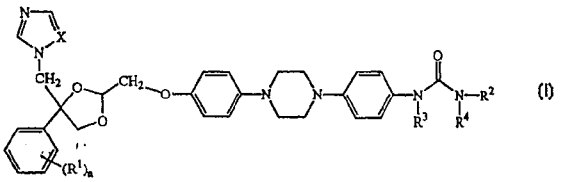
(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 05.01.2000.
(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2000.
(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP98/04194
Datum podnošenja međunarodne prijave 07.07.1998.
(87) Broj međunarodne objave: WO 99/02523
Datum međunarodne objave 21.01.1999.

(31) Broj prve prijave: 97202161.2; (32) Datum podnošenja prve prijave: 11.07.1997.; (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

(71) Podnositelj prijave: Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
(72) Izumitelji: Lieven Meerpoel, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
Jan Heeres, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
Frank Christopher Odds, 210 Kings Gate, Aberdeen AB15 6DQ, Scotland, BE
Hugo Florent Adolf Vanden Bossche, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
Louis Jozef Elisabeth Van Der Veken, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BE
(74) Punomoćnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

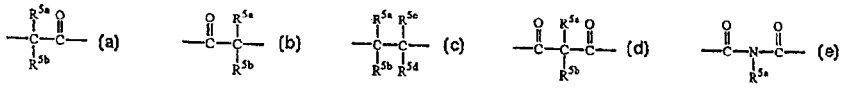
(54) Naziv izuma: 2,4,4-TRISUPSTITUIRANA 1,3-DIOKSOLANSKA SREDSTVA PROTIV GLJIVICA

(57) Sažetak: Predloženi izum odnosi se na nove spojeve formule (I)



(I)

na njihove N-okside, na njihove farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli ili na njihove stereokemijski izomerne oblike, gdje n predstavlja 0, 1, 2 ili 3; X je N ili CH; svaki R^1 neovisno predstavlja halogen, nitro, cijano, amino, hidroksi, C_{1-4}-alkil, C_{1-4}-alkiloksi ili trifluormetil; R^2 je vodik, C_{3-7}-alkenil, C_{3-7}-alkinil, aril, C_{3-7}-cikloalkil, prema potrebi supstituirani C_{1-6}-alkil; svaki od R^3 i R^4 neovisno predstavlja vodik, C_{1-6}-alkil, C_{3-7}-cikloalkil ili aril; ili $-R^3-R^4-$ formule (a), (b), (c), (d) ili (e),



u kojoj svaki od R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} i R^{5d} međusobno neovisno predstavlja vodik, C_{1-6}-alkil ili aril; i aril je prema potrebi supstituirani fenil; kao sredstva protiv gljivica, na njihovu proizvodnju, na sastave koji ih sadrže, te na njihovu upotrebu kao lijeka.

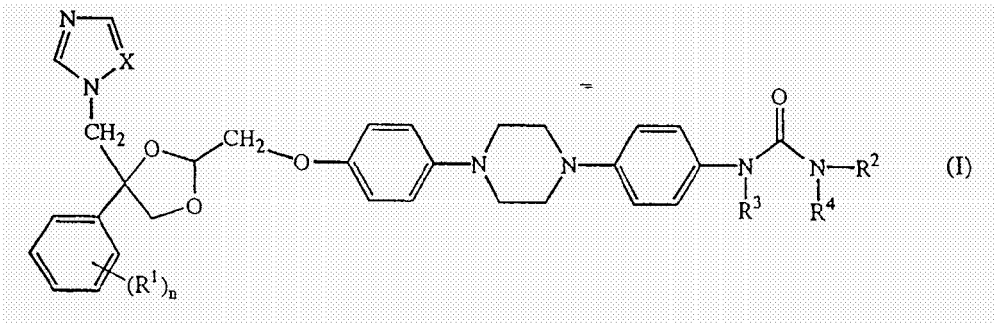
HR P20000007A A2

Predloženi izum odnosi se na nova 2,4,4-trisupstituirana 1,3-dioksolanska sredstva protiv gljivica i na njihovu proizvodnju; nadalje, izum se odnosi na sastave koji ih sadrže, kao i na njihovu upotrebu kao lijeka.

EP-A-0,118,138 opsuje 2,2,4-trisupstituirane 1,3-dioksolane koji imaju antimikrobna svojstva i učinkoviti su u inhibiciji rasta *Candlda albicans*. Spojevi predloženog izuma razlikuju se od njih strukturno strukturom supstitucije na 1,3-dioksolanskom prstenu.

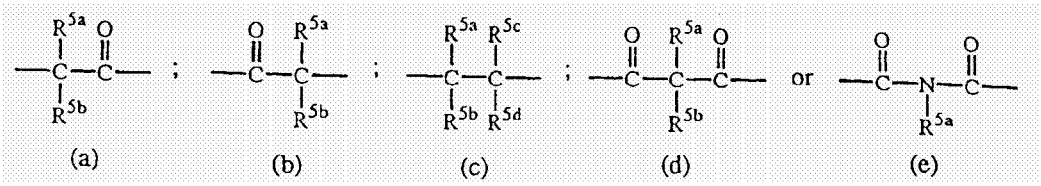
W0 88/05048 opisuje 2,4,4-trisupstituirane derivate 1,3-dioksolana za koje se misli da djeluju protiv gljivica. Predloženi spojevi razlikuju se njih strukturno zbog naravi supstituenta na 4-(4-fenilpiperizinil)feniloksimetilnoj skupini u položaju 2 prstena 1,3-dioksolana.

Nađeno je da predloženi spojevi djeluju protiv velikog mnoštva gljivica, posebno protiv dermatofita.
Predloženi izum odnosi se na nove spojeve formule



(I)

njihove oblike N-oksida, na njihove farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli i na njihove stereokemijski izomerne oblike, gdje
n predstavlja 0, 1, 2 ili 3;
X je N ili CH;
svaki R^1 neovisno predstavlja halogen, nitro, cijano, amino, hidroksi, C_{1-4}-alkil, C_{1-4}-alkiloksi ili trifluor-metil;
R^2 je vodik, C_{3-7}-alkenil, C_{3-7}-alkinil, aril, C_{3-7}-cikloalkil; C_{1-6}-alkil ili C_{1-6}-alkil supstituiran s hidroksi, C_{1-4}-alkiloksi, C_{3-7}-cikloalkilom ili arilom;
svaki od R^3 i R^4 neovisno predstavlja vodik, C_{1-6}-alkil, C_{3-7}-cikloalkil ili aril; ili
R^3 i R^4, uzeti zajedno, tvore dvovalentni radikal $-R^3-R^4-$ formule



(a) ; (b) ; (c) ; (d) or (e)

u kojoj svaki od R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} i R^{5d} međusobno neovisno predstavlja vodik, C_{1-6}-alkil ili aril; i aril je fenil, ili fenil supstituiran s jednim, dva ili tri supstituenta odabrana iz skupine koju čine halogen, nitro, cijano, amino, hidroksi, C_{1-4}-alkil, C_{1-4}-alkiloksi ili trifluor-metil.

U gornjim definicijama i dolje u nastavku pojam halogen odnosi se na fluor, klor, brom i jod; C_{1-4}-alkil odnosi se na zasićene ugljikovodične radikale, ravnog ili razgranatog lanca, koji imaju od 1 do 4 ugljikova atoma, kao na primjer metil, etil, propil, 1-metiletil, butil, 2-butil, 2-metilpropil, 2,2-dimetiletil i slično; C_{1-6}-alkil uključuje C_{1-4}-alkil i njegove više homologe koji imaju 5 ili 6 ugljikovih atoma, kao na primjer pentil, 2-metil-butil, heksil, 2-metilpentil i slično; C_{3-6}-alkil odnosi se na zasićene ugljikovodične radikale, ravnog ili razgranatog lanca, koji imaju od 3 do 6 ugljikovih atoma, kao na primjer propil, 1-metiletil, butil, 2-metilpropil, 2,2-dimetiletil, pentil, 2-metilbutil, heksil, 2-metilpentil i slično; C_{3-7}-alkenil odnosi se na ravne ili razgranate ugljikovodične radikale koji imaju jednu dvostruku vezu i od 3 do 7 ugljikovih atoma, kao na primjer 2-propenil, 3-butefnil, 2-butenil, 2-pentenil, 3-metil-2-butenil, 2-heksenil, 2-heptenil i slično, i ugljikov atom spomenutog C_{3-7}-alkenila koji je povezan na dušikov atom je prednosno zasićen; C_{3-7}-alkinil odnosi se na ravne ili razgranate ugljikovodične radikale koji imaju jednu trostruku vezu i od 3 do 7 ugljikovih atoma, kao na primjer 2-propinil, 3-butinil, 2-butinil, 2-pentinil, 3-metil-2-butinil, 2-heksinil, 2-heptinil i slično, i ugljikov atom spomenutog C_{3-7}-alkinila koji je povezan na dušikov atom prednosno je zasićen; C_{3-7}-cikloalkil odnosi se na ciklopropil, ciklobutil, ciklopentil, cikloheksil i cikloheptil.

Farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli, kako su gore spomenute, obuhvaćaju terapeutski aktivne netoksične

oblike kiselinskih adicijskih soli koje mogu oblikovati spojevi formule (I) . One se mogu dobiti na uobičajen način obradom bazičnog oblika s odgovarajućim kiselinama, kao s anorganskim kiselinama, na primjer halogenovodičnim kiselinama, kao što su npr. klorovodična ili bromovodična kiselina; sumporna, dušična, fosforna i slične kiseline; ili s organskim kiselinama, kao što su na primjer octena, propionska, hidroksi-octena, 2-hidroksi-propionska, 2-oksopropionska, etandionska, propandionska, butandionska, (Z)-2-butendionska, (E)-2-butendionska, 2-hidroksi-butandionska, 2,3-hidroksibutandionska, 2-hidroksi-1,2,3-propantrikarboksilna, metansulfonska, etan -sulfonska, benzensulfonska, 4-metilbenzensulfonska, cikloheksansulfaminska, 2-hidroksibenzojeva, 4-amino-2 -hidroksibenzojeva i slične kiseline. Obrnuto, oblik soli može se obradom s lužinom pretvoriti u slobodnu bazu.

Pojam adicijske soli također obuhvaća adicijske hidratne i solvatne oblike koje spojevi formule (I) mogu oblikovati. Primjeri takovih oblika jesu npr. hidrati, alkoholati i slično.

N-oksidi predloženih spojeva obuhvaćaju spojeve formule (I) u kojima je jedan ili više dušikovih atoma oksidirano u takozvani N-oksid.

Kad god se ovdje koristi pojam "spojevi formule (I)", misli se također i na njihove N-okside, njihove farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli i na njihove stereokemijski izomerne oblike.

Zanimljivu skupinu spojeva čine oni spojevi formule (I) u kojoj je ispunjen jedan ili više od slijedećih uvjeta:

1) n je 1 ili 2;
2) R^1 je halogen;
3) R^2 je C_{3-7}-cikloalkil ili C_{1-6}-alkil;
4) R^3 je vodik ili C_{1-6}-alkil i R^4 je vodik ili C_{1-6}-alkil; ili R^3 i R^4 tvore dvovalentni radikal $-R^3-R^4-$ formule (a), (b), (c), (d) ili (e) , u kojoj R^5 predstavlja vodik ili C_{1-6}-alkil.

Zanimljivi su oni spojevi formule (I) u kojoj n je 1 ili 2, a svaki R^1 neovisno predstavlja halogen, još bolje, u kojoj n je 2, a obadva radikala R^1 predstavljaju fluor, posebno ako se atomi fluora nalaze u položaju 2 i 4 fenilnog prstena.

Također su zanimljivi spojevi formule (I) u kojoj X predstavlja N.

Ostali zanimljivi spojevi su oni spojevi formule (I) u kojoj R^3 i R^4 tvore dvovalentni radikal $-R^3-R^4-$ formule (a), (b), (c), (d) ili (e), u kojoj svaki od R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} i R^{5d} neovisno predstavlja vodik ili C_{1-6}-alkilr posebno ako je $-R^3-R^4-$ radikal formule (c) u kojoj obadva radikala R^{5a} i R^{5b} neovisno predstavljaju vodik, a svaki od R^{5c} i R^{5d} neovisno predstavlja vodik ili C_{1-6}-alkil; ili radikal formule (d) u kojoj obadva radikala R^{5a} i R^{5b} predstavljaju C_{1-6}-alkil; ili radikal formule (e) u kojoj R^{5s} predstavljaju C_{1-6}-alkil.

Također, zanimljivu skupinu čine oni spojevi formule (I) u kojoj R^2 predstavlja C_{3-7}-cikloalkil ili C_{1-6}-alkil, posebno u kojima R^2 predstavlja C_{1-6}-alkil, prednosno oni u kojima R^2 predstavlja C_{3-6}-alkil pri čemu je alkilni lanac razgranat u a položaju. Spomenuti alkilni lanci uključuju na primjer 1-metiletil i 1-metilpropil.

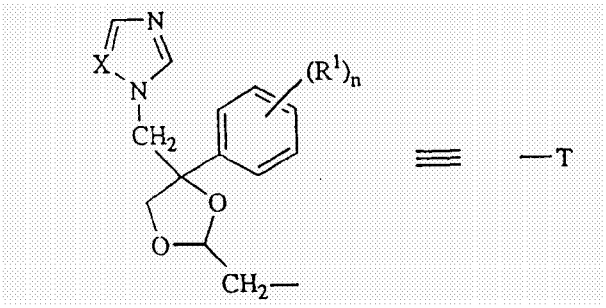
Prednosnu skupinu spojeva predstavljaju oni spojevi formule (I) u kojoj se fenilni prsten nalazi u položaju 4 1,3 -dioksolanskog prstena i to je 2,4-difluorfenilni prsten; a R^3 i R^4 tvore dvovalentni radikal $-R^3-R^4-$ formule (c) u kojoj obadva radikala $-R^a$ i R^b predstavljaju vodik, i obadva R^{5c} i R^{5d} predstavljaju C_{1-6}-alkil; i R^2 je C_{1-6}-alkil.

Također su prednosni oni spojevi formule (I) u kojoj supstituenti na 1,3-dioksolanskom prstenu imaju cis konfiguraciju, posebno enantiomerno čisti cis izomeri.

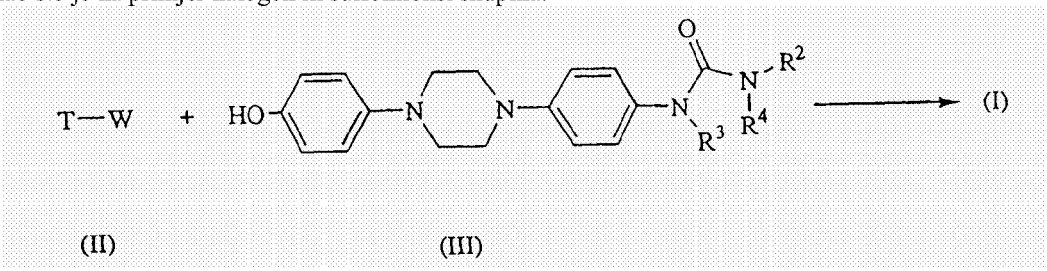
Još su bolji oni spojevi formule (I) u kojoj se fenilni prsten nalazi u položaju 4 1,3-dioksolanskog prstena i to je 2,4 -difluorfenilni prsten; a R^3 i R^4 tvore dvovalentni radikal $-R^3-R^4-$ formule (c) u kojoj $-R^{5a}$, R^{5b}, R^{5c} i R^{5d} predstavljaju vodik; a R^2 je metil, etil, propil, butil, 1-metiletil ili 1-metilpropil, posebno 1-metiletil.

Spojevi kojima se daje najveću prednost jesu:
1-[4-[4-[4-[[4-(2,4-difluorfenil)-4-(lH-l,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioksolan-2-il]metoksi]fenil]-1 piperazinil]fenil]-3-(1 -metiletil)-2-imidazolidinon;
njegovi N-oksidi, njegove farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli i njegovi sterekemijski izomerni oblici.

U nastavku se opisuju različiti putevi pripravljanja spojeva formule (I). Zbog pojednostavljenja, strukturnu formulu spojeva formule (I) i intermedijata koji sudjeluju u pripravljanju, 2, 4, 4-trisupstituiranu skupinu navoditi će se u nastavku samo sa simbolom T.



Spojevi formule (I) mogu se uobičajeno proizvesti O-alkiliranjem odgovarajuće supstituiranog fenola formule (III) s reagentom za alkiliranje formule (II) . U formuli (II) i u nastavku, W predstavlja odgovarajuću reaktivnu otpusnu skupinu, kao što je na primjer halogen ili sulfoniloksi skupina.

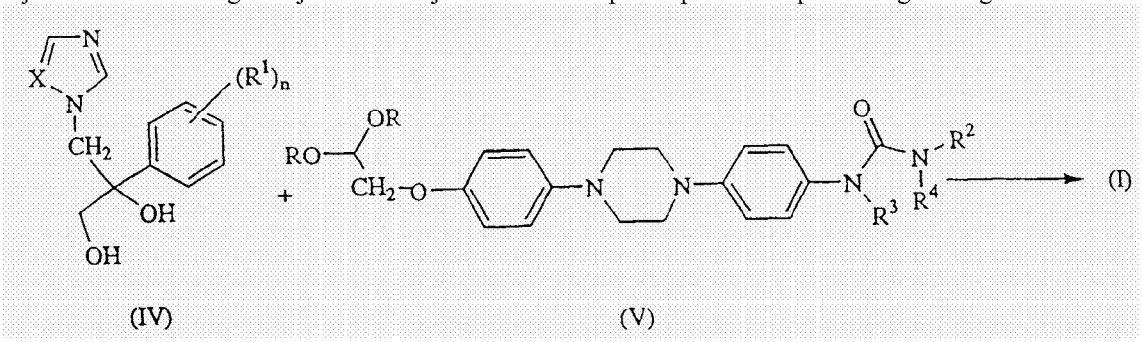


Spomenuta reakcija O-alkiliranja može se uobičajeno provesti u prikladnom reakcijski inertnom otapalu u prisutnosti odgovarajuće baze i prema potrebi u inertnoj atmosferi, kao što je na primjer argon bez kisika ili plin dušik. Prikladna otapala jesu, na primjer, ugljikovodici, halogenirani ugljikovodici, alkanoli, eteri, ketoni, esteri, dipolarna aprotonska otapala ili mješavine ovakovih otapala. Kiselinu koja se oslobada tijekom reakcije može se vezati s odgovarajućom bazom, kao što je na primjer natrijev karbonat, kalijev karbonat, natrijev hidroksid, natrijev hidtrid i slično; ili s aminom kao što je npr. triet-ilamin. U nekim slučajevima može biti korisno prevesti supstituirani fenol (III) najprije u njegovu metalnu sol, npr. u natrijevu sol, reakcijom (III) s metalnom bazom kao što je na primjer natrijev hidrid i slično, i zatim upotrijebiti sol metala u reakciji s (II). Reakcijsku smjesu se miješa i grije da se pospješi brzinu reakcije.

U ovom i slijedećim postupcima pripravljanja, reakcijski proizvodi se mogu izolirati iz medija i, ako je potrebno, dalje očistiti u skladu s metodologijom koja je u struci općenito poznata, na primjer ekstrakcijom, kristalizacijom, trituriranjem i kromatografijom.

Alternativno, spomenuto O-alkiliranje može se provesti primjenom u struci poznatih uvjeta katalitičkih reakcija prijenosa faze. Ti uvjeti uključuju miješanje reaktanata s odgovarajućom bazom, prema potrebi u inertnoj atmosferi, kako je gore definirano, u prisutnosti prikladnog katalizatora za prijenos faze. Ponekad povišena temperatura može biti prikladna za pospješivanje brzine reakcije.

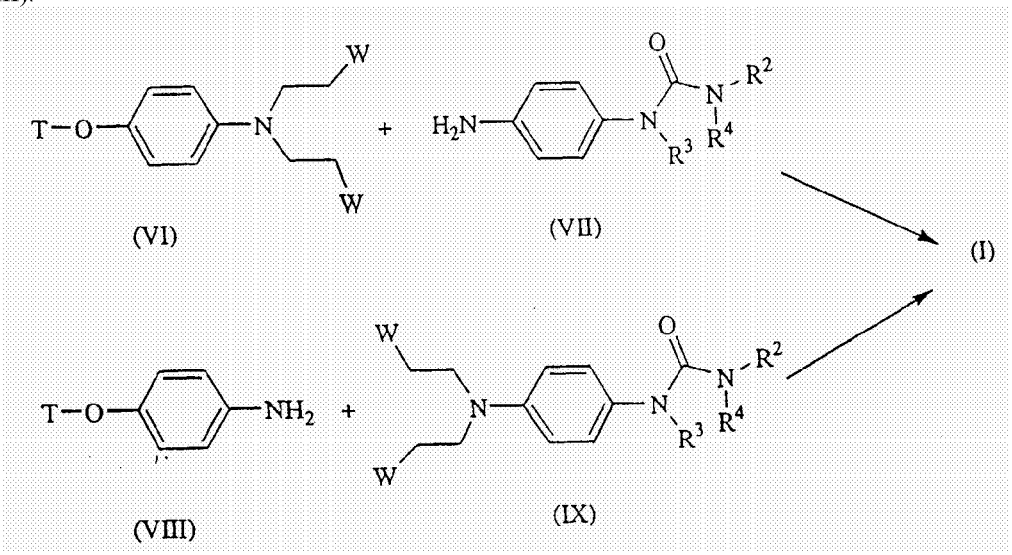
Spojevi formule (I) mogu se također proizvesti transacetaliranjem acetala formule (V) s 1,2-diolom formule (IV) miješanjem reaktanata u odgovarajućem reakcijski inertnom otapalu u prisutnosti prikladnog kiselog katalizatora.



U formuli (V) svaki R neovisno predstavlja alkilnu skupinu ili obadva radikala R, uzeti zajedno, također mogu oblikovati dvovalentni alkandiilni radikal, kao na primjer 1,2-etandiil, 1,3-propandiil, 2,2-dimetil-1,3-propandiil i slično. Prikladni kiseli katalizatori jesu, na primjer, solna i bromovodična kiselina, sumporna kiselina i slično, ili sulfonska kiselina. Odgovarajuća inertna otapala jesu, na primjer, aromatski ugljikovodici, halogenirani ugljikovodici, eteri ili njihove mješavine. Spomenuta reakcija transacetaliranja može se uobičajeno provesti pri temperaturama u rasponu od pribl. 0°C do pribl. sobne temperature. Međutim, u nekim slučajevima reakciju se može provesti pri malo povišenoj

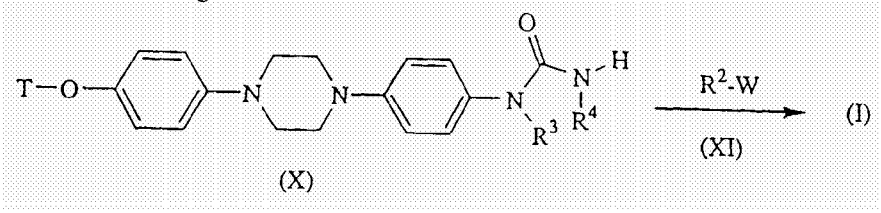
temperaturi, da se ravnotežu podigne prema acetalu formule (I). Alkohol ili diol, koji se oslobodi tijekom reakcije transacetaliranja, može se odstraniti iz reakcijske smjese poznatim postupcima, na primjer destilacijom.

Spojevi formule (I) mogu se također dobiti ciklizacijom intermedijata formule (VI) ili (IX) s dotičnim aminom formule (VII) ili (VIII).

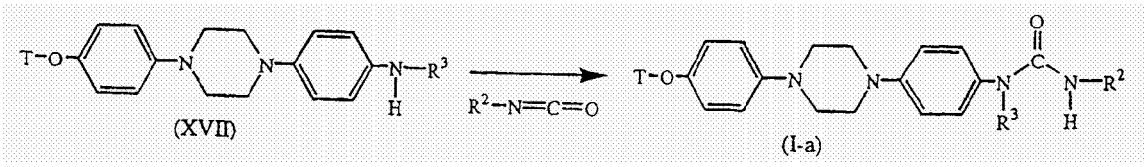


Ova reakcija ciklizacije može se uobičajeno provesti miješanjem reaktanata, prema potrebi u reakcijski inertnom otapalu, kao što je na primjer voda, aromatsko otapalo, alkanol, keton, ester, eter, dipolarno aprotonsko otapalo ili mješavina takovih otapala. Dodatak odgovarajuće baze, kao na primjer natrijevog karbonata, natrijevog hidrogen karbonata, kalijevog karbonata, natrijevog hidroksida, kalcijevog oksida, natrijevog acetata, natrijevog metoksida, natrijevog hidrida, natrijevog amida i slično, ili organske baze, kao što je, na primjer, trietilamin, može se prema potrebi upotrijebiti za vezanje kiseline koja nastaje tijekom reakcije. U nekim slučajevima može biti umjestan dodatak jodidne soli, npr. kalijevog jodida; ili krunskog etera, npr. 1,4,7,10,13,16-heksaoksaciklo-oktadekana. Miješanje i malo povišene temperature mogu pospješiti brzinu reakcije.

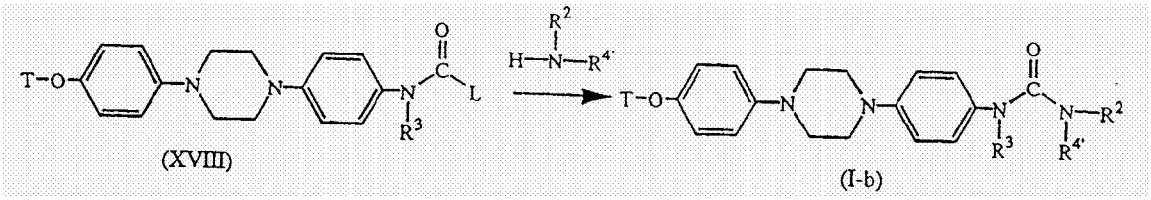
Spojevi formule (I) mogu se također dobiti N-alkiliranjem spoja formule (X) sa sredstvom za alkiliranje formule R^2-W (XI) u kojoj su R^2 i W definiran kao gore.



Spojevi formule (I) u kojoj R^4 predstavlja vodik, i koji se mogu prikazati formulom (I-a), mogu se proizvesti reakcijom intermedijata formule (XVII) s izocijanatom R -N=C=O, u reakcijski inertnom otapalu, kao što je, na primjer, diklormetan.



Spojevi formule (I) u kojoj je R^4 izabran izmedu vodika, C_{1-6}-alkila, C_{3-7}-cikloalkila ili arila, a R^4 je prikazan kao R, i koji se mogu prikazati formulom (I-b), mogu se proizvesti reakcijom intermedijata formule (XVIII), u kojoj L predstavlja prikladnu otpusnu skupinu, na primjer fenoksi, triklormetoksi, klor ili imidazolil, s intermedijatom $NHR^2R^{4'}$, u reakcijski inertnom otapalu, kao što je, na primjer, tetrahidrofuran ili diklormetan, i u prisutnosti prikladne baze, kao što je na primjer trietil-amin. Reaktivne amino skupine u R^2, u slučaju da su one prisutne, zaštićene su sa zaštitnom skupinom P, kao što je na primjer C_{1-4}-alkiloksikarbonilna skupina. Zatim, da se dobije željeni spoj formule (I-b), može se primjenom u struci poznatih postupaka deprotektirati reaktivnu amino skupinu.



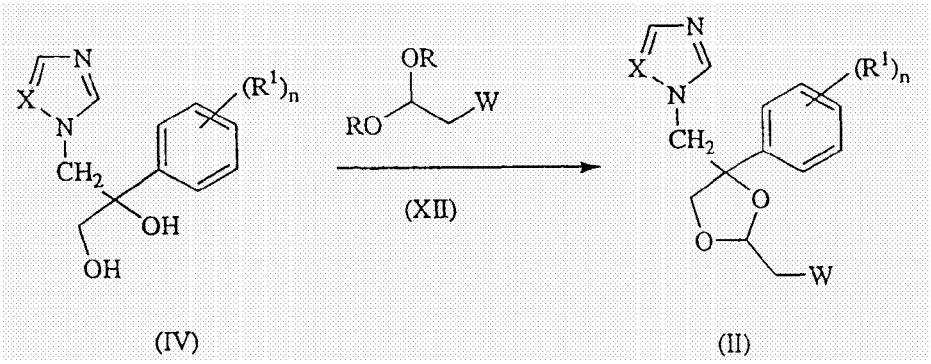
(XVIII) (I-b)

Spojevi formule (I) mogu se također pretvoriti jedan u drugi poznatim reakcijama transformacije.

Također, spojevi formule (I) mogu se prevesti u odgovarajuće N-okside postupcima koji su poznati za pretvorbu trovalentnog dušika u njegov oblik N-oksida. Tu reakciju N-oksidacije može se općenito provesti reakcijom polaznog materijala formule (I) s aprotonskim organskim ili anorganskim peroksidom. Prikladni anorganski peroksidi uključuju, na primjer, vodikov peroksid, perokside alkalijskih ili zemno alkalijskih metala, npr. natrijev peroksid, kalijev peroksid; prikladni organski peroksidi mogu također obuhvatiti i peroksi kiseline, kao što je na primjer benzenkarboperoksi kiselina ili s halogenil supstituirana benzenkarboperoksi kiselina, npr. 3-klor-benzenkarboperoksi kiselina, peroksoalkanske kiseline, npr. perokso-octena kiselina, alkilhidroperoksidi, npr. terc-butil hidroperoksid. Prikladna otapala jesu, na primjer, voda, niži alkanoli, npr. etanol i slično, ugljikovodici, npr. toluen, ketoni, npr. 2-butanon, halogenirani ugljikovodici, npr. diklormetan i mješavine takovih otapala.

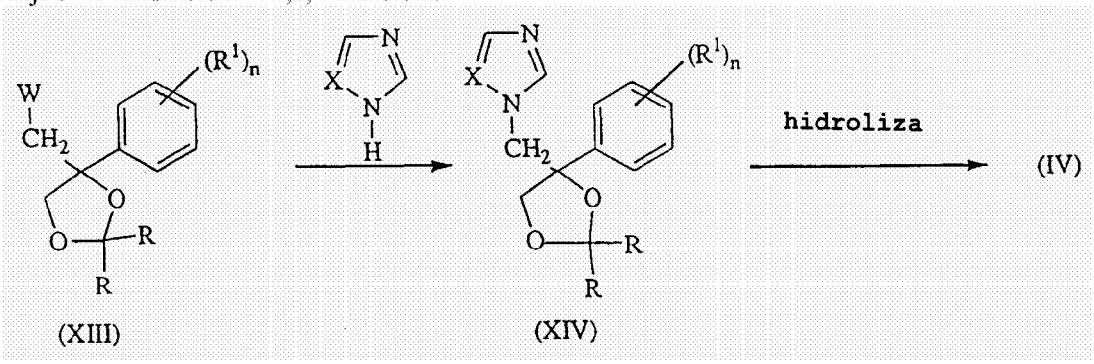
Brojni intermedijati i polazni materijali, upotrijebljeni u prethodnim pripravama, su poznati spojevi, dok se drugi mogu proizvesti u skladu s u struci poznatom metodologijom za pripravljanje tih ili sličnih spojeva. Pripravljanje intermedijata (II) opisano je u W0 88/05048; pripravljanje spojeva (III), (VII) i (IX) opisano je u U.S. patentu br. 4,619,931, U.S. patentu br. 4,861,879 i/ili u EP-A-0,331,232.

Posebno, intermedijati formule (II) mogu se proizvesti iz intermedijata formule (IV) i acetala formule (XII), zatim postupcima transacetaliranja, opisanim gore za pripravljanje spojeva formule (I) iz (IV) i (V) . U slučaju da W predstavlja hidroksi skupinu, diastereoselektivnost acetaliranja može se pospješiti u korist cis stereoizomera.



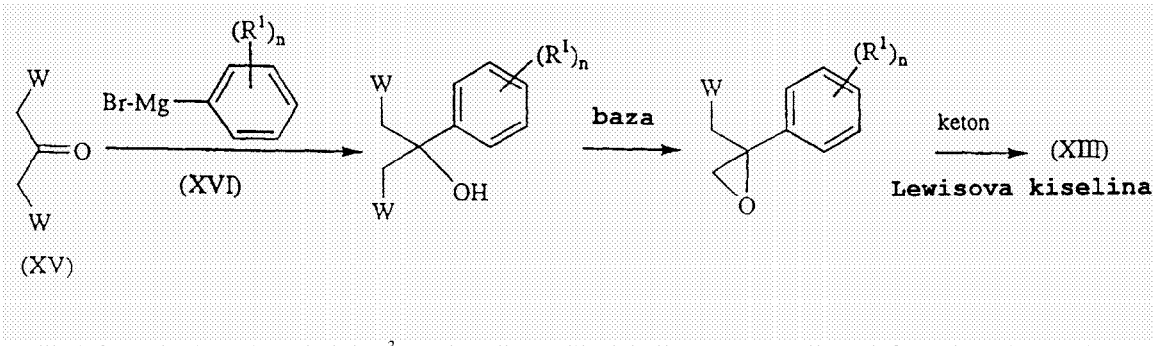
(IV) (XII) (II)

Intermedijati formule (IV) mogu se dobiti iz acetala (XIII) N-alkiliranjem s IH-imidazolom ili 1,2,4-triazolom, zatim hidrolizom acetala (XIV) u kiseloj vodenoj sredini. Alternativno, hidrolizu acetala (XIII) može se provesti prije N-alkiliranja s 1H-imidazolom ili 1,2,4-triazolom.

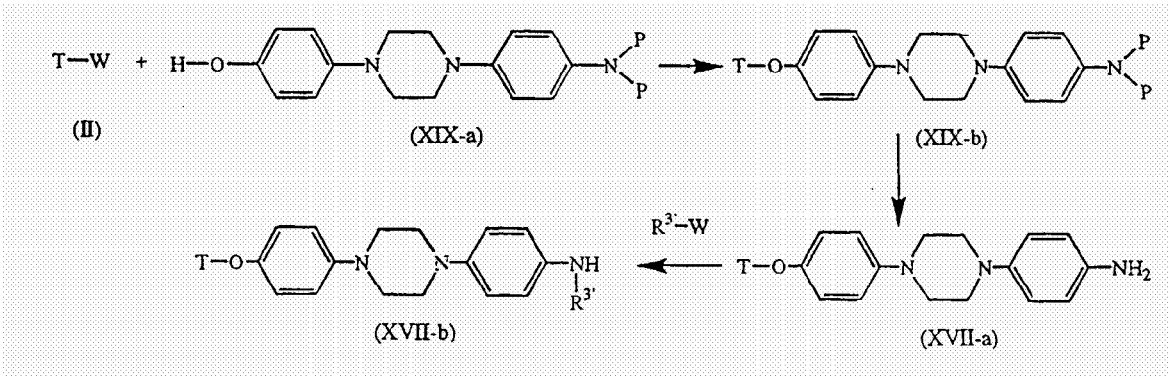


(XIII) (XIV) (IV)

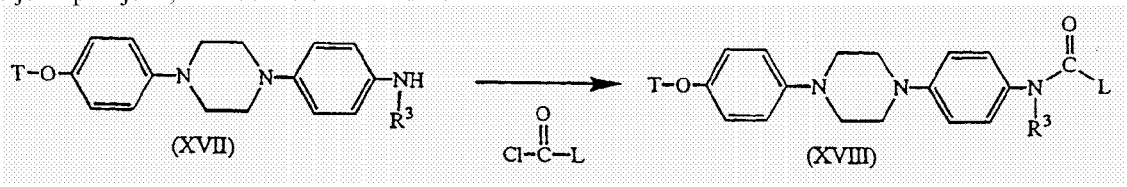
Intermedijat (XIII), sa svoje strane, može se proizvesti iz derivata 2-propanona formule (XV) obradom s odgovarajuće supstituiranim Grignardovim reagentom formule (XVI) i zatim bazično izazvanom tvorbom epoksida i acetaliranjem s ketonom u prisutnosti Lewisove kiseline kao što je, na primjer, kositar(IV) klorid.



Intermedijati formule (XVII), u kojoj R^3 predstavlja vodik, i koji se mogu prikazati formulom (XVII-a), mogu se proizvesti reakcijom intermedijata formule (XIX-a), u kojoj NP_2 predstavlja zaštićenu amino skupinu, u kojoj P predstavlja, na primjer, C_{1-4}-alkiloksikarbonilnu skupinu, ili funkcionalni derivat skupine NP_2, kao na primjer nitro skupinu, s intermedijatom formule (II) analogno postupku opisanom za reakciju intermedijata (II) s intermedijatom (III). Tako dobiveni intermedijat formule (XIX-b) može se deprotektirati sukladno poznatim postupcima. U slučaju da NP_2 predstavlja nitro skupinu, za dobivanje intermedijata formule (XVII-a) mogu se primijenit poznati postupci kao što je, na primjer, redukcija pomoću vodika u prisutnosti katalizatora, npr. paladija na aktiviranom ugljenu. Intermedijat formule (XVII), u kojoj R^3 predstavlja C_{1-6}-alkil, C_{3-7}-cikloalkil ili aril, pri čemu je spomenuti R^3 prikazan kao $R^{3'}$, i taj se intermedijat može prikazati formulom (XVII-b), može se proizvesti reakcijom intermedijata formule (XVII-a) s intermedijatom $W\text{-}R^{3'}$, ili u slučaju da $R^{3'}$ predstavlja metil, reakcijom njegovog funkcionalnog derivata, kao što je paraformaldehid, zajedno s natrijevim metanolatom, u reakcijski inertnom otapalu, kao što je npr. metanol, i u prisutnosti prikladnog redukcijskog sredstva kao što je, na primjer, natrijev borhidrid.



Intermedijati formule (XVIII) mogu se proizvesti reakcijom intermedijata formule (XVII) s klorformatom, kao što je, na primjer fenilklorformat ili triklormetil-klor-format, bis(triklormetil)karbonat, ili s njegovim funkcionalnim derivatom, kao što je na primjer 1,1'-karbonilbis-1H-imidazol.



Može biti prikladno proizvesti intermedijat formule (XVIII) i zatim spoj formule (I-b) u istoj reakcijskoj smjesi.

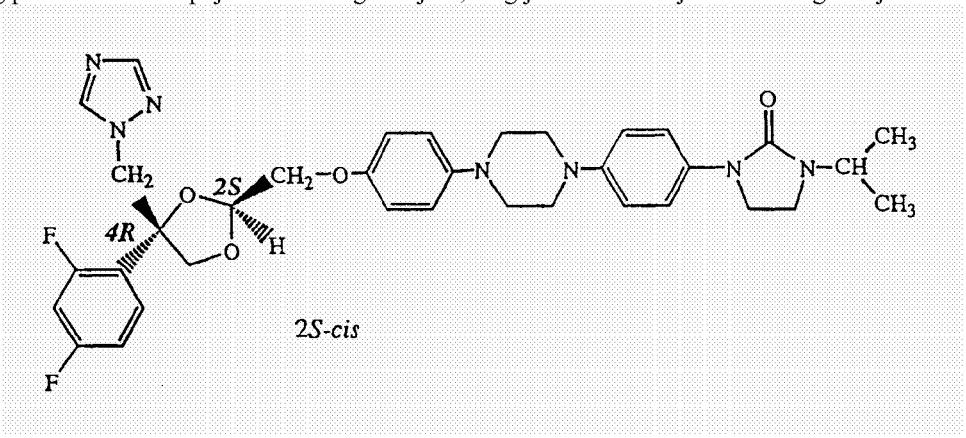
Pojam "stereokemijski izomerni oblici", kako se ovdje rabi, definira sve moguće izomerne oblike koje spojevi formule (I) mogu imati. Iz formule (I) vidi se da spojevi ovog izuma imaju u svojoj strukturi najmanje dva asimetrična ugljikova atoma, naime one koji se nalaze u položaju 2 i položaju 4 dioksolanske jezgre. Ovisno o naravi supstituenata R^1 do R^5, spojevi formule (I) mogu također sadržavati i tri i više asimetričnih ugljikovih atoma. Zbog toga spojevi formule (I) mogu postojati u različitim stereokemijskim izomernim oblicima. Ako nije navedeno ili označeno drugačijer kemijska oznaka spoja označava smjesu svih mogućih stereokemijski izomernih oblika, spomenute smjese koje sadrže sve diastereoizomere i enatiomere osnovne molekularne strukture.

Čisti stereoizomerni oblici spojeva i intermedijata, kako su ovdje spomenuti, definirani su kao izomeri uglavnom bez drugog enantiomernog ili diastereomernog oblika iste osnovne molekularne strukture dotičnog spoja ili intermedijata. Posebno, pojam stereoizomeno čist odnosi se na spojeve ili na intermedijate koji imaju više jednog stereoizomera za najmanje 80% (tj . najmanje 90% jednog i najviše 10% drugog mogućeg izomera) sve do viška jednog stereoizomera od

100 (tj . 100% jednog izomera i ništa drugog), pobliže, spojevi ili njihovi intermedijati imaju više jednog stereoizomera od 90% sve do 100%, još bolje, oni imaju više jednog stereoizomera od 94% sve do 100%, a najbolje,"orii imaju više jednog stereoizomera od 97% sve do 100%": Pojam "enantiomerno čist" i "diastereomerno čist" treba shvatiti na isti način, ali tada se to odnosi na višak enantiomera, odnosno višak diastereomera u dotičnoj smjesi.

Apsolutna konfiguracija svakog asimetričnog središta može se označiti sa stereokemijskim simbolima R i S, koji simboli R i S odgovaraju pravilima opisanim u Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30. Pojmovi cis i trans ovdje se upotrebljavaju u skladu s nomenklaturom datom u Chemical Abstracts (J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867) i odnosi se na položaj supstituenata na prstenastoj skupini, posebno na dioksolanskom prstenu u spojevima formule (I). Na primjer, kad se navodi cis ili trans konfiguraciju dioksolanskog prstena, podrazumijevaju se supstituent navišeg prioriteta na ugljikovom atomu u položaju 2 dioksolanskog prstena i supstituent najvišeg prioriteta na ugljikovom atomu u položaju 4 dioksolanskog prstena (pri čemu je prioritet supstituenta definiran u skladu sa Cahn-Ingold-Prelogovim sekvencnim pravilima). Kad se kaže da su dva supstituenta najvišeg prioriteta na istoj strani prstena, tada se tu konfiguraciju označava cis, a ako oni nisu na istoj strani, tu se konfiguraciju označava s trans.

Na primjer, apsolutna konfiguracija asimetričnih ugljikovih atoma spoja 51, kako je opisana u nastavku u primjeru B.3, tj. (2S-cis)-1-[4-[4-[4-[[4-(2,4-difluor-fenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-disokolan-2-il]-metoksi]fenil]-1 -piperazinil]fenil]-3-(1-metiletil)-2-imidazolidinona, je kao što je dolje navedeno. Stoga ugljikov atom broj 2 dioksolanskog prstena u ovom spoju ima konsfiguraciju S, a ugljikov atom broj 4 ima konfiguraciju R.



2S-cis

Čisti stereoizomerni oblici spojeva i intermedijata ovog izuma mogu se dobiti primjenom poznatih postupaka. Na primjer, enatiomeri se mogu rastaviti jedan od drugog selektivnom kristalizacijom njihovih diastereoizomernih soli s optički aktivnim kiselinama. Alternativno, enantiomeri se mogu rastaviti kromatografskim postupcima upotrebom kiralnih stacionarnih faza. Spomenuti čisti stereokemijski izomerni oblici mogu se također dobiti od odgovarajućih stereokemijski čistih oblika odgovarajućih polaznih materijala, pod uvjetom da se reakcija odvija stereospecifično. Prednosno, ako se želi specifičan stereoizomer, dotični spoj se sintetizira stereospecifičnim metodama sinteze. Za te se metode upotrebljavaju ponajprije enantiomerno čisti polazni materijali. Stereokemijski izomerni oblici spojeva formule (I) su očigledno uključeni unutar smisla izuma.

Odvojeni diastereomerni racemati spojeva (I) mogu se dobiti uobičajenim metodama. Prikladne fizičke metode rastavljanja, koje se mogu korisno primijeniti, jesu na primjer selektivna kristalizacija i kromatografija, npr. kromatografija na stupcu.

Budući da je sterekemijskom konfiguracijom već određen broj intermedijarnih spojeva, npr. intermedijati formula (II), (VI), (VIII) i (X), te neki njihovi dotični prekurzori, u jednom od tih stupnjeva se također mogu rastaviti cis i trans oblici. Rastavljanje cis i trans oblika takovih intermedijata može se provesti uobičajenim metodama kao što su gore spomenute metode za rastavljanje cis i trans oblika spojeva formule (I). Od njih se odgovarajući diastereomerni oblici spoja (I) mogu se dobiti na prethodno naveden način.

Očigledno je da se cis i trans racemati mogu dalje rastaviti na njihove optičke izomere, cis (+) i cis(-), odnosno na trans(+) i trans(-), primjenom u struci poznate metodologije. U slučaju da su u gore spomenutim intermedijatima i/ili spojevima prisutna dodatna asimetrična središta, dobivene smjese stereoizomera mogu se dalje rastaviti prethodno navedenim metodologijama. Ponajprije, ako se želi specifičan sterekemijski oblik, dotični spoj se sintetizira stereoselektivnim metodama pripravljanja, prema kojima se korisno upotrebljavaju enantiomerno čisti polazni materijali.

Spojevi formule (I), njihove farmaceutski prihvatljive adicijske soli i njihovi stereokemijski izomerni oblici mogu se upotrijebiti kao sredstva za suzbijanje gljivica *in vivo*. Nadeno je da predloženi spojevi djeluju protiv velikog mnoštva

gljivica, kao što su *Candida* spp., npr. *Candida albicans, Candida glabrata, Candida krusel, Candida parapsilosis, Candida kefyr, Candida tropicalis; Aspergillus* spp. npr. *Aspergillus fumigatus, Aspergillus niger, Aspergillus flavus; Cryptococcus neoformans; Sporothrix schenckii; Epidermophyton floccusum; Microsporum canis; Trichophyton* spp., npr. *Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum, Trichophyton quinckeanum;* i nekoliko kožnih hifomiceta.

Spojevi predloženog izuma pokazuju pojačano protugljivično djelovanje protiv nekih gljivičnih izolata i imaju dobru oralnu dostupnost. Pokusi *in vitro,* kao što je određivanje gljivične osjetljivosti predloženih spojeva za, na primjer, izolate *Canilda* i druge dermatofitne izolate, i određivanje učinaka predloženih spojeva na sintezu sterola, na primjer, *Candida albicans* i *Trichophyton mentagrophytes,* pokazuju njihove protugljivične mogućnosti. Također pokusi *in vivo* na nekoliko modela s miševima, zamorcima i štakorima, na primjer, oralnim davanjem ispitnog spoja miševima infektiranim s *Trichophyton guinckeaunum* ili *Microsporum canls,* pokazuju da su predloženi spojevi jaka protugljivična sredstva. Donji primjer pokazuje *in vivo* protugljivično djelovanje predloženih spojeva prema *Candida kefyr* i *Trichophyton rubrum.*

Imajući u vidu upotrebljivost spojeva formule (I), ovdje je data metoda za liječenje toplokrvnih bića, uključiv ljudi, koji pate od gljivičnih infekcija. Ta metoda uključuje sistemsko davanje učinkovite količine spoja formule (I), njegovog N-oksida, njegove farmaceutski prihvatljive adicijske soli ili njegovog mogućeg stereoizomerijskog oblika, toplokrvnim bićima, uključiv ljudima. Stoga, dakle, spojevi formule (I) su dati za upotrebu kao lijek, a posebno je data upotreba spoja (I) za proizvodnju lijeka koji se može upotrijebiti za liječenje gljivičnih infekcija.

Općenito, smatra se da terapeutski učinkovita dnevna količina iznosi od 0,05 mg/kg do 20 mg/kg tjelesne težine.

Predloženim izumom također su dati sastavi za liječenje ili prevenciju gljivičnih infekcija koji uključuju terapeutski učinkovitu količinu spoja formule (I) i farmaceutski prihvatljiv nosač ili sredstvo za razrjeđivanje.

Imajući u vidu njihova korisna farmakološka svojstva, ovi spojevi mogu se formulirati u razne farmaceutske oblike za sistemsko ili površinsko davanje.

Za pripravljanje farmaceutskih sastava ovog izuma, teraputski učinkovitu količinu dotičnog spoja, u obliku baze ili u obliku adicijske soli, kao aktivnog sastojka temeljito se pomiješa s farmaceutski prihvatljivim nosačem, pri čemu nosači mogu imati vrlo različite oblike ovisno o obliku pripravka željenog za davanje. Ti farmaceutski sastavi su poželjni u jediničnim oblicima doziranja prikladnim ponajprije za oralno, rektalno, perkutano ili parenteralno davanje.

Na primjer, za pripravljanje sastava za oralno doziranje, u slučaju tekućih oralnih pripravaka kao što su suspenzije, sirupi, eliksiri i otopine, može se upotrijebiti bilo koje uobičajeno farmaceutsko sredstvo kao što su na primjer voda, glikoli, ulja, alkoholi i slično; a u slučaju pudera, pilula, kapsula i tableta mogu se upotrijebiti kruti nosači kao što su škrobovi, šećeri, kaolin, lubrikanti, veziva, sredstva za razgradnju i slično. Zbog njihovog laganog davanja tablete i kapsule predstavljaju najprikladniji jedinični oblik oralnog doziranja, i u tom slučaju se očito upotrebljavaju kruti farmaceutski nosači. Kao prikladni sastavi za površinsku aplikaciju mogu se navesti svi sastavi koji se obično upotrebljavaju za površinsko davanje lijekova, npr. kreme, gel, preljevi, šamponi, tinkture, paste, pomasti, masti, puderi i slično. Posebno, predloženi spojevi mogu se formulirati u površinskim sastavima posebno prilagođenim tako da ulaze u nokat. U sastavima prikladnim za perkutano davanje nosač prema potrebi uključuje sredstvo za pospješivanje prodiranja i/ili prikladno sredstvo za kvašenje, prema potrebi kombinirano s prikladnim dodacima bilo koje naravni u malim količinama, koji dodaci ne uzrokuju značajne štetne učinke na koži. Ti dodaci mogu olakšati aplikaciju na kožu i/ili mogu biti od pomoći za pripravljanje željenih sastava. Sastavi se mogu dati različitim putevima, npr. kao transdermalni flaste, kao namaz ili mast. Za parenteralne sastave, nosač obično uključuje sterilnu vodu, barem velikim dijelom. Mogu se pripraviti, na primjer, injekcijske otopine u kojima nosač uključuje otopinu soli, otopinu glukoze ili mješavinu otopine soli i otopine glukoze. Također se mogu pripraviti injekcijske suspenzije i u tom slučaju se upotrebljavaju prikladni tekući nosači, sredstva za suspendiranje i slično.

Da se pospješi topivost i/ili stabilnost spojeva formule (I) u farmaceutskim sastavima korisno se mogu upotrijebiti α-, β- ili γ-ciklodekstrini ili njihovi derivati. Dodatna otapala, kao alkoholi, također mogu poboljšati topivost i/ili stabilnost spojeva formule (I) u farmaceutskim sastavima. U pripravcima vodenih sastava dodatak soli predloženih spojeva je očito mnogo prikladniji zbog njihove povišene topivosti u vodi.

Prikladni ciklodekstrini jesu α-, β- ili γ-ciklodekstrini ili eteri i njihovi miješani eteri, pri čemu je jedna ili više hidroksi skupina bezvodnih glukoznih jedinica ciklodekstrina supstituirano sa C_{1-6}-alkilom, posebno metilom, etilom ili izopropilom, npr. nasumično metilirani β-CD; hidroksi-C_{1-6}-alkilom, posebno hidroksi-etilom, hidroksipropilom ili hidroksibutilom; karboksi-C_{1-6}-alkilom, posebno karboksimetilom ili karboksietilom; C_{1-6}-alkilkarbonilom, posebno acetilom; C_{1-6}-alkilkarbonil-C_{1-6}-alkilom ili karboksi-C_{1-6}-alkiloksi-C_{1-6}-alkilom, posebno karboksimetoksipropilom ili karboksietoksipropilom; C_{1-6}-alkilkarboniloksi-C_{1-6}-alkilom, posebno 2-acetilpropilom.

Kao sredstva za tvorbu kompleksa i/ili za poboljšanje topivosti posebno su vrijedni spomena β-CD, nasumično metilirani β-CD, 2,6-dimetil-β-CD, 2-hidroksietil-β-CD, 2-hidroksi-γ-CD, 2-hidroksipropil-γ-CD i (2-karboksimetoksi) -propil-β-CD, a posebno 2-hidroksipropil-β-CD (2-HP-β-CD).

Pojam miješanih etera odnosi se na derivate ciklodekstrina u kojima su najmanje dvije ciklodekstrinske hidroksi skupine eterificirane s različitim skupinama, kao na primjer hidroksipropil i hidroksietil.

Prosječna molarna supstitucija (M.S.) koristi se kao mjera prosječnog broja molova alkoksi jedinica po molu bezvodne glukoze. Vrijednost M.S. može se odrediti raznim analitičkim postupcima kao što je nuklearna magnetska rezonancija (NMR), masena spektrometrija (MS) i infracrvena spektroskopija (IR). Ovisno o primijenjenom postupku, za date derivate ciklodekstrina mogu se dobiti male razlike u vrijednostima. Prednosno, izmjerena masenom spektrometrijom M.S. se kreće od 0,125 do 10.

Prosječni stupanj supstitucije (D.S.) odnosi se na prosječni broj supstituiranih hidroksilnih skupina po jedinici bezvodne glukoze. Vrijednost D.S. može se odrediti različitim analitičkim postupcima kao što je nuklearna magnetska rezonancija (NMR), masena spektrometrija (MS) i infracrvena spektroskopja (IR). Ovisno o primijenjenom postupku, za dati derivat ciklodekstrina mogu se dobiti male razlike u vrijednostima. Prednosno, izmjeren masenom spektroskopijom, D.S. se kreće u rasponu od 0,125 do 3.

Zanimljiv način formuliranja spojeva u kombinaciji sa ciklodestrinom ili s njegovim derivatom opisan je u EP-A-721,337. Tamo opisane formulacije posebno su prikladne za oralno davanje i kao aktivan sastojak uključuju protugljivično sredstvo, dovoljnu količinu ciklodekstrina ili njegovog derivata kao sredstva za povišenje topivosti, vodeno kiselo sredstvo kao tekući nosač većeg volumena i dodatno otapalo na osnovi alkohola koji značajno pojednostavljuje pripravljanje sastava. Te se formulacije mogu dobiti i mnogo ukusnijim dodatkom farmaceutski prihvatljivih zaslađivača i/ili začina.

Ostali uobičajeni postupci za poboljšanje topivosti spojeva predloženog izuma u farmaceutskim sastavima opisani su u W0 94/05263, PCT patentnoj prijavi br. PCT/EP-98/01773, EP-A-499-299 i W0 97/44014.

Potanje, predloženi spojevi mogu se formulirati u farmaceutski sastav koji sadrži terapeutski učinkovitu količinu čestica koje se sastoje od krute disperzije koja uključuje

a) spoj formule (I) i
b) jedan ili više farmaceutski prihvatljvih polimera topivih u vodi.

Pojam "kruta disperzija" odnosi se na sistem u krutom stanju (za razliku od tekućeg ili plinovitog stanja) koji sadrži najmanje dvije komponente, pri čemu je jedna komponenta dispergirana više ili manje jednoliko u drugoj komponenti ili komponentama. Kad je ta disperzija komponenata takova da je sistem kemijski i fizički potpuno ujednačena ili homogena, ili da se sastoji od jedne termodinamički definirane faze, takova kruta disperzija se navodi kao "kruta otopina" . Krute otopine su prednosni fizički sistemi, jer su komponente u njima obično brzo biološki dostupne organizmu kojem su date.

Pojam "kruta disperzija" odnosi se također i na disperzije koje su manje homogene od krutih otopina. Takove disperzije nisu kemijski i fizički potpuno ujednačene ili uključuju više od jedne faze.

Polimer topiv u vodi posebno je polimer koji otopljen u 2%-tnoj vodenoj otopini pri 20°C ima prividnu viskoznost od 1 do 100 mPa.s.

Prednosni polimeri topivi u vodi je.su hidroksipropil metilceluloze ili HPMC. U vodi je općenito topiva HPMC koja ima metoksi stupanj supstitucije od pribl. 0,8 do pribl. 2,5 i hidroksipropil molarnu supstituciju od pribl. 0,05 do pribl. 3,0. Metoksi stupanj supstitucije odnosi se na prosječni broj metil eterskih skupina prisutnih po jedinici celulozne molekule. Hidroksi-propil molarna supstitucija odnosi se na prosječni broj molova propilen oksida koji su reagirali sa svakom jedinicom bezvodne celuloze u molekuli celuloze.

Gore definirane čestice mogu se proizvesti tako da se najprije pripravi krutu disperziju komponenata, a zatim se tu disperziju prema potrebi usitni ili samelje. Za pripravljanje krutih disperzija postoje razni postupci koji uključuju ekstrudiranje taline, sušenje raspršivanjem i isparavanje otopine, pri čemu se prednost daje ekstrudiranju taline.

Može nadalje biti zgodno formulirati predložene azolna sredstva protiv gljivica u obliku nanočestica koje na svojoj površini uključuju sredstvo za modifikaciju površine kočinom dovoljnom za održavanje prosječne veličine čestica ispod 1000 nm. Smatra se da korisni modifikatori površine uključuju one koji se fizički zalijepe za površinu sredstva protiv

gljivica, ali se pri tome kemijski ne vežu na to sredstvo protiv gljivica.

Prikladna sredstva za modifikaciju površine mogu se prednosno odabrati medu poznatim organskim i anorgasnkim farmaceutskim pomoćnim tvarima. Takove pomoćne tvari uključuju razne polimere, oligomere niske molekulske mase, prirodne proizvode i površinski aktivna sredstva. Prednosna sredstva za modifikaciju površine uključuju neionske i anionske površinski aktivne tvari.

Također zanimljiv način formuliranja predloženih spojeva uključuje farmaceutski sastav u kojem su predloženi protugljivični spojevi ugrađeni u hidrohilne polimere i ta se smjesa nanosi kao prevlaka filma preko mnogo malih zrnaca, čime se dobije sastav s dobrom biološkom dostupnošću koji se može proizvesti na uobičajen način i koji je prikladan za pripravljanje farmaceutskog oblika doziranja za oralno davanje.

Te kuglice uključuju (a) središnju, zaobljenu ili okruglu jezgru, (b) filmsku prevlaku od hidrofilnog polimera i sredstvo protiv gljivica, te (c) izolacijsku prevlaku polimernog sloja.

Materijali koji su prikladni za upotrebu kao jezgre u zrncima jesu raznovrsni, pod uvjetom da su ti materijali farmaceutski prihvatljivi i da imaju odgovarajuće dimenzije i čvrstoću. Primjeri takovih materijala jesu polimeri, anorganske tvari, organske tvari, te saharidi i njihovi derivati.

Jezgre spomenutih zrnaca mogu imati promjer od pribl. 60 meša, što odgovara otprilike 250 μm, ili više. Pojedinačna zrnca koja imaju jezgru od 25-30 meša (600 -710 μm) opisana su u W0 94/05263. PCT/EP 98/01773 opisuje zrnca čija jezgra ima promjer od prbl. 250 do pribl. 600 (30 - 60 meša).

Posebno je prednosno fromulirati gore spomenute farmaceutske sastave u jediničnom obliku doziranja radi lake aplikacije i ujednačenog doziranja. Jedinični oblik doziranja, kako se rabi u opisu i u priloženim patentnim zahtjevima, odnosi se na fizički odvojene jedinice prikladne kao jedinično doziranje, pri čemu svaka od tih jedinica sadrži prethodno određenu količinu aktivnog sastojka izračunatu tako da proizvede željeni terapeutski učinak zajedno s potrebnim farmaceutskim nosačem. Primjeri takovih jediničnih oblika doziranja jesu tablete (uključiv zarezane ili prevučene tablete), kapsule, pilule, paketiće pudera, hostije, injekcijske otopine ili suspenzije, čajne žličice, jušne žlice i slično, i njihovo višestruko odvojeno pakovanje.

Također, može biti zgodno kombinirati predložene protugljivične spojeve s drugim protugljivičnim sredstvima kao što su na primjer protugljivična sredstva koja sadrže azol. npr. bifokonazol, krokokonazol, klotrimazol, eberkonazol, ekonazol, fentikonazol, flukonazol, flutrimazol, izokonazol, itrakonazol, ketokonazol, lanokonazol, mikonazol, netikonazol, omokonazol, oksikonazol, saperkonazol, SCH 39304, sertakonazol, sulkonazol, tiokonazol, vorikonazol; ili protugljivična sredstva koja ne sadrže azol, npr. amorolfin, butenafin, ciklopiroks, cioteronel, naftidin, izotretinoin, rimoprogin, terbinafin. Posebno je korisno kombinirati predložene spojeve s drugim dermatološkim sredstvima protiv gljivica.

Kombinacija protugljivičnog spoja i spoja formule (I) može se upotrijebiti kao lijek. Stoga se predloženi izum također odnosi na proizvod koji sadrži (a) spoj formule (I) i (b) drugi protugljivični spoj, kao kombinirani pripravak za istovremenu, odvojenu ili uzastopnu upotrebu u liječenju gljivica.

U takovim proizvodima, u jednostrukom pripravku zajedno s farmaceutski prihvatljivim nosačima mogu se kombinirati razni lijekovi. Alternativno, takovi proizvodi mogu sadržavati, na primjer, garnituru u kojoj se nalazi spremnik s prikladnim sastavom koji sadrži spoj formule (I) i drugi spremnik sa sastavom koji sadrži drugo sredstvo protiv gljivica. Prednost takovog proizvoda može biti u tome da na osnovi dijagnoze pacijenta kojeg treba liječiti liječnik može selektirati odgovarajuće količine svake komponente, te redoslijed i vremenski raspored njihovog davanja.

Slijedeći primjeri dati su sa svrhom ilustracije izuma.

EKSPERIMENTALNI DIO

Za neke spojeve formule (I) nije bila eksperimentalno utvrđena apsolutna konfiguracija stereogenog ugljikovog (ugljikovih) atoma. U tim slučajevima stereokemijski izomerni oblik, koji je prvi izoliran, označen je s "A" a drugi s "B", što se ne odnosi na stvarnu stereokemijsku konfiguraciju.

Kako se ovdje rabi, DMF je N, N-dimetilformamid, EtOAc je etil acetat, DIPE je diizopropil eter.

A. Pripravljanje intermedijata

Primjer A.l

a) K miješanoj i ohlađenoj (-78°C) mješavini 2-klor-1-(2,4-difluorfenil)-1-etanona (30 g) , klorjodmetana (56,4 g) i tetrahidrofurana (267 ml) doda se kap po kap 6%-tnu otopinu kompleksa metil-litij-litijevog bromida u dietil eteru (215 ml) . Reakcijsku smjesu se polako zagrije na sobnu temperaturu i zatim se hidrolizira s NH_4Cl. Doda se vodeni NaOH i smjesu se miješa 1 sat. Organski sloj se odvoji, ispere, profiltrira i otapalo se ispari. Ostatak se očisti preko silika gela (sredstvo za ispiranje: heksan/ $CH_3COOC_2H_5$ 98/2) . Otapalo željene frakcije se ispari, čime se dobije 11 g (16,8%) 2-(klormetil)-2-(2,4-difluorfenil)-oksirana (interm. 1).

b) Mješavinu intermedijata (1) (22 g) , 2-propanona (158 ml) i katalitičku količinu trifluor [1,1'-oksibis-[etan]]bora miješa se preko noći pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se prelije u vodenu otopinu $NaHCO_3$ i proizvod se ekstrahira sa CH_2Cl_2. Ekstrakt se ispere s vodom, osuši, profiltrira i otapalo se ispari. Ostatak se očisti preko silika gela (sredstvo za ispiranje: heksan). Otapalo željene frakcije se ispari, čime se dobije 21 g (74,3%) 4-(klormetil)-4-(2,4 -difluorfenil)-2,2-dimetil-l,3-dioksolana (interm. 2).

Na sličan način proizvedeni su:
4-(klormetil)-4-(4-fluorfenil)-2,2-dimetil-l,3-dioksolan (interm. 3); i
4-(klormetil)-4-(4-klorfenil)-2,2-dimetil-l,3-dioksolan (interm. 4) .

Primjer A.2

a) Mješavinu intermedijata (2) (55 g) , metanola (395 ml) , vode (100 ml) i solne kiseline (6,35 ml) miješa se preko noći pod refluksom. Kad se ohladi, reakcijsku smjesu se neutralizira s $NaHCO_3$ i otapalo se ispari. Ostatak se preuzme u etil acetat i tu otopinu se ispere s NaCl, osuši, profiltrira i otapalo se ispari, čime se dobije 45 g (96,5%) 3-klor-2-(2,4-klorfenil)-1,2-propandiola (interm. 5).

b) Mješavinu 1H-1,2,4-triazola (1,37 g) , disperzije natrijevog hidrida u mineralnom ulju (50%)(0,6 ml) i DMF-a (47 ml) miješa se 3 sata pri 80°C. Doda se intermedijat (5) (1,5 g) i smjesu se miješa 1 sat pri 80°C. Otapalo se ispari i ostatak se očisti preko silika gela [$CKCl_3/CH_3OH$ 98/2) . Otapalo iz željene frakcije se ispari, čime se dobije 0,7 g (40,9%) 2- (2,4-difluorfenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1,2-propandiola (interm. 6; talište 132,5°C).

c) Mješavinu intermedijata (6) (0,16 mola) u metan-sulfonskoj kiselini (100 ml) i CH_2Cl_2 (100 ml) miješa se na lednoj kupelji. Pri 10°C doda se kap po kap l-brom-2,2-dietoksietan (0,2 mola). Smjesu se pusti zagrijati na sobnu temperaturu, miješa se preko noći, prelije u zasićenu vodenu otopinu $NaHCO_3$ i ekstrahira sa CH_2Cl_2. Organski sloj se odvoji, osuši, profiltrira i otapalo se ispari. Ostatak se očisti preko silika gela ($CHCl_3/CH_3OH$ od 100/0 do 98/2). Željene frakcije se skupe i otapalo se ispari. Ostatak se sjedini s ostatkom dobivenim iz iste reakcije provedene posebno. Taj sjedinjeni ostatak se dalje očiti i rastavi na enantiomere kiralnom kromatografijom na stupcu preko Chiralcel OD (sredstvo za ispiranje: heksan/etanol 75/25). Čiste frakcije se skupe i njihovo otapalo se ispari, čime se dobije 45,4 g (2R-cis)-1-[[2 -(brom-metil)-4-(2,4-difluorfenil)-1,3-dioksolan-4-il]metil]-IH-1,2,4-triazola;
α^{D}_{20}= -4,26° (c = 28,2 mg/3 ml u DMF-u) (interm. 7) i 36,3 g (2S-cis)-1-[[2-(brom-metil)-4-(2,4-difluorfenil)-1,3 -dioksolan-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazola; α^{D}_{20}= +5,83° (c = 16,46 mg/2 ml u DMF-u) (interm. 8).

Primjer A.3

a) K miješanoj smjesi disperzije natrijevog hidrida 50% u dietil eteru (25 ml) i DMF-u (900 ml) doda se kap po kap otopinu 1H-1,2,4-triazola (40 g) u DMF-u (225 ml) . Miješanje se nastavi još 3 sata pri 60°C. Pri 130°C doda se kap po kap otopinu intermedijata (3) (50 g) u DMF-u (225 ml) i miješanje se nastavi preko noći. Otapalo se ispari i ostatak se očisti preko silika gela (sredstvo za ispiranje: $CHCl_3/CH_3OH$ od 100/0 do 98/2) . Čiste frakcije se skupe i otapalo se ispari, čime se dobije 38 g (68,5%) 1-[[4-(4-fluorfenil)-2,2-dimetil-l,3-dioksolan-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazola (interm. 8).

b) Mješavinu intermedijata (9) (38 g) , metanola (320 ml) , vode (200 ml) i koncentrirane solne kiseline (60 ml) miješa se preko noći pod refluksom. Kad se ohladi, reakcijsku smjesu se prelije u vodenu otopinu $NaHCO_3$. Otapalo se ispari i ostatak se promiješa u etil acetatu. Talog se odfiltrira, a filtrat se osuši, profiltrira i ispari, čime se dobije 25,5 g (78,4%) 2-(4-fluorfenil)-3-(IH-1,2,4-triazol-1-il)-1,2-propandiol (interm. 10).

c) Mješavinu intermedijata (10) (25 g) , 2-brom-l,!-dioksietana (20,6 g) i metansulfonske kiseline (25 g) miješa se 2 sata pri sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu se doda kap po kap k vodenoj otopini $NaHCO_3$. Smjesu se ekstrahira sa $CHCl_3$. Ekstrakt se ispere s vodom, osuši, profiltrira i otapalo se ispari. Ostatak se očisti preko silika gela (sredstvo za

ispiranje: $CHCl_3$/etil acetat/ heksan 50/30/20). Željene frakcije se skupe i otapalo se ispari. Ostatak se pretvori u hidrokloridnu sol u 4-metil-2-pentanonu. Sol se odfiltrira i osuši, čime se dobije 7 g (17,6%) cis)-1-[[2-(brom-metil)-4 -(4-fluorfenil)-1,3-dioksolan-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol monohidroklorida (interm. 11).

Na sličan način proizvedeni su:
cis)-1-[[2-(brom-metil)-4-(4-klorfenil)-1,3-dioksolan-4-il]metil]-1H-l,2,4-triazol (interm. 12) ;
cis)-1-[[2-(brom-metil)-4-(2,4-diklorfenil)-1,3-dioksolan-4-il]metil]-1H-1,2,4-triazol (interm. 13);
cis)-1-[[2-(brom-metil)-4-(4-klorfenil) -1,3-dioksolan-4-il]metil]-1H-l,2,4-triazol interm. 14); i
cis)-1-[[2-(brom-metil)-4-(4-fluorfenil) -1,3-dioksolan-4-iljmetil]-1H-1,2,4-triazol (interm. 15).

Primjer A.4

a) 2,2-diemtilmalonil klorid (0,057 mola) doda se k otopini N-[4-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]fenil]-uree (0,057 mola) u tetrahidrotiofen 1,1-dioksidu (200 ml). Miješa se 15 minuta i zatim se reakcijsku smjesu grije 3 sata pri 40°C i još 2 sata pri 50°C. Reakcijsku smjesu se pusti stajati preko noći pri 25°C. Proizvod se istaloži s dietil eterom i kristalizira trituracijom. Proizvod se prekristalizira iz 2-propanola, čime se dobije 20,1 g 1-[4-[4-(4-metoksifenil)-1 -piperazinil]fenil]-5,5-dimetil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (interm. 16).

b) NaH 80% (0,0174 mola) ispere se od ulja s heksanom. U atmosferi argona doda se DMF (70 ml) . Doda se intermedijat (16) (0,0166 mola) i smjesu se miješa 30 minuta. Doda se jodmetan (0,0182 mola) i smjesu se grije 3 sata pri 80-90°C. Reakcijsku smjesu se prelije u vodu i proizvod se ekstrahira sa CH_2Cl_2. Ekstrakt se osuši i otapalo se ispari. Ostatak se očisti preko bazičnog Al_2O_3 (sredstvo za ispiranje: CH_2Cl_2) . Čiste frakcije se skupe i otapalo se ispari. Ostatak kristalizira iz acetonitrila, čime se dobije 3,0 g 1-etil-3-[4-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]fenil]-5,5 -dimetilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (interm. 17).

c) Otopinu intermedijata (17) (0,0068 mola) u HBr (60 ml; 48%) i octenoj kiselini (30 ml) refluktira se 5 sati. Reakcijsku smjesu se prelije u otopinu K_2CO_3 i proizvod se ekstrahira sa CH_2Cl_2. Ekstrakt se osuši, profiltrira i otapalo se ispari. Ostatak kristalizira iz acetonitrila, 2-propanona i dalje se očisti preko silika gela (sredstvo za ispiranje: CH_3OH/CH_2Cl_2 2/98). Ostatak kristalizira iz acetonitrila, čime se dobije 1,2 g (40%) l-etil-3-[4-[4-(4-hidroksifenil)-1 -piperazinil]fenil]-5,5-dimetilpirimidin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (interm. 18).

Primjer A.5

a) Mješavinu intermedijata 8 (0,048 mola) u 1,3-dimetil-2-imidazolidinonu (200 ml) miješa se 15 minuta u struji dušika. Doda se NaOH (3 ml; 50%). Smjesu se miješa 30 minuta. Doda se 4-[4-(4-nitrofenil)-1-piperazinil]fenol (0,04 mola) i zatim NaOH (2,4 g; kruti). Smjesu se miješa 9 sati pri 70°C u struji dušika i preko noći pri sobnoj temperaturi, zatim se prelije u vodu i miješa još 1 sat. Talog se odfiltrira i ponovno otopi u CH_2Cl_2. Organsku otopinu se ispere, osuši, profiltrira i otapalo se ispari. Ostatak se očisti kromatografijom na stupcu preko silika gela (sredstvo za ispiranje CH_2Cl_2/CH_3OH/EtOAc/heksan 48/2/30/20). Čiste frakcije se skupe i otapalo se ispari. Ostatak kristalizira iz EtOAc. Talog se odfiltrira i osuši, čime se dobije 9 g (2S-cis)-1-[4-[[4-(2,4-difluorfenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3 -dioksolan-2-il]metoksi]-fenilj-4-(4-nitrofenil)piperazina (interm. 19).

b) Mješavinu intermedijata 19 (0,0155 mola) u tetrahidrofuranu (250 ml) hidrogenira se pri 50°C s paladijem na aktiviranom ugljenu (2 g; 10%) kao katalizatorom u prisutnosti otopine tiofena (1 ml) . Po prestanku uzimanja vodika (3 ekivalenta), katalizator se odfiltrira i filtrat se ispari. Ostatak se triturira u 2-propanolu. Talog se odfiltrira i osuši, čime se dobije 8 g (94%) (2S-cis)-4-[4-[4-[[4-(2,4-difluorfenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioksolan-2-il]metoksi] fenil]-1-piperazinil]benzenamina (interm. 20; talište 180°C; α^{D}_{20} = + 20,45° (c = 26,16 mg/5 ml u DMF-u)).

c) Mješavinu intermedijata 20 (0,0033 mola), paraformaldehida (0,0066 mola) i $NaOCH_3$ (0,022 mola) u metanolu (50 ml) miješa se i refluktira 4 sata. Doda se $NaBH_4$ (0,008 mola) . Smjesu se miješa i refluktira 1 sat i zatim se ohladi. Doda se vodu. Talog se odfiltrira i osuši. Ostatak se očisti preko silika gela na staklenom filtru (sredstvo za ispiranje: CH_2Cl_2/CH_3OH/EtOAc/heksan 48/2/30/20). Čiste frakcije se skupe i otapalo se ispari. Ostatak se triturira u 2-propanolu, odfiltrira i osuši, čime se dobije 1,2 g (64%) (B-cis)-4-[4-[4-[[4-(2,4-difluorfenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-l,3-dioksolan-2-il]metoksi]fenil]-1-piperazinil]benzenamina (interm. 21; talište 181°C; α^{D}_{20} = +20,63° (c = 24,63 mg/5 ml u DMF-u)).

B. Pripravljanje spojeva formule (I)

Primjer B.l

Mješavinu intermedijata 18 (0,0114 mola) u DMF-u (50 ml) miješa se pri sobnoj temperaturi u struji dušika. Doda se

natrijev bis (trimetilsilil)amid (0,012 mola). Smjesu se miješa 10 minuta. Doda se intermedijat (7) (0,015 mola). Smjesu se miješa 6 sati pri 60°C, zatim se ohladi, prelije u vodu i ekstrahira sa CH_2Cl_2. Organski sloj se odvoji, ispere s vodom, osuši, profiltrira i otapalo se ispari. Ostatak se očisti kromatografijom na stupcu preko silikagela (sredstvo za ispiranje: CH_2Cl_2/CH_3OH/EtOAc/heksan 49/1/30/20 i 47/3/30/20). Čiste frakcije se skupe i otapalo se ispari. Ostatak kristalizira iz etanola. Talog se odfiltrira i osuši, čime se dobije 2,2 g (2R-cis)-1-etil-3-[4-[4-[4-[[4-(2,4-difluorfenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioksolan-2-il]metoksi]fenil]-1-piperazinil]-fenil]-5,5-diemtil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidintriona (27%) ; α^D_{20} = -13/92^ (c = 20,11 mg/2 ml u DMF-u) ; spoj 48, talište 126,1°C.

Primjer B.2

1-etil-3-[4-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil]fenil]-5~propil-l,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-trion (0,011 mola) u struji dušika otopi se u DMF-u (40 ml) i toluenu (10 ml) . Doda se natrijev hidrid (0,011 mola). Smjesu se miješa pri sobnoj temperaturi i zatim se pri 70°C kap po kap doda mješavinu intermedijata (8) (0,015 mola) u DMF-u (20 ml) . Smjesu se miješa 5 sati pri 70°C, zatim se ohladi, prelije u vodu i ekstrahira sa CH_2Cl_2. Organski sloj se odvoji, ispere s vodom, osuši, profiltrira i otapalo se ispari. Ostatak se očisti kromatografijom na stupcu preko silika gela (sredstvo za ispiranje: CH_2Cl_2/CH_3OH/EtOAc/n-heksan 49/1/30/20 i 48/2/30/20). Čiste frakcije se skupe i otapalo se ispari. Ostatak kristalizira iz etanola. Talog se odfiltrira i osuši, čime se dobije 3,28 g (40%) (2S-cis)-1-etil-3-[4-[4-[4-[[4-(2,4-difluorfenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioksolan-2-il]metoksi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-5-propil-l,3,5-triazin-2,4,6(1H,3H,5H)-triona; α^D_{20} = +15,73° (c = 19,96 mg/2 ml u DMF-u); spoj 47; talište 158,8°C.

Primjer B.3

a) Mješavinu 1-[4-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil]-fenil]-3-(1-metiletil)-2-imidazolidinona (0, 037 mola) i natrijevog hidroksida (0,165 mola) u DMF-u (500 ml) miješa se u struji dušika 1 sat pri 50°C. Kap po kap doda mješavinu intermedijata (8) (0,055 mola) u DMF-u (100 ml) . Smjesu se miješa preko noći pri 50°C u struji dušika. Otapalo se ispari. Ostatak se otopi u CH_2Cl_2. Organski sloj se ispere, osuši, profiltrira i otapalo se ispari. Ostatak se očisti kromatografijom na stupcu preko silika gela (sredstvo za ispiranje: CH_2Cl_2/heksan/EtOAc 50/20/30). Čiste frakcije se skupe i otapalo se ispari. Ostatak se triturira u DIPE i EtOAc, odfiltrira i osuši, čime se dobije 14,97 g (62,5%) (2S-cis)-1-[4-[4-[4-[[4-(2,4-difluorfenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioksolan-2-il]metoksi]-fenil]-1-piperazinil]fenil]-3-(1-metiletil)-2-imid-azolidinona; α^D_{20} = +17,54° (c = 25,37 mg/5 ml u DMF-u) ; spoj 51, talište 177,8°C.

b) Spoj 51 (0,0045 mola) otopi se u kipućem 2-propanolu (200 ml) . Doda se HCl u 2-propanolu (0,0048 mola) i smjesu se zgusne na 100 ml volumena i, zatim se pusti kristalizirati. Talog se odfiltrira i osuši, čime se dobije 1,5 g (48%) (2S-cis)-1-[4-[4-[4-[[4-(2,4-difluorfenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioksolan-2-il]metoksi]-fenil]-1-piperazinil]fenil]-3-(1-metiletil)-2-imid-azolidinon hidroklorida (1:1) (spoj 52).

Primjer B.4

cis-1-[4-[4-[4-[[4-(2,4-difluorfenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioksolan-2-il]metoksi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-3-(1-metiletil)-2-imidazolidinon proizveden je na sličan način kako je opisano u primjeru B.3, s tim da je dodatno upotrijebljena katalitička količina kalijevog jodida (spoj 21; talište 155,1°C).

Primjer B.5

Izopropil izocijanat (0,008 mola) doda se uz miješanje k intermedijatu 20 (0,0055 mola) u CH_2Cl_2 (100 ml). Smjesu se miješa 1 sat. Ponovno se doda izopropil izocijanat (0,114 mola). Smjesu se miješa 4 sata. Otapalo se ispari. Ostatak se očisti kromatografijom na stupcu preko silika gela (sredstvo za ispiranje: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2). Čiste frakcije se skupe i otapalo se ispari. Ostatak se prokuha u etanolu. Smjesu se ohladi. Talog še odfiltrira i osuši, čime se dobije 2,6 g (74%) (2S-cis)-N-[4-[4-[4-[[4-(2,4-difluorfenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioksolan-2-il]metoksi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-N'-(1-metiletil)uree (spoj 53; talište 196°C; α^D_{20} = +18,64° (c = 24,68 mg/5 ml u DMF-u)).

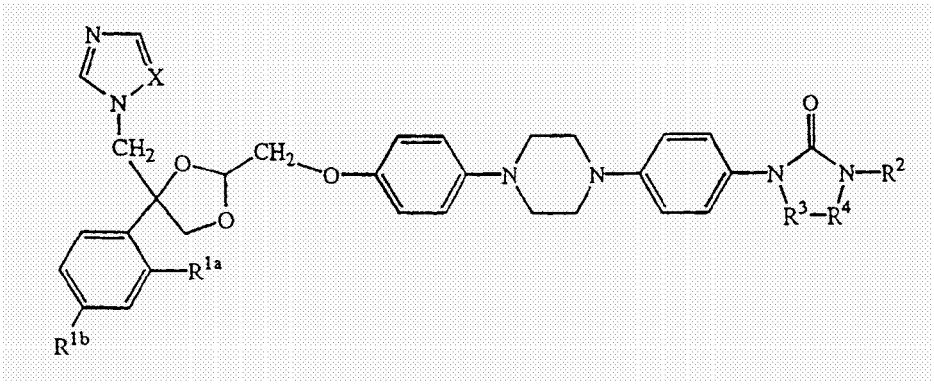
Primjer B.6

a) 1,l'-karbonilbis-lH-imidazol (0,006 mola) doda se uz miješanje k intermedijatu 20 (0,0055 mola) u tetrahidro-furanu (100 ml). Smjesu se miješa 3 sata pri sobnoj temperaturi. N-metil-2-propanamin (0,0073 mola) i doda se trietilamin (0,01 mola). Smjesu se miješa preko noći pri sobnoj temperaturi. Doda se vodu. Talog se odfiltrira i osuši. Ostatak se očisti kromatografijom na stupcu preko silika gela (sredstvo za ispiranje: CH_2Cl_2/CH_3OH 98/2). Čiste frakcije se skupe i otapalo se ispari. Ostatak se prokuha u etanolu. Smjesu se ohladi. Talog se odfiltrira i osuši, čime se dobije 1,8 g (50%) (B-cis)-N-[4-[4-[4-[[4-(2,4-difluorfenil)-4-(IH-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioksolan-2-il]metoksi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-N'-metil-N'-(1-metiletil)uree (spoj 54; talište 186°Cα^D_{20}= +18,27° (c = 24,08 mg/5 ml u DMF-u)).

b) (B-cis)-N-[4-[4-[4~[[4-(2,4-difluorfenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioksolan-2-il]metoksi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-N,N'-dimetil-N'-(1-metiletil)uree (spoj 56) proizveden je analogno spoju 54, s tim što je umjesto 1,1'-karbonilbis-1H-imidazola u tetrahidrofuranu upotrijebljen triklormetil kloroformat u CH_2Cl_2.

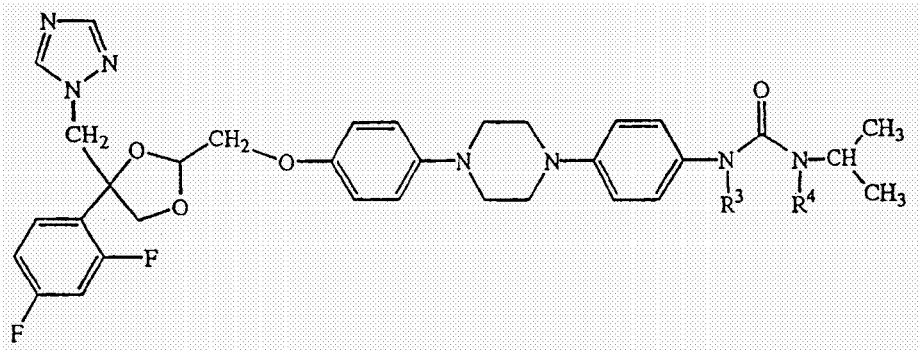
Spojevi navedeni u tablici 1 proizvedeni su na sličan način kao i oni u gore navedenim primjerima.

Tablica 1



Spoj broj	Primj. br.	X	R^{1a}	R^{1b}	$-R^3-R^4-$	R^2	Fizički podaci Talište u °C
1	B3a	N	H	F	$C(=O)C(CH_3)_2$	CH_2CH_3	153.1; (±)-*cis*
2	B3a	CH	H	Cl	$C(=O)C(CH_3)_2$	CH_2CH_3	200.3; (±)-*cis*
3	B3a	CH	H	F	$C(=O)C(CH_3)_2$	CH_2CH_3	216.7; (±)-*cis*
4	B3a	CH	H	Cl	CH_2CH_2	$(CH_2)_2CH_3$	203.8; (±)-*cis*
5	B3a	CH	H	Cl	$CH_2C(CH_3)_2$	$(CH_2)_2CH_3$	182.4; (±)-*cis*
6	B3a	N	H	F	CH_2CH_2	$(CH_2)_2CH_3$	174.2; (±)-*cis*
7	B3a	N	H	Cl	$C(=O)C(CH_3)_2$	CH_2CH_3	169.2; (±)-*cis*
8	B3a	CH	H	Cl	CH_2CH_2	$CH(CH_3)C_2H_5$	170.0; (±)-*cis*
9	B3a	N	H	Cl	$CH_2C(CH_3)_2$	$(CH_2)_2CH_3$	142.9; (±)-*cis*
10	B3a	N	H	Cl	CH_2CH_2	$CH(CH_3)C_2H_5$	159.5; (±)-*cis*
11	B3a	CH	H	F	CH_2CH_2	$CH(CH_3)C_2H_5$	182.1; (±)-*cis*
12	B3a	CH	H	F	$CH_2C(CH_3)_2$	$(CH_2)_2CH_3$	192.1; (±)-*cis*
13	B3a	N	H	F	$CH_2C(CH_3)_2$	$(CH_2)_2CH_3$	146.1; (±)-*cis*
14	B3a	N	H	F	CH_2CH_2	$CH(CH_3)C_2H_5$	174.0; (±)-*cis*
15	B4	N	F	F	$CH_2C(CH_3)_2$	CH_2CH_3	184.7; (±)-*cis*
16	B4	N	F	F	$CH_2C(CH_3)_2$	$(CH_2)_2CH_3$	174.0; (±)-*cis*
17	B4	N	F	F	CH_2CH_2	$(CH_2)_2CH_3$	184.7; (±)-*cis*
18	B4	N	F	F	$C(=O)CH(CH_3)$	$(CH_2)_3CH_3$	162.2; (±)-*cis*
19	B4	N	F	F	$C(CH_3)_2C(=O)$	CH_2CH_3	160.7; (±)-*cis*
20	B4	N	F	F	$C(=O)CH(CH_2CH_3)$	CH_2CH_3	156.2; (±)-*cis*
21	B4	N	F	F	CH_2CH_2	$CH(CH_3)C_2H_5$	155.1; (±)-*cis*
22	B4	N	Cl	Cl	CH_2CH_2	$(CH_2)_2CH_3$	174.8; (±)-*cis*
23	B3a	CH	H	F	CH_2CH_2	$CH(CH_3)_2$	203.6; (±)-*cis*
24	B3a	CH	H	F	CH_2CH_2	CH_2CH_3	222.1; (±)-*cis*
25	B3a	CH	H	F	CH_2CH_2	$(CH_2)_2CH_3$	209.7; (±)-*cis*
26	B3a	CH	H	F	CH_2CH_2	$(CH_2)_3CH_3$	185.9; (±)-*cis*
27	B3a	CH	H	Cl	CH_2CH_2	CH_2CH_3	239.8; (±)-*cis*
28	B3a	CH	H	Cl	CH_2CH_2	$CH(CH_3)_2$	203.3; (±)-*cis*
29	B3a	CH	H	Cl	CH_2CH_2	$(CH_2)_3CH_3$	209.9; (±)-*cis*
30	B3a	CH	F	F	CH_2CH_2	$(CH_2)_2CH_3$	168.8; (±)-*cis*
31	B3a	CH	H	F	CH_2CH_2	$CH(CH_3)C_2H_5$	200.8;(±)-*trans*
32	B3a	CH	F	F	CH_2CH_2	CH_2CH_3	205.7; (±)-*cis*
33	B3a	CH	F	F	CH_2CH_2	$(CH_2)_3CH_3$	180.8; (±)-*cis*
34	B3a	CH	F	F	CH_2CH_2	$CH(CH_3)_2$	163.1; (±)-*cis*
35	B3a	CH	F	F	CH_2CH_2	$CH(CH_3)C_2H_5$	137.3; (±)-*cis*
36	B3a	CH	H	F	CH_2CH_2	$CH_2CH(CH_3)_2$	169.6; (±)-*cis*
37	B3a	CH	H	Cl	CH_2CH_2	$CH_2CH(CH_3)_2$	184.8; (±)-*cis*
38	B3a	N	H	Cl	CH_2CH_2	CH_2CH_3	194.0; (±)-*cis*
39	B3a	CH	H	F	CH_2CH_2	ciklopentil	220.1; (±)-*cis*

Spoj broj	Primj. br.	X	R^{1a}	R^{1b}	$-R^3-R^4-$	R^2	Fizički podaci Talište u °C
40	B3a	N	H	F	CH_2CH_2	$CH(CH_3)_2$	186.4; (±)-*cis*
41	B3a	N	F	F	CH_2CH_2	$CH(CH_3)_2$	168.5; (±)-*cis*
42	B3a	CH	H	F	CH_2CH_2	CH_3	241.5; (±)-*cis*
43	B3a	N	H	F	CH_2CH_2	$(CH_2)_3CH_3$	169.0; (±)-*cis*
44	B3a	CH	H	F	CH_2CH_2	$CH(C_2H_5)_2$	152.9; (±)-*cis*
45	B3a	CH	H	F	CH_2CH_2	$CH(CH_3)C_2H_5$	162.6; (±)-*cis*
46	B1	N	F	F	$C(=O)N[(CH_2)_2CH_3]C(=O)$	CH_2CH_3	156.9; 2*R*-*cis*
47	B2	N	F	F	$C(=O)N[(CH_2)_2CH_3]C(=O)$	CH_2CH_3	158.8; 2*S*-*cis*
48	B1	N	F	F	$C(=O)C(CH_3)_2C(=O)$	CH_2CH_3	126.1; 2*R*-*cis*
49	B2	N	F	F	$C(=O)C(CH_3)_2C(=O)$	CH_2CH_3	114.8; 2*S*-*cis*
50	B1	N	F	F	CH_2CH_2	$CH(CH_3)_2$	177.3; 2*R*-*cis*
51	B3a	N	F	F	CH_2CH_2	$CH(CH_3)_2$	177.8; 2*S*-*cis*
52	B3b	N	F	F	CH_2CH_2	$CH(CH_3)_2$	2*S*-*cis*; HCl(1:1)



Spoj broj	Primj. br.	R^3	R^4	Fizički podaci
53	B5	H	H	(2*S*-*cis*); tal. 196°C; α_{20}^{D} = +18.64° (c = 24.68 mg/5 ml u DMF-u)
54	B6a	H	CH_3	(2*S*-*cis*); HCl (1:1); tal. 186°C; α_{20}^{D} = +18.27° (c = 24.08 mg/5 ml u DMF-u)
55	B5	CH_3	H	(2*S*-*cis*); tal. 112°C; α_{20}^{D} = +17.57° (c = 24.76 mg/5 ml u DMF-u)
56	B6b	CH_3	CH_3	(2*S*-*cis*); α_{20}^{D} = +17.42° (c = 24.68 mg/5 ml u DMF-u)

C. Farmakološki primjeri

Primjer C.I:

Mjerenje protugljivičnog djelovanja *in vitro*

Ispitni spojevi otopljeni su pri koncentraciji od 10^{-2}M u dimetil sulfoksidu (DMSO) i razrijedeni u CYG juhi (Odds, F.C. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1992; 36: 1727-1737) tako da je dobivena krajnja koncentracija od 25 μM, a u većini pokusa i 5 (J-M. Za neke spojeve ispitivanja su provedena pri 100, 10, 1,0 i 0,1 μM. Kulture su

inokulirane s *Candida kefyr* do početne koncentracije od 10^4/ml i s *Trichophyton rubrum* do ekvivalentne koncentracije utvrdene turbidimetrijom. Kulture su inkubirane 48 sati u jamicama pločica za mikrorazredivanje pri 37°C *(C. kefyr)* i 5 - 7 dana pri 30°C *{T. rubrum)* . Rast u jamicama koje su sadržavale ispitne spojeve utvrđen je turbidimetrijski kao postotak rasta u kontrolnim uzorcima bez spojeva, a najniža koncentracija spoja koja inhibira rast izolata ispod 35% prema rastu kontrolnog uzroka zabilježena je kao najniža aktivna doza (LAD).

Tablica 2

Spoj broj	LAD (μM) vs.	
	C. kefyr	*T. rubrum*
1	≤15	>25
2	≤5	≤5
3	≤15	≤5
4	≤5	≤5
5	≤25	≤5
9	≤25	≤25
12	≤25	≤5
13	≤5	≤5
19	≤5	≤25
20	≤5	>25
21	≤0.1	≤0.1
23	≤5	≤5
24	≤25	≤5
25	≤5	≤5
26	≤25	≤5
27	≤5	≤5
28	≤25	≤5

Spoj broj	LAD (μM) vs.	
	C. kefyr	*T. rubrum*
29	≤25	≤5
30	≤5	≤5
32	≤25	≤5
34	≤5	≤5
35	≤25	≤5
40	≤25	≤5
41	≤0.1	≤0.1
42	≤5	≤5
44	≤5-	≤5
46	1	100
47	>100	1
48	10	>100
49	1	1
50	1	1
51	≤0.1	≤0.1
52	≤0.1	≤0.1

D. Primjeri sastava

"Aktivni sastojak" (A.I.), kako se rabi u ovim primjerima, odnosi se na spoj formule (I), njegovu farmaceutski prihvatljivu adicijsku sol ili njegov stereokemijski izomerni oblik.

Primjer D.l:

Suspenzija nanočestica

Pripravljena je otopina Pluronica™ F108 (540 g) u vodi za injekcije. Dodano je sredstvo za usitnjavanje, ZrO stabiliziran s magnezijem i A.I. u usitnjenom obliku (540 g) . Dobivena suspenzija dispergirana je pri sobnoj temperaturi 14 dana u mlinu s valjcima. Sredstvo za usitnjavanje je odstranjeno iz suspenzije, koja je zatim razrijeđena s vodom za injekcije na ukupni volumen od 54 litre. Svi radnje su izvršene aseptički u skladu s FDA i Europskim smjernicama.

Primjer D.2:

Tablete proizvedene ekstrudiranjem taline

40/40 (masa/masa) mješavina A.I. (21,74 kg) i hidroksipropil metilceluloze 2910 5 mPa.s (1) ili HPMC 2910 5 mPa.s (32,11 kg) prosijano je i miješano u planetnoj miješalici do homogenosti smjese. 1500 g ove smjese stavljeno je u dvopužni ekstruder za taljenje tipa APV-Baker MP 19 L/D pod slijedećim radnim parametrima: temperatura prve zone 245°C, temperatura druge zone 265°C, brzina okretanja dvopužnog ekstrudera 20-300 okr./min i ekstrudiralo se je tijekom 120 minuta. Ekstrudat je doveden do mlina čekićara tipa Fitzmill, veličina oka sita bila je 0,125 inče i brzina okretanja bila je 1640 okr./min. Smljeveni ekstrudat ponovno je doveden u mlin čekićar, ovaj puta sa sitom veličine oka 0,063 inče i brzinom okretanja od 1640 okr./min. Zatim se je prosijalo mikrokristaliničnu celulozu (351 g, 21% (masa/masa)) , Crospovidon (117 g, 7% (masa/masa)), Aerosil (koloidni silicijev dioksid) (5 g, 0,3% (masa/masa)) i Sterotex (8 g, 0,5% (masa/masa)) i miješalo zajedno sa samljevenim ekstrudatom (1169 g, 71% (masa/masa)) upotrebom planetne mješalice dok je dobivena homogena smjesa. Ta je smjesa upotrijebljena za izradu ovalnih bikonveksnih poluzarezanih tableta.

Primjer D.3:

Oralna otopina

100 ml polipropilen glikola pomiješa se s 3,76 ml koncentrirane HCl, miješa se i polako grije. Doda se 10 g A.I. i nastavi se miješati dok se postane homogeno. U drugoj posudi otopi se 400 g hidroksipropil-β-ciklodekstrina u 400 ml destilirane vode. K otopini ciklodekstrina polako i uz miješanje doda se otopinu A.I. Doda se nekristalizirajuću otopinu

sorbitola (70%, 190 ml) i nastavi se miješati do homogenosti. U 50 ml destilirane vode otopi se natrijev saharin (0,6 g) i doda se k mješavini. pH mješavine namjesti se s 10 N otopinom NaOH na 2,0±0,1. Dobivenu otopinu se razrijedi s destiliranom vodom na krajnji volumen od 1 litre. Farmaceutski oblik doziranja dobije se filtriranjem ove otopine i punjenjem u prikladne posude, npr. u staklene bočice od 100 ml s navojnim čepom.

Primjer D.4:

2%-tni površinski gel

K otopini hidroksipropil β-ciklodekstrina (200 mg) u pročišćenoj vodi uz miješanje se doda A.I. (20 mg). Doda se solnu kiselinu do potpunog otapanja i zatim se doda natrijev hidroksid do pH 6,0. Tu otopinu doda se uz miješanje k disperziji karaginana PJ (10 mg) u propilen glikolu (50 mg). Uz polagano miješanje smjesu se zagrije na 50°C i pusti ohladiti na pribl. 35°C, nakon Čega se doda etilni alkohol (95%; 50 mg) . Doda se pročišćenu vodu q.s. do 1 g i smjesu se miješa do homogenosti.

Primjer D.5:

2%-tna krema

U obloženu posudu s dvostrukom stijenkom stavi se stearil alkohol (75 mg), cetil alkohol (20 mg), sorbitan monostearat (20 mg) i izopropil miristat (10 mg) i grije se dok se smjesa potpuno rastali. Tu smjesu doda se k posebno pripravljenoj mješavini pročišćene vode, propilen glikola (200 mg) i polisorbata 60 (15 mg) temperature 70 do 75°C uz miješanje u homogenizatoru za tekućine. Dobivenu smjesu pusti se uz miješanje ohladiti ispod 25°C. Zatim se k emulziji uz stalno miješanje doda otopinu A.I. (20 mg), polisorbat 80 (1 mg) i pročišćenu vodu q.s. do 1 g i otopinu bezvodnog natrijevog sulfita (2 mg). Kremu se homogenizira i puni u prikladne tube.

Primjer D.6:

2%-tna krema

Mješavinu A.I. (2 g) , mikro finoće, fosfatidil holina (20 g), kolesterola (5 g) i etil alkohola (10 g) miješa se i grije pri 55-60°C do potpunog otapanja i doda se k otopini metil parabena (0,2 g), propil parabena (0,02 g) , dinatrijevog edetata (0,15 g) i natrijevog klorida (0,3 g) u pročišćenoj vodi (do 100 ml) uz homogenizaciju. Doda se hidroksipropilmetilcelulozu (1,5 g) u pročišćenoj vodi i miješanje se nastavi do završetka bubrenja.

Primjer D.7:

formulacija zrnaca

Neoksidirajuću posudu napuni se s metilen kloridom (375 kg) i denaturiranim etanolom (250 kg) kroz filter (5H). Uz miješanje se doda A.I. (21,74 kg) i hidroksipropil metilcelulozu 2950 5 mPa.s (32,61 kg). Miješanje se nastavi do potpunog otapanja.

Drugu neoksidirajuću posudu napuni se uz miješanje s metilen kloridom (21,13 kg) i polietilen glikolom 20000 (3,913 kg). Doda se denaturirani alkohol (14,09 kg) i otopinu za raspršivanje se miješa do homogenosti.

Granulator s tekućom kupelji, opremljen s 18 inčnim Wurster (podno raspršivanje) umetkom napuni se sa šećernim kuglicama (41,74 kg) veličine 25-30 meša (600-700 μm) . Kuglice se zagriju sa suhim zrakom na 50-55°C. Volumen protočnog zraka kontrolira se otvaranjem zračnog ispusnog ventila na pribl. 50% od njegovog početnog volumena i povisuje se do 60% na kraju postupka raspršivanja. Zatim se prethodno pripravljenu otopinu za raspršivanje prska po kuglicama koje se kreću u uređaju s početnom brzinom dotoka od pribl. 600 do 700 g/min pod tlakom zraka za atomizaciju od pribl. 3,5 kg/cm^2 (0,343 Mpa) . Nakon dotoka pribl.30% otopine za raspršivanje, brzinu dovođenja povisi se na 700-800 g/min. Po završetku postupka raspršivanja, prevučene kuglice se osuše daljnjim dovodom suhog zraka temperature 50-55°C tijekom pribl. 10 minuta. Zatim se prevučene kuglice puste ohladiti u uređaju dovođenjem 10 do 20 minuta suhog zraka temperature 20-25°C.

d) Medufazno sušenje

Prevučene kuglice uvode se vakuumsku okretnu sušilicu i suše se najmanje 24 sata, prednosno pribl. 36 sati, pri temperaturi pribl. 80°C pod tlakom od pribl. 200-300 mbara (20-30 kPa). Okretna sušilica radi pri svojoj minimalnoj brzini rotacije (2 do 3 okr./min). Osušene prevučene kuglice se prosiju kroz sito (Sweco S24C; veličina oka 1,14 mm).

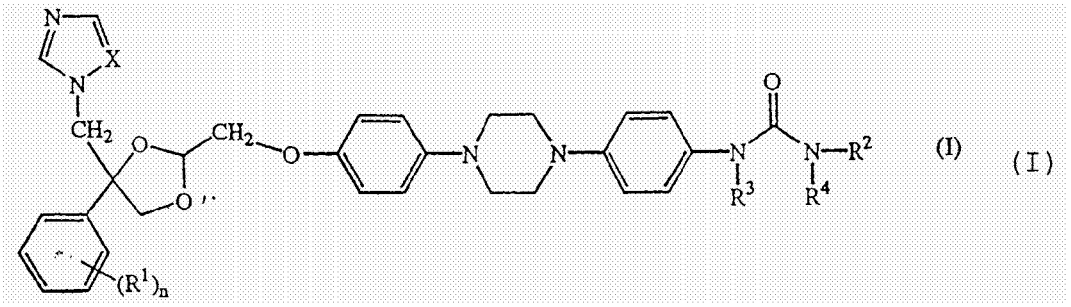
e) Postupak zaštitnog prevlačenja

Suhe prevučene kuglice uvedu se u granulator s tekućom kupelji opremljen s Wurster umetkom i zagriju sa suhim zrakom na 50-55°C. Zatim se prethodno pripravljenu otopinu za prskanje zaštitne prevlake prska po prevučenim kuglicama koje se kreću u uređaju. Otopinu se prska brzinom dotoka od 400 do 500 g/min, pod tlakom atomizacije od

pribl. 2,5 bara (0,25 MPa). Po završetku postupka prskanja kuglice se osuše daljnjim dovođenjem tijekom 10 minuta suhog zraka temperature 50-55°C. Zatim se prevučene kuglice puste ohladiti u uređaju dovođenjem suhog zraka temperature 20-25°C tijekom 5 do 15 minuta. Kuglice se izvade iz uređaja i pohrane u prikladne posude.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule



(I)

njegov N-oksid, njegova farmaceutski prihvatljiva kiselinska adicijska sol ili njegov stereokemijski izomerni oblik, **naznačen time,** da

n predstavlja 0, 1, 2 ili 3;

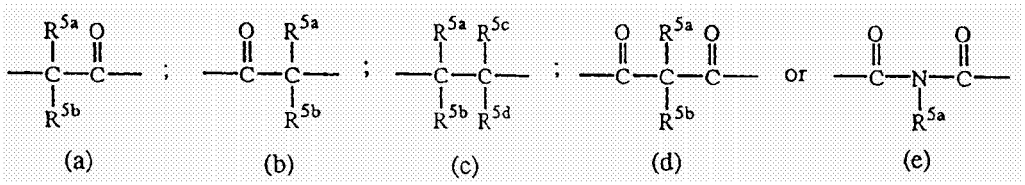
X je N ili CH;

svaki R^1 neovisno predstavlja halogen, nitro, cijano, amino, hidroksi, C_{1-4}-alkil, C_{1-4}-alkiloksi ili trifluor-metil;

R^2 je vodik, C_{3-7}-alkenil, C_{3-7}-alkinil, aril, C_{3-7}-cikloalkil; C_{1-6}-alkil ili C_{1-6}-alkil supstituiran s hidroksi, C_{1-4}-alkiloksi, C_{3-7}-cikloalkilom ili arilom;

svaki od R^3 i R^4 neovisno predstavlja vodik, C_{1-6}-alkil, C_{3-7}-cikloalkil ili aril; ili

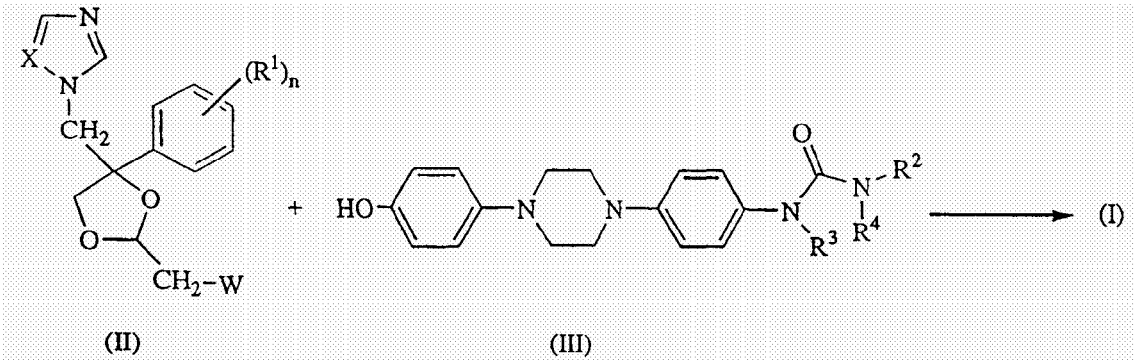
R^3 i R^4, uzeti zajedno, tvore dvovalentni radikal -R^3-R^4-formule



(a) ; (b) ; (c) ; (d) or (e)

u kojoj svaki od R^{5a} R^{5b}, R^{5c} i R^{5d} međusobno neovisno predstavlja vodik, C_{1-6}-alkil ili aril; i aril je fenil, ili fenil supstituiran s jednim, dva ili tri supstituenta odabrana iz skupine koju čine halogen, nitro, cijano, amino, hidroksi, C_{1-4}-alkil, C_{1-4}-alkiloksi ili trifluor-metil.

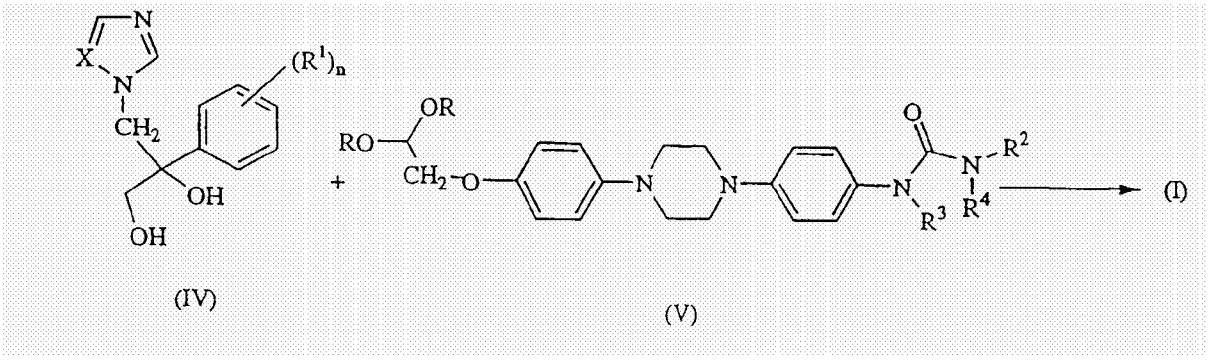
2. Spoj prema zahtjevu 1, **naznačen time,** da n predstavlja 1 ili 2, a svaki R^1 neovisno predstavlja halogen.
3. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time,** da R^3 i R^4 neovisno predstavljaju vodik ili C_{1-6}-alkil, ili R^3 i R^4 tvore dvovalentni radikal -R^3-R^4- formule (a), (b), (c), (d) ili (e).
4. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 3, **naznačen time,** da R^2 predstavlja vodik, C_{3-7}-cikloalkil ili C_{1-4}-alkil.
5. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 4, **naznačen time,** da supstituenti na 1,3-dioksolanskom prstenu imaju cis konfiguraciju.
6. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 5, **naznačen time,** da fenilni je prsten, koji se nalazi u položaju 4 1,3 -dioksolanskog prstena, 2,4-difluorfenilni prsten; R^3 i R^4 tvore dvovalentni radikal –R^3-R^4- formule (a), (b), (c), (d) ili (e); R^2 je metil, etil, propil, butil, 1-metiletil ili 1-metilpropil.
7. Spoj prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 6, **naznačen time,** da se upotrebljava kao lijek.
8. Upotreba spoja prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 6, **naznačena time,** da se on koristi za proizvodnju lijeka za liječenje gljivičnih infekcija.
9. Farmaceutski sastav, **naznačen time,** da osim farmaceutski prihvatljivog nosača, kao aktivan sastojak sadrži terapeutski učinkovitu količinu spoja prema bilo kojem zahtjevu od 1 do 6.
10. Postupak za proizvodnju prema zahtjevu od 1, **naznačen time,** da uključuje
    a) O-aikiliranje odgovarajuće supstituiranog fenola formule (III) s reagentom za alkiliranje formule (II)



(II) (III) (I)

u kojoj W predstavlja odgovarajuću reaktivnu otpusnu skupinu, a n, X, R^1 do R^4 su definirani kao u zahtjevu 1, u prikladnom, reakcijski inertnom otapalu u prisutnosti odgovarajuće baze i prema potrebi u inertnoj atmosferi;

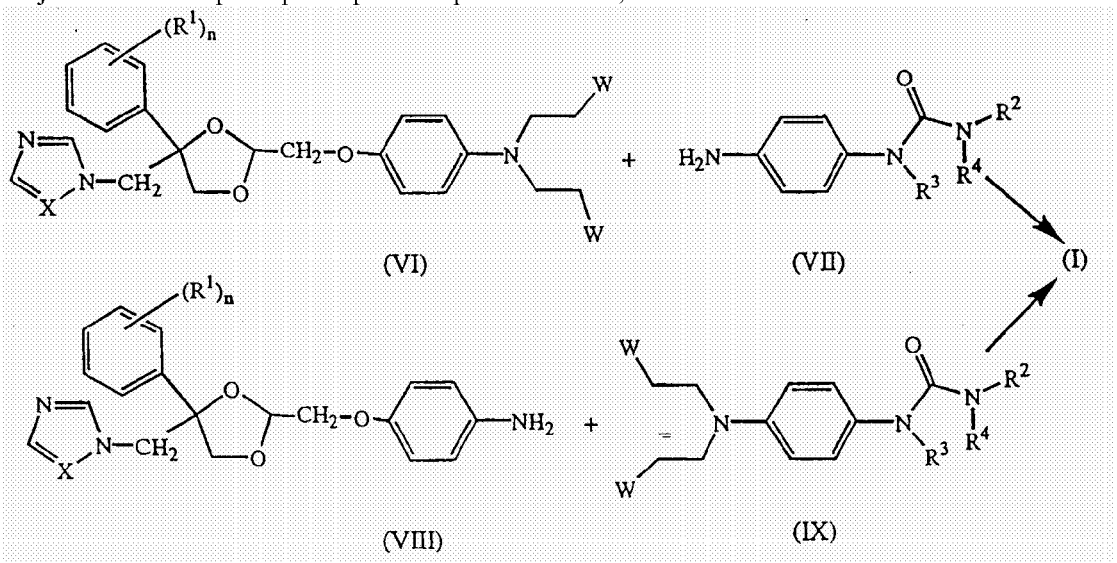
b) transacetaliranje acetala formule (V) s 1,2-diolom formule (IV) miješanjem reaktanata u odgovarajućem reakcijski inertnom otapalu u prisutnosti prikladnog kiselog katalizatora,



(IV) (V) (I)

gdje R predstavlja alkilnu skupinu, ili obadva radikala R, uzeti zajedno, također mogu oblikovati dvovalentni alkandiilni radikal, a n, X i R^1 do R^4 su definirani kao u zahtjevu 1;

c) ciklizaciju intermedijata formule (VI) ili (IX) s dotičnim aminom formule (VII) ili (VIII) prema potrebi u reakcijski inertnom otapalu i prema potrebi u prisutnosti baze;

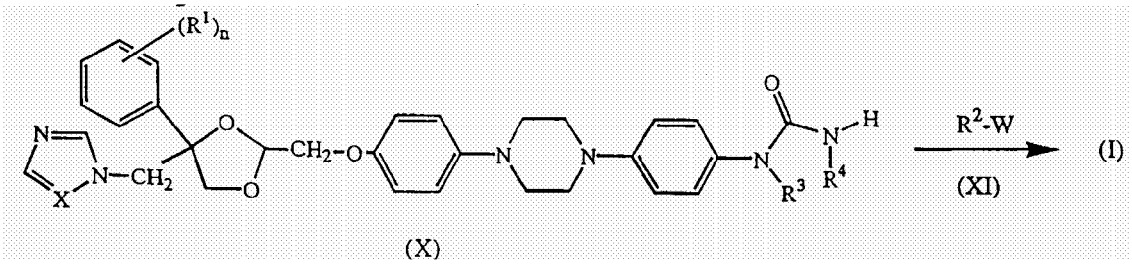


(VI) (VII) (I)

(VIII) (IX)

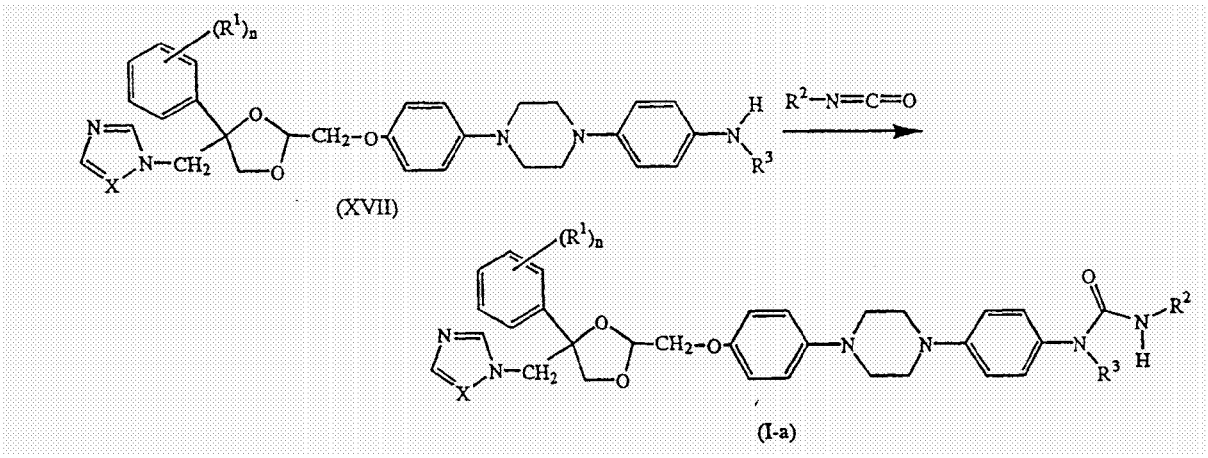
gdje W predstavlja odgovarajuću reaktivnu otpusnu skupinu, a n, X i R^1 do R^4 su definirani kao u zahtjevu 1;

d) N-alkiliranje spoja formule (X) sa sredstvom za alkiliranje formule R^2-W (XI)



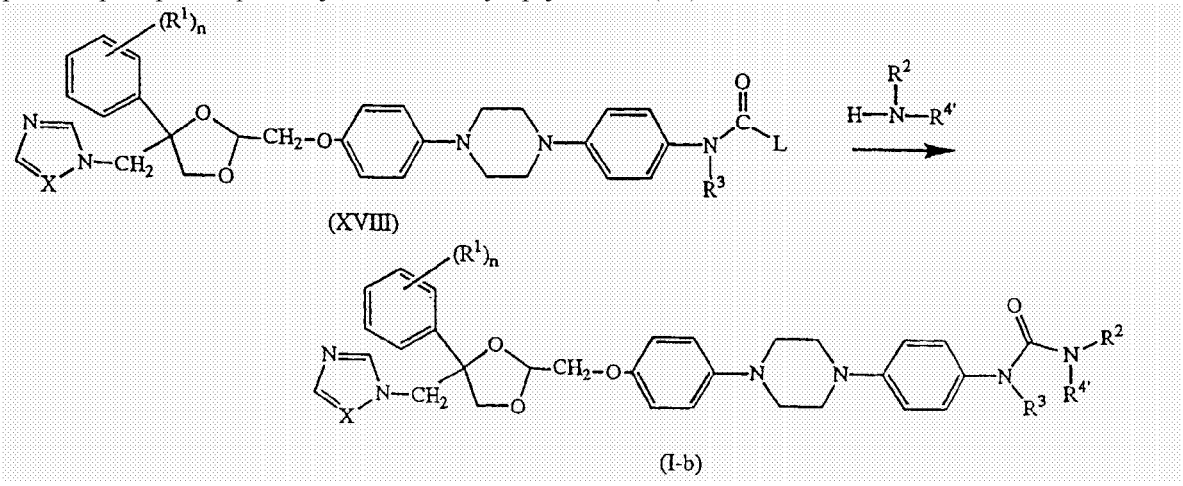
u kojoj W predstavlja odgovarajuću reaktivnu otpusnu skupinu, a n, X i R^1 do R^4 su definirani kao u zahtjevu 1;

e) reakciju intermedijata formule (XVII) s izocijanatom $R^2N=C=O$ u reakcijski inertnom otapalu, čime se dobije spoj formule (I-a) ;



u kojoj su n, X i R^1 do R^4 su definirani kao u zahtjevu 1; čime se dobije spoj formule (I-a);

f) reakciju intermedijata formule (XVIII) s intermedijatom $NHR^2R^{4'}$, u kojoj L predstavlja prikladnu otpusnu skupinu, a n, X i R^1 do R^4 su definirani kao u zahtjevu 1, $R^{4'}$ je vodik, C_{1-6}-alki.lr C_{3-7}-cikloalkil ili aril, u reakcijski inertnom otapalu i u prisutnosti prikladne baze, i u slučaju da su u R^2 prisutne reaktivne amino skupine, zaštićene sa zaštitnom skupinom P, vrši se zatim, prema potrebni, deprotekciju primjenom u struci poznatih postupaka deprotekcije; čime se dobije spoj formule (I-b)



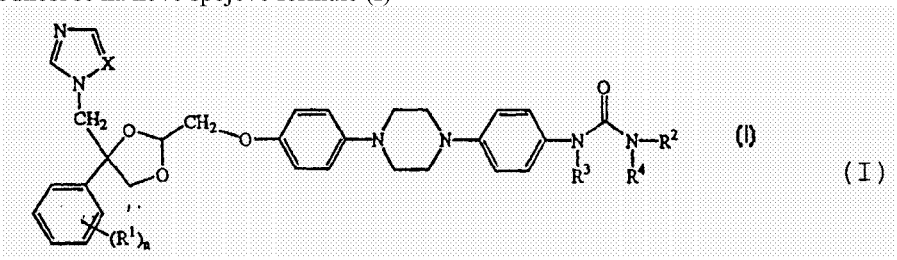
i, po želji, pretvorbu spojeva formule (I) jednog u drugi poznatim reakcijama transformacije; i nadalje, po želji, pretvorbu spoja formule (I) u terapeutski aktivnu netoksičnu kiselinsku adicijsku sol obradom s kiselinom, ili obratno, pretvorbu oblika kiselinske adicijske soli u slobodnu bazu obradom s lužinom; i, po želji, pripravljanje njegovih sterekemijski izomernih oblika ili njegovih N-oksida.

11. Kombinacija, **naznačena time,** da sadrži spoj formule (I) definiran u zahtjevu 1 i drugi protugljivični spoj.
12. Kombinacija prema zahtjevu 11, **naznačena time,** da se upotrebljava kao lijek.
13. Proizvod, **naznačen time,** da sadrži (a) spoj formule (I) definiran u zahtjevu 1 i (b) drugi protugljivični spoj, kao kombinirani pripravak za istovremenu, odvojenu ili uzastopnu upotrebu u protugljivičnom liječenju.

14. Farmaceutski sastav, **naznačen time,** da osim farmaceutski prihvatljivog nosača kao aktivni sastojak sadrži (a) spoj formule (I) definiran u zahtjevu 1 i (b) drugi protugljivični spoj.

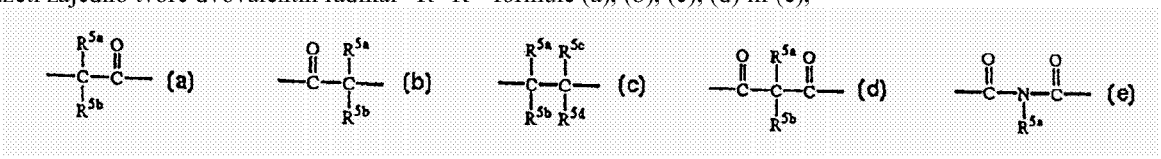
SAŽETAK

Predloženi izum odnosi se na nove spojeve formule (I)



(I)

na njihove N-okside, na njihove farmaceutski prihvatljive kiselinske adicijske soli ili na njihove stereokemijski izomerne oblike, gdje n predstavlja 0, 1, 2 ili 3; X je N ili CH; svaki R^1 neovisno predstavlja halogen, nitro, cijano, amino, hidroksi, C_{1-4}-alkil, C_{1-4}-alkiloksi ili trifluormetil; R^2 je vodik, C_{3-7}-alkenil, C_{3-7}-alkinil, aril, C_{3-7}-cikloalkil, prema potrebi supstituirani C_{1-6}-alkil; svaki od R^3 i R^4 neovisno predstavlja vodik, C_{1-6}-alkil, C_{3-7}-cikloalkil ili aril; ili R i R uzeti zajedno tvore dvovalentni radikal $-R^3-R^4-$ formule (a), (b), (c), (d) ili (e),



u kojoj svaki od R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} i R^{5d} međusobno neovisno predstavlja vodik, C_{1-6}-alkil ili aril; i aril je prema potrebi supstituirani fenil; kao sredstva protiv gljivica, na njihovu proizvodnju, na sastave koji ih sadrže, te na njihovu upotrebu kao lijeka.