

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

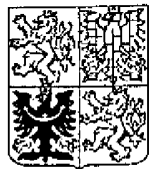
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

4761-89

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10. 08. 89**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.08.88**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **88/8819308**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 09. 98**
(Věstník č. 9/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D	249/08
C 07 D	405/06
C 07 D	213/30
C 07 D	213/50
C 07 D	237/08
C 07 D	239/26
C 07 D	241/12
A 61 K	31/41
A 61 K	31/44
A 61 K	31/34
A 61 K	31/50

(71) Přihlášovatel:

PFIZER Inc., New York, NY, US;

(72) Původce:

Dickinson Roger Peter dr., Kent, GB;

Richardson Kenneth dr., Kent, GB;

(74) Zástupce:

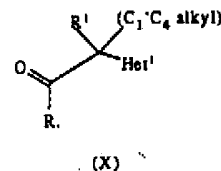
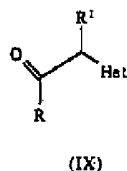
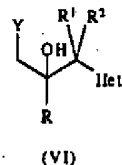
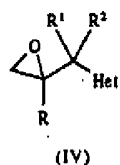
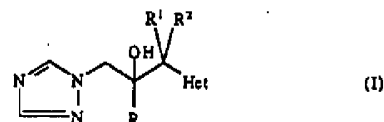
Zelený Pavel JUDr., Praha 1, 10000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Triazolové deriváty, způsob jejich přípravy a použití a meziprodukty tohoto postupu

(57) Anotace:

Triazolové deriváty obecného vzorce I, ve kterém R je fenyl případně substituovaný jedním až třemi substituenty, každý nezávisle vybraný ze souboru zahrnujícího halogeny a skupinu CF₃, R¹ je C₁₋₄alkyl, R² je atom vodíku nebo C₁₋₄alkyl, a Het, který je připojen na sousední uhlíkový atom prostřednictvím uhlíkového atomu v kruhu, představuje pyridinyl, pyrimidinyl nebo pyrazinyl, přičemž Het je případně substituován C₁₋₄ alkylovou skupinou, C₁₋₄ alkoxykupinou, halogenem, skupinou CF₃, CN, NH₂ nebo -NHCO₂Alk, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku. Uvedené sloučeniny mají antifungální účinek a lze jich proto použít jako antifungálních prostředků. Způsoby přípravy derivátů spočívají v reakci sloučeniny obecného vzorce IV nebo VI s bazickou solí 1H-1,2,4-triazolu nebo s 1H-1,2,4-triazolem v přítomnosti bazické látky. Meziprodukty tohoto postupu obecného vzorce IV, VI, IX a X, ve kterých mají uvedené symboly stejný význam jako je uvedeno shora, přičemž Het¹ je pyridinyl, pyrimidinyl nebo pyrazinyl, které jsou případně substituovány a Y je odštěpitelná skupina.



CZ 4761-89 A3

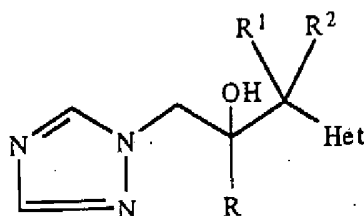
Triazolové deriváty, způsob jejich přípravy a použití a meziprodukty tohoto postupu

Oblast techniky

Vynález se týká triazolových derivátů, způsobů přípravy těchto sloučenin a použití těchto sloučenin jako antifungálních činidel. Do rozsahu vynálezu rovněž náleží meziprodukty používané při provádění postupů přípravy těchto nových sloučenin.

Podstata vynálezu

Podstatu uvedeného vynálezu tvoří nové triazolové deriváty obecného vzorce I :



(I)

a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin,

ve kterém znamená :

R fenylovou skupinu, která je případně substituována jedním až třemi substituenty, přičemž každý z těchto substituentů je nezávisle vybrán ze souboru zahrnujícího halogeny a skupinu CF₃,

R¹ představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R² představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu

obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a

Het, který je připojen na sousední uhlíkový atom prostřednictvím uhlíkového atomu v kruhu, představuje pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu a pyrazinylovou skupinu,

příčemž Het je případně substituován alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogenem, skupinou CF_3 , CN , NH_2 nebo $-\text{NHC}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

V případě, že je zbytek Het substituován, potom obsahuje ve výhodném provedení jeden nebo dva substituenty, nejvýhodněji jeden substituent.

Výše uvedeným halogenem může být fluor, chlor, brom nebo jod.

Alkylové a alkoxylové skupiny obsahující 3 nebo 4 atomy uhlíku mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec.

Substituovanou fenylovou skupinou ve významu substituentu R může být například 2-fluorfenylová skupina, 2-chlorfenylová skupina, 2-bromfenylová skupina, 2-jodfenylová skupina, 2-trifluormethylová skupina, 2,4-dichlorfenylová skupina, 2,4-difluorfenylová skupina, 2-chlor-4-fluorfenylová skupina, 2-fluor-4-chlorfenylová skupina, 2,5-difluorfenylová skupina, 2,4,6-trifluor-fenylová skupina nebo 4-brom-2,5-difluorfenylová skupina.

Ve výhodném provedení je ve sloučeninách podle vynálezu Het zvolen ze souboru zahrnujícího pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu a pyrazinylovou skupinu,

příčemž Het je případně substituován alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogenem, skupinou CF_3 nebo NH_2 .

V tomto směru jsou výhodnými sloučeninami podle vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Het je zvolen ze souboru zahrnujícího pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu a pyrazinylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována jedním až dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, atomy halogenu, a skupiny CF_3 , CN , NH_2 a $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Rovněž jsou výhodnými sloučeninami podle uvedeného vynálezu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém Het je zvolen ze souboru zahrnujícího pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu a pyrazinylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována jednou skupinou vybranou ze souboru zahrnujícího skupiny CN , NH_2 a $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

V uvedeném obecném vzorci I představuje Het výhodně 2-pyridinylovou skupinu, 4-pyridinylovou skupinu nebo 4-pyrimidinylovou skupinu.

Ve sloučeninách podle vynálezu představuje R ve výhodném provedení fenylovou skupinu substituovanou jedním až třemi halogenovými substituenty, výhodně fluorem nebo chlorem, nebo fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo dvěma halogenovými substituenty, výhodně fluorem nebo

chlorem.

Rovněž jsou výhodné sloučeniny podle vynálezu, ve kterých R představuje 2,4-difluorfenylovou skupinu, 2,4-dichlorfenylovou skupinu, 2-fluorfenylovou skupinu nebo 2-chlorfenylovou skupinu, nejvýhodněji R představuje 2,4-difluorfenylovou skupinu.

Ve sloučeninách obecného vzorce I představuje R^1 výhodně methylovou skupinu a R^2 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, nejvýhodněji R^1 představuje methylovou skupinu a R^2 znamená atom vodíku.

Jako konkrétní příklad výhodných sloučenin podle uvedeného vynálezu je možno uvést následující sloučeniny obecného vzorce I :

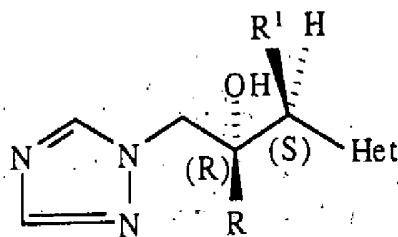
2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,

a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I, ve kterém R^2 představuje atom vodíku, jsou sloučeniny, které mají (2R,3S)-konfiguraci, to znamená

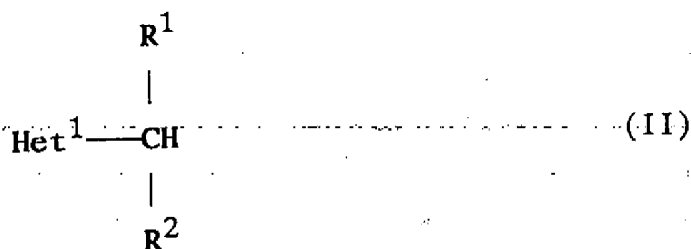


Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od této sloučeniny společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičovou látkou.

Do rozsahu uvedeného vynálezu náleží rovněž použití sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny nebo prostředku obsahujícího tuto sloučeninu jako léčiva.

Do rozsahu vynálezu rovněž patří použití sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny nebo prostředku obsahujícího tuto sloučeninu pro přípravu antifungálního činidla.

Podstata způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelných solí odvozených od těchto sloučenin spočívá podle vynálezu v tom, že se do reakce uvádí deprotonovaná forma sloučeniny obecného vzorce II :



ve kterém mají :

R^1 a R^2 stejný význam jako bylo uvedeno shora a Het^1 představuje pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu nebo pyrazinylovou skupinu, přičemž Het^1 je případně substituován alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou

obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogenem, skupinou CF_3 nebo CN ,

se sloučeninou obecného vzorce III :



ve kterém R má stejný význam jako bylo uvedeno výše, přičemž potom popřípadě následuje jeden nebo několik následujících stupňů :

(a) konverze kyanoskupiny přítomné na zbytku Het na skupinu $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, provedená následujícím způsobem

(i) buďto se zpracuje uvedená kyanosloučenina alkanolem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku za kyselých podmínek nebo se provede hydrolyza uvedené kyanosloučeniny za kyselých podmínek nebo bazických podmínek za vzniku odpovídající karboxylové kyseliny, přičemž následuje esterifikace této karboxylové kyseliny alkanolem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku za kyselých podmínek, čímž se převede kyanoskupina na skupinu $-\text{CO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

(ii) tato skupina $-\text{CO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku se převede na skupinu $-\text{CONHNH}_2$ zpracováním tohoto esteru hydrazinem, a

(iii) tato skupina $-\text{CONHNH}_2$ se potom převede na skupinu $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku reakcí tohoto hydrazidu karboxylové kyseliny nejdříve s kyselinou dusitou za vzniku azidové sloučeniny jako meziprojektu a potom zpracováním této sloučeniny alkanolem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku,

(b) konverze skupiny $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk představuje

č.j.	030141
DOŠLO	
31. V. 94	
URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ	
PŘÍL.	

alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, na zbytku Het na aminoskupinu hydrolýzou tohoto karbamátu za bazických podmínek,

(c) konverze aminoskupiny na zbytku Het na halogenový substituent provedená nejdříve reakcí této aminoskupiny s kyselinou dusitou za vzniku diazoniové soli jako meziprojektu, přičemž následuje zpracování tohoto produktu podle potřeby :

(i) s chloridem mědným nebo bromidem mědným, čímž se do tohoto produktu zavede chlor nebo brom,

(ii) s jodidem draselným, čímž se do tohoto produktu zavede jod, nebo

(iii) s fluoroboritou kyselinou, přičemž následuje tepelný rozklad takto získaného diazonium-fluoroborátu jako meziprojektu, čímž se do této sloučeniny zavede fluor, a

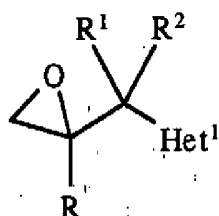
(d) konverze sloučeniny obecného vzorce I na farmaceuticky přijatelnou sůl.

Ve výhodném provedení se tento postup provádí při teplotě v rozmezí od -80°C do -50°C , nejvýhodněji při teplotě asi -70°C .

Uvedenou deprotonovanou formou je ve výhodném provedení lithná, sodná nebo draselná sůl sloučeniny obecného vzorce II.

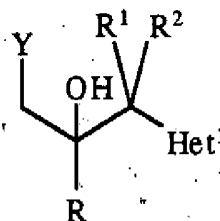
Podstata druhého způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu nebo farmaceuticky přijatelných solí odvozených od těchto sloučenin, ve kterém R, R^1 , R^2 a Het mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, spočívá podle

vynálezu v tom, že se sloučenina obecného vzorce IV nebo VI :



(IV)

nebo



(VI)

ve kterém :

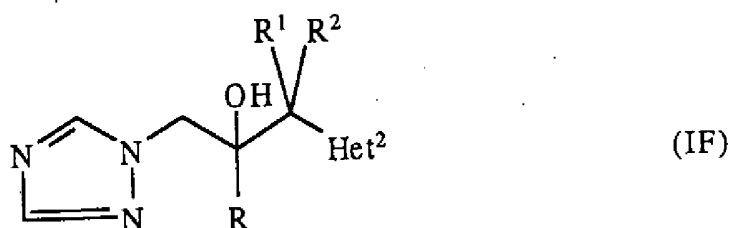
R, R¹, R² a Het¹ mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, a

Y představuje odštěpitelnou skupinu, uvádí do reakce buďto s bazickou solí 1H-1,2,4-triazolu nebo s 1H-1,2,4-triazolem v přítomnosti bazické látky, přičemž potom popřípadě následuje jeden nebo více stupňů (a) až (d) definovaných výše.

Ve výhodném provedení tohoto postupu se použije sloučeniny obecného vzorce VI, ve které Y představuje chlor, brom nebo alkansulfonyloxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo epoxidové sloučeniny obecného vzorce IV.

Uvedenou bazickou solí 1H-1,2,4-triazolu je ve výhodném provedení sodná sůl nebo tetra-n-butylamonná sůl, přičemž uvedenou bazickou látkou použitou současně s 1H-1,2,4-triazolem je výhodně uhličitan sodný nebo draselný.

Podle jednoho z konkrétních výhodných provedení se podle vynálezu připravuje sloučenina obecného vzorce IF :



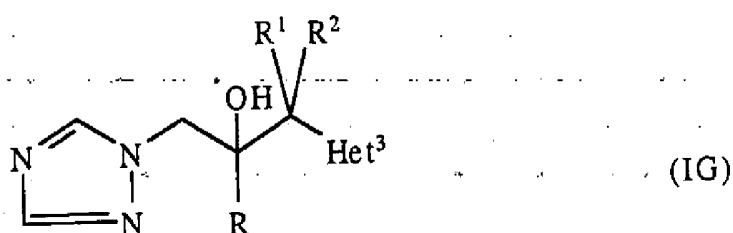
nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny,

ve kterém znamená :

Het², který je připojen na sousední uhlíkový atom prostřednictvím uhlíkového atomu v kruhu, skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu a pyrazinylovou skupinu,

příčemž Het² je substituován jedním atomem halogenu, skupinou CN, NH₂ nebo -NHCO₂Alk, kde Alk představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, které jsou umístěné na uhlíkovém atomu v kruhu sousedícím s dusíkovým atomem v kruhu, a

R, R¹ a R² mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, přičemž podstata tohoto postupu spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce IG :



ve kterém :

Het³ znamená N-oxid pyridinylové skupiny, pyrimidinylové skupiny nebo pyrazinylové skupiny, přičemž tento N-oxidový substituent je umístěn na dusíkovém atomu v kruhu zbytku Het³ sousedícím s uhlíkovým atomem, který se

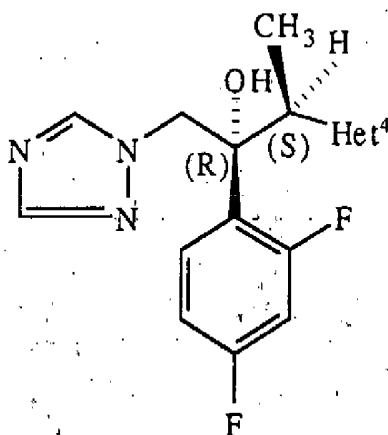
má tímto postupem substituovat, a tato skupina Het^3 je jinak nešsubstituovaná, a

R , R^1 a R^2 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, uvádí do reakce s N,N-dimethylkarbamoylchloridem a buďto trimethylsilylkyanidem nebo kyanidem draselným za vzniku sloučeniny obecného vzorce IF, ve kterém Het^2 představuje kyanoskupinu, načež popřípadě následuje jeden nebo více následujících stupňů :

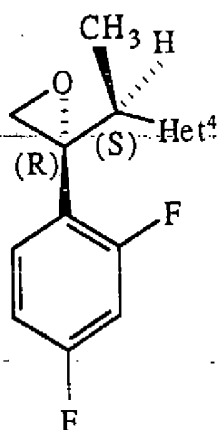
- (i) oddělení požadovaného regioisomeru
- (ii) jeden nebo více stupňů (a), (b) a (c) uvedených výše, a
- (iii) převedení sloučeniny obecného vzorce IF na farmaceuticky přijatelnou sůl.

Ve výhodném provedení se tento postup provádí za použití N,N-dimethylkarbamoylchloridu a trimethylsilylkyanidu.

Shora uvedený postup využívající jako výchozích látek sloučenin obecného vzorce IV nebo VI je možno ve výhodném provedení použít pro přípravu sloučeniny obecného vzorce :



nebo farmaceuticky přijatelných solí odvozených od těchto sloučenin, ve kterém Het^4 představuje 2-pyridinylovou skupinu, 4-pyridinylovou skupinu nebo 4-pyrimidinylovou skupinu, jehož podstata spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce :



ve kterém Het^4 má stejný význam jako bylo shora uvedeno v tomto nároku, uvádí do reakce buďto s bazickou solí 1H-1,2,4-triazolu nebo s 1H-1,2,4-triazolem v přítomnosti bazické látky, přičemž takto získaný produkt se případně převede na farmaceuticky přijatelnou sůl.

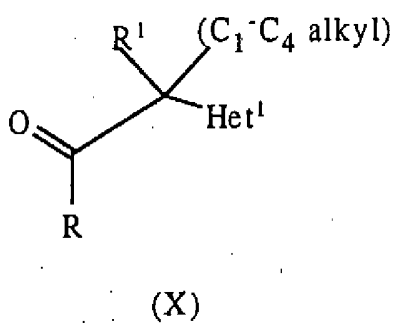
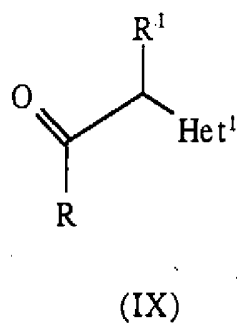
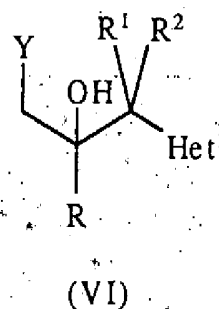
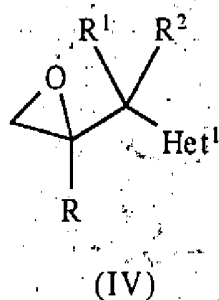
Postup podle vynálezu je možno výhodně aplikovat na přípravu sloučenin obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelných solí odvozených od této sloučeniny, ve kterém mají R, R¹ a R² stejný význam jako bylo uvedeno shora a Het představuje nesubstituovanou pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu nebo pyrazinylovou skupinu, jehož podstata spočívá v tom, že se

(a) buďto do reakce uvádí deprotonovaná forma sloučeniny obecného vzorce II definovaná výše, ve které R¹ a R² mají stejný význam jako bylo uvedeno shora a Het¹

představuje nesubstituovanou pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu nebo pyrazinylovou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce III definovanou výše, ve kterém má R stejný význam jako bylo uvedeno shora,

(b) nebo se do reakce uvádí oxiranová sloučenina obecného vzorce IV definované výše, ve kterém mají R, R¹, R² a Het¹ stejný význam jako bylo uvedeno ve výše uvedeném stupni (a), buďto s bazickou solí 1H-1,2,4-triazolu nebo s 1H-1,2,4-triazolem v přítomnosti bazické látky, přičemž po provedení těchto postupů (a) nebo (b) popřípadě následuje převedení takto získaného produktu na farmaceuticky přijatelnou sůl.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží sloučeniny obecného vzorce IV, VI, IX nebo X:



ve kterém :

R , R^1 a R^2 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora,
 Het^1 představuje pyridinylovou skupinu,
pyrimidinylovou skupinu nebo pyrazinylovou skupinu,
příčemž tento zbytek Het^1 je případně substituován
alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,
alkoxyskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogenem,
skupinou CF_3 nebo CN , a

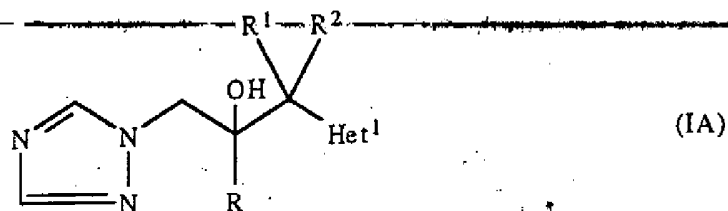
Y představuje odštěpitelnou skupinu,
jako meziprodukty postupu přípravy sloučeniny obecného
vzorce I.

Výhodným meziproduktem je sloučenina obecného vzorce
VI, ve kterém Y představuje chlor, brom nebo
alkansulfonyloxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Farmaceuticky přijatelnými solemi sloučenin obecného
vzorce I jsou adiční soli s kyselinami, které tvoří
netoxické soli, přičemž mezi tyto soli je možno zařadit
hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, sírany,
hydrogensírany, fosforečnany nebo hydrogenfosforečnany,
acetáty, maleáty, fumaráty, laktáty, vínany, citráty,
glukonáty, benzoáty, methansulfonáty, benzensulfonáty
a p-toluensulfonáty.

V dalším popisu bude postup přípravy sloučenin podle
vynálezu popsán podrobněji.

(1) Sloučeniny obecného vzorce IA :

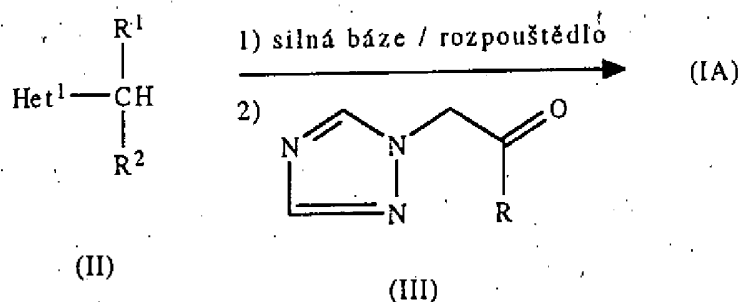


ve kterém :

R, R¹ a R² mají stejný význam jako bylo uvedeno u obecného vzorce I, a

Het¹ znamená pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu a pyrazinylovou skupinu, které jsou všechny popřípadě substituovány alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíků, atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou nebo kyanoskupinou, je možno připravit pomocí následujících metod :

M e t o d a (a) :



ve které :

R, R¹, R² a Het¹ stejný význam jako bylo uvedeno u sloučenin obecného vzorce IA.

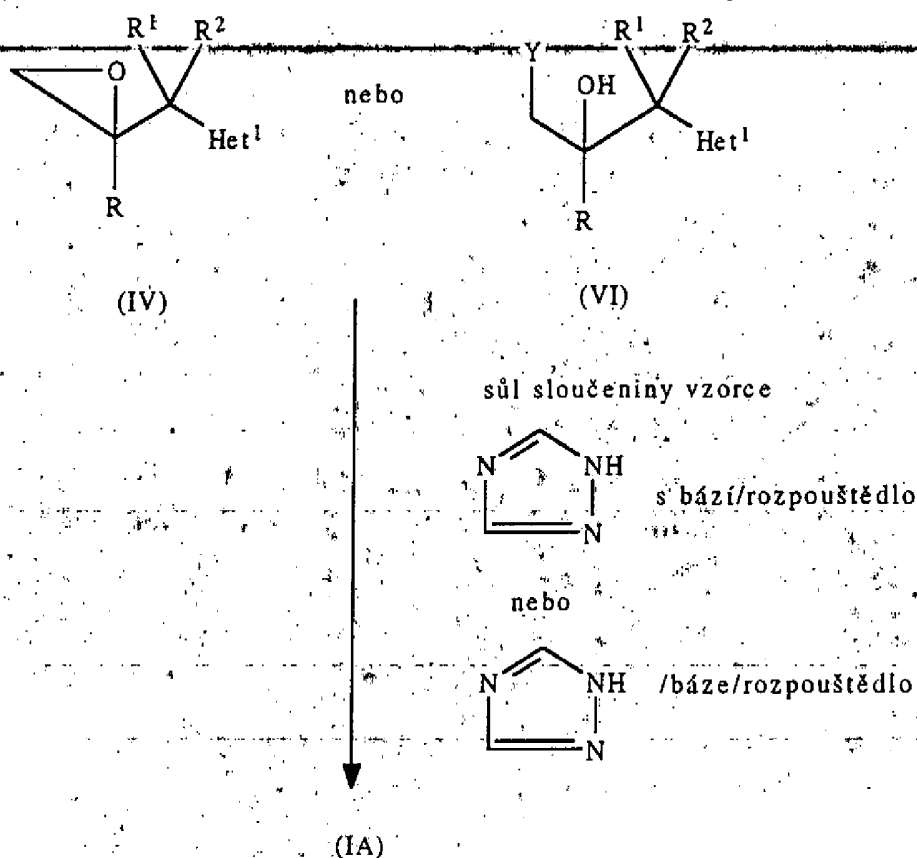
V obvyklém provedení podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce II deprotonuje přidáním zhruba jednoho ekvivalentu vhodné silné bazické látky, jako je například lithiumpdiisopropylamid, a takto získaná sůl (ve výhodném provedení lithná, sodná nebo draselná sůl) se podrobí reakci *in situ* s ketonem obecného vzorce III. Obvykle se tato reakce provádí při teplotě v rozmezí od -80 °C do -50 °C, ve výhodném provedení podle vynálezu při teplotě -70 °C, a ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran nebo diethylether, přičemž se používá inertní atmosféry, například atmosféry dusíku nebo argonu.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II představují buďto známé sloučeniny nebo sloučeniny, které je možno připravit běžnými postupy (viz. dále uvedená příkladová část).

Výchozí látky obecného vzorce III představují buďto známé sloučeniny (viz. například evropské patenty EP-A-44605, EP-A-69442 nebo patent Velké Británie A-1464224).

Alternativní postup přípravy sloučenin obecného vzorce IA-ilustruje následující reakční schéma :

M e t o d a (b) :



ve kterém :

R , R^1 , R^2 a Het^1 stejný význam jako bylo uvedeno u sloučeniny obecného vzorce IA a

Y představuje odštěpitelnou skupinu, jako je například atom chloru nebo bromu nebo alkansulfonyloxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části (například methansulfonyloxyskupina).

Jako ilustrativní příklad vhodných solí 1H-1,2,4-triazolu s bázemi je možno uvést soli s alkalickými kovy (s výhodou se používá sodná sůl) a tetraalkylamonné soli (ve výhodném provedení se používá tetra-n-butylamonná sůl, viz. patent Spojených států amerických č. A-4259505).

Tato reakce se ve výhodném provedení provádí za použití epoxidu obecného vzorce IV jako výchozí sloučeniny. Pokud se při této reakci používá jako výchozí látky

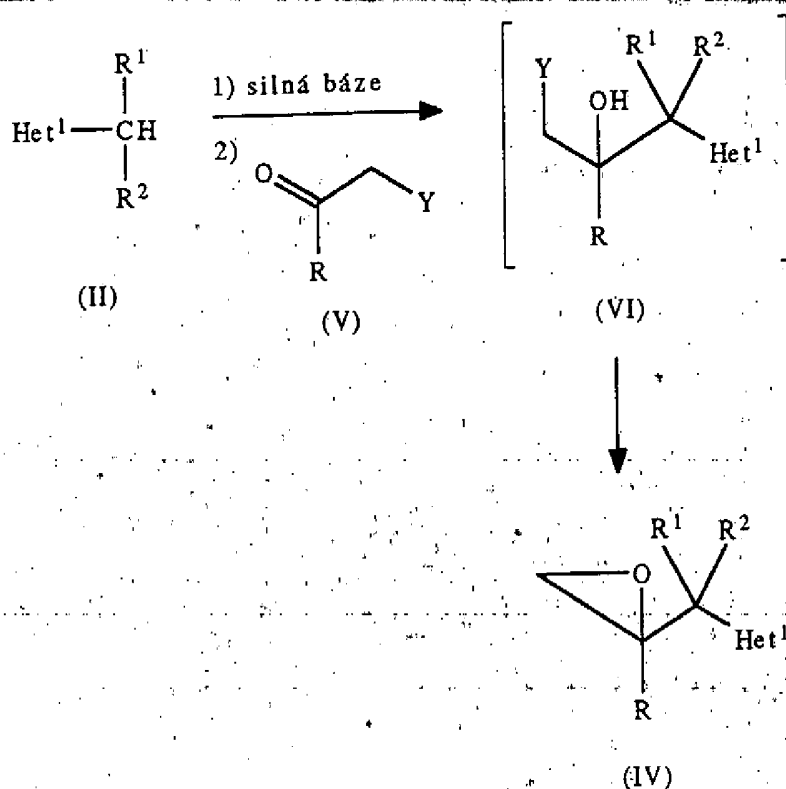
sloučeniny obecného vzorce VI je pravděpodobné, že reakční mechanismus si za daných reakčních podmínek vynutí alespoň částečné vytvoření epoxidu obecného vzorce IV *in situ*. V tomto ohledu je tedy tento postup obdobný postupu, při kterém se jako výchozí látky použije epoxid obecného vzorce IV.

Při použití soli 1H-1,2,4-triazolu s bazickou látkou se tato reakce obvykle provádí při teplotě pohybující se od teploty místnosti do 100 °C, ve výhodném provedení při teplotě přibližně 60 °C, jestliže se použije sodné soli 1H-1,2,4-triazolu, a ve výhodném provedení při teplotě místnosti jestliže se použije odpovídající tetra-n-butylamonné soli, přičemž se tato reakce provádí ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například N,N-dimethylformamid nebo tetrahydrofuran.

V alternativním provedení je možno tuto reakci provést za použití 1H-1,2,4-triazolu v přítomnosti bazické sloučeniny, jako je například uhličitán sodný nebo uhličitán draselný, ve výhodném provedení při teplotě od 50 °C do 100 °C, přičemž se tato reakce provádí ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například N,N-dimethylformamid nebo methanol.

Meziprodukty obecných vzorců IV a VI je možno připravit běžnými metodami podle dosavadního stavu techniky, což je například uvedeno v příkladové části, přičemž tento postup je možno celkově ilustrovat pomocí následujících reakčních schémat A a B :

S c h é m a A :



ve kterém :

R, R¹, R² a Het¹ stejný význam jako v obecném vzorci IA a

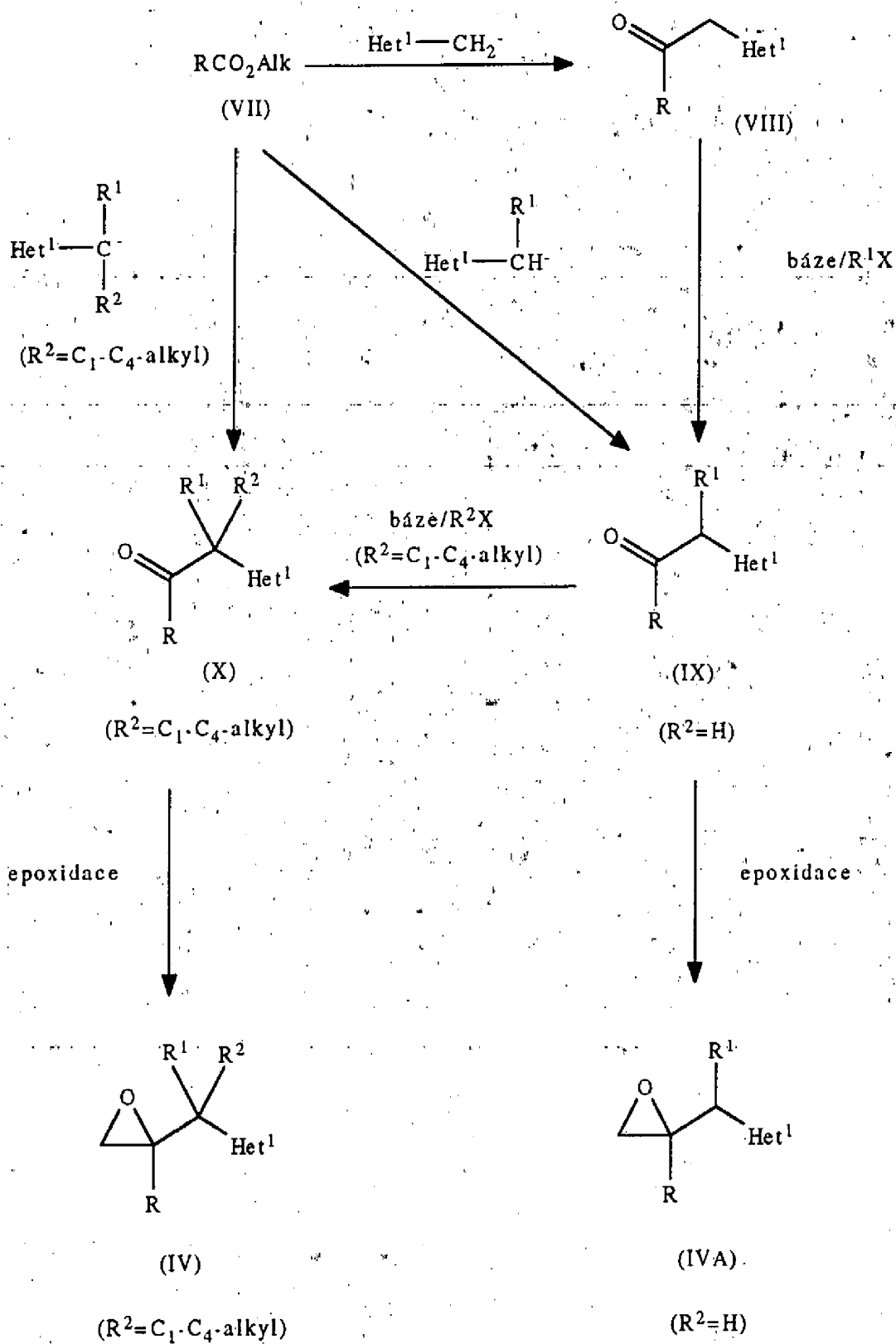
Y představuje odštěpitelnou skupinu, ve výhodném provedení atom chloru nebo bromu.

V obvyklém provedení se sloučenina obecného vzorce II deprotonuje přidáním zhruba jednoho ekvivalentu vhodné silné báze, například lithiumpyridinu a vzniklý meziprodukt, kterým je organokovová sloučenina, se nechá *in situ* reagovat se sloučeninou obecného vzorce V. Tato reakce se obvykle provádí při teplotě v rozmezí od -80 °C do -50 °C, ve výhodném provedení při teplotě okolo -78 °C, a ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran nebo diethylether, přičemž se používá

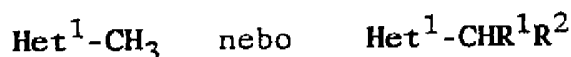
inertní atmosféry, například dusíku nebo argonu. Takto vzniklý meziprodukt obecného vzorce VI není nutno oddělovat. Po určité době promíchávání reakční směsi při vyšší teplotě (například při teplotě místnosti) se tento meziprodukt cyklizuje *in situ* na oxiranovou sloučeninu obecného vzorce IV.

Sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém X představuje atom chloru nebo bromu, je možno rovněž připravit reakcí epoxidu obecného vzorce IV s příslušnou halogenvodíkovou sloučeninou za bezvodých podmínek nebo postupem podle následujícího reakčního schématu B, přičemž v tomto schématu mají R, R¹, R² a Het¹ stejný význam jako v obecném vzorci IA a X představuje vhodnou odštěpitelnou skupinu, jako je například atom chloru, bromu nebo jodu nebo methansulfonyloxyskupina.

S c h é m a B

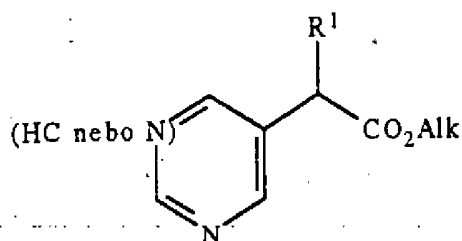


V obvyklém provedení se sloučeniny obecných vzorců VII, IX a X připraví přímo z esteru obecného vzorce VII reakcí s organokovovým meziproduktem, který se získá vhodným způsobem deprotonací sloučeniny obecného vzorce



(sloučenina obecného vzorce II), ve kterých mají Het^1 , R^1 a R^2 stejný význam jako bylo uvedeno u obecného vzorce IA, působením přibližně jednoho ekvivalentu vhodné silné bazické sloučeniny, jako je například lithiumpyridylamid. Tato reakce se obvykle provádí při teplotě v rozmezí od -80°C do -50°C , ve výhodném provedení při teplotě přibližně -70°C , ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například tetrahydrofuran nebo diethylether, přičemž se používá inertní atmosféry, jako je například dusík nebo argon.

Ve shora uvedeném reakčním schématu to sice není naznačeno, ovšem sloučeniny obecného vzorce VIII nebo IX, ve kterých Het^1 představuje 3-pyridinylovou skupinu nebo 5-pyrimidinylovou skupinu a R a R^1 mají stejný význam jako v obecném vzorci IA, je možno vhodným způsobem připravit rovněž z esteru obecného vzorce VII reakcí s organokovovým derivátem získaným deprotonací sloučeniny obecného vzorce :



ve kterém :

R^1 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4

atomy uhlíku, a

Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, prováděnou *in situ*, přičemž se použije obdobného postupu jako v předchozím odstavci. Meziprodukt, kterým je β -ketoester, získaný po zpracování reakční směsi se potom podrobí hydrolýze a dekarboxylaci působením vhodné silné minerální kyseliny, jako je například koncentrovaná kyselina chlorovodíková, což se provádí ve výhodném provedení při teplotě varu použitého rozpouštědla pod zpětným chladičem, čímž se získá požadovaná sloučenina obecného vzorce VIII nebo IX.

V alternativním provedení je možno sloučeniny obecných vzorců IX a X připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce VIII, resp. IX, s přibližně 1 ekvivalentem vhodné bazické látky, jako je například hydrid sodný, přičemž v další fázi se provede alkylace vzniklého karbaniontu *in situ* působením vhodného alkylačního činidla. Tato reakce se obvykle provádí při teplotě v rozmezí od 0 °C do teploty místnosti ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například N,N-dimethylformamid.

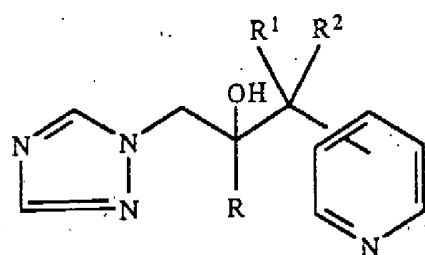
Alkylace sloučeniny obecného vzorce VIII nebo IX se ve výhodném provedení provádí za podmínek fázového přenosu, například za použití systému hydroxid sodný/hydrogensíran tetrabutylamonný/voda/chloroform/Alk-X, kde X je ve výhodném provedení jod, při teplotě pohybující se v rozmezí od 0 °C do teploty místnosti, obvykle při teplotě místnosti.

Epoxidace ketonů obecného vzorce IX nebo X se provádí běžnými metodami známými z dosavadního stavu techniky, jako je například postup používající dimethyloxosulfonium-

methyliku (viz. například *J.A.C.S.* [1965], 87, 1353) nebo chlormethylithia (viz. například *Tet. Lett.* [1965], 795).

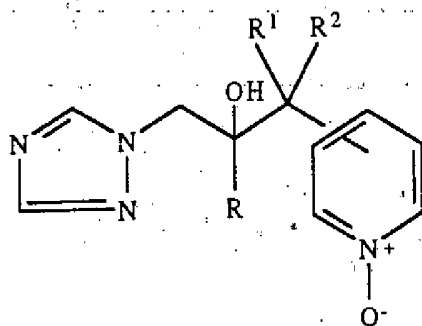
(2) Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém zbytek Het je monosubstituován kyanoskupinou nacházející se na uhlíkovém atomu v kruhu, který sousedí s dusíkovým atomem v kruhu, přičemž Het představuje pyridinylovou, pyrimidinylovou nebo pyrazinylovou skupinu a R, R¹ a R² mají stejný význam jako v obecném vzorci I, se nejvhodněji připraví z nesubstituovaných prekurzorů (obsahujících nesubstituovaný zbytek ve významu symbolu Het) postupem, který je znázorněn následujícím schématem C :

S c h é m a C

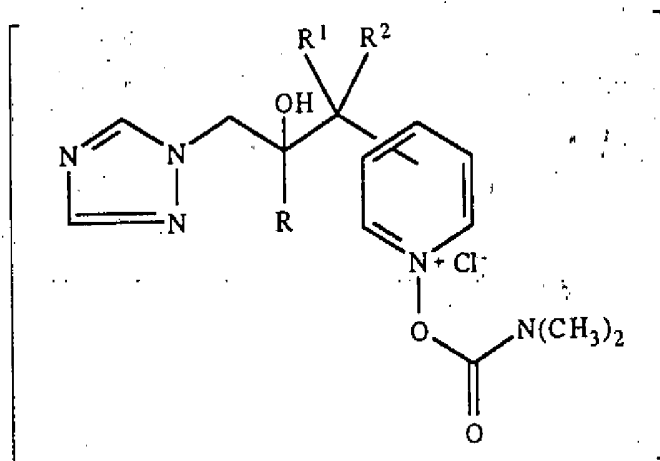


(IB)

oxidace



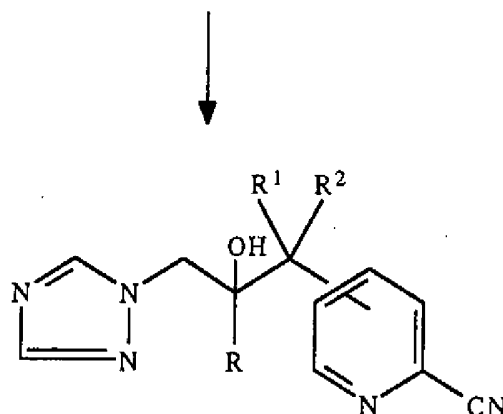
(CH₃)₂NCOCI



(ID)

(CH₃)₃SiCN nebo KCN





(IE)

V tomto schématu je ilustrován postup přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém Het znamená pyridinylový zbytek, přičemž obdobný postup je možno použít pro všechny další významy symbolu Het uvedené výše, přičemž tento zbytek Het musí obsahovat v kruhu alespoň jeden nesubstituovaný uhlíkový atom sousedící s N-oxidovaným atomem dusíku v kruhu.

Tento výše uvedený postup je vhodný zejména pro sloučeniny, ve kterých Het představuje pyridinylový nebo pyrimidinylový zbytek.

Podle charakteru použitého zbytku Het a/nebo místa jeho napojení mohou při tomto postupu vzniknout dva regioisomery. Tyto regioisomery je možno v případě vzniku oddělit běžnými metodami známými z dosavadního stavu techniky, jako je například sloupcová chromatografie.

V obvyklém provedení se sloučenina obecného vzorce IB oxidaže na N-oxid obecného vzorce IC. Tato reakce se výhodně provádí za použití 3-chlorperoxybenzoové kyseliny ve vhodném rozpouštědle, jako je například dichlormethan, při teplotě

v rozmezí od 0 °C do teploty varu reakční směsi pod zpětným chladičem, výhodně při teplotě místnosti. Oxidaci je možno v alternativním provedení provést peroxidem vodíku ve vhodné alkanové kyselině obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například kyselina octová.

Zpracováním N-oxidu obecného vzorce IC N,N-dimethylkarbamoylchloridem a potom buďto trimethylsilylkyanidem nebo kyanidem draselným, což se provede postupem podle W.K. Fife a kol. : *J. Org. Chem.* **48**, 1375 (1983) a *Heterocycles*, **22**, 1121 (1984), se získá kyanosubstituovaná sloučenina obecného vzorce IE. Tato reakce se výhodně provádí za použití N,N-dimethylkarbamoylchloridu a trimethylsilylkyanidu v dichlormethanu při teplotě místnosti, přičemž je možno tuto reakci rovněž provádět postupně, t. zn. nejprve přidáním N,N-dimethylkarbamoylchloridu k N-oxidu, přičemž po určité době, kdy se reakční směs promíchá, následuje přidavek trimethylsilylkyanidu.

(3) Další sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit z jiných sloučenin obecného vzorce I vzájemnou výměnou funkčních skupin následujícím způsobem :

(a) Kyanoskupinu připojenou na zbytek Het je možno převést na skupinu $\text{-NHCO}_2\text{Alk}$, ve které Alk je alkyl obsahující 1 až 4 atomy uhlíku následujícím postupným způsobem :

(i) Výchozí kyanosloučenina se nejprve podrobí reakci s alkanolem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku, například s methanolem, v kyselém prostředí, obvykle za varu pod zpětným chladičem, čímž se kyanoskupina převede na alkoxykarbonylovou skupinu.

Alternativně se hydrolýzou kyanosloučeniny za běžných kyselých nebo zásaditých podmínek získá odpovídající karboxylová kyselina, kterou je potom možno esterifikovat za kyselých podmínek alkanolem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku.

(ii) Esterová skupina se převede na skupinu $-\text{CONHNH}_2$ reakcí esteru s hydrazinem (ve výhodném provedení se použije hydrátu hydrazinu) ve vhodném organickém rozpouštědle, například v alkanolu obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například isopropanol, při teplotě pohybující se v rozmezí od teploty místnosti do teploty varu reakční směsi pod zpětným chladičem, ve výhodném provedení při teplotě varu pod zpětným chladičem.

(iii) Skupina $-\text{CONHNH}_2$ se převede na požadovanou skupinu $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku za podmínek Curtiusova přesmyku, t. zn. reakcí tohoto hydrazidu karboxylové kyseliny s kyselinou dusitou, ve výhodném provedení při teplotě přibližně 0°C , přičemž takto získaný azid jako meziproduct se zpracuje reakcí s alkanolem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku, ve výhodném provedení za teploty varu pod zpětným chladičem.

(b) Substituent $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, na zbytku Het je možno převést na aminoskupinu hydrolýzou za bazických podmínek, například za použití vodného roztoku hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného v alkanolu obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku (například v ethanolu nebo isopropanolu) při teplotě varu pod zpětným chladičem.

(c) Aminoskupinu na zbytku Het je možno převést na atom halogenu tak, že se nejprve provede reakce s dusitanem

sodným ve vodném roztoku vhodné minerální kyseliny, například ve vodném roztoku kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny sírové, ve výhodném provedení při teplotě okolo 0 °C, čímž se získá diazoniová sůl jako meziprodukt. Tato diazoniová sůl se potom dále zpracuje :

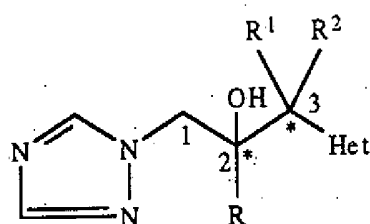
(i) chloridem nebo bromidem mědným, čímž se na zbytek Het zavede atom chloru nebo bromu,

(ii) jodidem draselným, čímž se na zbytek Het zavede atom jodu, nebo

(iii) kyselinou fluoroboritou, čímž se vysráží diazoniumfluoroborát, který je možno potom odfiltrovat, vysušit a tepelně rozložit, přičemž tímto způsobem se na zbytek Het zavede atom fluoru.

Všechny výše uvedené reakce jsou z dosavadního stavu techniky běžně známé, přičemž všechna reakční činidla, reakční podmínky a postupy izolování požadovaných produktů mohou odborníci pracující v daném oboru jednoduše určit na základě znalostí a informací z literatury podle dosavadního stavu techniky a následujících konkrétních příkladů provedení.

Pokud substituent R^1 je shodný se substituentem R^2 potom sloučeniny obecného vzorce I obsahují alespoň jedno chirální centrum a mohou tedy existovat jako páry enantiomerů nebo jako diastereomerní páry enantiomerů. V případě, že jsou zbytky R^1 a R^2 rozdílné, potom sloučeniny obecného vzorce I obsahují nejméně dvě chirální centra označená v následujícím obecném vzorci hvězdičkou :

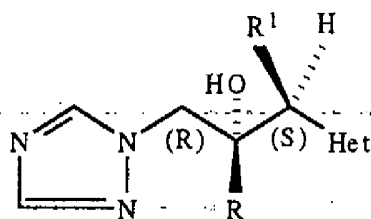


(I)

a mohou proto existovat ve formě nejméně dvou diastereomerních párů enantiomerů.

Do rozsahu uvedeného vynálezu náleží jak jednotlivé stereoisomery sloučenin obecného vzorce I tak i jejich směsi. Dělení těchto směsí je možno provádět běžnými metodami známými z dosavadního stavu techniky, jako například frakční krystalizací, sloupcovou chromatografií nebo vysoceúčinnou kapalinovou chromatografií směsí stereoisomerů sloučenin obecného vzorce I nebo jejich vhodných solí nebo derivátů. Podle nejvýhodnějšího postupu se individuální diastereomery nebo rozštěpené diastereomerní páry enantiomerů sloučenin obecného vzorce I obsahujících dvě chirální centra připraví z rozštěpených meziproduktů, jak bude ilustrováno v následujících příkladech provedení.

Jak již bylo uvedeno patří mezi výhodné sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^2 představuje atom vodíku, takové sloučeniny, které mají (2R,2S)-konfiguraci, to znamená obecný vzorec :



Zejména výhodnými jednotlivými diastereomery jsou, jak již bylo uvedeno :

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,
a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami se snadno připraví smísením roztoků obsahujících ekvimolární množství volné báze s požadované kyseliny. Sůl se obvykle z roztoku vysráží a izoluje se filtrací, nebo se z reakční směsi izoluje odpařením rozpouštědla.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli představují antifungální činidla, která je možno použít k léčení nebo profylaxi fungálních infekcí u zvířat, včetně lidí. Například je možno uvést, že jsou tyto sloučeniny vhodné k léčení fungálních infekcí u lidí vyvolaných kromě jiného organismy rodu *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* nebo *Epidermophyton*, nebo infekcí sliznic vyvolaných *Candida albicans* (například candidiáza u dětí a vaginální candidiáza). Tyto sloučeniny podle vynálezu je možno rovněž použít k léčbě systemických fungálních infekcí vyvolaných například druhy *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* nebo *Blastomyces*.

U sloučenin podle uvedeného vynálezu bylo zjištěno, že vykazují neočekávatelně dobrou účinnost proti klinicky důležitému druhu *Aspergillus* sp.

Hodnocení antifungální účinnosti uvedených sloučenin *in vitro* je možno uskutečnit stanovením minimálních inhibičních koncentrací (MIC), což jsou koncentrace testovaných sloučenin ve vhodném médiu, při nichž již

nedochází k množení příslušného mikroorganismu. V praxi se toto stanovení provádí tak, že se série agarových ploten, z nichž každá obsahuje testovanou sloučeninu v příslušné koncentraci, inokuluje standardní kulturou, například *Candida albicans*, a každá plotna se potom inkubuje 48 hodin při teplotě 37 °C. U každé plotny se potom zjišťuje, zda na ní došlo nebo nedošlo k množení houby a určí se hodnota MIC. Mezi další mikroorganismy, které je možno k tomuto testu použít, náleží *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Coccidioides immitis* a *Torulopsis glabrata*.

Hodnocení účinnosti sloučenin podle vynálezu *in vivo* je možno provést tak, že se myším inokulovaným například *Candida albicans* nebo *Aspergillus fumigatus*, podá intraperitoneální injekcí, intravenózní injekcí nebo perorálně řada různých dávek testované sloučeniny. Účinnost testovaných sloučenin se zjistí na základě přežití ošetřené skupiny myší po uhynutí neošetřené skupiny myší. Zaznamenaná se dávka, při které testovaná látka poskytuje 50% ~~ochranu~~ ochranu proti lethálnímu účinku infekce (PD_{50}).

Při použití v humánní medicíně je možno sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli aplikovat samotné, obvykle se ovšem podávají ve směsi s farmaceuticky přijatelnou nosičovou látkou vybranou s ohledem na zamýšlený způsob podání a standardní farmaceutickou praxi. Například je možno tyto látky aplikovat orálně ve formě tablet obsahujících jako nosné látky škrob nebo laktózu, nebo ve formě kapslí nebo ovulí, v nichž jsou tyto látky obsaženy buďto samotné nebo ve směsi s nosičovými nebo pomocnými látkami, nebo ve formě elixírů nebo suspenzí obsahujících vonné přísady nebo barviva. Sloučeniny podle vynálezu je možno rovněž podávat ve

formě parenterálních injekcí, například intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně. V případě parenterální aplikace se tyto sloučeniny nejlépe používají ve formě sterilního vodného roztoku, který může obsahovat i další látky, například příslušné množství solí nebo glukózy k isotonizaci roztoku s krví.

Při perorální nebo parenterální aplikaci v humánní medicíně se denní dávky antifungálně účinných sloučenin obecného vzorce I a jejich solí pohybují od 0,01 do 20 miligramů/kilogram, přičemž tuto dávku je možno podat buďto jednorázově nebo ve formě několika dávek. Tyto tablety nebo kapsle obsahující sloučeniny podle vynálezu určené k podání ve formě jedné, dvou nebo více dávek, obsahují od 5 miligramů do 0,5 gramu účinné látky podle konkrétní potřeby. Potřebnou dávku v daném konkrétním případě, která je nejvhodnější pro určitého pacienta, stanoví v závislosti na věku, hmotnosti a odezvy pacienta na účinnou dávku v každém případě ošetřující lékař. Výše uvedené dávky představují pouze příklad průměrného dávkování, přičemž se mohou samozřejmě vyskytnout případy, kdy je zapotřebí použít vyšších nebo nižších dávek. Všechny tyto případy spadají do rozsahu uvedeného vynálezu.

Alternativně je možno antifungálně účinné sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli aplikovat ve formě čípku nebo pesaru nebo je možno je aplikovat místně ve formě lotionu, roztoku, krému, masti nebo prášku. Například je možno tyto látky vpravit do krému tvořeného vodnou emulzí polyethylenglykolů nebo kapalného parafinu, nebo je možno je v koncentraci od 1 do 10 % vpravit do mastového základu tvořeného bílým voskem nebo bílým měkkým parafinem, popřípadě společně se stabilizátory nebo konzervačními

přísadami.

Dále bylo podle uvedeného vynálezu zjištěno, že tyto sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 představují atomy vodíku a R a Het mají shora uvedený význam, vykazují antifungální účinnost u zvířat, přičemž jsou zejména účinné proti *Aspergillus* sp.

~~Do rozsahu uvedeného vynálezu tedy náleží rovněž i~~
farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od této sloučeniny společně s farmaceuticky přijatelnou nosičovou látkou nebo ředidlem.

Do rozsahu vynálezu rovněž náleží sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo prostředky obsahující tyto sloučeniny pro použití jako léčiva, zejména jako antifungální činidla.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží použití sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných solí nebo prostředků obsahující tyto sloučeniny k přípravě antifungálního činidla.

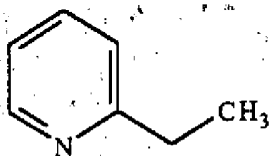
Do rozsahu vynálezu rovněž náleží výše uváděné meziprodukty použité při postupu přípravy sloučenin podle vynálezu, přičemž tyto meziprodukty představují sloučeniny obecných vzorců IV, VI, IX a X.

Příklady provedení vynálezu

Sloučeniny podle vynálezu, postup jejich přípravy a meziprodukty používané při tomto postupu podle uvedeného vynálezu budou v dalším ilustrovány s pomocí příkladů provedení, které mají pouze ilustrativní charakter a nijak neomezuji rozsah tohoto vynálezu. Všechny uvedené teploty jsou ve °C.

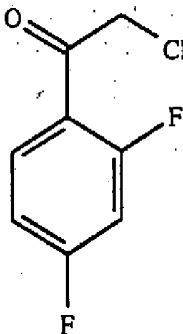
P ř í k l a d 1

Postup přípravy 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu.



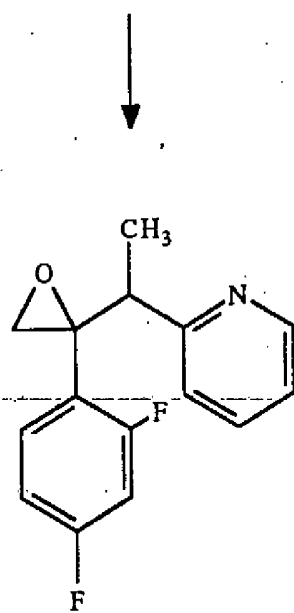
1) $[(CH_3)_2CH]_2NLi$, tetrahydrofuran

2)

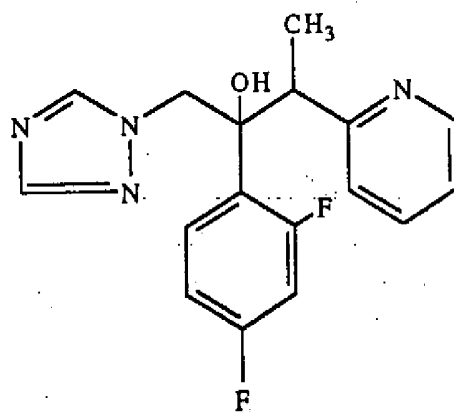
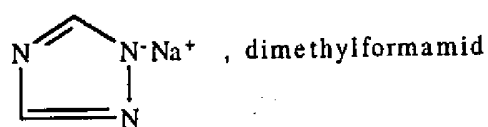


(i)





(ii)



(i) 2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1-[pyridin-2-yl]ethyl)oxiran

K míchanému roztoku 3,18 g diisopropylaminu v 50 ml suchého tetrahydrofuranu se při teplotě -70°C v atmosféře suchého dusíku přidá 19,7 ml 1,6M roztoku n-butyllithia v hexanu. Výsledný roztok se 0,17 hodiny míchá při teplotě -70°C , pak 0,17 hodiny při teplotě 0°C , načež se znovu ochladí na -70°C a během 0,08 hodiny se k němu přidá 3,37 g 2-ethylpyridinu. Výsledný červeně zbarvený roztok se 0,33 hodiny míchá při teplotě -70°C , načež se při teplotě -70°C pomocí injekční stříkačky přidá k míchanému roztoku 5,00 g 2-chlor-2',4'-difluoracetofenonu v 50 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční roztok se 3 hodiny míchá při teplotě -70°C , pak 18 hodin při teplotě místnosti, načež se k němu přidají 4 ml vody a roztok se odpaří. Olejovitý zbytek se roztřepe mezi 80 ml vody a 100 ml dichlormethanu, organická vrstva se oddělí, promyje se 80 ml vody a extrahuje se dvakrát vždy 80 ml 2M kyseliny chlorovodíkové. Spojené kyselé extrakty se 2M roztokem hydroxidu sodného zalkalizují na pH 12 a extrahují se třikrát vždy 75 ml dichlormethanu. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem sodným, odpaří se a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu. Sloupec se vymývá ethylacetátem. Příslušné frakce se spojí a po odpaření se z nich získá 2,25 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě žluté olejovité látky, která se přímo používá v následujícím reakčním stupni.

(ii) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Směs 2,20 g produktu připraveného výše v odstavci (i) a 1,53 g sodné soli 1H-1,2,4-triazolu v 15 ml N,N-dimethylformamidu se za míchání 18 hodin zahřívá na 60 °C a pak se odpaří. K odparku se přidá 50 ml vody a směs se extrahuje třikrát vždy 50 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří se a zbytek se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu, který se vymývá ethylacetátem. Po spojení a odpaření příslušných frakcí se získá 0,93 g diastereomerního páru A, který po krystalizaci z etheru taje při 146 až 148 °C.

Analýza: pro $C_{17}H_{16}F_2N_4O$

vypočteno 61,81 % C, 4,88 % H, 16,96 % N;

nalezeno 61,69 % C, 4,73 % H, 16,88 % N.

Další elucí sloupce ethylacetátem se po spojení a odpaření příslušných frakcí získá 0,63 g diastereomerního páru B sloučeniny uvedené v názvu, který po krystalizaci z etheru taje při 151 až 152 °C.

Analýza: pro $C_{17}H_{16}F_2N_4O$

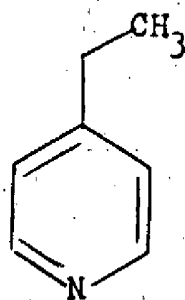
vypočteno 61,81 % C, 4,88 % H, 16,96 % N;

nalezeno 61,68 % C, 4,79 % H, 17,01 % N.

P ř í k l a d 2

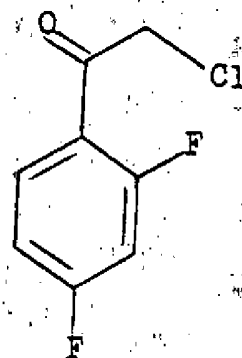
2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Metoda A

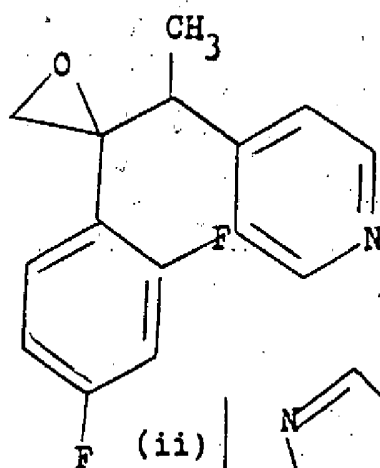


1) $[(CH_3)_2CH]_2NLi$, tetrahydrofuran

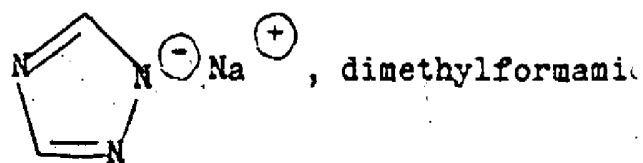
2)



(i)



(ii)



, dimethylformamide

rový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu (97:3) jako elučního činidla. Po spojení a odpaření příslušných frakcí se získá nejprve 0,22 g diastereomerního páru A sloučeniny uvedené v názvu, tajícího po krystalizaci z etheru při 161 až 163 °C.

Analýza: pro $C_{17}H_{16}F_2N_4O$

vypočteno 61,81 % C, 4,88 % H, 16,96 % N;

nalezeno 61,87 % C, 4,89 % H, 16,96 % N.

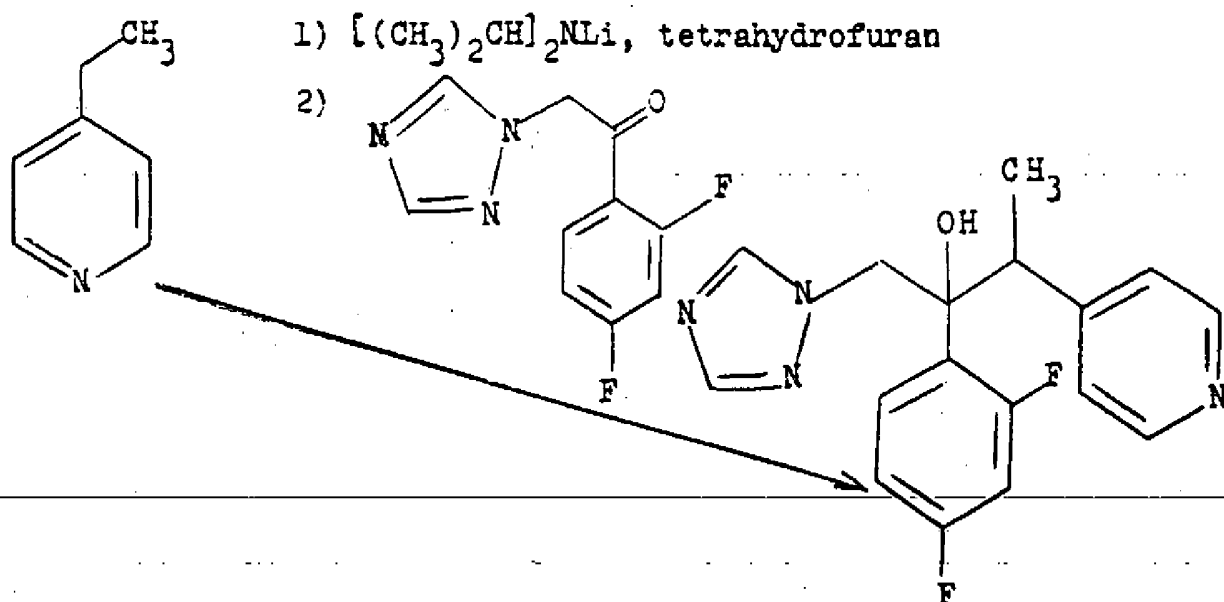
Další elucí směsí dichlormethanu a methanolu (97:3) se po spojení a odpaření příslušných frakcí získá 0,35 g diastereomerního páru B sloučeniny uvedené v názvu, tajícího po krystalizaci z etheru při 156 až 158 °C.

Analýza: pro $C_{17}H_{16}F_2N_4O$

vypočteno 61,81 % C, 4,88 % H, 16,96 % N;

nalezeno 61,79 % C, 4,86 % H, 17,31 % N.

Metoda B



2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Postupem popsaným v příkladu 1(i) se ze 40,4 g diisopropylaminu a 160 ml 2,5M roztoku n-butyllithia v hexanu v 800 ml suchého tetrahydrofuranu v atmosféře suchého dusíku připraví roztok lithiumdiisopropylamidu. K tomuto roztoku se při teplotě -70°C za míchání během 0,17 hodiny přikape 42,8 g 4-ethylpyridinu. Výsledný roztok se 0,33 hodiny míchá při teplotě -70°C , načež se k němu během 0,33 hodiny přidá roztok 89,2 g 1-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanonu ve 350 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční roztok se dalších 0,75 hodiny míchá při teplotě -70°C , načež se k němu přikape 40 ml kyseliny octové. Výsledná směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, zředí se vodou a třikrát se extrahuje etherem. Spojené extrakty se promyjí vodou, vodné promývací kapaliny se jednou extrahují ethylacetátem, organické fáze se spojí a po vysušení síranem sodným se odpaří.

Zbytek se rozpustí ve vroucím dichlormethanu, k roztoku se přidá stejný objem etheru a výsledný roztok se nechá zchladnout. Vysrážený pevný materiál se odfiltruje, čímž se zpětně získá 17,5 g výchozího ketoderivátu. Filtrát se odpaří a zbytek se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu. Počáteční elucí sloupce směsí stejných dílů ethylacetátu a hexanu se získá další výchozí ketoderivát. Následující elucí ethylacetátem se získají frakce obsahující diastereomerní pár A

sloučeniny uvedené v názvu (dále se nezpracovává). Eluční rozpouštědlo se pak zamění směsí ethylacetátu a methanolu (19 : 1) a v eluci se pokračuje až do získání čistých frakcí obsahujících diastereomerní pár B sloučeniny uvedené v názvu. Tyto frakce se spojí, odpaří se a zbytek se krystaluje ze směsi dichlormethanu a etheru. Získá se 20,5 g diastereomerního páru B sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 155 až 157 °C. NMR spektrum (300 MHz) tohoto materiálu je identické se spektrem vzorku diastereomerního páru B připraveného postupem popsáním v části (ii) metody A.

Po překrystalování z acetonitrilu se získá polymorf o teplotě tání 165,5 až 166,5 °C.

Analýza: pro $C_{17}H_{16}F_2N_4O$

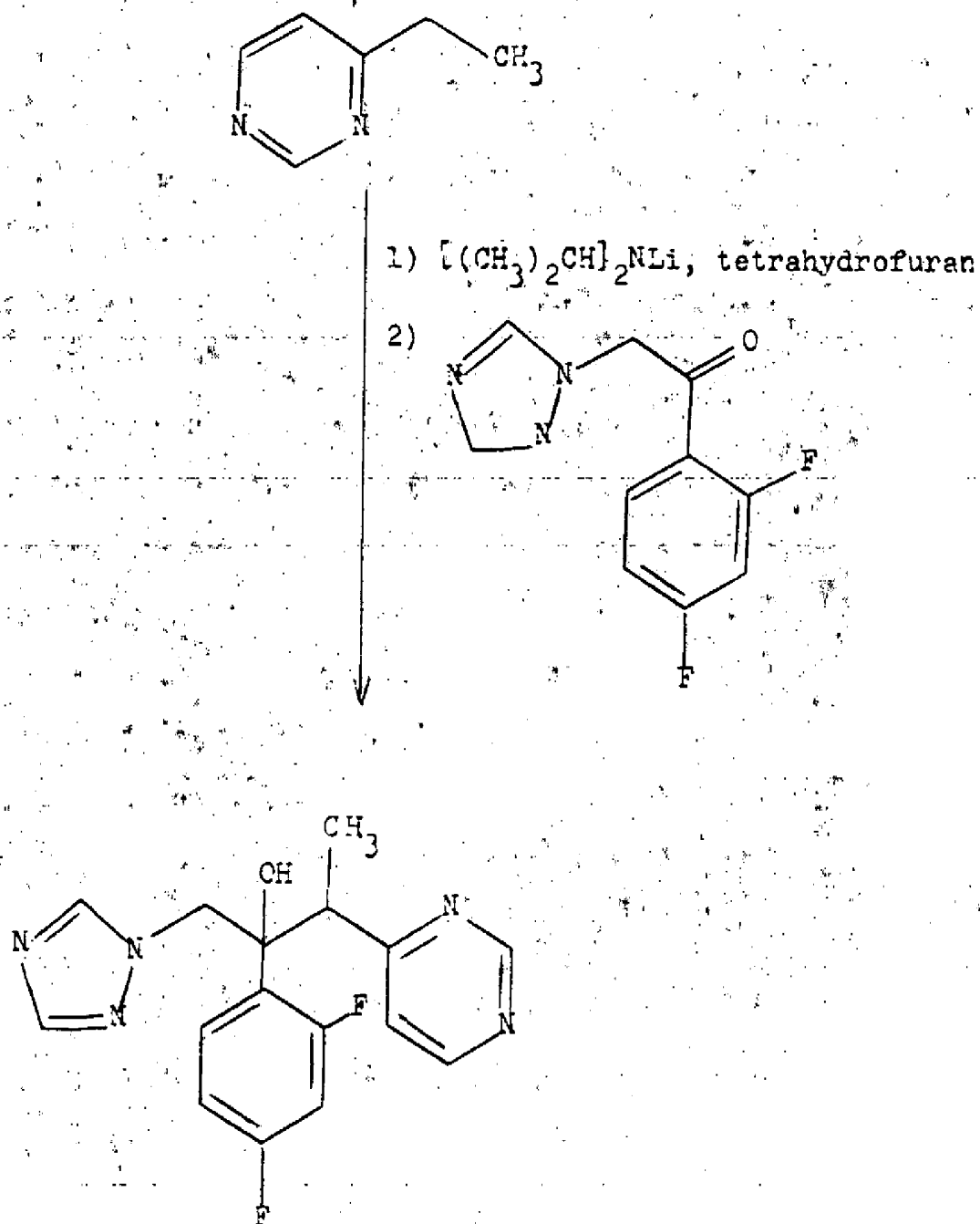
vypočteno 61,81 % C, 4,88 % H, 16,96 % N;

nalezeno 61,69 % C, 4,85 % H, 16,85 % N.

Podle rentgenové krystalografie je diastereomerní pár B tvořen racemickou směsí (2R,3S)- a (2S,3R)-diastereomerů.

P ř í k l a d 3

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol



K míchanému roztoku 1,01 g diisopropylaminu ve 30 ml suchého tetrahydrofuranu se při teplotě $-70^{\circ}C$ v atmosféře suchého dusíku přidá 4,0 ml 2,5M roztoku n-butyllithia v hexanu. Výsledný roztok se 0,17 hodiny míchá při teplotě $-70^{\circ}C$, pak 0,17 hodiny při teplotě $0^{\circ}C$; načež se

znovu ochladí na -70°C a přidá se k němu 1,08 g 4-ethylpyrimidinu. Výsledný roztok se 0,75 hodiny míchá při teplotě -70°C , načež se k němu během 0,17 hodiny přidá roztok 2,23 g 1-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanonu ve 30 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě -70°C , pak se k ní přidá 1 ml kyseliny octové, výsledná směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, zředí se vodou a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Spojené extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu. Počáteční elucí sloupce směsí ethylacetátu a hexanu (3 : 2) se zpětně získá výchozí ketoderivát. Další elucí ethylacetátem se po spojení a odpaření příslušných frakcí získá 0,305 g diastereomerního páru A sloučeniny uvedené v názvu, tajícího po krystalizaci ze směsi etheru a hexanu při 114 až $115,5^{\circ}\text{C}$.

Analýza: pro $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$

vypočteno 58,00 % C, 4,56 % H, 21,14 % N;

nalezeno 57,76 % C, 4,45 % H, 21,26 % N.

Další elucí sloupce směsí ethylacetátu a methanolu (19 : 1) se po spojení a odpaření příslušných frakcí získá 0,215 g diastereomerního páru B sloučeniny uvedené v názvu, tajícího po krystalizaci ze směsi etheru a hexanu při 104 až 105°C .

Analýza: pro $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$

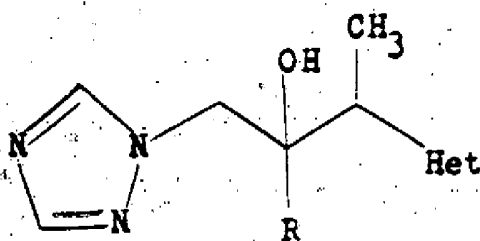
vypočteno 58,00 % C, 4,56 % H, 21,14 % N;

nalezeno 57,63 % C, 4,44 % H, 21,36 % N.

Příklady 4 až 7

Analogickým postupem jako v příkladu 3 se působením lithiundiisopropylamidu na příslušný ethylsubstituovaný heterocyklus a následující reakcí vzniklého karbaniontu *in situ* s příslušným 1-aryl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanem připraví sloučeniny v příkladech 4 až 7 shrnutých do následující tabulky.

Vyrobené sloučeniny odpovídají obecnému vzorci



T a b u l k a

příklad
č.

R

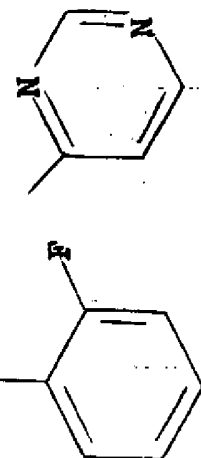
Het

diastereomerní
pár (l)
teplota
tání (° C)

a n a l ý z a (%)

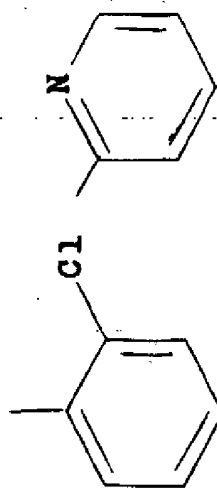
C H N

nalezeno: 61,34 5,11 22,36
pro $C_{16}H_{16}FN_5O$ vypočteno:



4

nalezeno: 60,62 5,28 21,73
pro $C_{16}H_{16}FN_5O$ vypočteno:



5

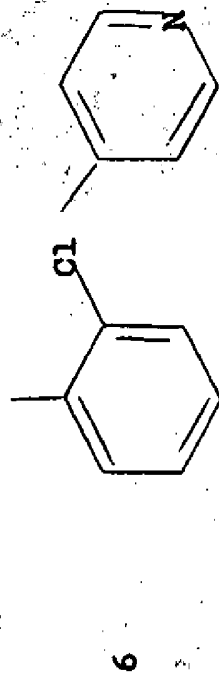
127-128,5 nalezeno: 61,70 5,25 17,02
pro $C_{17}H_{17}ClN_4O$ vypočteno:

128-129,5 nalezeno: 62,40 5,28 16,99
pro $C_{17}H_{17}ClN_4O$ vypočteno:

příklad R Het diastereomerní teplota
č. (1) pár (° C)

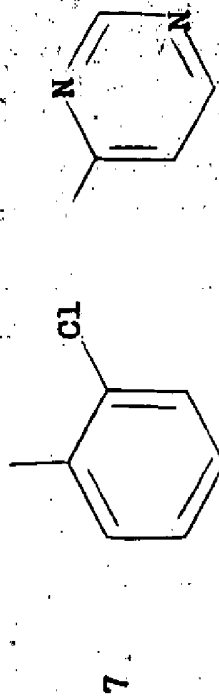
analýza (%)

C H N



B(2)

nalezeno: 61,94 5,17 17,14
151-152,2 pro $C_{17}H_{17}ClN_4O$ vypočteno: 62,10 5,21 17,0



A

nalezeno: 58,58 4,99 21,0
130-131,5 pro $C_{16}H_{16}ClN_5O$ vypočteno: 58,27 4,89 21,2

B

nalezeno: 58,25 4,93 21,3
135,5-136,5 pro $C_{16}H_{16}ClN_5O$ vypočteno: 58,27 4,89 21,2

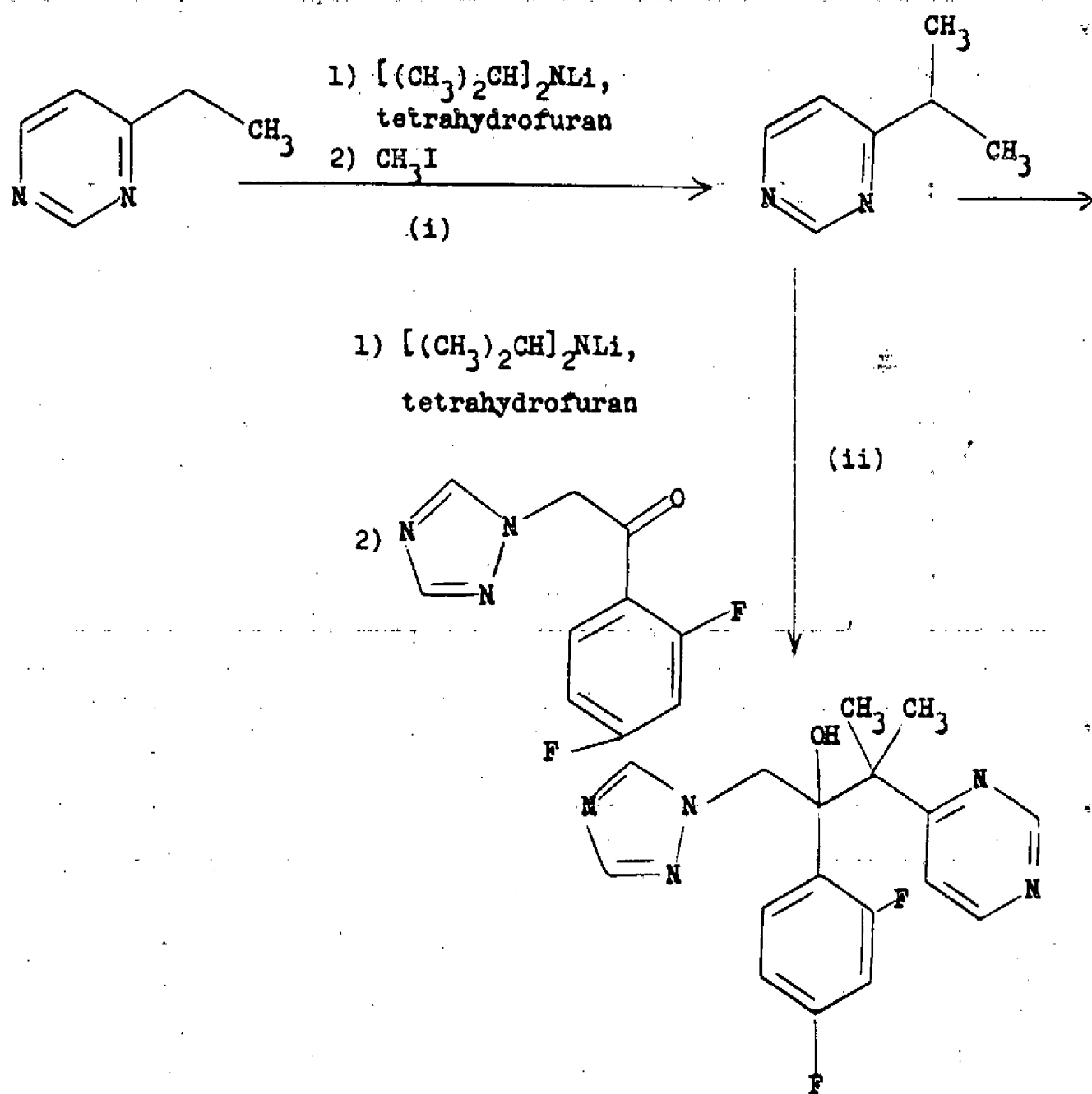
Legenda:

(1) Diastereomerní pár A je ve všech tabelovaných příkladech polárnější při chromatografii na tenké vrstvě než diastereomerní pár B

(2) V tomto případě nebyl méně polární diastereomerní pár A izolován

P ř í k l a d 8

2-(2,4-difluorfenyl)-3-methyl-3-(pyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol



(i) 4-(1-methylethyl)pyrimidin

Ze 6,88 g diisopropylaminu a 27,0 ml 2,5M roztoku n-butyllithia v hexanu ve 180 ml tetrahydrofuranu se postupem popsaným v příkladu 1(i) připraví v atmosféře suchého dusíku roztok lithiumdiisopropylamidu. K tomuto roztoku se při teplotě -70°C přikape během 0,17 hodiny roztok 7,35 g 4-ethylpyrimidinu ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu. Výsledný roztok se 0,75 hodiny míchá při teplotě -70°C , načež se k němu přidá 11,60 g jodmethanu. Reakční směs se ještě další 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se ohřeje na teplotu místnosti, přidá se k ní voda, směs se odpaří na malý objem a odparek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se oddělí, vodná vrstva se třikrát extrahuje ethylacetátem, organické frakce se spojí a po vysušení síranem sodným se z nich odpaří rozpouštědlo. Olejovitý zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a etheru (9:1) jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí, odpaří se, a olejovitý zbytek se podrobí destilaci. Získá se 3,14 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě varu 52 až $56^{\circ}\text{C}/2,0\text{ kPa}$.

(ii) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-methyl-3-(pyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Postupem podle příkladu 3 se na 2,46 g produktu připraveného v odstavci (i) působí v suchém tetrahydrofuranu

0,02 mol lithiundisopropylamidu a pak 4,49 g 1-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanonu. Získá se 0,185 g sloučeniny uvedené v názvu, tající po krystalizaci z etheru při 126 až 127 °C.

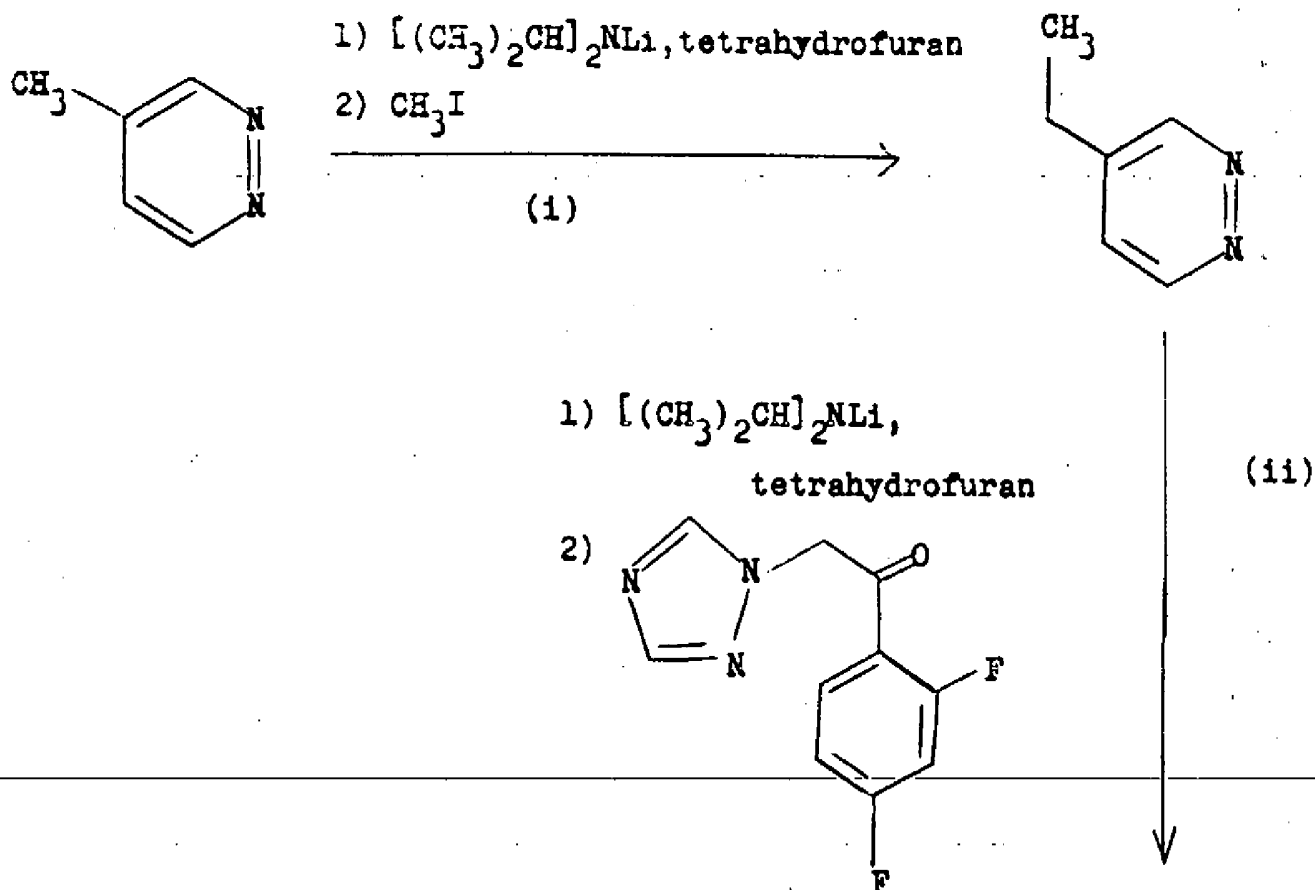
Analýza: pro $C_{17}H_{17}F_2N_5O$

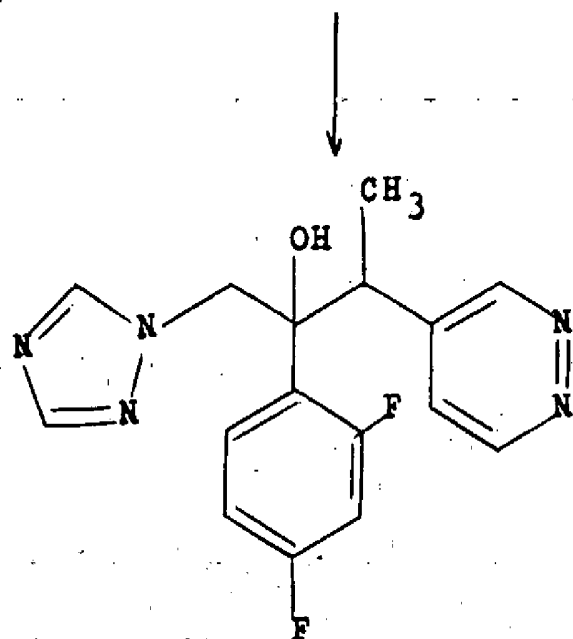
vypočteno 59,12 % C, 4,96 % H, 20,28 % N;

nalezeno 59,15 % C, 4,87 % H, 20,41 % N.

P ř í k l a d 9

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridazin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol





(i) 4-ethylpyridazin

Postupem popsaným v příkladu 1(i) se v atmosféře suchého dusíku ze 17,9 g diisopropylaminu a 70,4 ml 2,5M hexanového roztoku n-butyllithia ve 300 ml bezvodého tetrahydrofuranu připraví roztok lithiumdiisopropylamidu. K tomuto roztoku, ochlazenému na -70°C , se za míchání a udržování teploty pod -60°C přikape 4-methylpyridazin. Ke směsi se za míchání pomalu přidá 27,25 g jodmethanu, reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě -70°C a pak se nechá ohřát na teplotu místnosti. Po přidání vody se směs odpaří na malý objem a zbylý roztok se třikrát extrahuje dichlormethanem. Spojené extrakty se vysuší síranem sodným, odpaří se a odparek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí, odpaří se a olejovitý zbytek se podrobí destilaci. Získá se 10,4 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě varu 65 až $66^{\circ}\text{C}/13,3\text{ Pa}$.

NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,21 (t, 3H, $J = 7,6$ Hz, CH_2CH_3), 2,61 (q, 2H, $J = 7,6$ Hz, CH_2CH_3), 7,24 (m, 1H, H_{arom}), 8,97 (m, 2H, H_{arom}).

(ii) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridazin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Postupem popsaným v příkladu 1(i) se z 2,02 g diisopropylaminu a 8,0 ml 2,5M hexanového roztoku n-butyllithia v 60 ml suchého tetrahydrofuranu připraví roztok lithiumdiiisopropylamidu. K tomuto roztoku se při teplotě -70°C za míchání přikape 2,16 g 4-ethylpyridazinu. Vzniklý žlutý roztok se 0,4 hodiny míchá při teplotě -70°C , načež se k němu za udržování teploty pod -65°C přidá roztok 4,46 g 1-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanonu ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční směs se při shora uvedené teplotě ještě další hodinu míchá, pak se k ní přidá 1 ml kyseliny octové, směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a po zředění vodou se třikrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá surový produkt. Další surový produkt se získá extrakcí spojených vodných vrstev dichlormethanem. Oba tyto podíly surového produktu se spojí a podrobí se chromatografii na silikagelu. Klucí směsí dichlormethanu a methanolu (50 : 1) se nejprve získá výchozí ketoderivát. Další elucí stejnou směsí rozpouštědel se po spojení a odpaření příslušných frakcí získá 0,98 g sloučeniny uvedené v názvu

(diastereomerní pár A) tající po překrytálování ze směsi dichlormethanu a etheru při 172 až 174 °C.

Analýza: pro $C_{16}H_{15}F_2N_5O$

vypočteno 58,00 % C, 4,56 % H, 21,14 % N;

nalezeno 57,80 % C, 4,57 % H, 21,08 % N.

Další elucí směsi dichlormethanu a methanolu (50:1) se po spojení a odpaření příslušných frakcí získá 1,58 g diastereomerního páru B sloučeniny uvedené v názvu, tajícího po překrytálování z acetonitrilu při 187 až 188 °C.

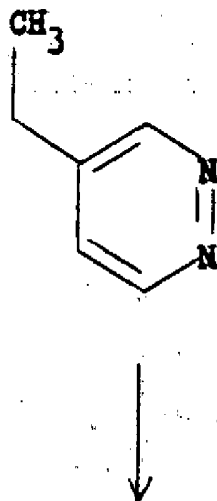
Analýza: pro $C_{16}H_{15}F_2N_5O$

vypočteno 58,00 % C, 4,56 % H, 21,14 % N;

nalezeno 58,00 % C, 4,54 % H, 21,05 % N.

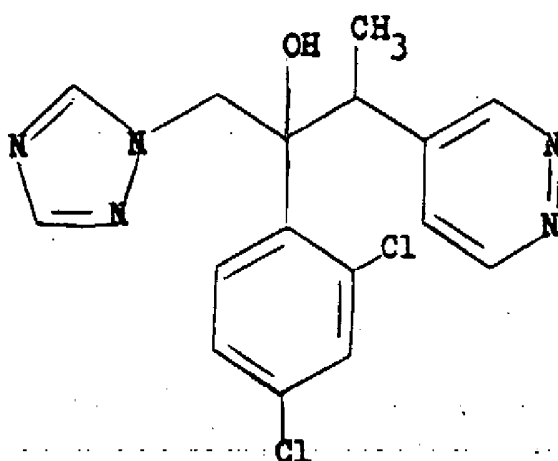
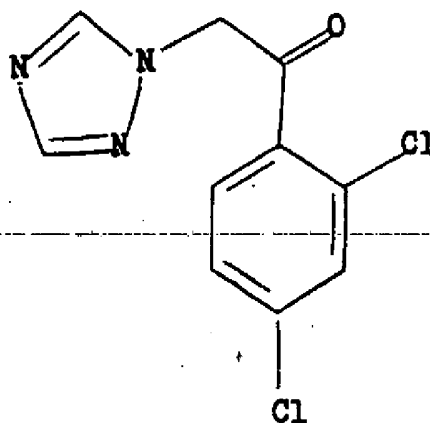
P ř í k l a d 10

2-(2,4-dichlorfényl)-3-(pyridazin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

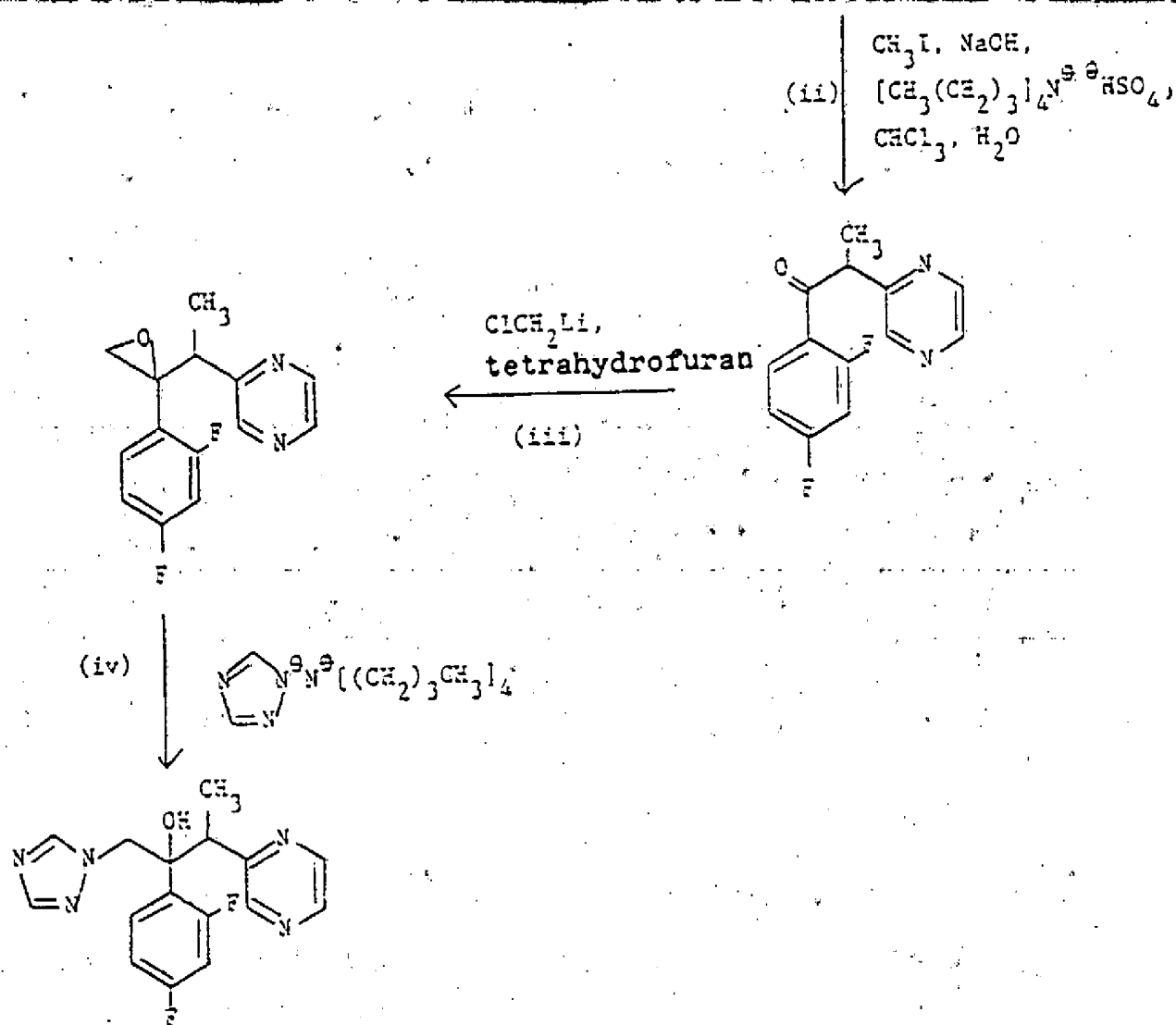


1) $[(\text{CH}_2)_2\text{CH}]_2\text{NLi}$, tetrahydrofuran

2)



Reakcí 2,16 g 4-ethylpyridazinu s 0,02 mol lithium-diisopropylaminu v suchém tetrahydrofuranu a pak s 5,12 g 1-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanonu postupem popsaným v příkladu 9(ii) se získá 1,24 g diastereomerního páru A sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 174 až 177 °C a 1,45 g diastereomerního páru B sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 173 až 176 °C.



(i) 1-(2,4-difluorfenyl)-2-(pyrazin-2-yl)ethanon

Postupem popsaným v příkladu 1(i) se za použití 20 ml 2,5M hexanového roztoku n-butyllithia a 5,06 g diisopropylaminu ve 100 ml suchého tetrahydrofuranu v atmosféře suchého dusíku připraví roztok lithiumdiisopropylamidu. K tomuto roztoku se při teplotě -70°C přidá 4,70 g 2-methylpyrazinu, výsledný purpurově červeně zbarvený roztok se 0,5 hodiny míchá při teplotě -70°C , načež se k němu během 0,5 hodiny přidá roztok 8,60 g methyl-2,4-difluorbenzoátu v 75 ml suchého

tetrahydrofuranu a v míchání při teplotě -70°C se pokračuje ještě 0,5 hodiny. Po přidání 10 ml kyseliny octové se teplota nechá vystoupit na teplotu místnosti, roztok se zředí vodou a jeho pH se hydrogenuhlíčitanem sodným upraví na hodnotu 7. Směs se třikrát extrahuje ethylacetátem, spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu. Klucí směsí ethylacetátu a hexanu (3 : 7) se po spojení a odpaření příslušných frakcí získá pevný materiál, který po krystalizaci z hexanu poskytne 5,90 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 107 až 108°C .

Analýza: pro $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$

vypočteno 61,54 % C, 3,44 % H, 11,96 % N;

nalezeno 61,50 % C, 3,32 % H, 12,02 % N.

(ii) 1-(2,4-difluorfenyl)-2-(pyrazin-2-yl)propan-1-on

K ledu chlazenému roztoku 5,80 g produktu připraveného výše v odstavci (i), 8,79 g jodmethanu a 8,40 g tetra-n-butylamonium-hydrogensulfátu ve 40 ml chloroformu se za míchání přikape roztok 1,98 g hydroxidu sodného ve 40 ml vody. Směs se intenzivně míchá 3 hodiny při teplotě místnosti, pak se zředí vodou a dichlormethanem, přidají se 3 ml kyseliny octové a pH vodné vrstvy se hydrogenuhlíčitanem sodným upraví na hodnotu 7. Organická vrstva se oddělí, dvakrát se promyje vodou a vysuší se síranem sodným. Po odpaření rozpouš-

tědla se získá 5,57 g olejovitého surového produktu, který se používá bez dalšího čištění. Podle NMR spektroskopie obsahuje tento produkt 10 % výchozí látky, tj. produktu z odstavce (i).

(iii) 2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1-[pyrazin-2-yl]ethyl)oxiran

K roztoku 5,50 g produktu z odstavce (ii) a 3,16 g bromchlormethanu ve 125 ml suchého tetrahydrofuranu, ochlazenému na -70°C , se v atmosféře suchého dusíku takovou rychlostí, aby teplota nepřestoupila -65°C , za míchání přidá 9,3 ml 2,5M hexanového roztoku n-butyllithia. Reakční roztok se 6 hodin míchá při teplotě -70°C a pak 18 hodin při teplotě místnosti, načež se zředí vodou a třikrát se extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Olejovitý zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu. Elucí směsí ethylacetátu a hexanu (1 : 5) se získá 4,80 g olejovitého materiálu, který podle NMR spektroskopie obsahuje vedle nečistot cca 70% sloučeniny uvedené v názvu. Tento produkt se používá přímo bez dalšího čištění.

(iv) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyrazin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

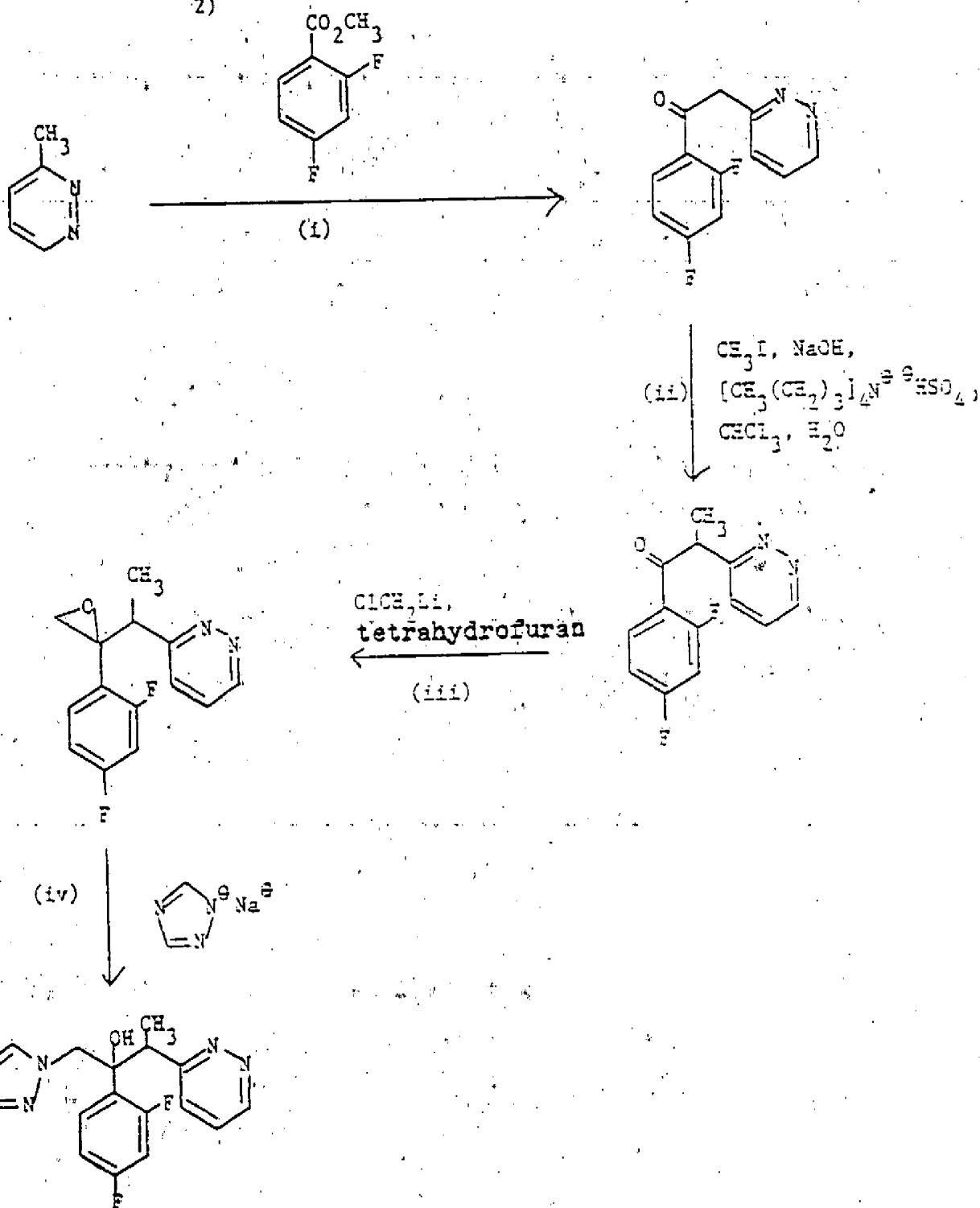
K míchanému roztoku 2,30 g produktu z odstavce (iii) ve 25 ml suchého tetrahydrofuranu se při teplotě místnosti přidá 5,45 g tetra-n-butylationiové soli 1H-1,2,4-triazolu (viz

P ř í k l a d 12

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridazin-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

1) $[(CH_3)_2CH]_2NLi$, tetrahydrofuran

2)



(i) 1-(2,4-difluorfenyl)-2-(pyridazin-3-yl)ethanon

Reakcí 4,70 g 3-methylpyridazinu s 0,05 mol lithium-diisopropylamidu v suchém tetrahydrofuranu a pak s 8,60 g methyl-2,4-difluorbenzoátu za použití postupu popsaného v příkladu 11(i) se získá 3,40 g sloučeniny uvedené v názvu, tající po krystalizaci z etheru při 115,5 až 117,5 °C.

Analýza: pro $C_{12}H_8F_2N_2O$

vypočteno 61,54 % C, 3,44 % H, 11,96 % N;

nalezeno 61,68 % C, 3,40 % H, 11,77 % N.

(ii) 1-(2,4-difluorfenyl)-2-(pyridazin-3-yl)propan-1-on

Methylací 3,30 g produktu připraveného v odstavci (i) za použití 5,0 g jodmethanu postupem popsaným v příkladu 11(ii) se získá 2,25 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pryskyřičnatého materiálu, který se přímo používá v následujícím stupni.

(iii) 2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1-[pyridazin-3-yl]ethyl)oxíran

Reakcí 2,0 g produktu z odstavce (ii) s 1,15 g bromchlormethanu a 5,28 ml 1,6M hexanového roztoku n-butyl-lithia za použití postupu popsaného v příkladu 11(iii) se získá 1,20 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pryskyřičnatého materiálu, který se přímo používá v následujícím stupni.

(iv) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridazin-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Reakcí 1,15 g produktu z odstavce (iii) s 0,80 g sodné soli 1H-1,2,4-triazolu v 15 ml N,N-dimethylformamidu postupem podle příkladu 1(ii) a následující chromatografií surového produktu na silikagelu za použití směsi dichlormetanu a methanolu (50 : 1) jako elučního činidla získá po spojení a odpaření příslušných frakcí nejprve diastereomerní pár A sloučeniny uvedené v názvu, tající po krytalizaci z etheru při 134 až 135 °C. Výtěžek činí 0,35 g.

Analýza: pro $C_{16}H_{15}F_2N_5O$

vypočteno 58,00 % C, 4,56 % H, 21,14 % N;

nalezeno 58,04 % C, 4,57 % H, 20,87 % N.

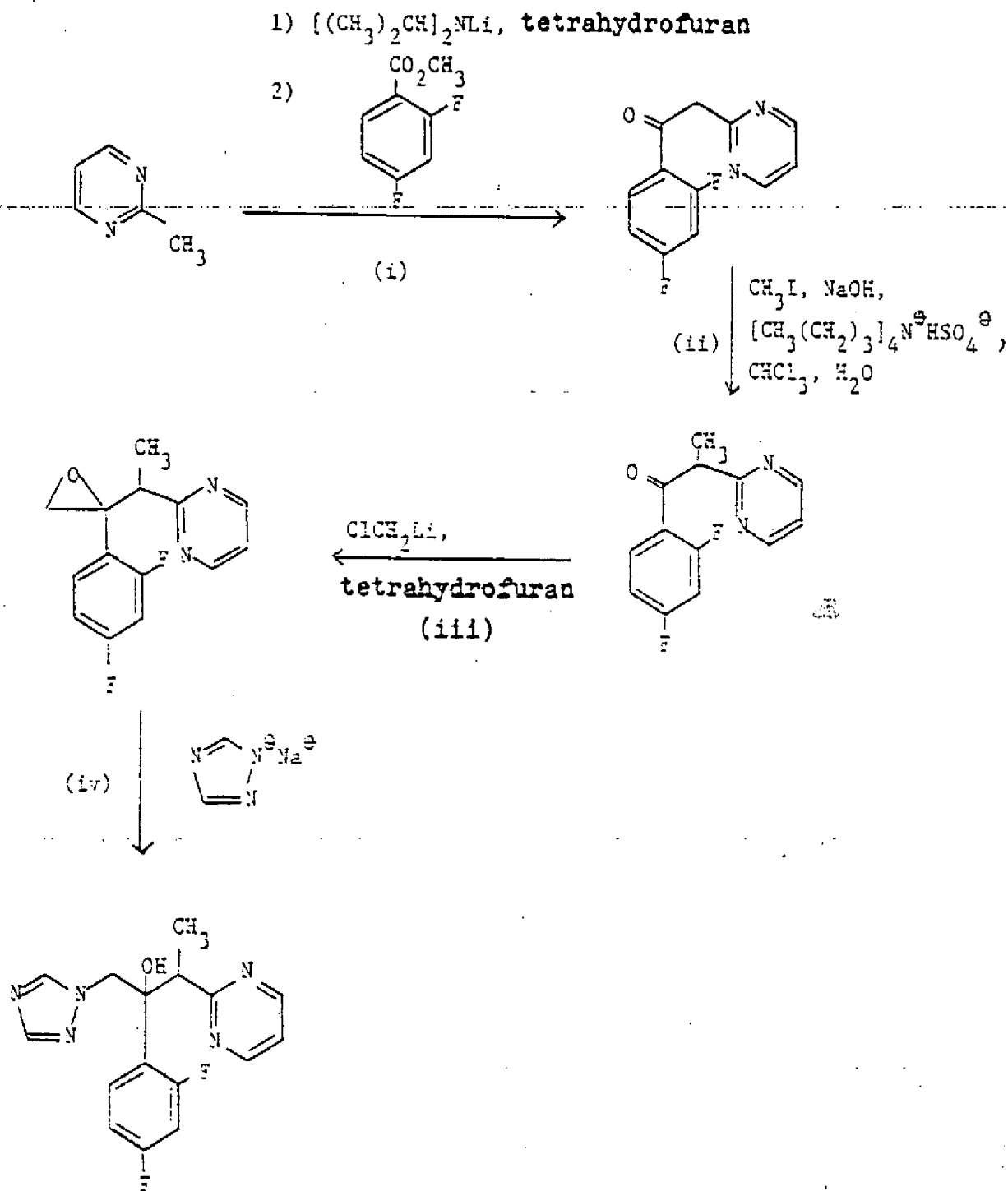
Další elucí stejnou směsí rozpouštědel se po spojení a odpaření příslušných frakcí získá 84 mg diastereomerního páru B sloučeniny uvedené v názvu, ve formě amorfni pěny.

NMR (300 MHz, deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,20 (d, 2H, $J = 7,2$ Hz, CH_3), 3,95 (q, 1H, $J = 7,2$ Hz, $CHCH_3$), 4,04 a 4,91 (d, 1H, $J = 14,2$ Hz, CH_2), 6,18 (s, 1H, OH), 6,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,67 (m, 1H, H_{arom}), 7,56 (m, 2H, H_{arom}), 7,64 (s, 1H, H_{arom}), 7,94 (s, 1H, H_{arom}), 9,18 (m, 1H, H_{arom}).

P ř í k l a d 13

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol



(i) 1-(2,4-difluorfenyl)-2-(pyrimidin-2-yl)ethanon

Reakcí 8,50 g 2-methylpyrimidinu a 0,09 mol lithium-diisopropylamidu v suchém tetrahydrofuranu a pak s 15,5 g methyl-2,4-difluorbenzoátu postupem podle příkladu 11(i) se získá 3,65 g sloučeniny uvedené v názvu, tající po krystalizaci z hexanu při 86 až 88 °C.

Analýza: pro $C_{12}H_8F_2N_2O$

vypočteno 61,54 % C, 3,44 % H, 11,96 % N;

nalezeno 61,67 % C, 3,41 % H, 12,01 % N.

(ii) 1-(2,4-difluorfenyl)-2-(pyrimidin-2-yl)propan-1-on

Postupem podle příkladu 11(ii) se methylovací 3,50 g produktu připraveného v odstavci (i) působením 5,32 g jodmethanu získá 3,30 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 118 až 119 °C.

Analýza: pro $C_{13}H_{10}F_2N_2O$

vypočteno 62,90 % C, 4,06 % H, 11,29 % N;

nalezeno 63,17 % C, 4,18 % H, 11,02 % N.

(iii) 2-(2,4-difluorfenyl)-2-[1-(pyrimidin-2-yl)ethyl]oxiran

Postupem podle příkladu 11(iii) se reakcí 3,10 g produktu připraveného v odstavci (ii) s chlormethylithiem připraveným z 1,78 g bromchlormethanu a 8,20 ml 1,6M hexanového roztoku n-butyllithia, získá 2,25 g sloučeniny uvedené

v názvu, ve formě pryskyřičnaté látky, která se používá v následujícím stupni přímo.

(iv) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Postupem podle příkladu 12(iv) se reakcí 0,80 g produktu připraveného v odstavci (iii) s 0,82 g sodné soli 1H-1,2,4-triazolu v N,N-dimethylformamidu a následující chromatografií surového produktu na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla získá po spojení a odpaření příslušných frakcí nejprve 0,26 g diastereomerního páru A sloučeniny uvedené v názvu. Po krystalizaci ze směsi dichlormethanu a etheru taje produkt při 193 až 195 °C.

Analýza: pro $C_{16}H_{15}F_2N_5O$

vypočteno 58,00 % C, 4,56 % H, 21,14 % N;

nalezeno 57,50 % C, 4,57 % H, 21,03 % N.

Další elucí směsí ethylacetátu a methanolu (20 : 1) se po spojení a odpaření příslušných frakcí získá 0,055 g diastereomerního páru B sloučeniny uvedené v názvu, který po krystalizaci z etheru taje při 104 až 106 °C.

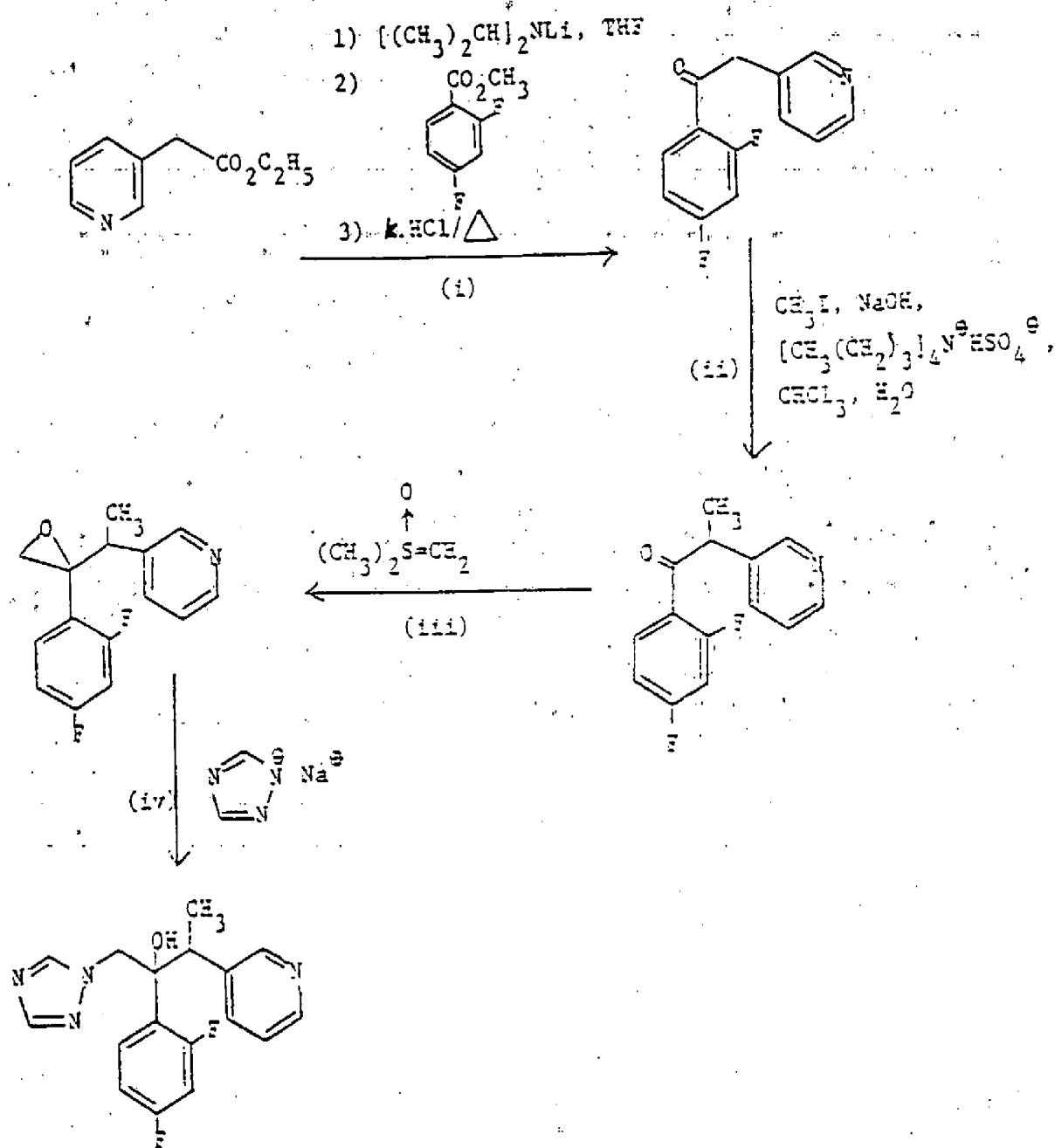
Analýza: pro $C_{16}H_{15}F_2N_5O$

vypočteno 58,00 % C, 4,56 % H, 21,14 % N;

nalezeno 57,27 % C, 4,37 % H, 20,55 % N.

P ř í k l a d 14

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridin-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol



(i) 1-(2,4-difluorfenyl)-2-(pyridin-3-yl)ethanon

Postupem popsaným v příkladu 1(i) se ze 66 ml 1,6M hexanového roztoku n-butyllithia a 10,8 g diisopropylaminu ve 200 ml suchého tetrahydrofuranu v atmosféře suchého dusíku připraví roztok lithiumdiisopropylamidu. K tomuto roztoku se při teplotě -70°C přikape ethyl-3-pyridylacetát. Hustá směs se 0,25 hodiny míchá při teplotě -70°C , načež se k ní během 0,05 hodiny přidá roztok 18,36 g methyl-2,4-difluorbenzoátu ve 100 ml suchého tetrahydrofuranu. Chladicí lázeň se odstraní, reakční směs se 5 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá 12 ml kyseliny octové a výsledná směs se zředí vodou a ethylacetátem. Organická vrstva se oddělí a po vysušení síranem sodným se odpaří na olejovitý zbytek, který se pět hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem ve 40 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledný roztok se odpaří, zbytek se rozpustí ve vodě a hodnota pH se koncentrovaným roztokem amoniaku upraví zhruba na 7. Směs se dvakrát extrahuje ethylacetátem, spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Olejovitý zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu, za použití směsi dichlormethanu a ethylacetátu (70 : 30) jako elučního činidla. Získá se 6,98 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu, která se přímo používá v následujícím stupni.

(ii) 1-(2,4-difluorfenyl)-2-(pyridin-3-yl)propan-1-on

Postupem podle příkladu 11(ii) se methylací 5,0 g produktu připraveného v odstavci (i) působením 7,60 g jodmethanu získá 3,90 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu, která se používá přímo v následujícím stupni .

(iii) 2-(2,4-difluorfenyl)-2-[1-(pyridin-3-yl)ethyl]oxiran

K míchanému roztoku 4,36 g produktu připraveného v odstavci (ii) ve 35 ml tetrahydrofuranu se při teplotě -20°C přikape 36,5 ml 0,6M tetrahydrofuranového roztoku dimethylsulfoxoniummethyliku. Reakční roztok se nechá ohřát na teplotu místnosti, při této teplotě se míchá ještě 18 hodin, načež se zředí vodou. Směs se extrahuje ethylacetátem, extrakty se spojí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 4,50 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu, která se přímo používá v následujícím stupni.

(iv) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridin-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Postupem podle příkladu 1(ii) se reakcí 4,30 g produktu připraveného v odstavci (iii) s 3,0 g sodné soli 1H-1,2,4-triazolu v 50 ml N,N-dimethylformamidu a následující chromatografií surového produktu na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla získá po spojení a odpaření příslušných frakcí nejprve 1,13 g diastereomerního páru A

sloučeniny uvedené v názvu, který taje po krystalizaci z etheru při 113 až 114 °C.

Analýza: pro $C_{17}H_{16}F_2N_4O$

vypočteno 61,81 % C, 4,88 % H, 16,96 % N;

nalezeno 62,10 % C, 4,90 % H, 16,96 % N.

Další elucí směsí ethylacetátu a methanolu (20 : 1) se po spojení a odpaření příslušných frakcí získá 1,25 g diastereomerního páru B sloučeniny uvedené v názvu. Produkt taje po krystalizaci z etheru při 115 až 116 °C.

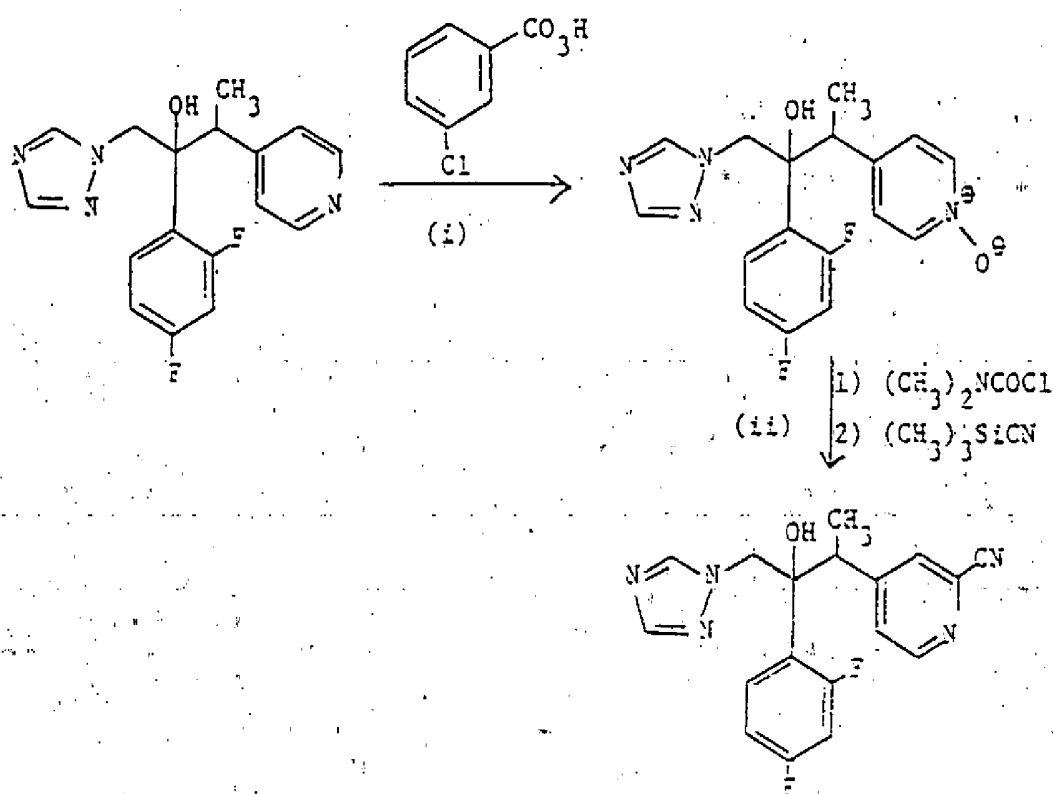
Analýza: $C_{17}H_{16}F_2N_4O$

vypočteno 61,81 % C, 4,88 % H, 16,96 % N;

nalezeno 61,92 % C, 4,95 % H, 16,87 % N.

P ř í k l a d 15

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-kyanpyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

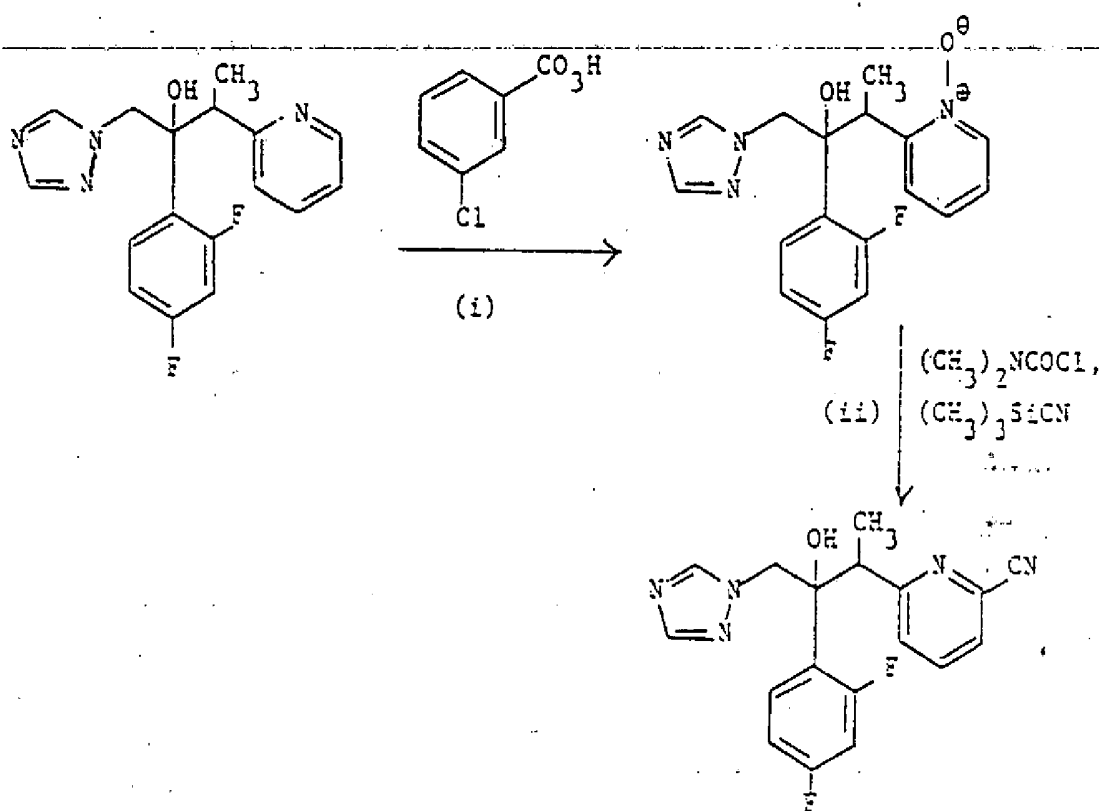


(i) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(1-oxidopyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Roztok 20,0 g 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu (diastereomerní pár B z příkladu 2) a 12,3 g 85% (hmotnost/hmotnost) 3-chlorperoxybenzové kyseliny ve 250 ml dichlormethanu se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se k němu přidá dalších 2,50 g 3-chlorperoxybenzové kyseliny a v míchání se pokračuje ještě 24 hodiny. Reakční roztok se odpaří a odparek se rozpustí v etheru. Z roztoku se stáním vyloučí pevný materiál, který se odfiltruje a podrobí se chromatografii na silikagelu. Elucí sloupce směsí di-

P ř í k l a d 16

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(6-kyanpyridin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol



(i) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(1-oxidopyridin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Roztok 1,60 g 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu (diastereomerní pár B z příkladu 1) a 1,60 g 85% (hmotnost/hmotnost) 3-chlorperoxybenzoové kyseliny v 10 ml dichlormethanu se 36 hodin míchá při teplotě místnosti a pak se zpracuje postupem popsaným v příkla-

du 15(i). Získá se 0,92 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 159 až 160 °C.

Analýza: pro $C_{17}H_{16}F_2N_4O_2$

vypočteno 58,96 % C, 4,45 % H, 15,47 % N;

nalezeno 59,27 % C, 4,96 % H, 16,58 % N.

(ii) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(6-kyanpyridin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Směs 0,90 g produktu připraveného v odstavci (i), 0,80 g N,N-dimethylkarbamoylchloridu a 0,80 g trimethylsilylkyanidu v 10 ml dichlormethanu se 7 dnů míchá při teplotě místnosti, načež se reakční roztok odpaří. Ke zbytku se přidá 10 ml ^H5X kyseliny chlorovodíkové a směs se 0,05 hodin míchá ultrazvukem, přičemž přejde na čirý roztok. Z tohoto roztoku se stáním vyloučí pevný materiál, který se postupně promyje acetonem a etherem, načež se vysuší. Získá se 0,28 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě hydrochloridu tajícího za rozkladu při 219 °C.

Analýza: pro $C_{18}H_{15}F_2N_5O.HCl$

vypočteno 55,18 % C, 4,12 % H, 17,87 % N;

nalezeno 55,19 % C, 4,10 % H, 18,00 % N.

Kyselý filtrát se roztokem amoniaku o hustotě 0,88 zalkalizuje na pH cca 8 a roztok se extrahuje dichlorethanem. Organický extrakt se po vysušení síranem hořečnatým odpaří, odparek se trituruje s etherem a směs se zfiltruje. Získá se 0,13 g

sloučeniny uvedené v názvu, ve formě volné báze tající při 144 až 146 °C,

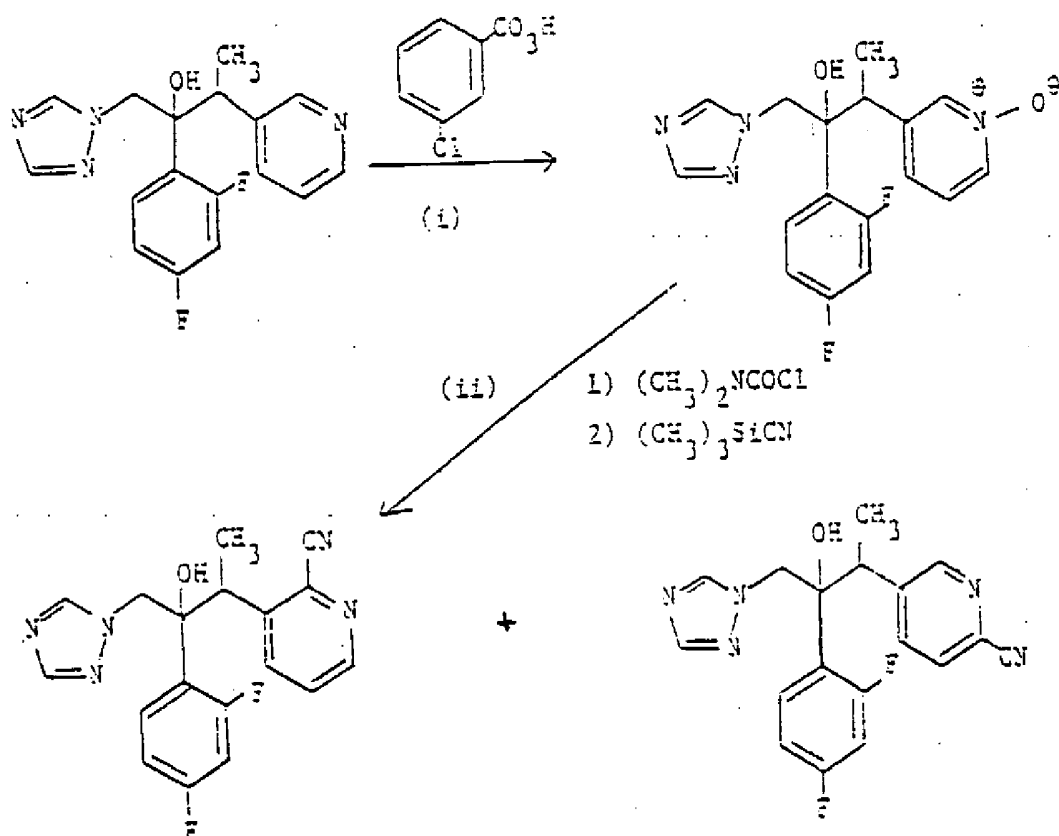
Analýza: $C_{18}H_{15}F_2N_5O$

vypočteno 60,48 % C, 4,17 % H, 19,90 % N;

nalezeno 60,84 % C, 4,25 % H, 19,71 % N.

P ř í k l a d 17

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-kyanpyridin-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol a 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-kyanpyridin-5-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol



(i) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(1-oxidopyridin-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Roztok 1,00 g 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridin-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu (diastereomerní pár B z příkladu 14) a 1,30 g 85% (hmotnost/hmotnost) 3-chlorperoxybenzoové kyseliny ve 20 ml dichlormethanu se 18 hodin míchá při teplotě místnosti a pak se odpaří. Zbytek se rozmíchá s etherem, vyloučený pevný produkt se odfiltruje a vysuší se. Získá se 0,93 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 190 až 193 °C.

(ii) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-kyanpyridin-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol a 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-kyanpyridin-5-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Směs 0,93 g produktu připraveného v odstavci (i) a 0,40 g N,N-dimethylkarbamoylchloridu se v 10 ml dichlormethanu přes noc míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá 0,40 g trimethylsilylkyanidu a v míchání se pokračuje ještě 60 hodin. Reakční roztok se promyje 10% roztokem uhličitanu sodného, vodná vrstva se oddělí a promyje se dichlormethanem. Organické vrstvy se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek poskytne po chromatografii na silikagelu za použití směsi hexanu a isopropanolu (4 : 1) jako elučního činidla 0,18 g 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-kyanpyridin-5-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu o teplotě tání 136 až 141 °C.

Analýza: $C_{18}H_{15}F_2N_5O$

vypočteno 60,84 % C, 4,25 % H, 19,71 % N;

nalezeno 60,89 % C, 4,59 % H, 19,47 % N.

NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ): 1,17 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz, CH_3), 3,47 (q, 1H, $J = 7,1$ Hz, $CHCH_3$), 3,81 a 4,85 (d, 1H, $J = 13,8$ Hz, CH_2), 5,19 (s, 1H, OH), 6,81 (m, 2H, H_{arom}), 7,47 (m, 1H, H_{arom}), 7,75 (d, 1H, $J = 8$ Hz, pyridin H-3), 7,76 a 7,79 (s, 1H, H triazolu), 8,10 (m, 1H, pyridin H-4), 8,80 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, pyridin H-6).

Další elucí stejnou směsí rozpouštědel se po spojení a odpaření příslušných frakcí získá 0,23 g 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-kyanpyridin-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu o teplotě tání 180 až 182 °C.

Analýza: pro $C_{18}H_{15}F_2N_5O$

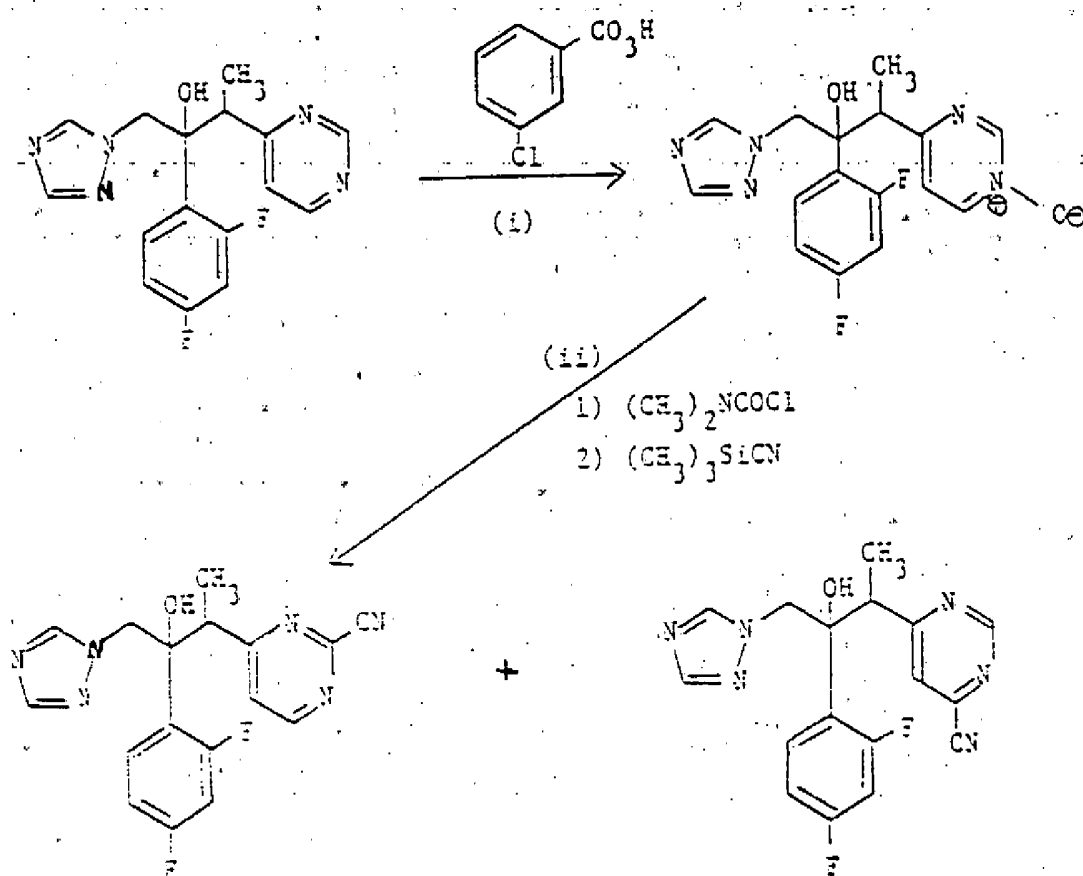
vypočteno 60,84 % C, 4,25 % H, 19,71 % N;

nalezeno 60,85 % C, 4,33 % H, 19,51 % N.

NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ): 1,17 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3), 3,82 a 5,17 (d, 1H, $J = 13,8$ Hz, CH_2), 4,05 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz, $CHCH_3$), 5,21 (s, 1H, OH), 6,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,46 (m, 1H, H_{arom}), 7,60 (m, 1H, pyridin H-5), 7,76 a 7,83 (s, 1H, H triazolu), 8,3 (m, 1H, pyridin H-4), 8,68 (m, 1H, pyridin H-6).

P ř í k l a d 18

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-kyanpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol a 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(6-kyanpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol



(i) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(1-oxidopyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Roztok 3,31 g 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu (diastereomerní pár B z příkladu 3 a 2,03 g 85% (hmotnost/hmotnost) 3-chlorperoxyben-

zoové kyseliny ve 20 ml dichlormethanu se 48 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se k němu přidá dalších 2,03 g 85% (hmotnost/hmotnost) 3-chlorperoxybenzoové kyseliny a v míchání se pokračuje ještě 18 hodin. Analogickým zpracováním reakční směsi jako v příkladu 15(i) se získá 0,80 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 157 až 160 °C.

(ii) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-kyanpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol a 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(6-kyanpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Směs 0,80 g produktu připraveného v odstavci (i) a 0,50 g N,N-dimethylkarbamoylchloridu se v 10 ml dichlormethanu 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá 0,50 g trimethylsilylkyanidu a v míchání se pokračuje ještě 6 dnů. Reakční roztok se odpaří a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu. Elucí sloupce směsí dichlormethanu i a methanolu (100 : 1) se získá produkt, který se znovu chromatografuje na silikagelu. Sloupec se začne vymývat etherem a polarita rozpouštědla se postupně zvyšuje přidáváním methanolu až do 6 % objemových. Po spojení a odpaření počátečních frakcí obsahujících produkt se získá 30 mg 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(6-kyanpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu o teplotě tání 148 až 149 °C.

NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ v ppm): 1,16 (d, 3H, $J = 7,17$ Hz, CH_3), 3,77 (q, 1H, $J = 7,17$ Hz, CHCH_3), 4,09 a 4,88 (d, 1H, $J = 14,15$ Hz, CH_2), 5,74 (s, 1H, OH), 6,85 (m, 2H, H_{arom}), 7,55 (m, 1H, H_{arom}), 7,69 a 7,87 (s, 1H, H triazolu), 7,89 (d, 1H, $J = 1$ Hz, H-5 pyrimidinu), 9,24 (d, 1H, $J = 1$ Hz, H-2 pyrimidinu).

Další elucí se po spojení a odpaření příslušných frakcí získá 203 mg 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-kyanpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu o teplotě tání 155 až 157°C

Analýza: pro $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$

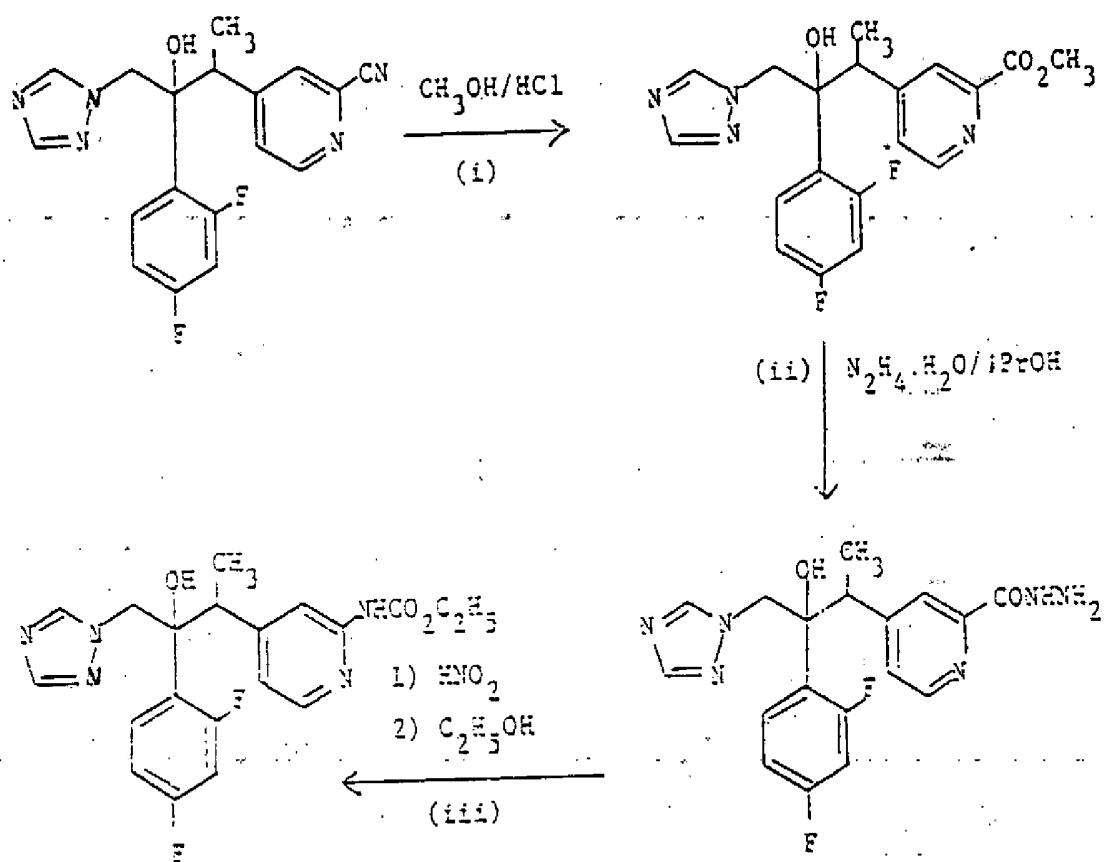
vypočteno 57,36 % C, 3,97 % H, 23,36 % N;

nalezeno 57,30 % C, 3,96 % H, 23,59 % N.

NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ v ppm): 1,17 (d, 3H, $J = 7,16$ Hz, CH_3), 3,73 (q, 1H, $J = 7,16$ Hz, CHCH_3), 3,99 a 4,99 (d, 1H, $J = 14,2$ Hz, CH_2), 5,39 (s, 1H, OH), 6,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,51 (m, 1H, H_{arom}), 7,71 a 7,88 (s, 1H, H triazolu), 7,77 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, H-5 pyrimidinu), 8,84 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, H-6 pyrimidinu).

P ř í k l a d 19

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-ethoxykarbonylaminopyridin-4-yl)-1-
-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol



(i) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-methoxykarbonylpyridin-4-yl)-
-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Suspenze 5,0 g 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-kyanpyridin-
-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu (viz příklad 15)
v 50 ml methanolu se nasytí plyným chlorovodíkem, 2 hodiny

se zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se nechá 18 hodin stát při teplotě místnosti. Reakční roztok se odpaří a zbytek se zalkalizuje zředěným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Směs se několikrát extrahuje dichlormethanem, extrakty se spojí a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Zbytek poskytné po krystalizaci z methylacetátu 4,90 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 182 až 183 °C.

(ii) Hydrazid 4-[3-(2,4-difluorfenyl)-3-hydroxy-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)but-2-yl]pyridin-2-karboxylové kyseliny

Roztok 3,80 g produktu připraveného v odstavci (i) a 6,0 ml hydrazin-hydrátu ve 20 ml isopropanolu se 2,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří. K odparku se přidá voda a směs se několikrát extrahuje dichlormethanem. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 3,30 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě amorfní pěnovité látky, která se používá v následujícím stupni přímo.

(iii) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-ethoxykarbonylaminopyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

1,40 g produktu připraveného v odstavci (ii) se rozpustí v 6N kyselině chlorovodíkové, roztok se ochladí na 0 °C, za míchání se k němu přikape roztok 0,276 g dusitanu sodného ve 2 ml vody a v míchání se pokračuje ještě 1 hodinu. Reakční roztok se zalkalizuje roztokem hydrogenuhličitanu sodného a výsled-

ná směs se několikrát extrahuje dichlormethanem. Spojené organické extrakty se po vysušení síranem hořečnatým odpaří. Zbytek se rozpustí v 50 ml ethanolu, roztok se 2,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří. Odparek poskytne po krystalizaci z etheru 1,12 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 177 až 179 °C.

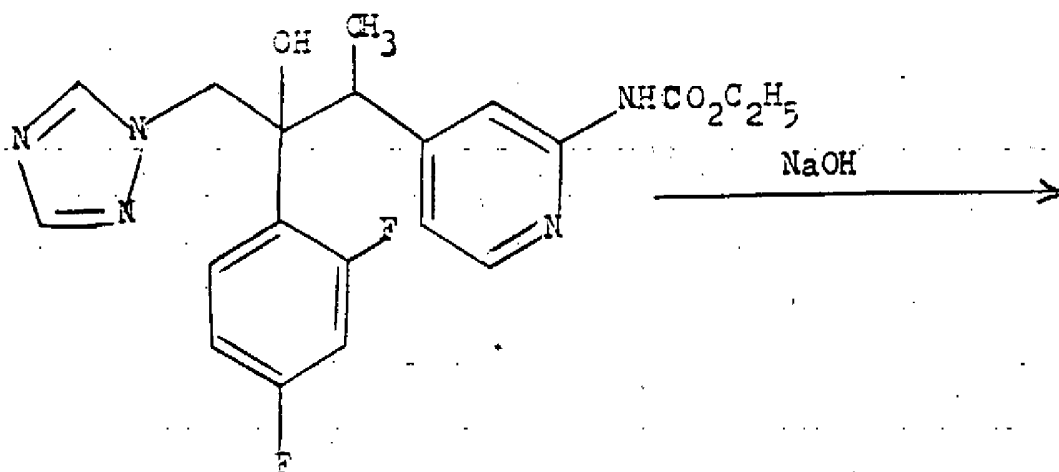
Analýza: pro $C_{20}H_{21}F_2N_5O_3$

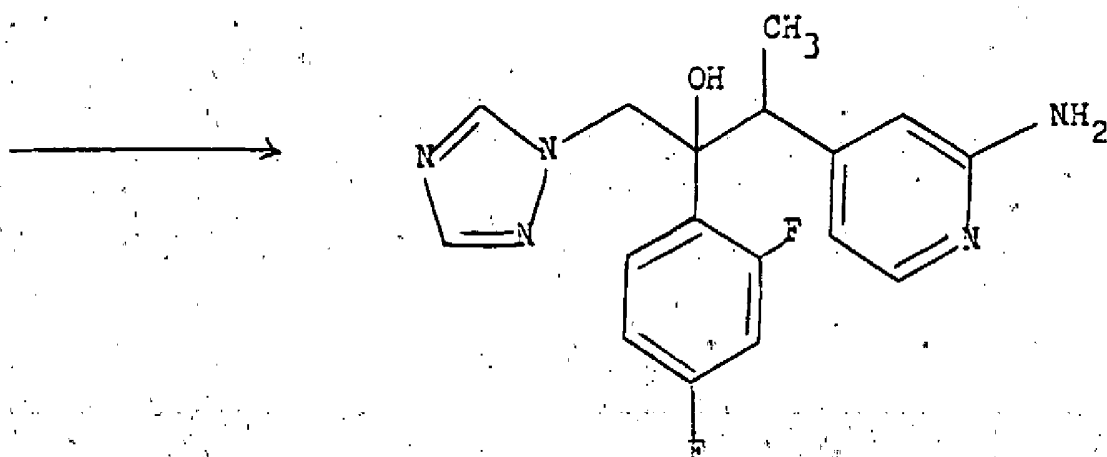
vypočteno 57,55 % C, 5,07 % H, 16,78 % N;

nalezeno 57,90 % C, 5,25 % H, 16,81 % N

P ř í k l a d 20

3-(2-aminopyridin-4-yl)-2-(2,4-difluorfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol





Roztok 0,80 g produktu z příkladu 19 ve 30 ml ethanolu obsahujícího 2,0 ml 40% roztoku hydroxidu sodného se dvě hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří. Ke zbytku se přidá voda a směs se několikrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se na pryskyřičnatý zbytek, který se rozpustí v etheru. Z roztoku stáním vykrystaluje 0,45 g sloučeniny uvedené v názvu, tající při 182 až 185 °C.

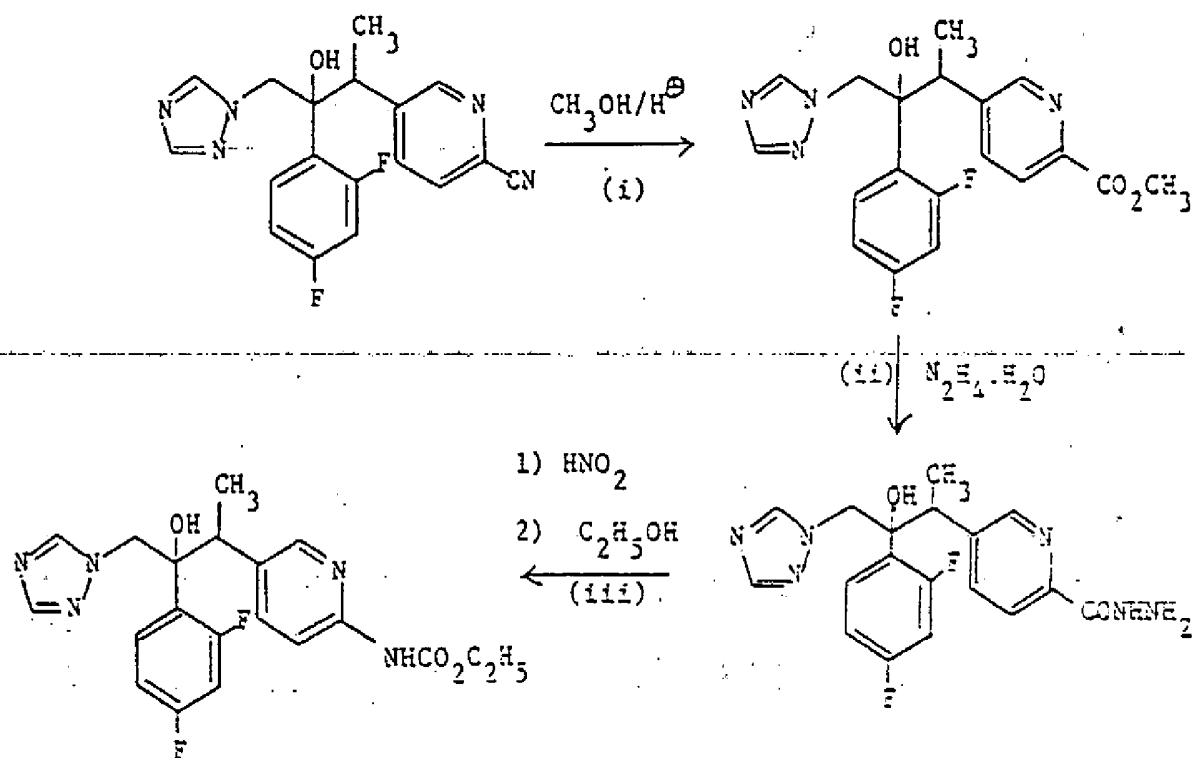
Analýza: $C_{17}H_{17}F_2N_5O$

vypočteno 59,13 % C, 4,96 % H, 20,28 % N;

nalezeno 59,34 % C, 5,03 % H, 19,92 % N.

P ř í k l a d 21

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-ethoxykarbonylamino-pyridin-5-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol



(i) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-methoxykarbonylpyridin-5-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Postupem podle příkladu 19(i) se na 1,0 g 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-kyanpyridin-5-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan-2-olu (viz příklad 17) působí 20 ml methanolu v přítomnosti chlorovodíku. Získá se 0,75 g sloučeniny uvedené v názvu, která se používá v následujícím stupni.

(ii) Hydrazid 5-([3-(2,4-difluorfenyl)-3-hydroxy-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)]but-2-yl)pyridin-2-karboxylové kyseliny

Na 0,75 g produktu připraveného v odstavci (i) se

postupem podle příkladu 19 (ii) působí 2,0 ml hydrazin-hydrátu v 10 ml isopropanolu. Získá se 0,36 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě amorfní pěnovité látky, která se přímo používá v následujícím stupni.

(iii) 2-(2,4-difluorfenyl)-3-(2-ethoxykarbonylamino-pyridin-5-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

Na 0,36 g produktu připraveného v odstavci (ii) se působí kyselinou dusitou a vzniklý intermediární azid se zahřívá v ethanolu [viz příklad 19(iii)]. Získá se surový produkt, který se podrobí chromatografii na silikagelu. Elucí sloupce ethylacetátem, spojením a odpařením příslušných frakcí se získá pevný materiál, který po krystalizaci ze směsi ethylacetátu a etheru poskytne 0,12 g sloučeniny uvedené v názvu, tající při 167 až 168 °C.

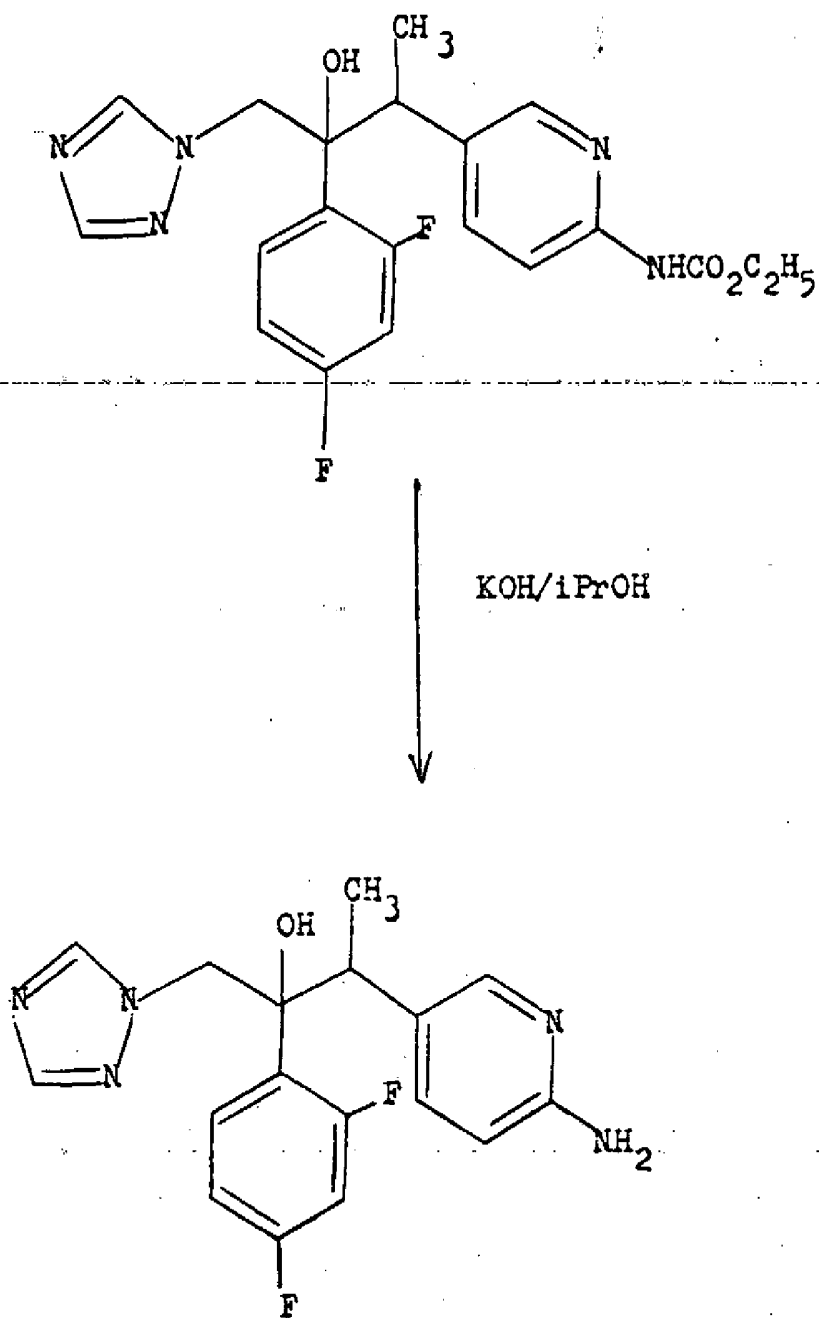
Analýza: pro $C_{20}H_{21}F_2N_5O_3$

vypočteno 57,55 % C, 5,07 % H, 16,78 % N;

nalezeno 57,81 % C, 5,00 % H, 16,46 % N.

P ř í k l a d 22

3-(2-aminopyridin-5-yl)-2-(2,4-difluorfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol



Roztok 70 mg produktu z příkladu 21 ve 4 ml isopropanolu obsahujícího 4 kapky 50% vodného hydroxidu draselného se čtyři hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se odpaří. K odparku se přidá voda a směs se několikrát extrahuje

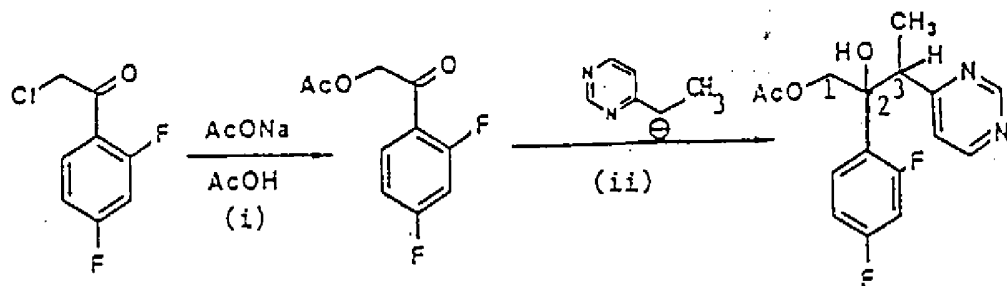
ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 49 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě amorfni pěnovité látky.

NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,06 (d, 3H, $J = 7,12$ Hz, CH_3), 3,23 (q, 1H, $J = 7,12$ Hz; CHCH_3), 3,93 a 4,77 (d, 1H, $J = 14,2$ Hz, CH_2), 4,63 (široký s, 2H, NH_2), 6,54 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz, H-3 pyridinu), 6,75 (m, 2H, H_{arom}), 7,45 (m, 1H, H_{arom}), cca 7,70 (m, 1H, H-4 pyridinu), 7,71 a 7,76 (s, 1H, H triazolu), 8,04 (s, 1H, H-6 pyridinu).

P ř í k l a d 23

(-)-(2R,3S)-2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

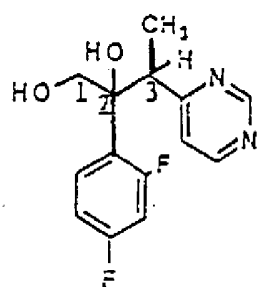


směs diastereomerních párů

enantiomerů

(2S,3R)/(2R,3S):(2S,3S)/(2R,3R)

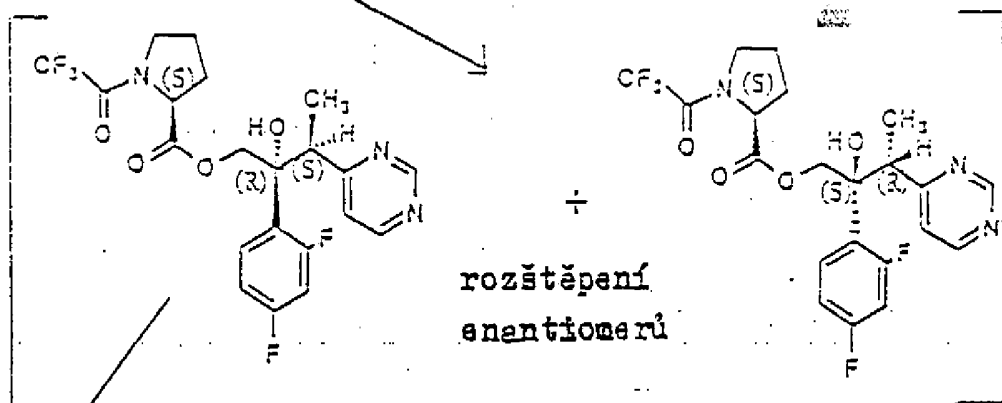
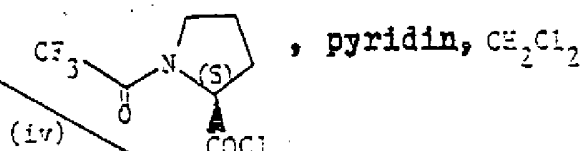
v poměru cca 4 : 1



enantiomerní pár
(2S,3R)/(2R,3S)

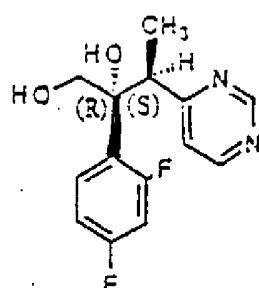
NaOH/CH₃OH
(iii)

oddělen enantiomerní pár
(2S,3R)/2R,3S)



rozštěpení
enantiomerů

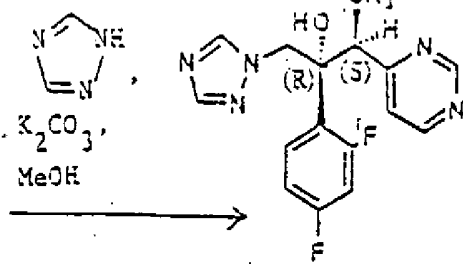
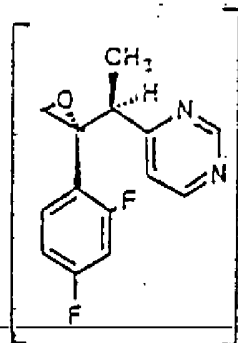
NaOH/CH₃OH



(I)

1) MeSO₂Cl/Et₃NPr₂
THF/-20° C
2) K₂CO₃/DMF

(v)



(I)

(i) 2-acetoxy-2',4'-difluoracetofenon

Roztok 19,0 g 2-chlor-2',4'-difluoracetofenonu a 16,4 g bezvodého octanu sodného v 50 ml kyseliny octové se 4 hodiny zahřívá pod zpětným chladičem a pak se odpaří. Odparek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu, organická vrstva se oddělí, promyje se roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Olejovitý zbytek se trituruje s hexanem, vyloučený pevný materiál se odfiltruje a po promytí hexanem se vysuší. Získá se 16,2 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 54 až 56 °C.

(ii) (+)-(2R,3S) a (2S,3R)-1-acetoxy-2-(2,4-difluorfenyl)-3-pyrimidin-4-yl)butan-2-ol

Na roztok 30,3 g diisopropylaminu ve 400 ml suchého tetrahydrofuranu se postupem podle příkladu 3 postupně působí 188 ml 1,6M roztoku n-butyllithia v hexanu a pak 32,4 g 4-ethylpyrimidinu. K směsi se při teplotě -40 až -50 °C za míchání během 0,58 hodiny přidá roztok 64,0 g produktu připraveného v odstavci (i) ve 400 ml suchého tetrahydrofuranu. Po přidání 30 ml kyseliny octové se roztok nechá ohřát na teplotu místnosti, přidá se k němu 1000 ml etheru a 1000 ml vody a směs se protřepe. Organická vrstva se oddělí, promyje se roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří a odparek se podrobí chromatografii na silikagelu. Elucí sloupce směsí etheru a hexanu (1 : 4) se získá nejprve výchozí keton. Další elucí směsí stejných dílů etheru a hexanu,

v níž se postupně snižuje podíl hexanu až zbude samotný ether, se získá polotuhý materiál tvořený $(+)$ -enanteomerní směsí sloučenin uvedených v názvu, spolu s $(2R,3R)$ - a $(2S,3S)$ -diastereomerním párem enantiomerů. K směsi se přidává ether až do vzniku čirého roztoku, k němuž se pak přidá 20 % objemových hexanu. Směs se ochladí, vyloučený pevný materiál se odfiltruje a po promytí hexanem se vysuší. Získá se 23,3 g $(+)$ -enantiomerní směsi sloučenin uvedených v názvu, o teplotě tání 102 až 103,5 °C.

Analýza: pro $C_{16}H_{16}F_2N_2O_3$

vypočteno 59,62 % C, 5,00 % H, 8,69 % N;

nalezeno 59,68 % C, 5,09 % H, 8,55 % N.

(iii) $(+)$ -(2R,3S) a (2S,3R)-2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyrimidin-4-yl)butan-1,2-diol

K roztoku 23,3 g produktu z odstavce (ii) v 80 ml methanolu se za míchání během 0,25 hodiny přidá 40 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a v míchání se pokračuje ještě 0,25 hodin. Po přidání 150 ml vody se reakční směs ochladí, pevný materiál se odfiltruje a po promytí vodou se vysuší. Získá se 17,4 g sloučenin uvedených v názvu, o teplotě tání 148,5 až 150,5 °C.

Analýza: pro $C_{14}H_{14}F_2N_2O_2$

vypočteno 60,00 % C, 5,04 % H, 10,00 % N;

nalezeno 59,80 % C, 5,09 % H, 10,12 % N.

(iv) (-)-(2R,3S)-2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyrimidin-4-yl)butan-1,2-diol

K ledem chlazenému roztoku 16,7 g produktu připraveného v odstavci (iii) a 8,7 ml pyridinu v 50 ml suchého dichlormethanu se během 0,5 hodiny přikape 72 ml 1,0M roztoku (S)-N-(trifluoracetyl)prolylchloridu v dichlormethanu. Reakční roztok se 0,5 hodiny míchá, pak se dichlormethan odpaří, k odparku se přidá ethylacetát a voda a směs se 2N kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 3. Organická vrstva se oddělí, postupně se promyje 0,1N kyselinou chlorovodíkovou a vodou, vysuší se síranem sodným, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu. Sloupec se vymývá směsí hexanu, etheru a diethylaminu v poměru 65 : 30 : 5. Počáteční frakce obsahující produkt se spojí, odpaří se a zbytek se krystaluje z diisopropyletheru. Získá se 4,78 g (S)-N-(trifluoracetyl)prolylesteru (2R,3S)-enantiomeru uvedeného v názvu, o teplotě tání 91 až 92,5 °C.

Další elucí sloupce se získají frakce obsahující (2R,3S)- a (2S,3R)-enantiomery ve formě (S)-N-(trifluoracetyl)-prolylesteru. Příslušné frakce se spojí, odpaří se a tento zbytek se spojí se zbytkem získaným po odpaření matečných louhů z výše popsané krystalizace. Směs těchto materiálů se rozpustí v malém objemu diisopropyletheru, roztok se naočkuje krystalkem čistého (2R,3S)-produktu a 4 hodiny se chladí. Filtrací se získá dalších 1,90 g čistého (2R,3S)-enantiomeru ve formě (S)-N-(trifluoracetyl)prolylesteru.

Absolutní stereochemie tohoto produktu byla potvrzena rentgenovou krystalografií.

6,0 g shora získaného esteru sloučeniny uvedené v názvu se rozpustí ve 28 ml methanolu a k roztoku se přidá 14 ml 2N hydroxidu sodného. Po 0,25 hodiny se přidá 100 ml vody a směs se jednu hodinu chladí v ledu. Pevný produkt se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se. Získá se 2,50 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 147,5 až 148,5 °C.

Analýza: pro $C_{14}H_{14}F_2N_2O$

vypočteno 60,00 % C, 5,04 % H, 10,00 % N;

nalezeno 59,94 % C, 5,16 % H, 9,97 % N.

(v) (-)-(2R,3S)-2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

K míchanému roztoku 2,35 g produktu připraveného v odstavci (iv) a 2,38 g diisopropylethylaminu ve 30 ml suchého tetrahydrofuranu se při teplotě -10 až -20 °C v atmosféře suchého dusíku přidá 1,15 g methansulfonylchloridu. Výsledný roztok se při shora uvedené teplotě míchá 1 hodinu, načež se k němu přidá 7,0 g bezvodého uhličitany draselného a 25ml N,N-dimethylformamidu. Směs se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se roztřepe mezi vodou a ether, organická vrstva se oddělí a po promytí vodou se vysuší síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří, olejovitý odparek se ihned rozpustí v 50 ml methanolu, k roztoku se přidá 6,0 g 1H-1,2,4-triazolu a 6,0 g bezvodého uhličitany

draselného, směs se za míchání 40 hodin zahřívá na 60 °C a pak se odpaří. Zbytek se roztřepe mezi směs stejných dílů ethylacetátu a etheru a vodu, organická vrstva se oddělí, promyje se vodou, vysuší se síranem sodným, rozpouštědlo se odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu. Elucí sloupce ethylacetátem se získají nejprve frakce obsahující nečistoty, následující elucí směsí ethylacetátu a methanolu (20 : 1) se pak, po spojení a odpaření příslušných frakcí, získá 0,87 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 55 až 58 °C a optické rotaci $[\alpha]_D^{25} = -65,1^\circ$ (0,55 %, methanol).

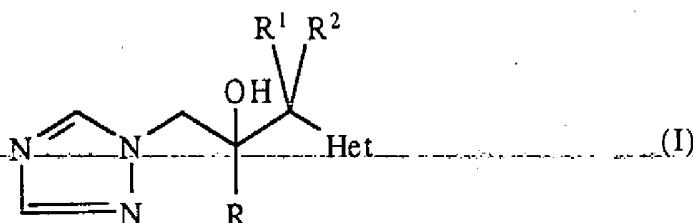
NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ v ppm): 1,13

(d, 3H, $J = 7,12$ Hz, CH_3), 3,68 (q, 1H, $J = 7,12$ Hz, CHCH_3), 4,16 a 4,78 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz, CH_2), 6,60 (s, 1H, OH), 6,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,44 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, H-5 pyrimidinu), 7,57 (m, 1H, H_{arom}), 7,61 a 7,96 (s, 1H, H triazolu), 8,77 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, H-6 pyrimidinu), 9,17 (s, 1H, H-2 pyrimidinu).

Předpokládá se, že izoluje-li se ve shora popsaných příkladech diastereomerní pár B, jedná se o směs (2R,3S)- a (2S,3R)-diastereomerů.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I :



nebo farmaceuticky přijatelná sůl odvozená od této sloučeniny,
ve kterém znamená :

R fenylovou skupinu, která je případně substituována jedním až třemi substituenty, přičemž každý z těchto substituentů je nezávisle vybrán ze souboru zahrnujícího halogeny a skupinu CF_3 ,

R^1 představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R^2 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, a

Het, který je připojen na sousední uhlíkový atom prostřednictvím uhlíkového atomu v kruhu, představuje pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu a pyrazinylovou skupinu,

přičemž Het je případně substituován alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogenem, skupinou CF_3 , CN , NH_2 nebo $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

2. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, ve které Het je zvolen ze souboru zahrnujícího pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu a pyrazinylovou skupinu, přičemž Het je případně substituován alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogenem, skupinou CF_3 nebo NH_2 .

3. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, ve kterém Het je zvolen ze souboru zahrnujícího pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu a pyrazinylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována jedním až dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, atomy halogenu, a skupiny CF_3 , CN , NH_2 a $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 3, ve které Het je vybrán ze souboru zahrnujícího pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu a pyrazinylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může být případně substituována jedním až dvěma substituenty nezávisle vybranými ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, atomy halogenu, a skupiny CF_3 , CN , NH_2 a $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

5. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 4, ve kterém Het je zvolen ze souboru zahrnujícího pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu a pyrazinylovou skupinu, přičemž každá z těchto skupin může být případně

substituována jednou skupinou vybranou ze souboru zahrnujícího skupiny CN, NH₂ a -NHCO₂Alk, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

6. Sloučenina obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 5, ve kterém Het představuje 2-pyridinylovou skupinu, 4-pyridinylovou skupinu nebo 4-pyrimidinylovou skupinu.

7. Sloučenina obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 6, ve které R představuje fenylovou skupinu substituovanou jedním až třemi halogenovými substituenty.

8. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 7, ve které R představuje fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo dvěma halogenovými substituenty.

9. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 8, ve kterém R představuje 2,4-difluorfenylovou skupinu, 2,4-dichlorfenylovou skupinu, 2-fluorfenylovou skupinu nebo 2-chlorfenylovou skupinu.

10. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 9, ve které R představuje 2,4-difluorfenylovou skupinu.

11. Sloučenina obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 10, ve které R¹ představuje methylovou skupinu a R² znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu.

12. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 11, ve které R¹ představuje methylovou skupinu a R² znamená atom vodíku.

13. Sloučenina podle nároku 1, vybraná ze souboru zahrnujícího :

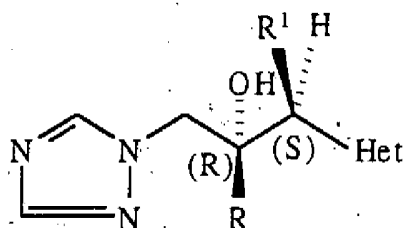
2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(pyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,

a farmaceuticky přijatelné soli odvozené od těchto sloučenin.

14. Sloučenina obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 13, ve které R^2 představuje atom vodíku, přičemž tato sloučenina má (2R,3S)-konfiguraci, to znamená



15. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od této sloučeniny podle některého z předchozích nároků 1-14 společně s farmaceuticky přijatelným ředidlem nebo nosičovou látkou.

16. Sloučenina obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelná sůl nebo prostředek obsahující tuto sloučeninu podle nároků 1 až 14 a 15 pro použití jako léčivo.

17. Sloučenina obecného vzorce I nebo farmaceuticky přijatelná sůl nebo prostředek obsahující tuto sloučeninu podle nároků 1 až 14 a 15 pro přípravu antifungálního činidla.

18. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny, vyznačující se tím, že se do reakce uvádí deprotonovaná forma sloučeniny obecného vzorce II :



ve kterém mají :

R^1 a R^2 stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 1, a Het^1 představuje pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu nebo pyrazinylovou skupinu, přičemž Het^1 je případně substituován alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogenem, skupinou CF_3 nebo CN , se sloučeninou obecného vzorce III :



ve kterém R má stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 1, přičemž potom popřípadě následuje jeden nebo několik následujících stupňů :

(a) konverze kyanoskupiny přítomné na zbytku Het na skupinu $\text{-NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, provedená následujícím způsobem :

(i) buďto se zpracuje uvedená kyanosloučenina alkanolem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku za kyselých podmínek nebo se provede hydrolýza uvedené kyanosloučeniny za kyselých podmínek nebo bazických podmínek za vzniku odpovídající karboxylové kyseliny, přičemž následuje esterifikace této karboxylové kyseliny alkanolem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku za kyselých podmínek, čímž se převede kyanoskupina na skupinu $\text{-CO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

(ii) tato skupina $\text{-CO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku se převede na skupinu -CONHNH_2 zpracováním tohoto esteru hydrazinem, a

(iii) tato skupina -CONHNH_2 se potom převede na skupinu $\text{-NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku reakcí tohoto hydrazidu karboxylové kyseliny nejdříve s kyselinou dusitou za vzniku azidové sloučeniny jako meziprojektu a potom zpracováním této sloučeniny alkanolem obsahujícím 1 až 4 atomy uhlíku,

(b) konverze skupiny $\text{-NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, na zbytku Het na aminoskupinu hydrolýzou tohoto karbamátu za bazických podmínek,

(c) konverze aminoskupiny na zbytku Het na halogenový substituent, provedená nejdříve reakcí této aminoskupiny s kyselinou dusitou za vzniku diazoniové soli jako meziprojektu, přičemž následuje zpracování tohoto produktu podle potřeby :

(i) s chloridem mědným nebo bromidem mědným,

č.j.	030141
00ŠLO	
31. V 94	
U RAD PRŮMYSLového VLASTNICTVÍ	
PŘÍL.	

čímž se do tohoto produktu zavede chlor nebo brom,

(ii) s jodidem draselným, čímž se do tohoto produktu zavede jod, nebo

(iii) s fluoroboritou kyselinou, přičemž následuje tepelný rozklad takto získaného diazonium-fluoroborátu jako meziprojektu, čímž se do této sloučeniny zavede fluor, a

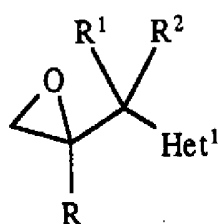
(d) konverze sloučeniny obecného vzorce I na farmaceuticky přijatelnou sůl.

19. Způsob podle nároku 18, vyznačující se tím, že se tento postup provádí při teplotě v rozmezí od -80 °C do -50 °C.

20. Způsob podle nároku 19, vyznačující se tím, že se provádí při teplotě asi -70 °C.

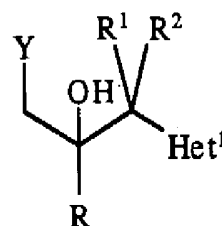
21. Způsob podle některého z nároků 18 až 20, vyznačující se tím, že uvedenou deprotonovanou formou je lithná, sodná nebo draselná sůl sloučeniny obecného vzorce II.

22. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny, ve kterém R, R¹, R² a Het mají stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IV nebo VI :



(IV)

nebo



(VI)

č.j.	030141
došlo	31. V 92
UŘAD PRŮMYSLového VLAŠTNICTVÍ	PŘÍL.

ve kterém :

R, R¹, R² mají stejný význam jako v nároku 1,

Het¹ má stejný význam jako v nároku 18, a

Y představuje odštěpitelnou skupinu,

uvádí do reakce buďto s bazickou solí 1H-1,2,4-triazolu nebo s 1H-1,2,4-triazolem v přítomnosti bazické látky, přičemž potom popřípadě následuje jeden nebo více stupňů (a) až (d) definovaných v nároku 18.

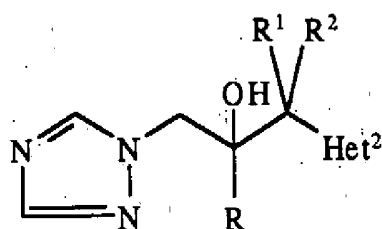
23. Způsob podle nároku 22, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce VI, ve které Y představuje chlor, brom nebo alkansulfonyloxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

24. Způsob podle nároku 22, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije epoxidové sloučeniny obecného vzorce IV.

25. Způsob podle některého z nároků 22 až 24, vyznačující se tím, že uvedenou bazickou solí 1H-1,2,4-triazolu je sodná sůl nebo tetra-n-butylamonná sůl.

26. Způsob podle některého z nároků 22 až 24, vyznačující se tím, že uvedenou bazickou látkou použitou současně s 1H-1,2,4-triazolem je uhličitán sodný nebo draselný.

27. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce IF :



(IF)

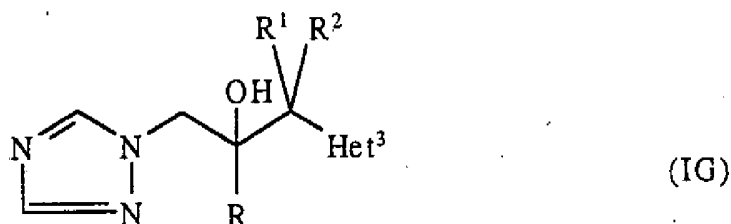
nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny,

ve kterém :

Het², který je připojen na sousední uhlíkový atom prostřednictvím uhlíkového atomu v kruhu, představuje skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu a pyrazinylovou skupinu,

příčemž Het² je substituován jedním atomem halogenu, skupinou CN, NH₂ nebo -NHCO₂Alk, kde Alk představuje alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, které jsou umístěné na uhlíkovém atomu v kruhu sousedícím s dusíkovým atomem v kruhu, a

R, R¹ a R² mají stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IG :



ve kterém znamená :

Het³ N-oxid pyridinylové skupiny, pyrimidinylové skupiny nebo pyrazinylové skupiny, přičemž tento N-oxidový substituent je umístěn na dusíkovém atomu v kruhu zbytku, Het³ sousedícím s uhlíkovým atomem, který se má tímto postupem substituovat, a tato skupina Het³ je jinak nesubstituovaná, a

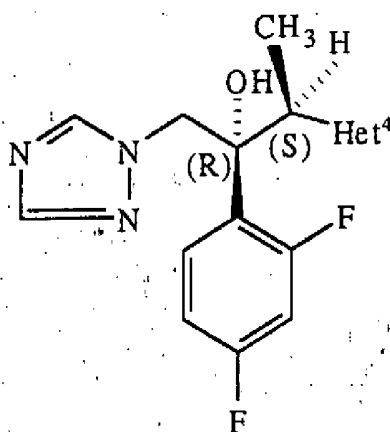
R, R¹ a R² mají stejný význam jako v nároku 1, uvádí do reakce s N,N-dimethylkarbamoylchloridem a buďto trimethylsilylkyanidem nebo kyanidem draselným za vzniku sloučeniny obecného vzorce IF, ve kterém Het² představuje

kyanoskupinu, načež popřípadě následuje jeden nebo více následujících stupňů :

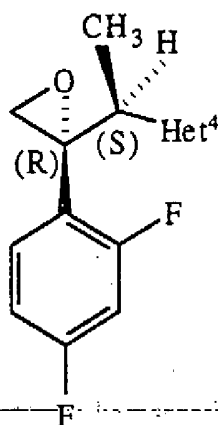
- (i) oddělení požadovaného regioisomeru
- (ii) jeden nebo více stupňů (a), (b) a (c) uvedených v nároku 18, a
- (iii) převedení sloučeniny obecného vzorce IF na farmaceuticky přijatelnou sůl.

28. Způsob podle nároku 27, vyznačující se tím, že se provádí za použití N,N-dimethylkarbamoylchloridu a trimethylsilylkyanidu.

29. Způsob podle nároku 24 pro přípravu sloučeniny obecného vzorce :



nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny, ve kterém Het⁴ představuje 2-pyridinylovou skupinu, 4-pyridinylovou skupinu nebo 4-pyrimidinylovou skupinu, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce :



ve kterém Het^4 má stejný význam jako bylo shora uvedeno v tomto nároku, uvádí do reakce buďto s bazickou solí 1H-1,2,4-triazolu nebo s 1H-1,2,4-triazolem v přítomnosti bazické látky, přičemž takto získaný produkt se případně převede na farmaceuticky přijatelnou sůl.

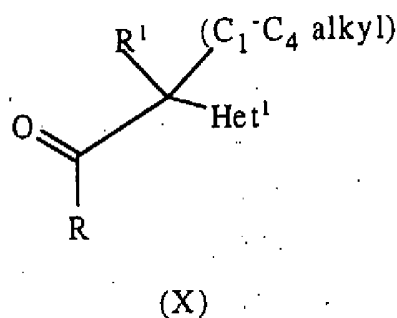
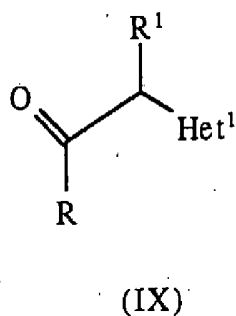
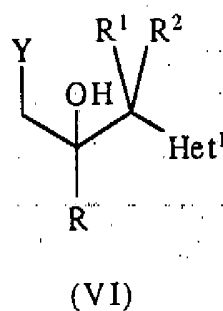
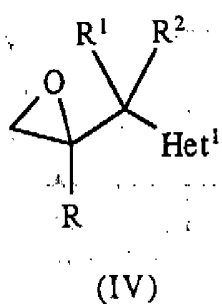
30. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelné soli odvozené od této sloučeniny, ve kterém mají R, R^1 a R^2 stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 1 a Het představuje nesubstituovanou pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu nebo pyrazinylovou skupinu, vyznačující se tím, že se

(a) buďto do reakce uvádí deprotonovaná forma sloučeniny obecného vzorce II definovaná v nároku 18, ve které R^1 a R^2 mají stejný význam jako v nároku 1 a Het^1 představuje nesubstituovanou pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu nebo pyrazinylovou skupinu, se sloučeninou obecného vzorce III definovanou v nároku 18, ve kterém má R stejný význam jako v nároku 1,

(b) nebo se do reakce uvádí oxiranová sloučenina obecného vzorce IV definovaná v nároku 22, ve kterém mají R, R^1 , R^2 a Het^1 stejný význam jako ve výše uvedeném

stupni (a), buďto s bazickou solí 1H-1,2,4-triazolu nebo s 1H-1,2,4-triazolem v přítomnosti bazické látky, přičemž po provedení těchto postupů (a) nebo (b) popřípadě následuje převedení takto získaného produktu na farmaceuticky přijatelnou sůl.

31. Sloučenina obecného vzorce IV, VI, IX nebo X



ve kterém :

R, R¹ a R² mají stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 1,

Het¹ představuje pyridinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu nebo pyrazinylovou skupinu,

přičemž tento zbytek Het¹ je případně substituován alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, halogenem, skupinou CF₃ nebo CN, a

Y představuje odštěpitelnou skupinu,