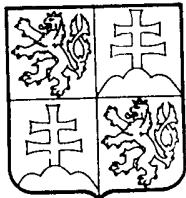


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 00249-91.N

(13) A3

(22) 01.02.91

(32) 02.02.90

(31) 90/02375

(33) GB

(40) 15.09.91

5(51) C 07 D 401/06,
C 07 D 403/06,
A 61 K 31/41,
A 61 K 31/435
A 61 K 31/495
// (C 07 D 401/06,
249 : 08,
213:61,
239:30
C 07 D 403/06,
249:08,
213:61,
239:30)

(71) PFIZER Inc., New York, New York, US

(72) Ray Stephen James dr., Deal, GB
Richardson Kenneth dr., Birchington, GB

(54) Antifungální látky ze skupiny triazolových
derivátů

(57) Antifungální sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená fenyl, substituovaný jedním až třemi substituenty ze skupiny atom halogenu, -CF₃ a -OCF₃, R¹ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, R² znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku, X znamená skupinu CH nebo atom dusíku a Y znamená atom fluoru nebo chloru, jakož i soli těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska. Uvedené látky je možno užít k místnímu i systemickému podání k potlačení houbových onemocnění. Řešení se rovněž týká způsobu výroby těchto látek a farmaceutických prostředků, které tyto látky obsahují.

249-97N

PRIL.	PROVEN.	01 II 31	00518
-	AOB.	DOST.	

Antifungální látky ze skupiny triazolových derivátů

Oblast techniky

Vynález se týká triazolových derivátů s antifungálním účinkem, zejména 2-aryl-3-(3-halogenpyridin-4-yl nebo 5-halogenpyridin-4-yl)-1-(1H,1,2,4-triazol-1-yl)alkan-2-olových derivátů, které je možno použít k léčbě houbových infekcí u živočichů včetně člověka.

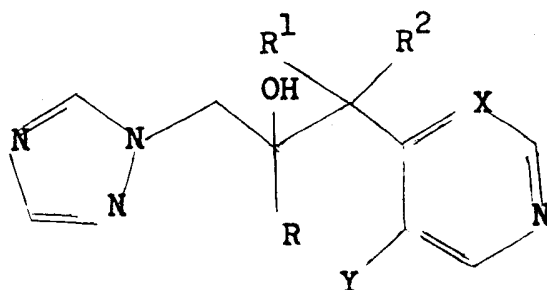
Dosavadní stav techniky

Některé triazolové deriváty jsou obecně uvedeny v evropském patentovém spisu č. 357 241, avšak o žádném z těchto derivátů se specificky neuvádí antifungální účinek ani není žádný z těchto derivátů přímo uveden v příkladové části uvedeného spisu.

Podstata vynálezu

Nyní bylo prokázáno, že sloučeniny dále uvedeného obecného vzorce I mají překvapivě vysokou antifungální účinnost, zvláště proti houbám čeledi *Aspergillus* spp., tento účinek je založen na neočekávaně dobrých farmakokinetických vlastnostech, jejichž důsledkem je delší biologický poločas (hodnota $t_{1/2}$).

Uvedené triazolové deriváty je možno vyjádřit obecným vzorcem I



(I)

kde

- R znamená fenyl, substituovaný 1 až 3 substituenty ze skupiny atom halogenu, skupinu $-\text{CF}_3$ a $-\text{OCF}_3$,
 R^1 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
 R^2 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
X znamená skupinu CH nebo atom dusíku a
Y znamená atom fluoru nebo chloru.

Ve svrchu uvedených významech v obecném vzorci I znamená atom halogenu atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a alkylové zbytky o 3 a 4 atomech uhlíku mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec. Výhodnými alkylovými zbytky jsou methyl a ethyl.

Příkladem významu symbolu R mohou být 2-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2-chlorfenyl, 4-chlorfenyl, 2-bromfenyl, 2-jodfenyl, 2-trifluormethylfenyl, 2,4-dichlorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2-chlor-4-fluorfenyl, 2-fluor-4-chlorfenyl, 2,5-difluorfenyl, 2,4,6-trifluorfenyl, 4-brom-2,5-difluorfenyl a 2-trifluormethoxyfenyl.

S výhodou znamená R fenyl, substituovaný 1 až 3, s výhodou 1 nebo 2 atomy halogenu.

Zvláště znamená R fenyl, substituovaný jedním nebo dvěma substituenty ze skupiny atom fluoru nebo chloru.

Výhodnými významy pro R jsou 2-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2-chlorfenyl a 2,4-dichlorfenyl.

Nejvýhodnějšími významy pro R jsou 2-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2-chlorfenyl nebo 2,4-dichlorfenyl.

Výhodným významem pro R^1 je methyl.

Výhodným významem pro R^2 je vodík nebo methyl.

Nejvýhodnějším významem pro R^2 je atom vodíku.

S výhodou znamená R^1 methyl a R^2 vodík nebo methyl.

Nejvýhodnější význam pro R^1 je methyl a pro R^2 vodík.

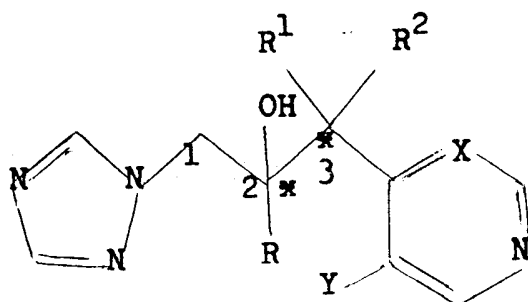
Výhodný význam pro X je atom dusíku.

Výhodný význam pro Y je atom fluoru.

Soli sloučenin obecného vzorce I, přijatelné z farmaceutického hlediska zahrnují adiční soli s netoxickými kyselinami, jako hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, sírany nebo hydrogensírany, fosfáty nebo hydrogenfosfáty, acetáty, maleáty, fumaráty, laktáty, vinany, citráty, glukonáty, benzoáty, methansulfonáty, benzensulfonáty a p-toluensulfonáty. Souhrnné informace o solích, přijatelných z farmaceutického hlediska je možno nalézt v publikaci Berge a další, J. Pharm. Sci., 66, 1 - 19 (1977).

V případě, že R^1 a R^2 jsou totožné, obsahují sloučeniny obecného vzorce I jeden chirální střed a mohou existovat ve formě páru enantiomerů, tj. racemátu.

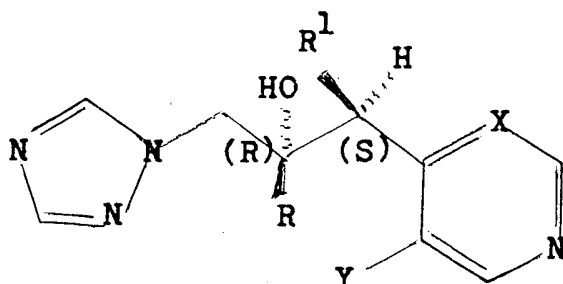
V případě, že R^1 a R^2 mají odlišný význam, mají sloučeniny obecného vzorce I alespoň dva chirální středy, označené * a mohou existovat jako alespoň dva diastereoizomerní páry enantiomerů, jak je vyjádřeno v následujícím vzorci I



(I)

Vynález zahrnuje jak jednotlivé stereoizomery sloučenin obecného vzorce I, tak jejich směsi. Diastereoizomery je možno rozdělit obvyklým způsobem, například frakční krystalizací, chromatografií nebo vysokotlakou kapalinovou chromatografií (HPLC). Diastereoizomerní směsi nebo soli nebo deriváty. Jednotlivé enantiomery je také možno připravit z odpovídajícího opticky čistého meziproduktu nebo tak, že se dělí racemát, například pomocí HPLC při použití vhodného chirálního nosiče nebo frakční krystalizací diastereoizomerních solí, vzniklých reakcí mezi racemátem a vhodnou opticky aktivní kyselinou, například kyselinou 1R-(-)- nebo 1S-(+)-10-kafrosulfonové.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^2 znamená atom vodíku, mají konfiguraci 2R, 3S, tj.



Zvláště výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou následující látky:

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

2R,3S-2-(2-chlorfenyl)-3-(3-fluorpyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,

2R,3S-2-(2-fluorfenyl)-3-(3-fluorpyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,

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

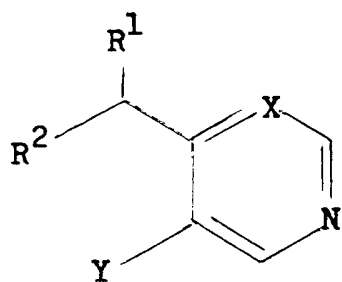
2R-3S-2-(2,4-dichlorfenyl)-3-(5-fluorpyrimidin-4-yl)-1-
-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,

jakož i soli těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického
hlediska.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno získat následu-
jícím způsobem:

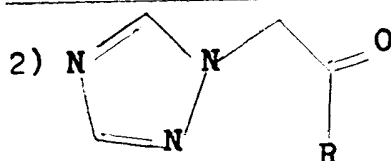
1) Všechny sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit
podle následujícího schematu 1:

Schema 1



(II)

1) báze, rozpouštědlo sloučenina
vzorce I



(III)

kde

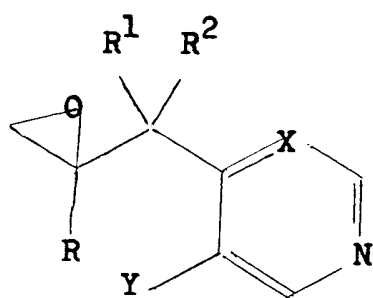
R, R¹, R², X a Y mají význam, uvedený ve vzorci I.

Při typickém provádění tohoto způsobu se sloučenina
obecného vzorce II podrobí deprotonaci přidáním přibližně
jednoho ekvivalentu vhodné báze, například lithiumdiiisopro-
pylamidu nebo bis(trimethylsilyl)amidu sodného nebo drasel-
ného a výsledná sůl, s výhodou lithná, sodná nebo draselná
se uvedou do reakce in situ s ketonem obecného vzorce III.
Reakce se provádí při teplotě -80 až -50, s výhodou -70 až
-60 °C ve vhodném organickém rozpouštědle, jako tetrahydro-
furanu, toluenu nebo diethyletheru v atmosféře inertního
plynu, například dusíku nebo argonu.

Výchozí látky obecného vzorce II jsou buď známé sloučeniny, popsané například v publikaci D. L. Comins a další, *Heterocycles*, 22, 339 (1984) nebo je možno je získat běžnými postupy podle literárních údajů. Výchozí látky obecného vzorce III jsou buď známé, například z evropských patentových spisů č. 44 605 a 69 442 nebo z britského patentového spisu č. 1 464 224 nebo je možno je získat způsoby, popsanými v uvedených publikacích.

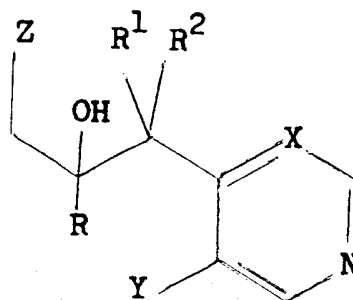
2) Všechny sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit také podle následujícího schématu 2:

Schema 2:



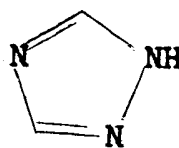
(IV)

nebo



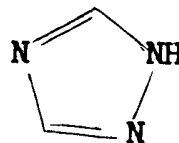
(VI)

báze a rozpouštědla



, rozpouštědla

nebo



báze a
rozpouštědlo

Sloučenina vzorce I.

V uvedeném schematu mají symboly R, R¹, R², X a Y význam, uvedený ve vzorci I a Z znamená snadno odštěpitelnou skupinu, například atom chloru, bromu nebo alkan-sulfonyloxyskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku, například methansulfonyloxyskupinu. Příkladem vhodných bázeických solí 1H-1,2,4-triazolu jsou soli s alkalickými kovy, s výhodou sodná a draselná sůl a tetraalkylamoniové soli, s výhodou tetra-n-butylaminiová sůl (US patentový spis 4 259 505).

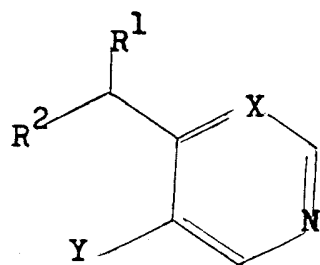
Reakce se s výhodou provádí při použití epoxidu obecného vzorce IV jako výchozí látky. V případě, že se jako výchozí látka užije sloučenina obecného vzorce VI, děje se to patrně proto, že je zapotřebí, aby se odpovídající epoxid obecného vzorce IV alespoň z části tvořil in situ za reakčních podmínek. Tento postup je tedy podobný postupu, při němž se jako výchozí látka užije epoxid vzorce IV.

V případě, že se užije bázeická sůl 1H-1,2,4-triazolu, provádí se reakce typicky při teplotě místnosti až teplotě 100 °C, v případě použití sodné soli 1H-1,2,4-triazolu s výhodou při teplotě 60 °C a při použití odpovídající tetra-n-butylamoniové soli s výhodou při teplotě místnosti ve vhodném organickém rozpouštědle, například N,N-dimethylformamidu nebo tetrahydrofuranu.

Reakci je možno provádět také při použití 1H-1,2,4-triazolu za přítomnosti vhodné báze, jako uhličitanu sodného nebo draselného, s výhodou při teplotě 50 až 100 °C ve vhodném rozpouštědle, jako N,N-dimethylformamidu, methanolu nebo ve směsi vody a acetonu.

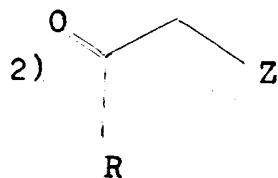
Meziprodukty obecných vzorců IV a VI je možno připravit obvyklým způsobem, jak je shrnuto v následujících schemech 3 a 4:

Schema 3

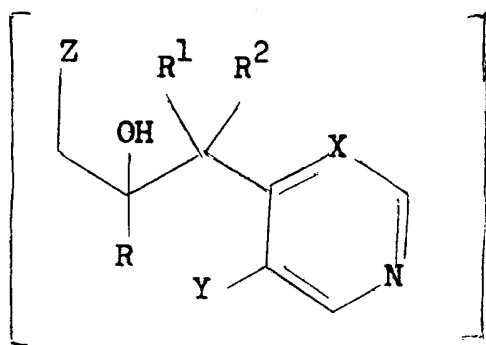
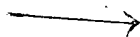


(II)

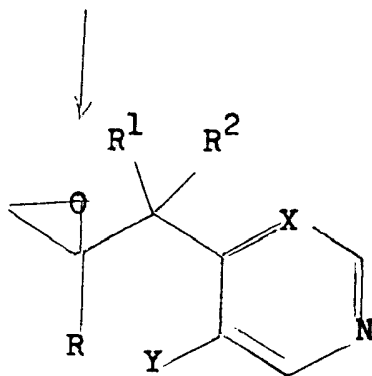
1) báze, rozpouštědlo



(V)



(VI)



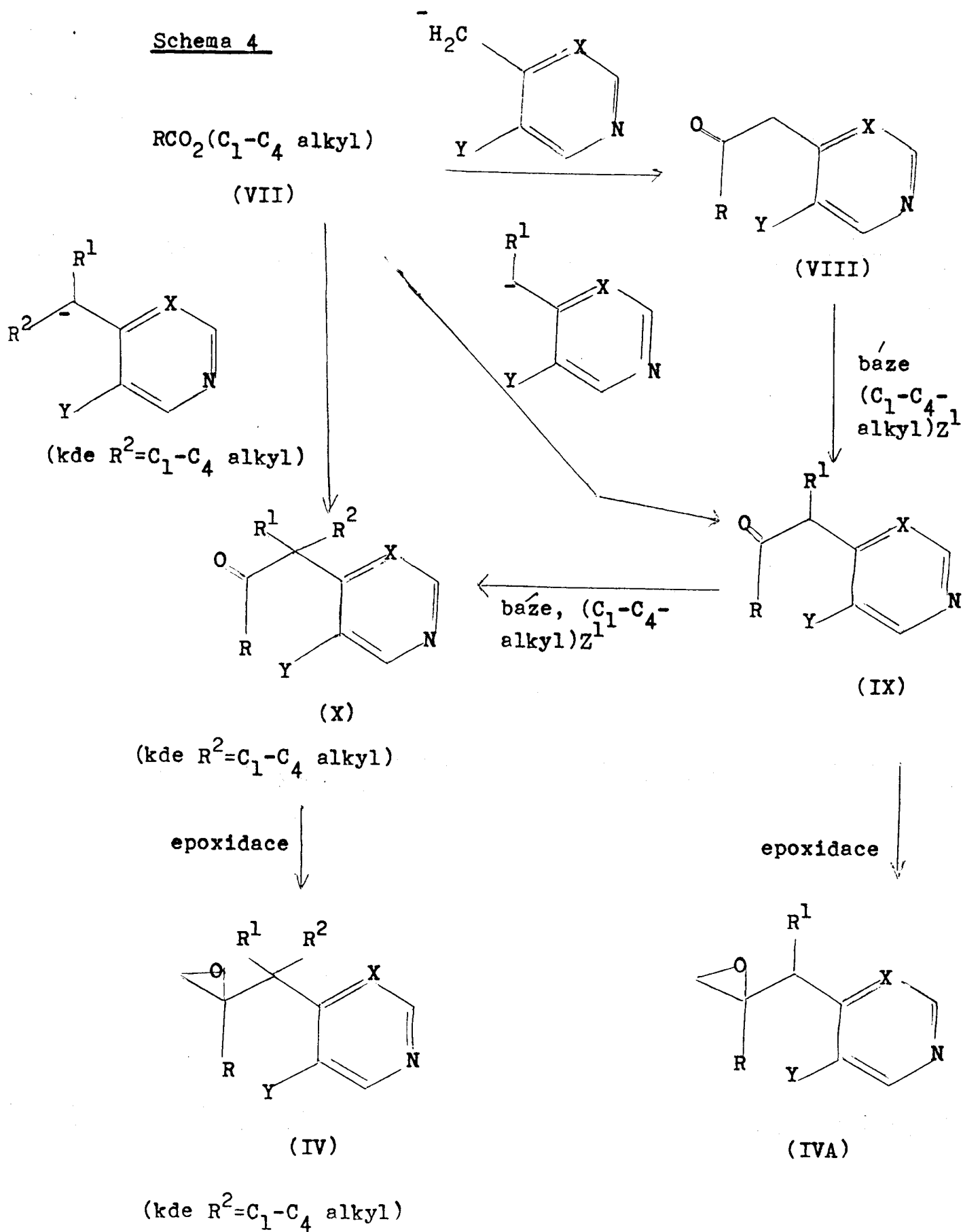
(IV)

Ve svrchu uvedeném schematu mají symboly R, R¹, R², X a Y význam, uvedený v obecném vzorci I a Z znamená snadno odštěpitelnou skupinu, s výhodou atom chloru nebo bromu.

Při typickém provádění tohoto postupu se sloučenina obecného vzorce II podrobí deprotonaci přidáním přibližně jednoho ekvivalentu vhodné baze, například lithiumdiiisopropylamidu nebo bis(trimethylsilyl)amidu sodného nebo draselného a výsledný organokovový meziprodukt se uvede in situ do reakce se sloučeninou obecného vzorce V. Reakce se obvykle provádí při teplotě -80 až -50, s výhodou -70 °C ve vhodném organickém rozpouštědle, například tetrahydrofuranu, toluenu nebo diethyletheru a v atmosféře inertního plynu, například dusíku nebo argonu. Vzniklou sloučeninu obecného vzorce VI není zapotřebí izolovat a je obvykle možno ji cyklizovat in situ po určitém období míchání při vyšší teplotě, například při teplotě místnosti, za vzniku oxiranu obecného vzorce IV.

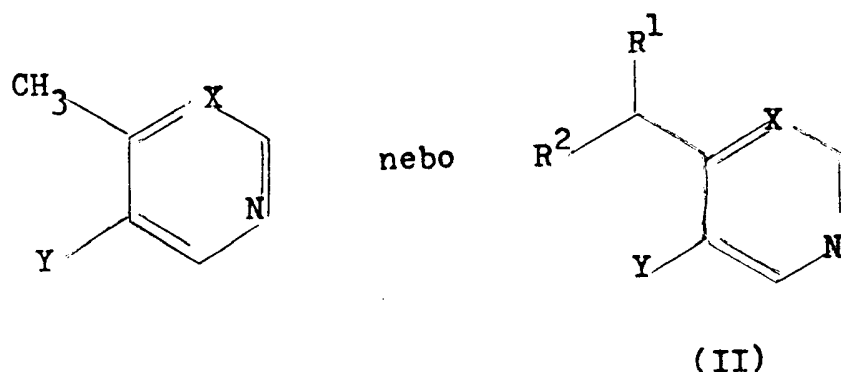
Sloučeninu obecného vzorce VI, v němž Z znamená atom chloru nebo bromu, je možno také připravit reakcí epoxidu obecného vzorce IV s příslušným halogenovodíkem za bezvodých podmínek.

Schema 4



Ve schematu mají symboly R , R^1 , R^2 , X a Y význam uvedený ve vzorci I a Z^1 znamená odštěpitelnou skupinu, například atom chloru, bromu, jodu nebo methansulfonyloxyskupinu.

Při typickém provedení je možno připravit sloučeniny obecných vzorců VIII, IX nebo X přímo z esteru obecného vzorce VII reakcí s organokovovým meziproduktem, získaným deprotonací sloučeniny obecného vzorce



kde R^1 , R^2 , X a Y mají význam, uvedený ve vzorci I, s přibližně ekvivalentním množstvím vhodné báze, například lithiumpdiisopropylamidu nebo bis(trimethylsilyl)-amidu sodného. Reakce se obvykle provádí při teplotě -80 až -50 °C, s výhodou při teplotě -70 °C ve vhodném organickém rozpouštědle, například tetrahydrofuranu nebo diethyletheru v atmosféře inertního plynu, například dusíku nebo argonu.

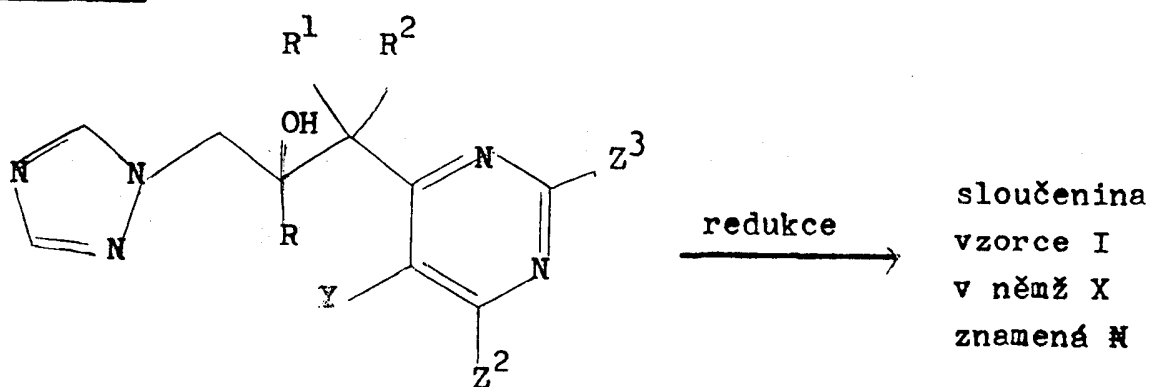
Sloučeniny obecného vzorce IX nebo X je také možno připravit tak, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce VIII nebo IX s přibližně ekvivalentním množstvím vhodné báze, například hydridu sodíku s následnou alkylací výsledného karbaniontu in situ působením vhodného alkylačního činidla. Reakce se typicky provádí při teplotě 0 °C až teplotě místnosti ve vhodném organickém rozpouštědle, například N,N-dimethylformamidu.

Alkylace sloučenin obecných vzorců VIII nebo IX se provádí za podmínek, vhodných pro přenos fází, například při použití směsi hydroxidu sodného, vody, chloroformu, $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3]_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$ a sloučeniny typu $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl})\text{Z}^1$, kde Z^1 s výhodou znamená atom jodu, při teplotě 0°C až teplotě místnosti, typicky při teplotě místnosti.

Epoxidace ketonu obecného vzorce IX nebo X se provádí při použití obvyklých postupů, například při použití dimethyloxosulfoniummethyliidu podle publikace J. A. C. S. (1965), 87, 1353 nebo při použití chlormethylithia podle publikace Tet. Lett. (1986), 795.

- 3) Sloučeniny obecného vzorce I, v němž R , R^1 , R^2 a Y mají význam, uvedený ve vzorci I a X znamená atom dusíku je možno připravit podle schematu 5

Schema 5



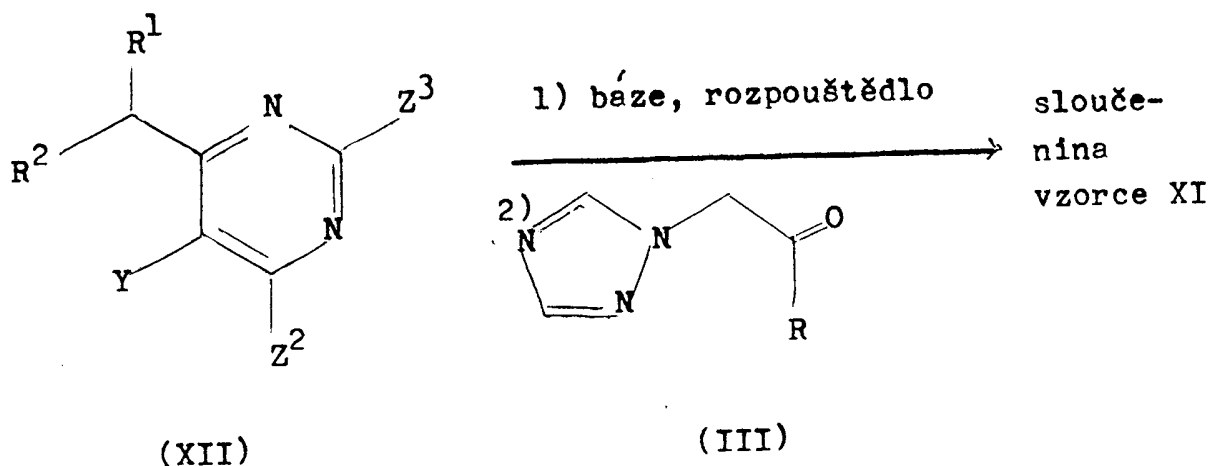
Ve schematu 5 mají symboly R , R^1 , R^2 a Y význam, uvedený v obecném vzorci I a Z^2 a Z^3 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku a skupinu, kterou je možno selektivně odstranit redukcí za předpokladu, že oba uvedené symboly neznamenaají současně atom vodíku. Z^2 s výhodou znamená skupinu, kterou je možno selektivně odstranit redukcí a Z^3 znamená s výhodou atom vodíku. Z^2 je možno s výhodou odstranit redukcí zejména v tom případě, že tato skupina znamená atom

halogenu, tj. fluoru, chloru, bromu nebo jodu, nejvýhodnějším významem pro tuto skupinu je atom chloru..

V případě, že jde o atom halogenu, s výhodou chloru, provádí se redukce s výhodou hydrogenolýzou. Při typickém provádění tohoto postupu se sloučenina obecného vzorce I podrobí hydrogenolýze při použití vhodného katalyzátoru, například paladia na aktivním uhlí za současného použití vhodného rozpouštědla, například ethanolu, popřípadě za přítomnosti další vhodné báze, například octanu sodného. Reakci je možno provádět při teplotě místnosti až teplotě varu pod zpětným chladičem při tlaku 100 až 500 kPa, avšak reakce dobře probíhá i při teplotě místnosti za atmosférického tlaku.

Meziprodukt obecného vzorce XI, v němž jeden ze symbolů Z^2 a Z^3 znamená atom vodíku a druhý je skupina, kterou je možno selektivně odstranit redukcí může být snadno připraven podle reakčního schématu 6

Schema 6



Ve schématu 6 mají symbol R , R^1 , R^2 a Y význam, uvedený v obecném vzorci I, jeden ze substituentů Z^2 a Z^3 zna-

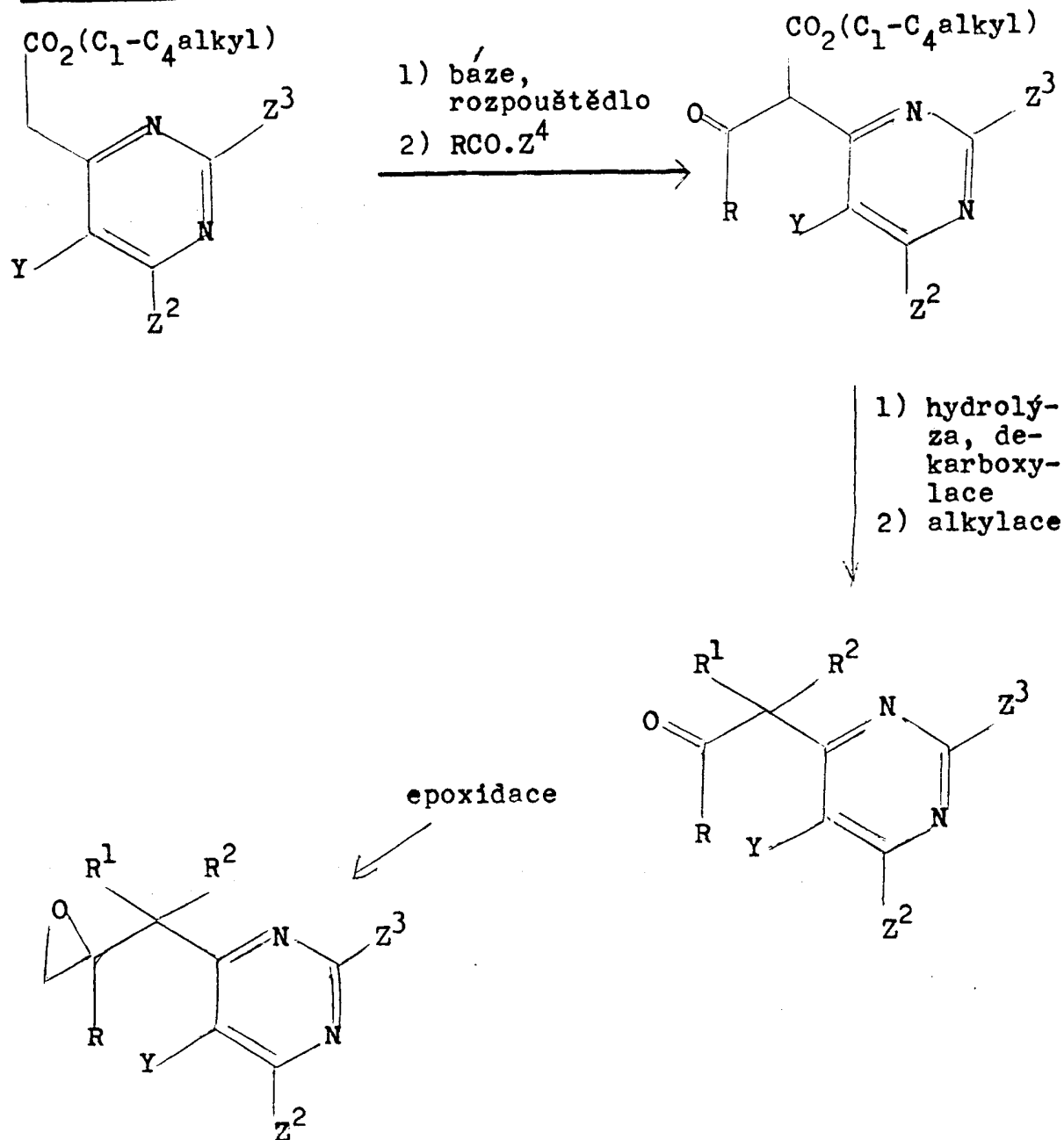
mená atom vodíku a druhý znamená skupinu, kterou je možno selektivně odstranit redukcí. Reakci je možno provádět za obdobných podmínek, jaké byly popsány pro provádění reakce podle schematu 1.

Meziprodukty obecného vzorce XI, v němž jeden ze symbolů Z^2 a Z^3 znamená atom vodíku a druhý skupinu, kterou je možno selektivně odstranit redukcí, je možno připravit také postupy, které jsou analogické postupům, popsaným v souvislosti se schematem 2.

Výchozí látky obecného vzorce XII je možno připravit běžnými postupy, tyto postupy budou dále níže osvětleny v následujících přípravách.

Meziprodukty obecného vzorce XI, v němž Z^2 a Z^3 znamenají skupiny, které je možno selektivně odstranit redukcí, je možno získat ze skupin, které jsou analogické způsobu podle reakčního schematu 2 při použití příslušných výchozích látek typu epoxidu, které je možno získat běžným způsobem, jak je zřejmé z následujícího reakčního schematu 7.

Schema 7



Ve schematu 7 mají symboly R , R^1 , R^2 a Y význam, uvedený v obecném vzorci I, Z^2 a Z^3 znamenají skupinu, kterou je možno selektivně odstranit redukcí a Z^4 znamená atom chloru nebo alkoxy skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku.

Všechny svrchu uvedené reakce jsou běžného typu a užívá se při nich běžných reakčních činidel a reakčních podmínek. Také způsoby izolace výsledných produktů jsou známé jednak z literatury, jednak budou uvedeny v následujících příkladech.

Adiční soli s kyselinami, přijatelné z farmaceutického hlediska je možno snadno získat tak, že se smísí roztoky, obsahující volnou bází a požadovanou kyselinu. Výsledná sůl se z roztoku snadno vysráží a pak se oddělí filtrací nebo je možno ji oddělit odpařením rozpouštědla.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli jsou antifungální látky, které je možno užít k léčbě a profylaxi fungálních infekcí u živočichů včetně člověka. Může jít například o místní infekce u lidí, které jsou mimo jiné způsobeny čeleděmi *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* nebo *Epidermophyton*, nebo může jít o infekce na sliznicích, způsobené kvasinkami *Candida albicans* (například infekce ústní dutiny u malých dětí nebo poševní infekce). Sloučeniny je také možno užít k léčbě systemických houbových infekcí, které jsou způsobeny například čeleděmi *Candida* (například *Candida albicans*), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* nebo *Blastomyces*.

Sloučeniny podle vynálezu mají neočekávaně dobrou účinnost proti klinicky důležitým kmenům čeledi *Aspergillus*. Tuto účinnost zajišťují zvláště neočekávaně dobré farmakokinetické vlastnosti, jejichž výsledkem je delší biologický poločas (hodnoty $t_{1/2}$).

Účinnost uvedených látek *in vitro* je možno uskutečnit stanovením minimální inhibiční koncentrace m.i.c., jde o koncentraci účinné látky v prostředí, při níž již nedochází k růstu určitého mikroorganismu. Prakticky se toto stanovení provádí tak, že se agarové plotny, z nichž

každá obsahuje zkoumanou látku v určité koncentraci naočkují standardní kulturou, například *Candida albicans* a pak se plotny inkubují 48 hodin při teplotě 37 °C. Plotny se pak zkoumají na přítomnost nebo nepřítomnost růstu houby a stanoví se hodnoty m.i.c. Dalšími použitelnými mikroorganismy jsou například *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton* spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Coccidioides immitis* a *Torulopsis glabrata*.

Vyhodnocení in vivo je možno provádět tak, že se intraperitoneálně, nitrožilně nebo perorálně podá zkoumaná látka myším, naočkovaným například kmenem *Candida albicans* nebo *Aspergillus fumigatus*. Účinnost je založena na přežití ošetřené skupiny myší po uhynutí neošetřených myší kontrolních. Dávka, jíž je možno zajistit 50% ochranný účinek proti uhynutí se nazývá PD₅₀. V případě infekce čeledí *Aspergillus* se hodnotí také počet myší, které jsou z infekce vyléčeny.

Pro použití u člověka je možno účinné látky obecného vzorce I a jejich soli podávat jako takové, avšak obvykle se podávají ve směsi s farmaceutickým nosičem, který se volí v závislosti na předpokládaném způsobu podávání a na standardních farmaceutických postupech. Sloučeniny je například možno podávat perorálně ve formě tablet s obsahem pomocných látek jako škrobu nebo laktosy nebo v kapslích jako takové nebo rovněž s pomocnými látkami nebo ve formě elixírů, roztoků nebo suspenzí s obsahem chuťových látek nebo barviv. Sloučeniny je možno podávat parenterálně, například nitrožilně, nitrosvalově nebo podkožně. Pro parenterální podání je nejvhodnější sterilní vodný roztok, který může obsahovat ještě další látky, například soli nebo glukosu k zajištění isotonicity s krví.

Rozpustnost sloučenin obecného vzorce I ve vodném prostředí je možno zlepšit tvorbou komplexu s hydroxyalky-

lovým derivátem nebo s cyklodextrinem, čímž se usnadní výroba farmaceutických prostředků. Je možno užít všechny typy cyklodextrinu, nejvýhodnější je β -cyklodextrin. Hydroxyalkylovým derivátem je s výhodou hydroxypropylový derivát.

Pro perorální a parenterální podání u lidí se pohybuje denní dávka antifungálních sloučenin obecného vzorce I a jejich solí v rozmezí 0,01 až 20 mg/kg v jednotlivé dávce nebo v rozdělených dávkách při perorálním i parenterálním podání. Tablety nebo kapsle mohou obsahovat 5 až 0,5 g účinné látky a mohou být podávány jednotlivě nebo po dvou nebo po ještě větším počtu podle potřeby. Potřebnou dávku, nejvhodnější pro nemocného stanoví lékař v závislosti na věku, hmotnosti a odpovědi určitého nemocného. Svrchu uvedené dávky jsou pouze příkladem průměrných dávek. Je samozřejmě možné v jednotlivých případech užít i vyšších nebo nižších dávek, které rovněž spadají do oboru vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno podávat také ve formě čípků nebo pesarů nebo místně ve formě suspenzí, roztoků, krémů, mazání nebo poprašku. Je například možno je včlenit do krémů, tvořeného vodnou emulzí polyethylen-glykolů nebo kapalným parafinem nebo je možno je včlenit v koncentraci 1 až 10 % do mastí, tvořené bílým voskem nebo měkkým bílým parafinem při použití potřebných stabilizátorů a konzervačních látek.

Vynález se týká také farmaceutických prostředků, které jako svou účinnou složku obsahují sloučeninu obecného vzorce I nebo její sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska spolu s ředidlem nebo nosičem, rovněž přijatelným z farmaceutického hlediska.

Vynález se rovněž týká použití sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí pro výrobu antifungálních prostředků.

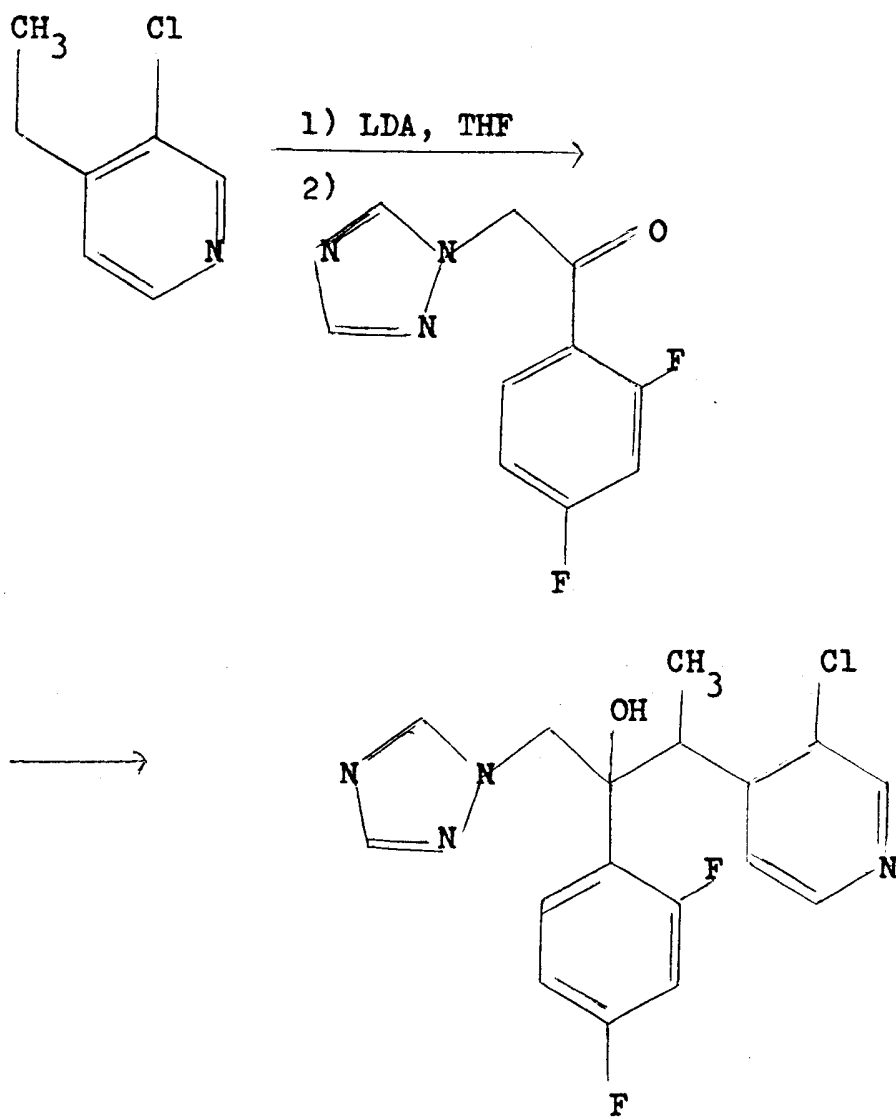
Vynález se rovněž týká nových meziproduktů obecných vzorců IV, VI a IX, dále 4-ethyl-5-fluorpyridiminu a 4-chlor-6-ethyl-5-fluorpyrimidinu.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady, v nichž bude popsána výroba sloučenin obecného vzorce I. Enantiomerní páry B, tak jak jsou uvedeny v příkladech nebo přípravách a také produkty z příkladů 1, 3, 4 a 5, v nichž byl získán vždy pouze jeden ze dvou možných enantiomerních párů, jsou racemickou směsí enantiomerů 2R,3S- a 2S,3R-.

Příklady provedení

Příklad 1

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



K roztoku 1,01 g, 10 mmol diisopropylaminu v 60 ml bezvodého tetrahydrofuranu (THF) se při teplotě -60°C v atmosféře dusíku po kapkách přidá 6,25 ml, 10 mmol 1,6M

roztoku n-butyllithia v hexanu. Směs se nechá zteplat na -20°C , pak se znovu zchladí na -70°C a k výslednému roztoku 10 mmol lithiundiisopropylamidu (LDA) se při -70°C po kapkách přidá 1,41 g, 10 mmol 3-chlor-4-ethylpyridinu, získaného podle publikace D. L. Comins a další, Heterocycles, 22, 339 (1984). Výsledná směs se míchá 15 minut při téže teplotě a pak se přidá roztok 2,23 g, 10 mmol 1-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanonu v 15 ml THF. Směs se nechá v průběhu 30 minut zteplat na teplotu místnosti, pak se reakce zastaví přidáním 30 ml vody a směs se extrahuje 3 x 60 ml ethylacetátu. Organické extrakty se slíjí, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltrují, odpaří se za sníženého tlaku a výsledný produkt se izoluje rychlou chromatografií na sloupci oxidu křemičitého, sloupec se vymývá ethylacetátem. Produkt se nechá překrystalovat z ethylacetátu, přičemž se ve výtěžku 0,46 g získá výsledný produkt s teplotou tání 182 až 184°C .

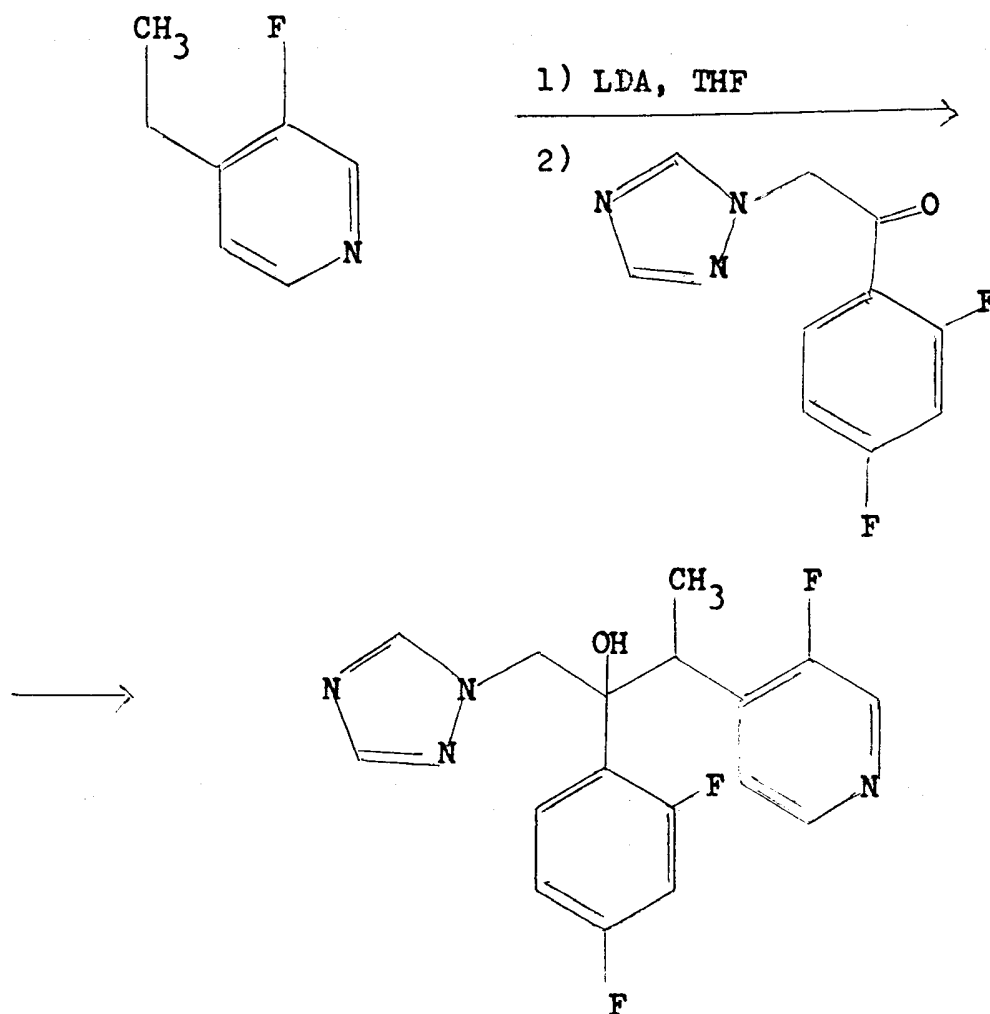
Analýza pro $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}$

vypočteno C 55,98, H 4,14, N 15,36 %

nalezeno C 55,76, H 4,15, N 15,23 %.

Příklad 2

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



Reakce se provádí obdobným způsobem jako v příkladu 1 při použití 4-ethyl-3-fluorpyridinu (jehož výroba je popsána v následující přípravě 1) místo 3-chlor-4-ethylpyridinu jako výchozího materiálu. Surový produkt se čistí chromatografií na sloupci oxidu křemičitého při použití ethylacetátu jako elučního činidla, frakce s obsahem produktu se sníží a odpaří, čímž se získá výsledný produkt

ve formě enantiomerního páru A s teplotou tání 178 až 181 °C, totožnost produktu byla ověřena ¹H-NMR-spektrém.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃): δ 1,6 (d, 3H), 3,95 (q, 1H), 4,7 a 5,15 (AB q, 2H), 5,1 (s, 1H, (OH)), 6,5 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,25 (d, 1H) ppm.

Při dalším vymývání sloupce směsí ethylacetátu a methanolu v poměru 95 : 5 se získá po spojení a odpaření příslušných frakcí surová výsledná látka, enantiomerní pár B. Tato látka se dále čistí chromatografií na sloupci oxidu křemičitého při použití směsi dichlormethanu, methanolu a 0,88% vodného amoniaku v poměru 93 : 7 : 1 jako elučního činidla. Příslušné frakce se slíjí a odpaří, čímž se po rozetření s diethyletherem získá výsledná látka, enantiomerní pár B s teplotou tání 188 - 189 °C.

Analýza pro C₁₇H₁₅F₃N₄O · 0,25 H₂O

vypočteno C 57,87, H 4,43, N 15,88 %

nalezeno C 57,63, H 4,32, N 15,71 %.

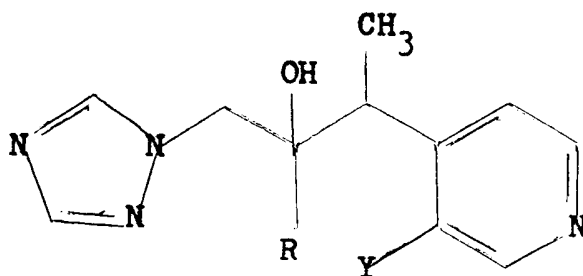
Enantiomerní pár B se dělí pomocí HPLC při použití chirálního materiálu CHIRACEL^R OG, jako eluční činidlo se užije směs isopropanolu a hexanu v poměru 1 : 1. Příslušné frakce se spojí a odpaří, čímž se získají jednotlivé enantiomery, kontaminované chirálním materiálem, použitým pro rozdělení.

Každý z těchto nečistých enantiomerů se dále čistí chromatografií na sloupci oxidu křemičitého, přičemž jako eluční činidlo se užije směs dichlormethanu a methanolu v objemovém poměru 95 : 5. Příslušné frakce se spojí a odpaří, čímž se po rozetření se směsí hexanu a diethyletheru získají jednotlivé čisté enantiomery.

Tímto způsobem byl získán jeden enantiomer s teplotou tání 57 až 59 °C a s optickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} -59^\circ$ ($c = 1 \text{ mg/ml}$ v methanolu) a druhý s teplotou tání 56 až 57 °C a optickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} + 57^\circ$ ($c = 1 \text{ mg/ml}$ v methanolu).

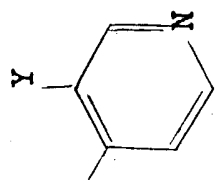
Příklady 3 až 6

Sloučeniny, uvedené v následující tabulce, obecného vzorce



byly připraveny obdobným způsobem jako v příkladu 1, přičemž jako výchozí látky byly použity příslušné 4-ethyl-3-halogenpyridiny a 1-(halogenfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanonové deriváty.

příklad č.	R		teplota tání °C	analýza
3(1)(7)			166-167	$C_{17}H_{16}ClFN_4O$ vypočteno C 58,88, H 4,65, N 16,16 % nalezeno C 58,92, H 4,85, N 15,99 %
4(1)(7)			153 - 155	$C_{17}H_{16}ClFN_4O$ vypočteno C 58,88, H 4,65, N 16,16 % nalezeno C 59,05, H 4,84, N 16,06 %
5(4)(5)			156 - 157	$C_{17}H_{16}F_2N_4O$ vypočteno C 61,81, H 4,88, N 16,96 % nalezeno C 61,45, H 4,96, N 16,85 %

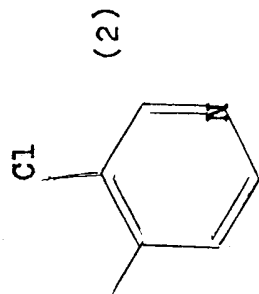


příklad
č.

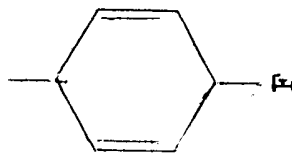
R

teplota tání
°C

Analýza



6(6)



enantiomerní

pár A:

112-114

$C_{17}H_{16}ClFN_4O \cdot H_2O$

vypočteno

C 55,97, H 4,97, N 15,36 %

nalezeno

C 56,06, H 4,94, N 15,42 %

enantiomerní

pár B:

184 - 185

$C_{17}H_{16}ClFN_4O$

vypočteno

C 58,88, H 4,65, N 16,16 %

nalezeno

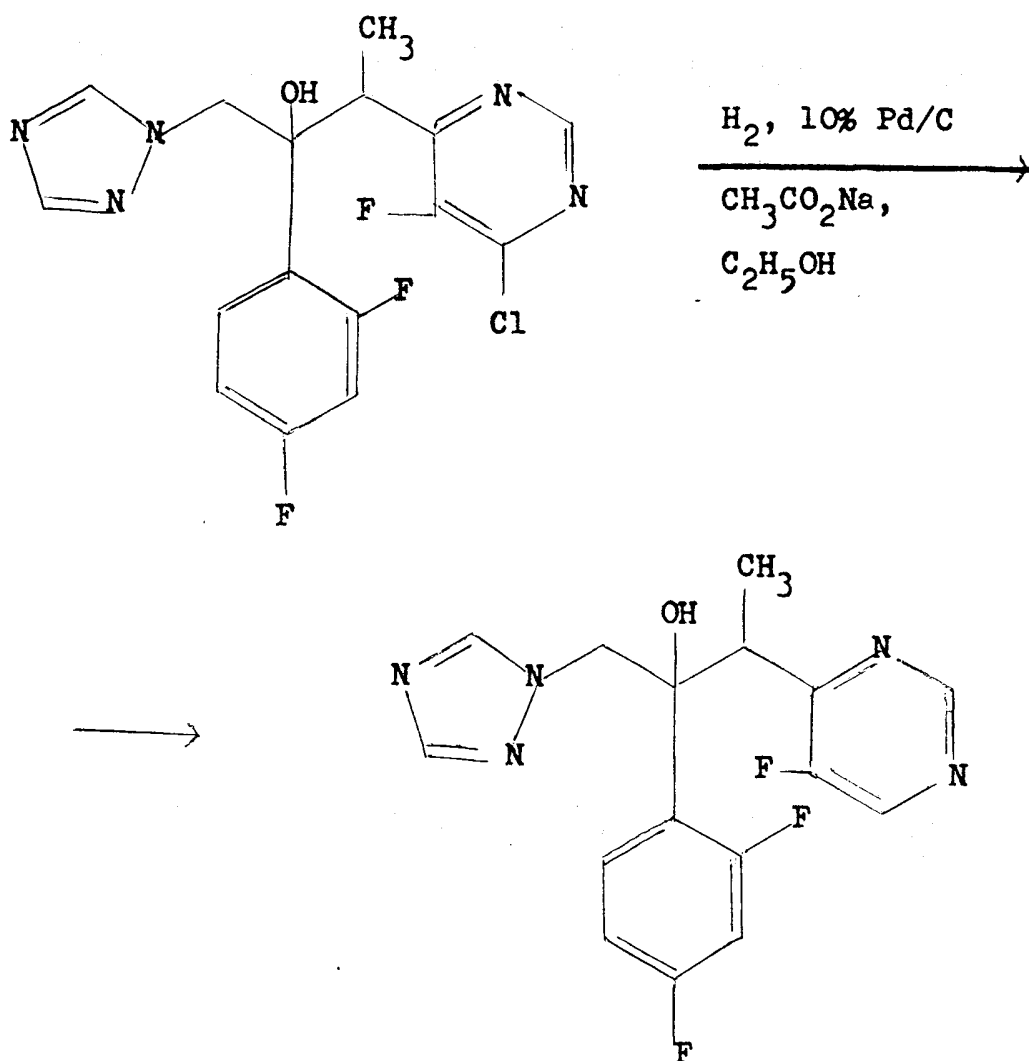
C 59,17, H 4,63, N 16,15 %

Vysvětlivky k tabulce:

- (1) Chromatografie byla provedena na sloupci oxidu křemičitého při použití ethylacetátu a dichlormethanu v poměru 2 : 1 a pak ethylacetátu jako elučního činidla. Výsledná pevná látka byla rozetřena s diethyletherem, čímž byl získán požadovaný produkt.
- (2) Výchozí látka je popsána v příkladu 1.
- (3) Výchozí látka je popsána v přípravě 1.
- (4) Chromatografie byla prováděna na sloupci oxidu křemičitého, který byl vymýván nejprve směsí ethylacetátu a dichlormethanu v poměru 2 : 1 a pak ethylacetátem. Frakce byly spojeny a odpařeny a získaný materiál dále čištěn na sloupci oxidu křemičitého při použití směsi dichlormethanu, methanolu a 0,88% vodného amoniaku v poměru 93 : 7 : 1. Frakce byly spojeny a odpařeny a odparek rozetřen s diethyletherem, čímž byl získán požadovaný výsledný produkt.
- (5) Enantiomerní pár byl dělen pomocí HPLC obdobně jako v příkladu 2. Tím byly získány jednotlivé enantiomery, jeden s teplotou tání 83 - 84 °C a optickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -80^\circ$ ($c = 1 \text{ mg/ml}$ v methanolu), a druhý s optickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +82^\circ$ ($c = 1 \text{ mg/ml}$ v methanolu) a teplotou tání 78 - 79 °C.
- (6) Chromatografie byla provedena na sloupci oxidu křemičitého při použití směsi hexanu, isopropanolu a 0,88% vodného amoniaku v poměru 80 : 20 : 1,5 jako elučního činidla. Příslušné frakce byly slity a odpařeny a materiál byl dále čištěn na sloupci oxidu křemičitého při použití směsi ethylacetátu a ethanolu v poměru 97 : 3. Po slití frakcí a jejich odpaření byly získány oddělené enantiomerní páry, každý z nich byl rozetřen s diethyletherem za získání požadovaného produktu.
- (7) Enantiomerní páry byly děleny HPLC jako v příkladu 2.

Příklad 7

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



Roztok 0,307 g, 0,8 mmol 3-(4-chlor-5-fluorpyrimidin-6-yl)-2-(2,4-difluorfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu ve formě enantiomerního páru B (příprava 2(iii)) ve 20 ml ethanolu se hydrogenuje za atmosférického tlaku při teplotě místnosti za přítomnosti 30 mg 10% paladia na aktivním uhlí a 0,082 g, 1 mmol octanu sodného. Po 5 hodinách se přidá ještě 10 mg, 10% paladia na aktivním uhlí a v hydrogenaci se ještě 1 hodinu pokračuje. Katalyzátor se odfil-

truje a filtrát se odpaří ve vakuu. Odparek se podrobí rychlé chromatografii na oxidu křemičitém při použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 97 : 3 jako elučního činidla, výsledné frakce se spojí, odpaří a odparek se rozetře s diethyletherem, čímž se ve výtěžku 89 % získá 0,249g výsledné sloučeniny ve formě enantiomerního páru B s teplotou tání 127 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{14}F_3N_5O$

vypočteno C 55,01, H 4,01, N 20,05 %

nalezeno C 55,08, H 4,00, N 19,96 %.

Vzorek 0,105 g, 0,3 mmol výsledného enantiomerního páru B a 0,07 g, 0,3 mmol kyseliny 1R-(-)-10-karfosulfonové se rozpustí ve 4 ml methanolu a roztok se zchladí na 2 hodiny na 0 °C. Výsledná krystalická pevná látka se oddělí filtrací, čímž se získá 0,06 g 1R-(-)-10-kafrosulfonátu 2R,3S-2-(2,4-difluorfenyl)-3-(5-fluorpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu. 0,5 methanolu s teplotou tání 176 °C. Optická otáčivost $[\alpha]_D^{25} = -49,5^\circ$ (c = 2 mg/ml v methanolu).

Analýza pro $C_{26}H_{30}F_3N_5O_5S \cdot 0,5 CH_3OH$

vypočteno C 53,27, H 5,36, N 11,73 %

nalezeno C 53,09, H 5,36, N 11,43 %.

Absolutní konfigurace této sloučeniny byla potvrzena rentgenografickou analýzou krystalků.

Filtrát po krystalizaci byl odpařen ve vakuu a odparek byl dělen mezi 10 ml dichlormethanu a 5 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva byla vysušena síranem hořečnatým, zfiltrována a odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl spolu s 0,46 g, 0,2 mmol kyseliny 1S-(+)-10-kafrosulfonové rozpuštěn ve 3 ml methanolu a roztok byl 2 hodiny chlazen na teplotu 0 °C. Pak

byla krystalická pevná látka odfiltrována, čímž bylo získáno 0,052 g, 1S-(+)-10-kafrosulfonátu 2S,3R-2-(2,4-difluorfenyl)-3-(5-fluorpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu . 0,5 methanolu s teplotou tání 176 °C. Optická otáčivost $[\alpha]_D^{25} + 54,5^\circ$ (c = 2 mg/ml v methanolu).

Analýza pro $C_{26}H_{30}F_3N_5O_5S$. 0,5 CH_3OH

vypočteno C 53,27, H 5,36, N 11,73 %

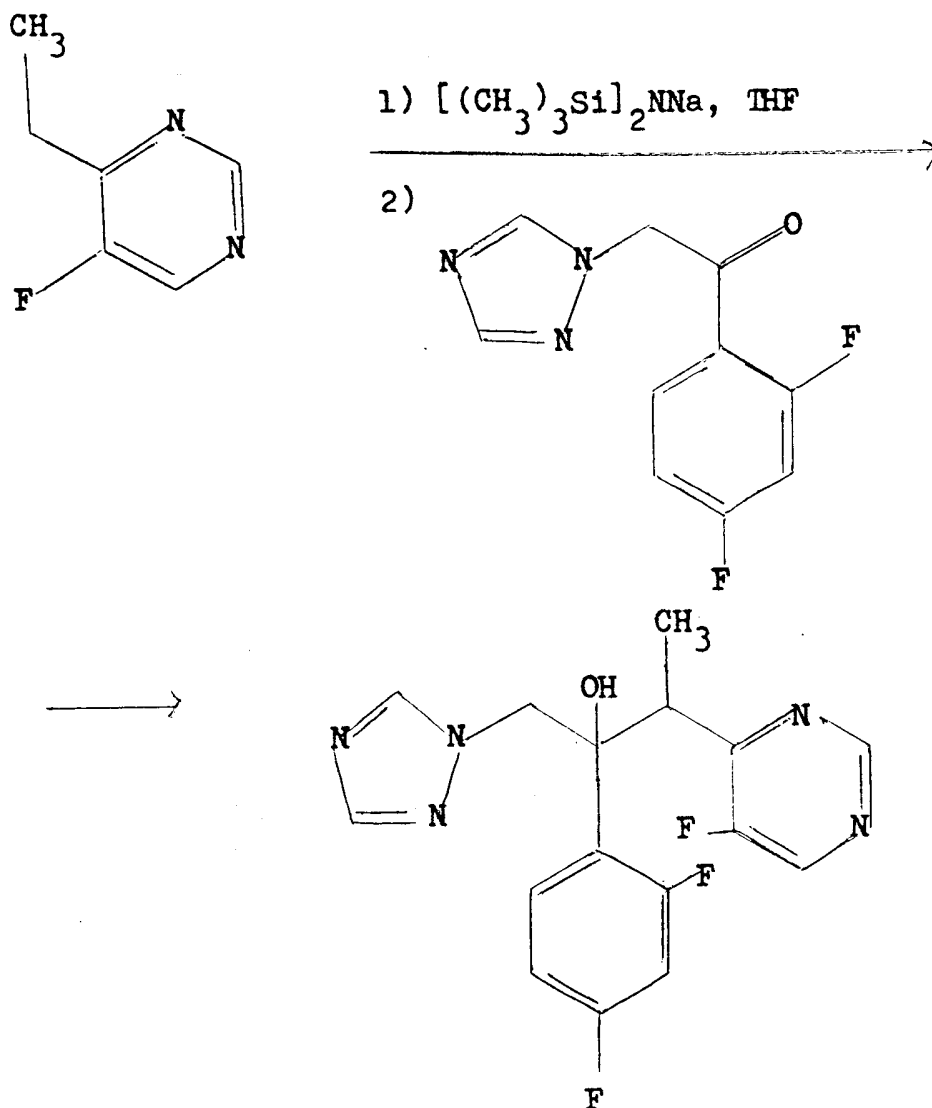
nalezeno C 53,27, H 5,31, N 11,64 %.

Vzorek 1,22 g, 2,1 mmol 1R-(-)-10-kafrosulfonátu, připraveného svrchu uvedeným způsobem se dělí mezi 20 ml dichlormethanu a 3 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Organická vrstva se promyje 5 ml vody, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří ve vakuu, čímž se získá 0,64 g 2R,3S-2-(2,4-difluorfenyl)-3-(5-fluorpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu s teplotou tání 127 °C. Optická otáčivost $[\alpha]_D^{25} - 62^\circ$ (c = 1 mg/ml v methanolu).

Vzorek 1,17 g, 2,0 mmol 1S-(+)-10-kafrosulfonátu, získaného svrchu uvedeným způsobem se zpracovává podobnou cestou jako svrchu 1R-(-)-10-kafrosulfonát, čímž se získá 0,63 g 2S,3R-2-(2,4-difluorfenyl)-3-(5-fluorpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu s teplotou tání 127 °C. Optická otáčivost $[\alpha]_D^{25} + 59,5^\circ$ (c = 2 mg/ml v methanolu).

Příklad 8

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(5-fluorpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol, enantiomerní pár B



K 200 ml THF se přidá 79 ml, 1,0M roztoku bis-(trimethylsilyl)amidu sodíku v THF a roztok se zchladí pod dusíkem na -65°C . Pak se v průběhu 30 minut přidá roztok 10 g 4-ethyl-5-fluorpyrimidinu (příprava 8) ve 100 ml THF. Směs se míchá 3 hodiny při teplotě -65°C a pak se na řidkou suspenzi působí 100 ml roztoku 17,7 g 1-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanonu ve 100 ml

THF, roztok se přidává po kapkách v průběhu 30 minut. Pak se roztok ještě 1 hodinu míchá při teplotě -65°C a pak se přidá 20 ml kyseliny octové. Směs se zahřeje na -20°C , promyje se 200 ml vody, organická vrstva se oddělí a smísí se s 200 ml ethylacetátového extraktu vodné fáze. Organické vrstvy se spojí a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá pevná látka, která se rozetře se 230 ml diethyletheru a roztok se zfiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na sloupci oxidu křemičitého při použití směsi diethyletheru a ethylacetátu v poměru 1:1. Frakce s obsahem produktu se spojí, odpaří za sníženého tlaku a odparek se chromatografuje na sloupci oxidu křemičitého při použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 1 jako elučního činidla. Frakce s obsahem produktu se spojí a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 0,82 g čisté výsledné látky s teplotou tání 125 až 127°C .

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$

vypočteno C 55,01, H 4,01, N 20,05 %

nalezeno C 54,89, H 4,06, N 19,66 %.

Příklad 9

2-(2,4-difluorfenyl)-3-(5-fluorpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol, enantiomerní pár A

Výslednou látku je možno získat obdobným způsobem jako v příkladu 7, jako výchozí látka se užije 3-(4-chlor-5-fluorpyrimidin-6-yl)-2-(2,4-difluorfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol, enantiomerní pár A (příprava 2(iii)). Tímto způsobem se získá produkt s teplotou tání 137°C .

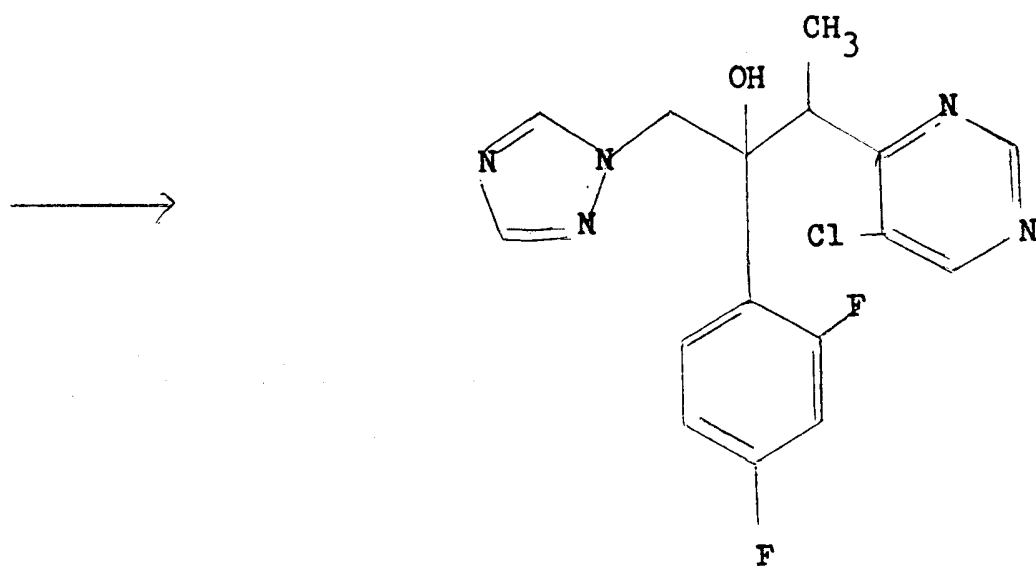
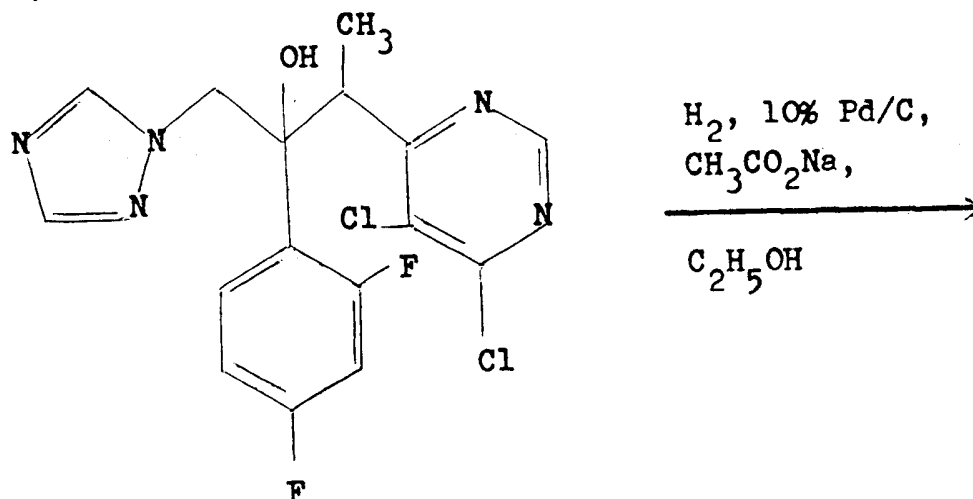
Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$

vypočteno C 55,01, H 4,01, N 20,05 %

nalezeno C 54,89, H 4,06, N 19,82 %.

Příklad 10

3-(5-chlorpyrimidin-4-yl)-2-(2,4-difluorfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol, enantiomerní pár B



Roztok 0,58 g, 1,46 mmol 3-(4,5-dichlorpyrimidin-6-yl)-2-(2,4-difluorfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu, enantiomerního páru B (příprava 6(iii)) ve 20 ml ethanolu se hydrogenuje za atmosférického tlaku při teplotě místnosti za přítomnosti 45 mg 20% paladia na aktivním uhlí a 122 mg, 1,5 mmol octanu sodného celkem 7 hodin. Pak se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se podrobí rychlé chromatografii na oxidu křemičitém při použití ethylacetátu jako elučního

činidla, frakce s obsahem produktu se spojí a odpaří, čímž se ve výtěžku 72 % získá 0,35 g výsledného produktu s teplotou tání 128 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{14}ClF_2N_5O \cdot 0,3 H_2O$

vypočteno C 51,76, H 3,94, N 18,87 %

nalezeno , C 51,68, H 3,89, N 18,58 %.

Příklad 11

3-(5-chlorpyrimidin-4-yl)-2-(2,4-difluorfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan-2-ol, enantiomerní pár A

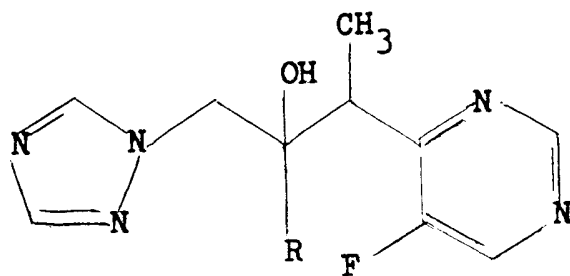
Výsledný produkt je možno získat obdobným způsobem jako v příkladu 10, jako výchozí materiál se užije 3-(4,5-dichlorpyrimidin-6-yl)-2-(2,4-difluorfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol, enantiomerní pár A (příprava 6(iii)).

Tímto způsobem se získá pryžovitý produkt, jehož vlastnosti byly ověřeny 1H -NMR spektroskopí.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 1,50 (d, 3H), 4,4 (q, 1H), 4,67 a 4,82 (AB q, 2H), 6,35 (s, 1H (OH)), 6,45 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,6 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,5 (s, 1H), 8,8 (s, 1H) ppm.

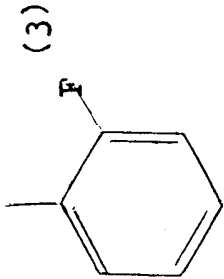
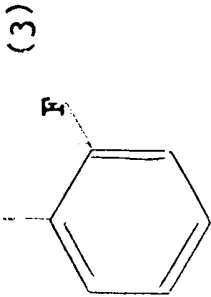
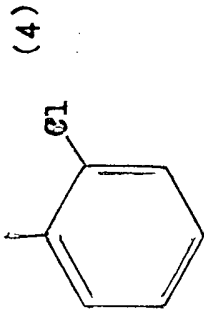
Příklady 12 až 16

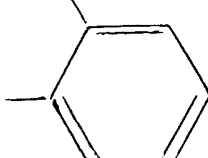
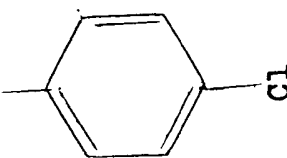
Sloučeniny obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu a vyjádřené následujícím obecným vzorcem:



je možno získat způsobem, který byl popsán v příkladu 10, přičemž jako výchozí materiály se užijí příslušné 2-aryl-3-(4-chlor-5-fluorpyrimidin-6-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olové deriváty.

Významy symbolů R, teploty tání a analytické údaje pro sloučeniny jednotlivých příkladů 12 až 16 jsou uvedeny v následující tabulce:

příklad č.	R	enantiomerní pár	teplota tání °C	analýza
12 ⁽¹⁾		B	94	$C_{16}H_{15}F_2N_5O$ vypočteno C 58,01, H 4,53, N 21,15 % nalezeno C 58,17, H 4,68, N 21,12 %
13 ⁽²⁾		A	117	$C_{16}H_{15}F_2N_5O$ vypočteno C 58,01, H 4,53, N 21,15 % nalezeno C 58,22, H 4,68, N 21,10 %
14		B	103-104	$C_{16}H_{15}ClFN_5O$ vypočteno C 55,26, H 4,35, N 20,14 % nalezeno C 55,58, H 4,30, N 20,05 %

příklád č.	R	enantiomerní pár	teplota tání °C	analýza
15	 (4)	A	121-122	$C_{16}H_{15}ClFN_5O$ vypočteno C 55,26, H 4,35, N 20,14 % nalezeno C 55,53, H 4,25, N 20,16 %
16 (6)	 (5)	B	150-152	$C_{16}H_{14}Cl_2FN_5O$ vypočteno C 50,28, H 3,69, N 18,32 % nalezeno C 50,23, H 3,61, N 18,13 %

- (1) Chromatografie se provádí na sloupci oxidu křemičitého při použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 96 : 4 jako elučního činidla.
- (2) Chromatografie se provádí na sloupci oxidu křemičitého při použití isobutylmethyleketonu jako elučního činidla.
- (3) Výchozí látka se získá podle přípravy 3.
- (4) Výchozí látka se získá podle přípravy 4.
- (5) Výchozí látka se získá podle přípravy 5.
- (6) Získaný enantiomerní pár se dělí pomocí HPLC při použití způsobu podle příkladu 2.

Příklad 17

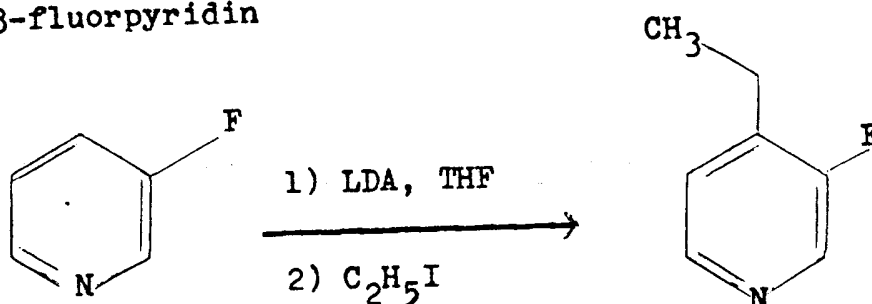
Roztok 2R,3S-2-(2,4-difluorfenyl)-3-(5-fluorpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan-2-olu a hydroxypropyl- β -cyklodextrinu ve vodném roztoku chloridu sodného

1 g hydroxypropyl- β -cyklodextrinu (molární substituce = 0,41) se vloží do 10 ml volumetrické baňky a rozpustí v 7 ml destilované vody. Přidá se 90 mg chloridu sodného, sůl se rozpustí v roztoku a objem se doplní na 10 ml destilovanou vodou. Výsledný roztok se přidá ke 100 mg 2R,3S-2-(2,4-difluorfenyl)-3-(5-fluorpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-olu (příklad 7) v lékovce, na směs se působí 15 minut ultrazvukem a pak se směs dále míchá mechanickou rotací lékovky dva dny. Pak se přidá ještě 200 mg hydroxypropyl- β -cyklodextrinu a směs se 1 hodinu míchá mechanickou rotací lékovky, čímž se získá výsledný roztok.

Příprava některých nových výchozích látek, použitých v příkladové části bude vysvětlena v následujících přípravách:

Příprava 1

4-ethyl-3-fluorpyridin

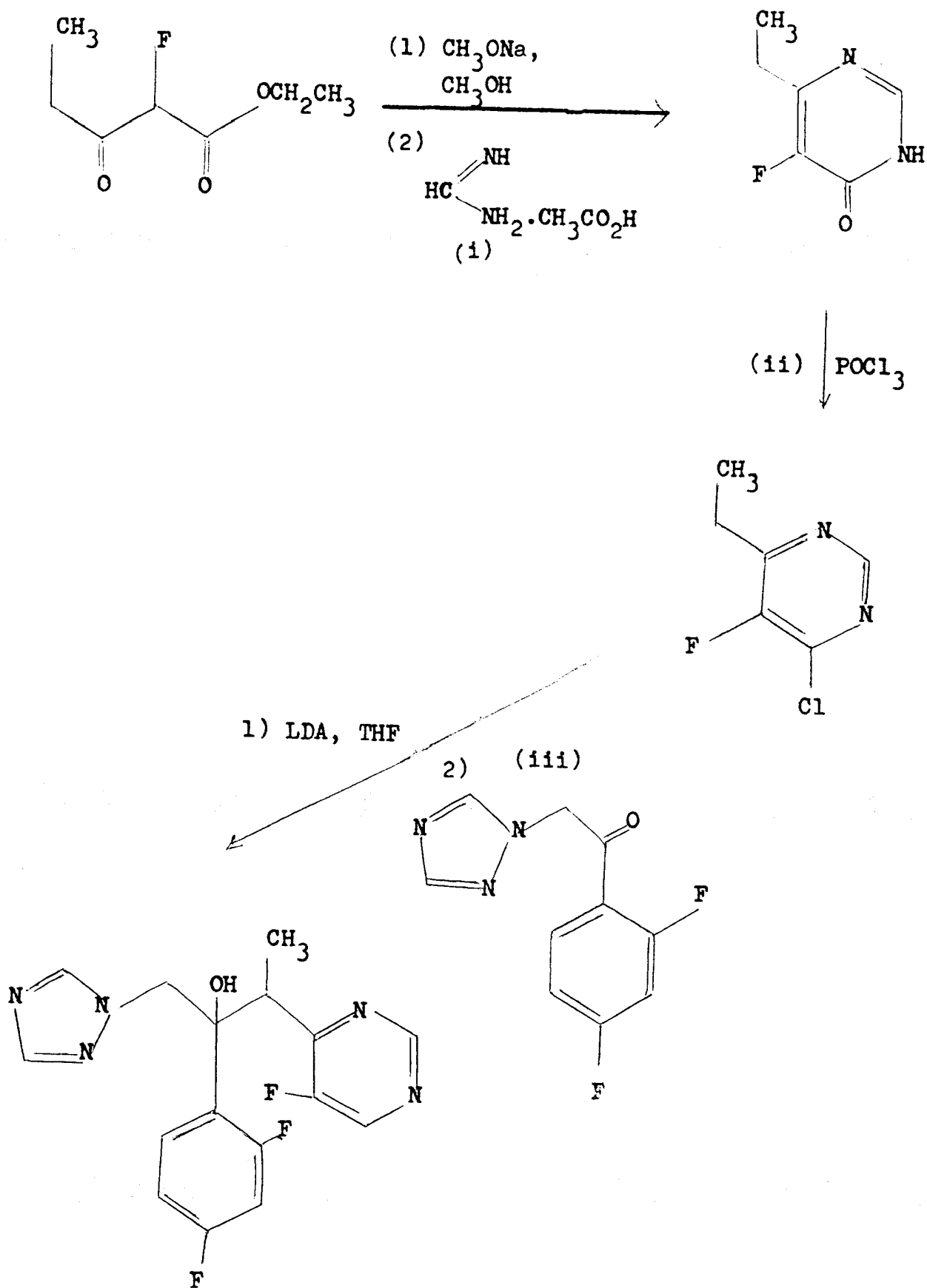


K míchanému roztoku 200 mmol LDA ve 40 ml bezvodého THF (sloučenina byla připraveny způsobem podle příkladu 1) se při teplotě -70°C pod dusíkem po kapkách přidá 20 g, 200 mmol 3-fluorpyridin. Po 30 minutách při téže teplotě se přidá ještě 60 g, 370 mmol ethyljodidu po kapkách a pak se směs nechá pomalu zteplat na teplotu v rozmezí -10 až -5°C , tím dojde ke vzniku exothermní reakce a teplota se samovolně zvýší na 15 až 20°C . Pak se směs míchá ještě 30 minut, načež se reakce zastaví přidáním 50 ml vody a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje 3x50 ml etheru, organické vrstvy se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Výsledná kapalina se destiluje za atmosférického tlaku, čímž se získá 13 g výsledné sloučeniny s teplotou varu 154 až 158°C . Tato látka byla charakterizována $^1\text{H-NMR}$ spektrem.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,25 (t, 3H, $J = 10$ Hz), 2,65 (q, 2H, $J = 10$ Hz), 7,1 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 8,3 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 8,33 (s, 1H) ppm.

Příprava 2

3-(4-chlor-5-fluorpyrimidin-6-yl)-2-(2,4-difluorfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol



(i) 6-ethyl-5-fluorpyrimidin-4(3H)-on

K roztoku 8,64 g, 160 mmol methoxidu sodíku v 50 ml methanolu se při teplotě 0 °C přidá roztok 12,96 g, 80 mmol ethyl- α -fluorpropyonylacetátu, získaného podle publikace E. D. Bergmann a další, J. Chem. Soc., 1959, 3278 a D. J. Burton a další, Tet. Lett., 30, 6113 (1989) a 8,32 g, 80 mmol formamidinacetátu v 50 ml methanolu a výsledná směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0 °C, pak přes noc při teplotě místnosti a nakonec 30 minut při teplotě varu pod zpětným chladičem. Pak se směs zchladí a přebytek methoxidu sodíku se neutralizuje přidáním 10 g ledové kyseliny octové. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a odparek se rozpustí v horkém ethylacetátu, nerozpustný octan sodný se odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se čistí rychlou chromatografií při použití ethylacetátu jako elučního činidla, příslušné frakce se spojí a odpaří a odparek se rozetře s diethyletherem, čímž se ve výtěžku 48 % získá 5,5 g výsledného produktu s teplotou tání 105 až 106 °C.

Analýza pro $C_6H_7FN_2O$

vypočteno C 50,70, H 4,93, N 19,72 %

nalezeno C 50,38, H 4,85, N 19,63 %.

Tutéž látku je možno získat také způsobem, popsáním v přípravě 7.

ii) 4-chlor-6-ethyl-5-fluorpyrimidin

Směs 6,4 g, 45 mmol produktu ze stupně (i) a 30 ml fosforylchloridu se zahřívá 3 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem. Přebytek fosforylchloridu se odstraní destilací za sníženého tlaku a zbytek se vlije do směsi vody a ledové drti. Výsledná směs se extrahuje 3 x 50 ml methylenchloridu, organické extrakty se spojí, promyjí

se vodou a vysuší síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a výsledný olej se destiluje za sníženého tlaku, čímž se ve výtěžku 66 % získá 4,81 g produktu s teplotou varu 74 °C při tlaku 3 kPa, produkt byl charakterizován pomocí 1H-NMR spektra.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,3 (t, 3H, J = 10 Hz), 2,9 (q, 2H, J = 10 Hz), 8,68 (s, 1H) ppm.

(iii) 3-(4-chlor-5-fluorpyrimidin-6-yl)-2-(2,4-difluorfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

K roztoku 20 mmol LDA v 50 ml THF (roztok byl připraven obdobně jako v příkladu 1) se v dusíkové atmosféře při teplotě -70 °C po kapkách přidá roztok 3,2 g, 20 mmol produktu ze stupně (ii) ve 30 ml THF v průběhu 15 minut. Při přípravě této směsi je místo THF možno užít také toluenu. Výsledná směs se míchá při téže teplotě 3 hodiny a pak se přidá roztok 4,46 g, 20 mmol 1-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanonu v 50 ml THF a směs se 1 hodinu udržuje na -70 °C a pak další hodinu na -50 °C. Pak se reakce zastaví přidáním roztoku 1,2 g ledové kyseliny octové v 10 ml vody a směs se nechá zteplat na teplotu místnosti. Organická fáze se oddělí, vodná fáze se extrahuje 20 ml ethylacetátu, organické vrstvy se spojí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Odparek se chromatografuje na sloupci oxidu křemičitého při použití směsi ethylacetátu a diethyletheru v poměru 3 : 2 jako elučního činidla, frakce se spojí a odpaří a odparek se rozetře s diethyletherem, čímž se ve výtěžku 12 % získá 0,94 g enantiomerního páru B výsledného produktu s teplotou tání 92 °C.

Analýza pro C₁₆H₁₃ClF₃N₅O

vypočteno C 50,06, H 3,39, N 18,25 %

nalezeno C 49,93, H 3,57, N 18,17 %.

Další elucí se získá po spojení a odpaření příslušných frakcí enantiomerní pár A výsledné látky, kontaminovaný ketonovým výchozím materiálem. Tento produkt se čistí opakovaným překrystalováním z diethyletheru, čímž se získá výsledný produkt s teplotou tání 132 °C.

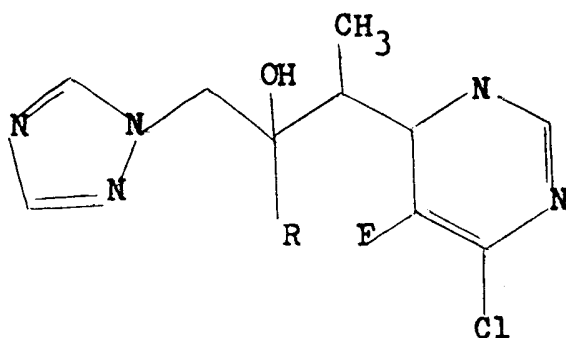
Analýza pro $C_{16}H_{13}ClF_3N_5O$

vypočteno C 50,06, H 3,39, N 18,25 %

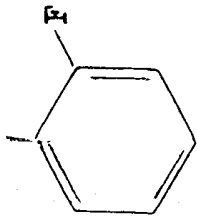
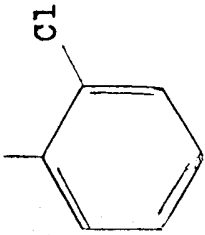
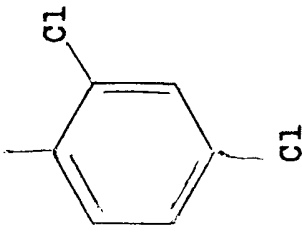
nalezeno C 49,93, H 3,58, N 18,23 %.

Přípravy 3 až 5

Sloučeniny následujícího obecného vzorce

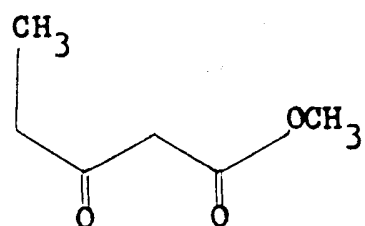


byly připraveny obdobným způsobem jako v přípravě 2(iii) při použití 4-chlor-6-ethyl-5-fluorpyrimidinu a příslušných 1-aryl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanonových derivátů jako výchozích látek.

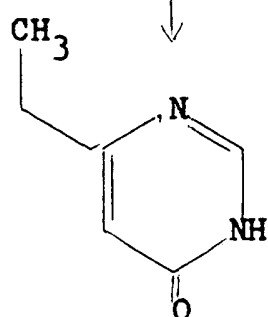
příprava	R	enantiomerní pár	teplota tání °C	analýza
3		B	95	$C_{16}H_{14}ClF_2N_5O$ vypočteno C 52,53, H 3,83, N 19,15 % nalezeno C 52,22, H 3,92, N 19,08 %
		A	110	$C_{16}H_{14}ClF_2N_5O$ vypočteno C 52,53, H 3,83, N 19,15 % nalezeno C 53,17, H 4,00, N 19,27 %
4		B	118-119	$C_{16}H_{14}Cl_2FN_5O$ vypočteno C 50,28, H 3,69, N 18,32 % nalezeno C 50,65, H 3,71, N 18,12 %
		A	119-120	$C_{16}H_{14}Cl_2FN_5O$ vypočteno C 50,28, H 3,69, N 18,32 % nalezeno C 50,54, H 3,71, N 18,16 %
5		B	123-124	$C_{16}H_{13}Cl_3FN_5O$ vypočteno C 46,12, H 3,05, N 16,81 % nalezeno C 46,49, H 3,05, N 16,69 %

Příprava 6

3-(4,5-dichlorpyrimidin-6-yl)-2-(2,4-difluorfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

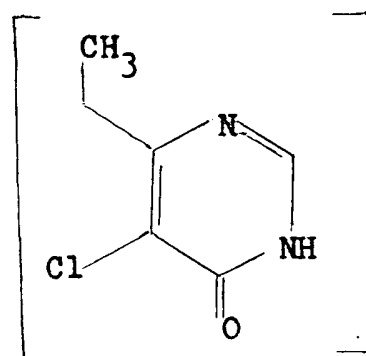


(i) 1) CH_3ONa , CH_3OH
 2) $\text{HC} \begin{matrix} \text{=NH} \\ \text{NH}_2 \cdot \text{CH}_3\text{COOH} \end{matrix}$

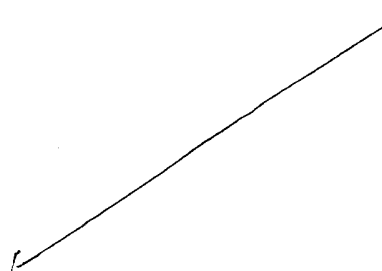
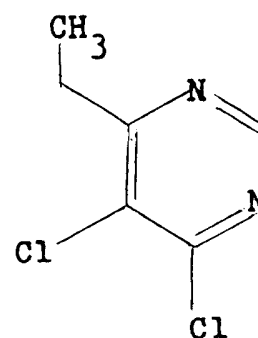


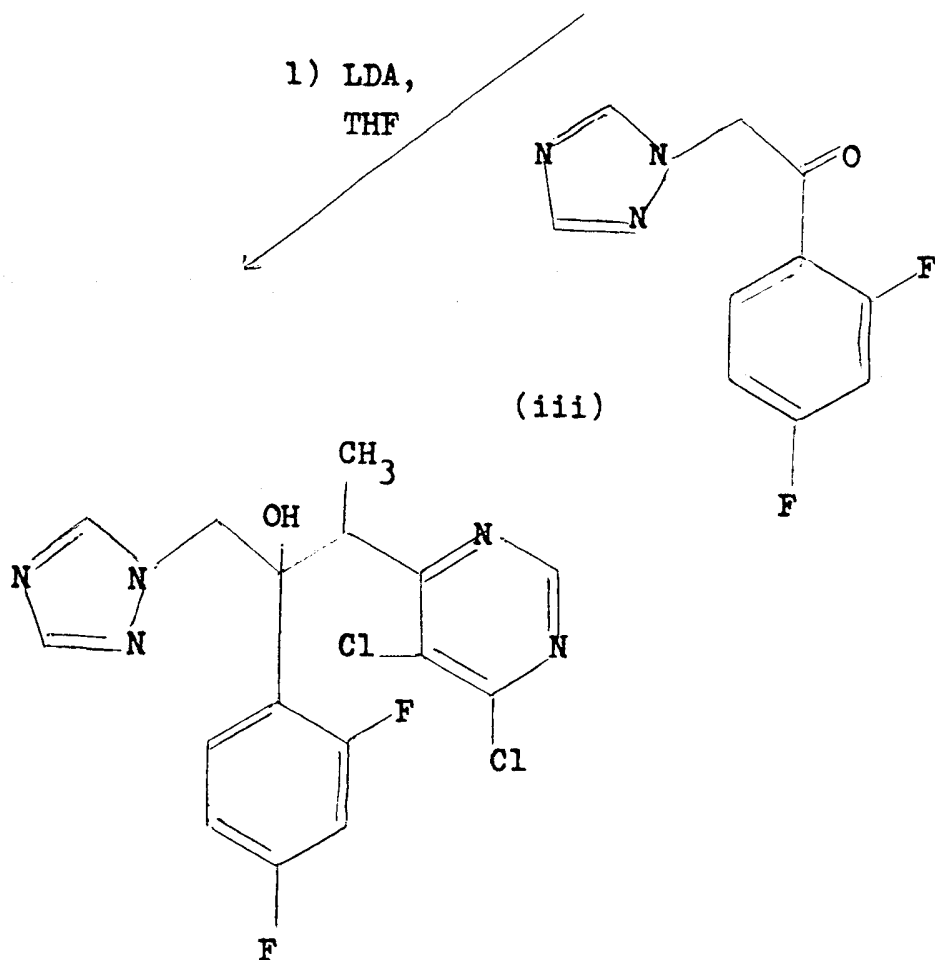
vodný roztok
 H_2O_2 ,
 konc. HCl

(ii)



(ii) POCl_3





(i) 6-ethylpyrimidin-4(3H)-on

K roztoku 4,19 kg, 77,6 molu methoxidu sodíku a 3,0 kg, 28,8 molu formamidinacetátu ve 45 litrech methanolu se při teplotě 5 až 10 °C pomalu přidá roztok 2,5 kg, methylpropionylacetátu v 10 litrech methanolu, přičemž teplota se v průběhu přidávání udržuje pod 20 °C. Výsledná směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a pak se pH upraví na 7 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku na objem přibližně 10 litrů, zředí se 10 litry vody a extrahuje 2 x 30 l 2-butanonu. Organické extrakty se spojí a odpaří za sníženého tlaku na přibližně 2 litry a roztok se zředí 4 litry ethylacetátu. Z roztoku ve výtěžku 70 % vykrystalizuje

2,4 kg výsledného produktu, který se nechá překrystalovat z isopropanolu, čímž se získá produkt s teplotou tání 132 až 134 °C.

Analýza pro $C_6H_8N_2O$

vypočteno C 58,05, H 6,50, N 22,57 %

nalezeno C 58,45, H 6,37, N 22,41 %.

(ii) 4,5-dichlor-6-ethylpyrimidin

K roztoku 18,6 g, 150 mmol 6-ethylpyrimidin-4(3H)-onu ze stupně (i) ve 120 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se při teplotě 30 až 40 °C po kapkách přidá 18 ml 30% roztoku peroxidu vodíku v průběhu 30 minut. Reakce je mírně exothermní, výsledná směs se míchá přes noc při teplotě 40 °C a pak se odpaří za sníženého tlaku a odparek se uvede do suspenze nebo rozpustí v toluenu a toluen se pak odstraní za sníženého tlaku.

Odparek se rozpustí ve 150 ml oxichloridu fosforečného a roztok se zahřívá 3 hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem, pak se oxychlorid fosforečný odpaří za sníženého tlaku. Odparek se vlije do směsi vody a ledové drti a směs se extrahuje 3 x 50 ml methylenchloridu. Organické extrakty se spojí, promyjí se 30 ml vody a vysuší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a výsledný olej se destiluje za sníženého tlaku, čímž se v výtěžku 20 % získá 5,4 g produktu s teplotou varu 104 °C při tlaku 3 kPa, produkt byl charakterizován 1H -NMR spektroskopí.

1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1,3 (t, 3H, J = 10 Hz), 3,04 (q, 2H, J = 10 Hz), 8,75 (s, 1H) ppm.

(iii) 3-(4,5-dichlorpyrimidin-6-yl)-2-(2,4-difluorfenyl)-
-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

K roztoku 13,6 mmol LDA v 50 ml THF, připravenému podle příkladu 1 se při teplotě -70°C po kapkách přidá 2,35 g, 13,3 mmol 4,5-dichlor-6-ethylpyrimidinu ze stupně (ii) a výsledný roztok se při téže teplotě míchá ještě 10 minut. Pak se k reakční směsi přidá roztok 2,97 g, 13,3 mmol 1-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-ethanonu v 50 ml THF tak rychle, aby reakční směs byla udržována na teplotě nižší než -50°C . Pak se směs míchá 1 hodinu při teplotě -70°C a další 1 hodinu při -50°C , pak se reakce zastaví přidáním 11 ml 10% vodného roztoku kyseliny octové, Organická fáze se oddělí, vodná fáze se extrahuje 2 x 20 ml ethylacetátu, organické vrstvy se spojí, vysuší síranem hořečnatým a pak se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, odparek se rozetře s 25 ml diethyletheru a 1,7 g nezreagovaného výchozího ketonu se odfiltruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a odparek se podrobí rychlé chromatografii na sloupci oxidu křemičitého při použití směsi ethylacetátu a diethyletheru, příslušné frakce se spojí a odpaří a odparek se rozetře s diethyletherem, čímž se ve výtěžku 13 % získá 670 mg enantiomerního páru B jako pevná látka s teplotou tání 124°C .

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$

vypočteno C 48,00, H 3,25, N 17,50 %

nalezeno C 47,78, H 3,33, N 17,13 %.

Po další eluci, spojení a odpaření příslušných frakcí a rozetření odparku s diethyletherem se získá ve výtěžku 10 % celkem 527 mg enantiomerního páru A jako pevná látka s teplotou tání 137°C .

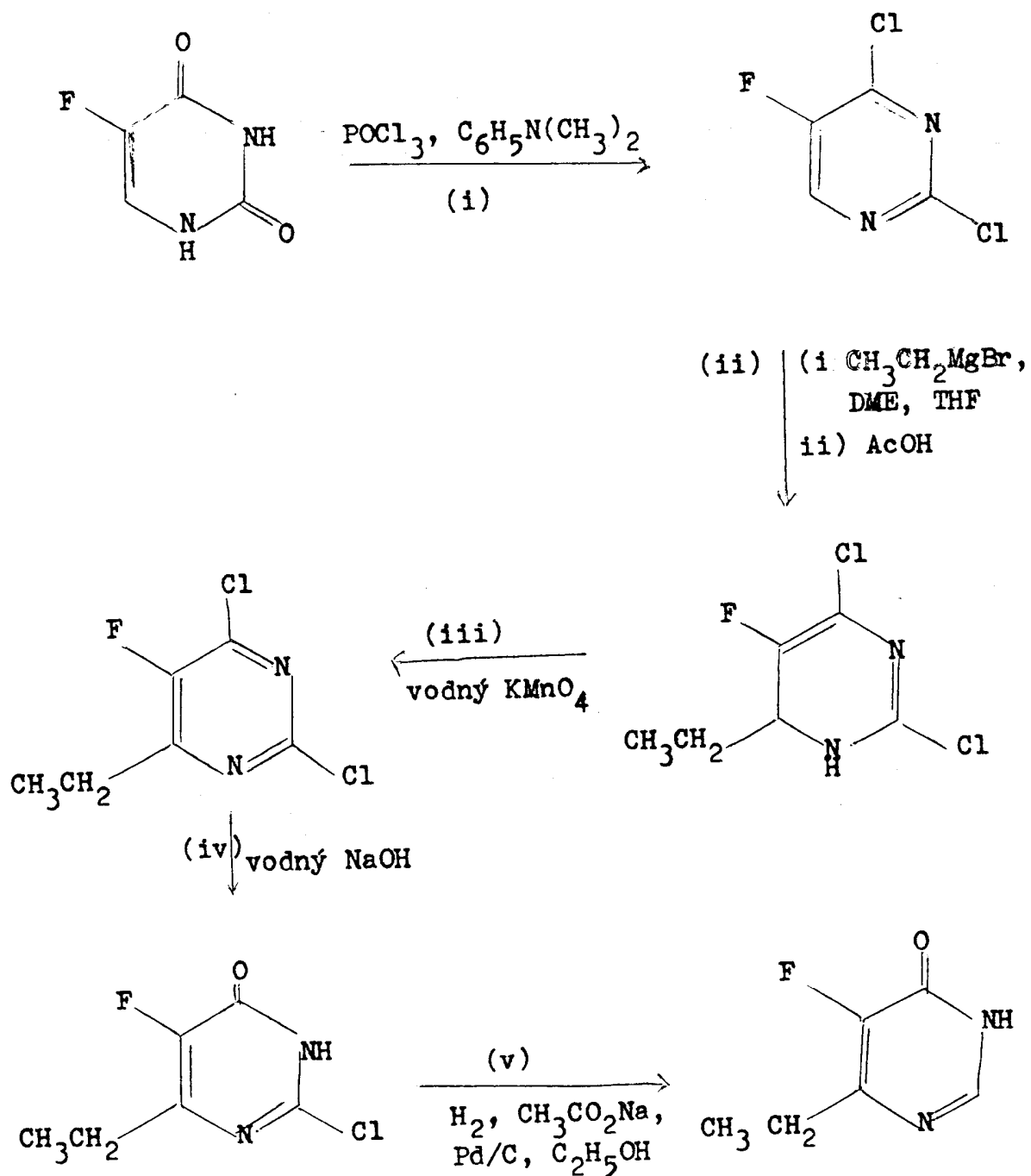
Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$

vypočteno C 48,00, H 3,25, N 17,50 %

nalezeno C 48,02, H 3,30, N 17,39 %.

Příprava 7

6-ethyl-5-fluorpyrimidin-4(3H)-on



(i) 2,4-dichlor-5-fluorpyrimidin

K 141,4 g oxychloridu fosforečného se při teplotě 25 °C přidá 20 g práškovaného 5-fluoruracilu. Výsledná suspenze se zahřívá na 90 °C a v průběhu 1 hodiny se přidá 37,3 g N,N-dimethylanilinu. Reakce se zahřívá 5 hodin na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se 70 g oxychloridu fosforečného oddestiluje. Směs se zchladí na 25 °C, vlije do 200 ml 3N roztoku kyseliny chlorovodíkové s teplotou 0 °C po částech v průběhu 1 hodiny. Pak se výsledný produkt extrahuje ze směsi 2 x 70 ml dichlormethanu. Extrakty se spojí, promyjí se 50 ml vody a odpaří ve vakuu na 24 g oleje, který se analyzuje pomocí ¹H-NMR spektra a pomocí hmotové spektrometrie.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,5 (s, 1H) ppm.

Hmotová spektrometrie: m/e = 166.

(ii) 2,4-dichlor-1,6-dihydro-6-ethyl-5-fluorpyrimidin

Ke 4,27 g hořčičkových hoblin v 56 ml THF se přidá roztok 19 g bromethanu v 19 ml THF v průběhu 5 hodin. Ke vzniklé suspenzi se při 0 °C přidá roztok 24 g produktu ze stupně (i) v 70 ml 1,2-dimethoxyethanol v průběhu 1 hodiny. Pak se reakce zastaví při teplotě 10 °C přidáním 10 g ledové kyseliny octové, čímž se získá roztok výsledného produktu, který se přímo užije v následujícím stupni.

(iii) 2,4-dichlor-6-ethyl-5-fluorpyrimidin

K roztoku, získanému v předchozím stupni se přidá roztok 23 g manganistavu draselného ve 260 ml vody v průběhu 2 hodin, přičemž teplota reakční směsi se udržuje pod 20 °C. Pak se postupně přidá 30 ml 5N kyseliny chlorovodíkové a roztok 14 g metabisulfitu sodného ve 42 ml vody. Po odbarvení směsi se produkt extrahuje 250 ml ethylacetátu.

Organická vrstva se pak odpaří na olej, který se dělí mezi 50 ml dichlormethanu a 105 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a organická vrstva se promyje 100 ml 5% roztoku chloridu sodného. Pak se organická vrstva odpaří, čímž se získá roztok produktu, který se přímo užije v následujícím stupni.

(iv) 2-chlor-6-ethyl-5-fluorpyrimidin-4(3H)-on

K roztoku z předchozího stupně se přidá 6 ml vody. Směs se míchá při 80 °C a současně se pomalu v průběhu 2 hodin přidá 45 ml 4N roztoku hydroxidu sodného. Po skončeném přidávání se reakční směs zchladí a promyje se 15 ml dichlormethanu. Pak se přidá vodná vrstva k 60 ml dichlormethanu a pH se upraví na hodnotu 1 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Organická vrstva se oddělí a pH se upraví na 3 přidáním koncentrovaného vodného amoniaku. Vysrážený chlorid amonný se odfiltruje, filtrát se odpaří na objem 15 ml a zředí 150 ml ethylacetátu. Pak se roztok odpaří na objem 30 ml a vzniklé krystalky výsledné látky se odfiltrují a usuší, získá se 8 g produktu, který se analyzuje pomocí $^1\text{H-NMR}$ a pomocí hmotové spektrometrie.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7,3 (výměnný), 2,4 (m, 2H), 1,1 (t, 3H) ppm.

Hmotová spektrometrie: $m/e = 176$.

(v) 6-ethyl-5-fluorpyrimidin-4(3H)-on

K 6 g produktu z části (iv) v 60 ml ethanolu se přidá 5,5 g octanu sodného a 0,6 g 5% paladia na aktivním uhlí. Směs se hydrogenuje 8 hodin při tlaku 0,3 MPa. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se odpaří na objem 10 ml a pak se smísí se 2 ml vody a 80 ml dichlormethanu. Pak se přidá ještě 32 ml toluenu a roztok se odpaří na

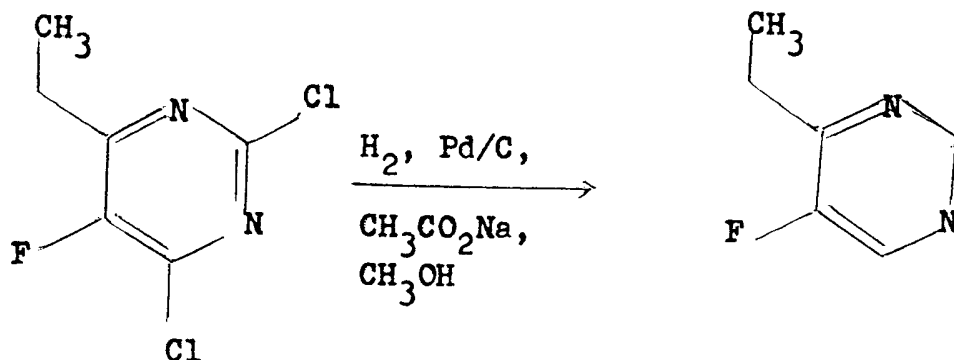
objem 5 až 6 ml a pak se přidá ještě 8 ml toluenu. Vzniklé krystalky produktu se odfiltrují, získá se 3,9 g krystalického produktu, který se analyzuje $^1\text{H-NMR}$ a také pomocí hmotové spektrometrie.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,0 (s, 1H), 2,5 (m, 2H), 1,15 (t, 3H).

Hmotová spektrometrie: $m/e = 142$.

Příprava 8

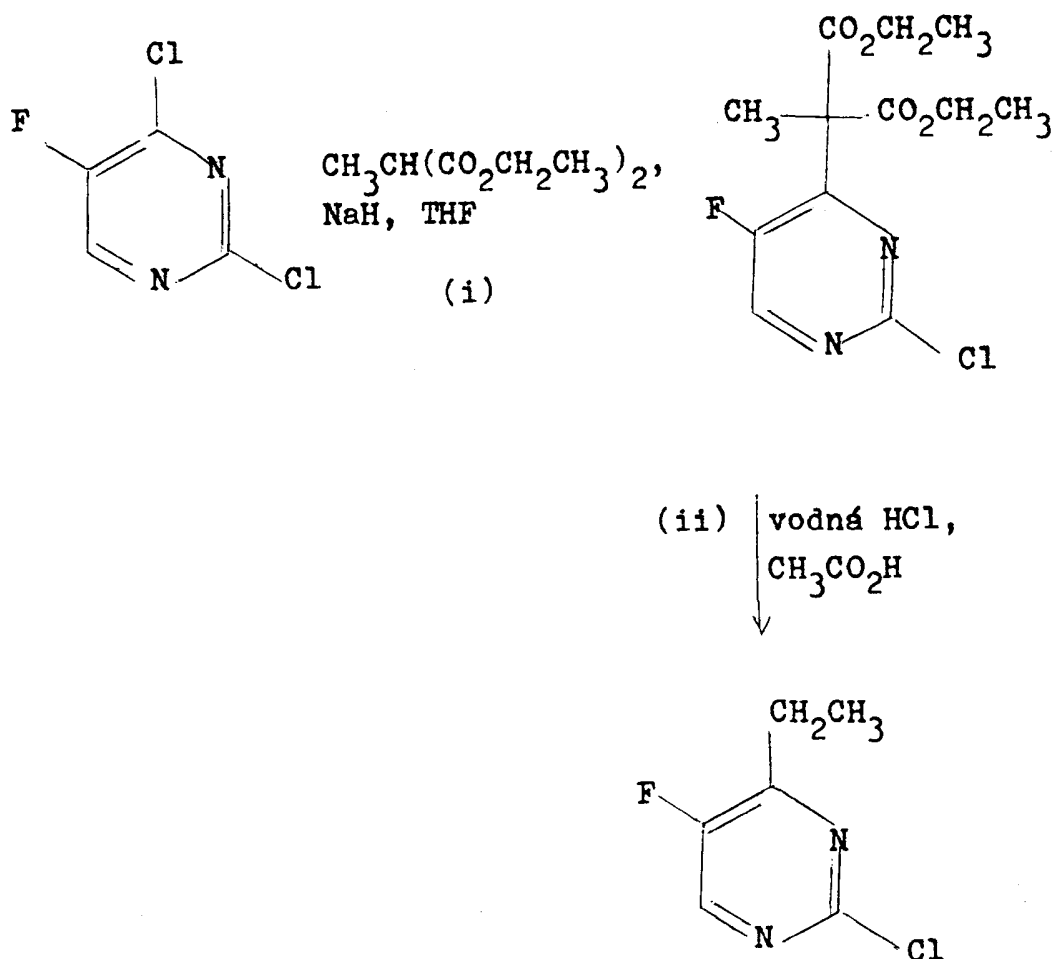
4-ethyl-5-fluorpyrimidin



Směs 10 g 2,4-dichlor-6-ethyl-5-fluorpyrimidinu z přípravy 7(iii), 8,83 g octanu sodného, 2 g 5% paladia na aktivním uhlí s koncentrací 50 % za vlhka a 30 ml methanolu se hydrogenuje při teplotě 50°C a tlaku 0,3 MPa celkem 5 hodin. Výsledná suspenze se opatrně zfiltruje přes vrstvu celulosy s pomocným prostředkem, vrstva se promyje 5 ml methanolu a výsledný oranžový filtrát se destiluje při teplotě 64°C za atmosférického tlaku za vzniku bezbarvého destilátu, který se dělí mezi 300 ml vody a 40 ml etheru a obě fáze se oddělí. Organická fáze se promyje 4 x 50 ml vody, vysuší síranem hořečnatým a pak se rozpouštědlo odpaří při teplotě místnosti za sníženého tlaku, čímž se získá 2,2 g výsledného produktu ve formě bleděžluté kapaliny.

Příprava 9

2-chlor-4-ethyl-5-fluorpyrimidin



(i) Diethylester 2-methyl-2-(2-chlor-5-fluorpyrimidin-4-yl)-1,3-propandikyseliny

2,8 g 60% disperze hdroidu sodíku v oleji a 6 g diethylmethylnalonátu se uvede do reakce ve 200 ml THF při teplotě -10°C . Po 30 minutách se přidá roztok 5 g 2,4-dichlor-5-fluorpyrimidinu z přípravy 7 ve 25 ml THF v průběhu 30 minut při teplotě -10°C . Reakční směs se dělí mezi 200 ml dichlormethanu a 200 ml vody, směs se okyselí vodným roztokem kyseliny octové a vrstvy se oddělí. Organická vrstva se odpaří za sníženého tlaku na olej, který se chro-

matografuje na silikagelu při použití dichlormethanu jako elučního činidla. Tímto způsobem se po spojení a odpaření příslušných frakcí získá 9 g výsledného produktu, který se analyzuje $^1\text{H-NMR}$ a hmotovou spektrometrií.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,5 (d, 1H), 4,6 (m, 4H), 1,9 (s, 3H), 1,3 (t, 3H) ppm.

Hmotové spektrum: $m/e = 304$.

(ii) 2-chlor-4-ethyl-5-fluorpyrimidin

3,2 g produktu ze stupně (i) se rozpustí ve 25 ml kyseliny octové a roztok se zředí 10 ml 5N kyseliny chlorovodíkové. Směs se zahřívá 16 hodin na 100°C , pak se směs zchladí a dělí mezi 30 ml vody a 45 ml dichlormethanu. Dichlormethanová vrstva se oddělí, vysuší a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá olejovitá kapalina, která se podrobí chromatografii na silikagelu při použití dichlormethanu jako elučního činidla. Produkt se analyzuje $^1\text{H-NMR}$ a hmotovou spektrometrií. Výtěžek je 350 mg.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,4 (s, 1H), 2,9 (m, 2H), 1,3 (t, 3H) ppm.

Hmotové spektrum: $m/e = 160$.

Stanovení účinnosti sloučenin podle vynálezu in vivo proti *Aspergillus fumigatus* u myší

Při použití obecného postupu, který již byl vysvětlen v popisné části přihlášky na str. 17 se skupina pokusných myší naočkuje kmenem *Aspergillus fumigatus*. Všechny myši se pak ošetří podáváním zkoumaných látek při zachování standardní dávky 20 mg/kg, sloučeniny se podávají celkem pět dnů. Výsledky uvedených pokusů na myších byly vyhodnocovány 10. dne.

Účinnost jednotlivých látek se stanoví podle přežití myší ve skupině ošetřených myší po uhynutí myší z kontrolní skupiny, posuzuje se rovněž počet myší, které se podařilo z infekce vyláčit.

Výsledky, které byly získány ve srovnávacím pokusu při použití dvou sloučenin podle vynálezu, a to z příkladu 2 a z příkladu 7 a při použití dvou sloučenin, které byly popsány v evropské patentové přihlášce č. 89307920.2, (EP-A-0357241) jsou shrnuty v následující tabulce:

Vysvětlivky k tabulce:

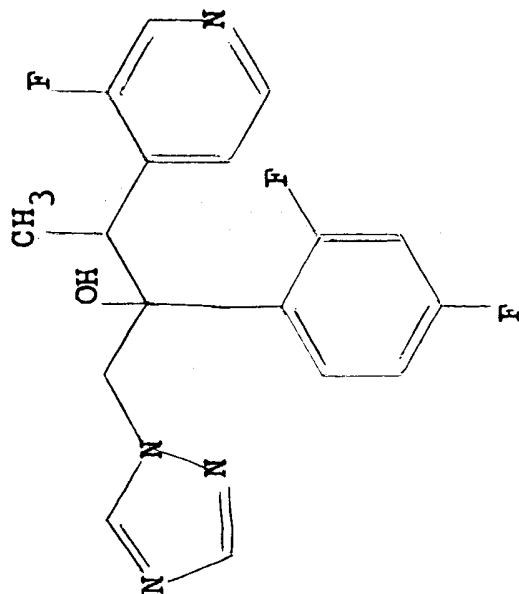
- 1) Za vyléčené byly považovány myši, které byly 10. dne zcela prosté infekce.
- 2) Přestože v uvedených případech myši nebyly "vyléčeny" ve svrchu uvedeném smyslu, došlo k podstatnému snížení progresu infekce.

zkoumaná látka vzorec

přežití
(vyjádřeno v počtu
ze skupiny pěti
myší)

vyléčení¹⁾
(vyjádřeno v počtu
ze skupiny pěti
myší)

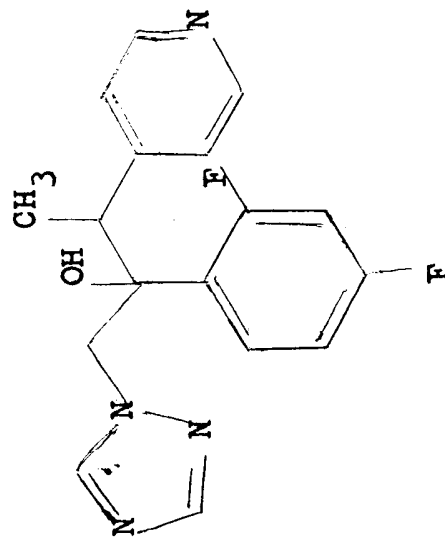
příklad 2,
enantiomerní
pár B



5/5

5/5

příklad 2,
diastereomerní
pár B z EP č.
89307920.2



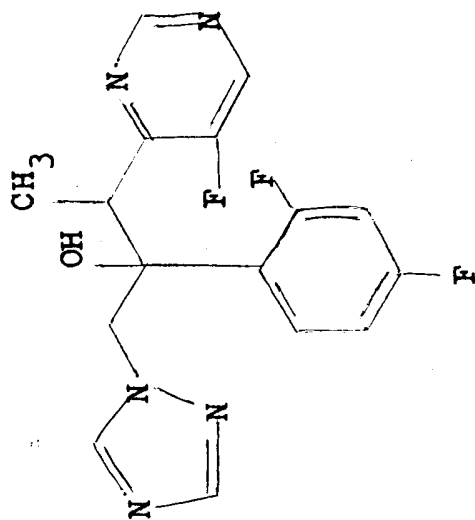
4/5

0/5(2)

přežití
(vyjádřeno v počtu ze skupiny
pěti myší)
vyléčení¹⁾

vzorec

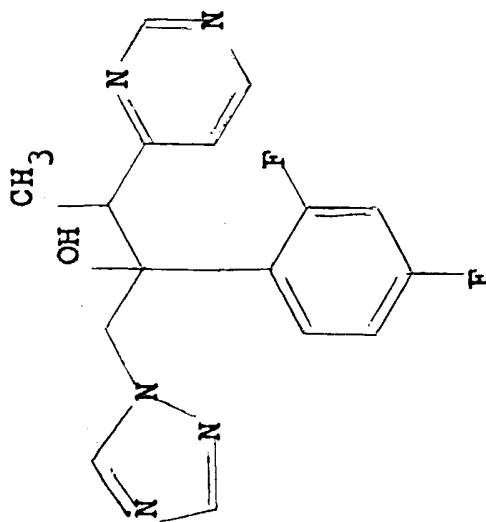
zkoumaná látka



příklad 7,
enantiomerní
pár B

5/5

4/5



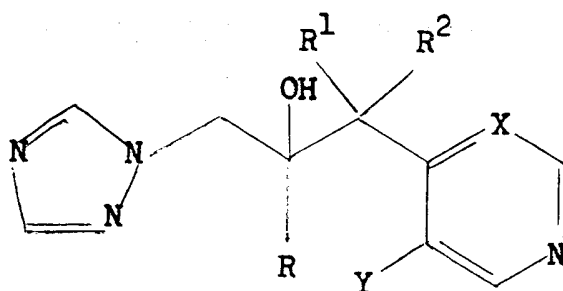
příklad 3,
diastereomerní
pár B z EP č.
89307920.2

3/5

0/5 (2)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Antifungální látky ze skupiny triazolových derivátů obecného vzorce I



(I)

kde

R znamená fenyl, substituovaný jedním až třemi substituenty ze skupiny atom halogenu, $-CF_3$ a $-OCF_3$,

R^1 je alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

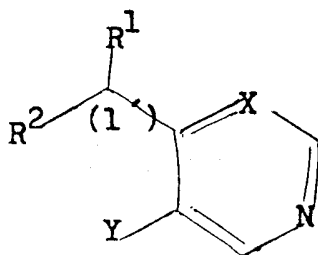
R^2 je atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,

X znamená skupinu CH nebo atom dusíku a

Y znamená atom fluoru nebo chloru,

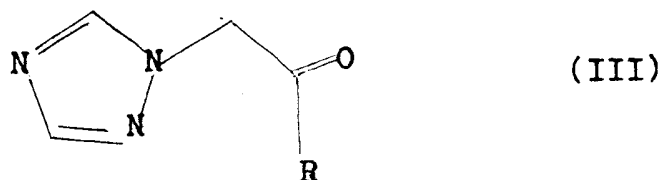
jakž i soli těchto sloučenin, přijatelné z farmaceutického hlediska.

2. Způsob výroby antifungální látky ze skupiny triazolových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1, vyznačující se tím, že se uvede do reakce 1'-deprotonovaná forma sloučeniny obecného vzorce II



(II)

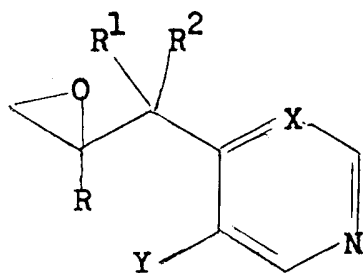
kde R^1 , R^2 , X a Y mají význam, uvedený ve vzorci I,
se sloučeninou obecného vzorce III



kde R má význam, uvedený v obecném vzorci I,
načež se popřípadě převede získaný produkt obecného vzor-
ce I na svou sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska.

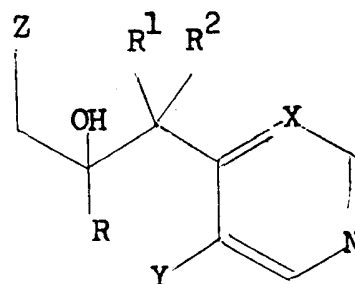
3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í
s e t í m , že se jako deprotonovaná forma sloučeniny
obecného vzorce II užije její lithná, sodná nebo draselná
sůl.

4. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce I
podle nároku 1 nebo její soli, přijatelné z farmaceutic-
kého hlediska, v y z n a č u j í c í s e t í m , že
se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce IV nebo VI



(IV)

nebo



(VI)

kde R , R^1 , R^2 , X a Y mají význam, uvedený ve vzorci I a

Z je snadno odštěpitelná skupina,

buď s bazickou solí 1H-1,2,4-triazolu nebo s 1H-1,2,4-triazolem za přítomnosti báze, načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I převede na svou sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska.

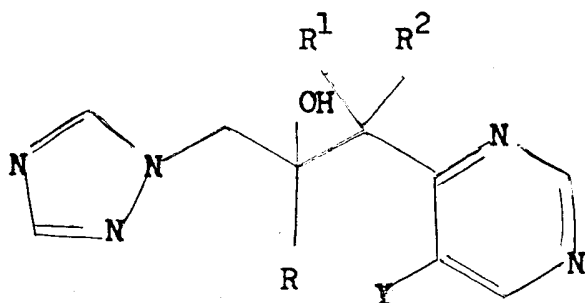
5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se užije sloučenina obecného vzorce VI, v němž Z znamená atom chloru nebo bromu nebo alkansulfonyloxyskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku.

6. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se užije sloučenina obecného vzorce IV.

7. Způsob podle nároků 4 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako bazická sůl 1H-1,2,4-triazolu užije sodná sůl, draselná sůl nebo tetra-n-butylamoniová sůl.

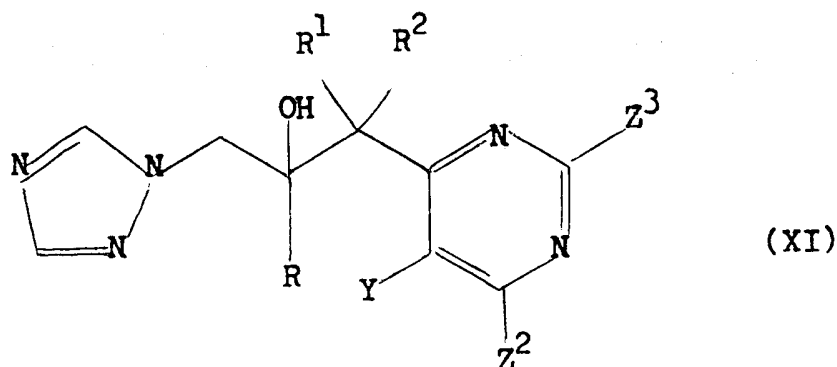
8. Způsob podle nároků 4 až 6, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako báze užije uhličitan sodný nebo draselný.

9. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce IA



(IA)

v němž R , R^1 , R^2 a Y mají význam, uvedený ve vzorci I, jakož i soli těchto sloučenin, přijatelných z farmaceutického hlediska, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se redukuje sloučenina obecného vzorce XI



kde R , R^1 , R^2 a Y mají význam, uvedený ve vzorci I a Z^2 a Z^3 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo skupinu, kterou je možno selektivně odstranit redukcí za předpokladu, že oba tyto symboly neznamenaají současně atom vodíku,

načež se popřípadě takto získaná sloučenina obecného vzorce IA převede na svou sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska.

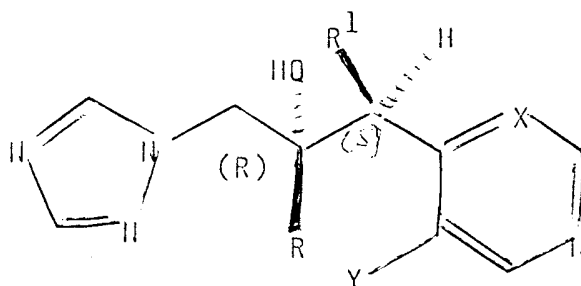
10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se užije sloučenina obecného vzorce XI, v němž Z^2 znamená skupinu, kterou je možno selektivně odstranit redukcí a Z^3 je atom vodíku.

11. Způsob podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako skupina, kterou je možno selektivně odstranit redukcí, užije atom halogenu.

12. Způsob podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jako atom halogenu užije atom chloru.

018976	09. IV. 91	PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	ÚŘAD PRŮMYSLOVÝ VĚSTNÍK
--------	------------	--------------------------	-------------------------------

13. Způsob podle nároků 9 až 12, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se redukce provádí hydrogenolýzou při použití paladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru.
14. Způsob podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se postup provádí za přítomnosti octanu sodného.
15. Způsob podle nároků 2 až 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že vede k získání sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená fenyl, substituovaný jedním nebo dvěma atomy halogenu.
16. Způsob podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m , že vede k získání sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená fenyl, substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které se volí nezávisle ze skupiny atom fluoru a atom chloru.
17. Způsob podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m , že vede k získání sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená 2-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2-chlorfenyl, nebo 2,4-dichlorfenyl, R^1 znamená methyl a R^2 je atom vodíku.
18. Způsob podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že vede k získání sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená 2-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2-chlorfenyl nebo 2,4-dichlorfenyl, R^1 znamená methyl, R^2 je atom vodíku a Y znamená atom fluoru.
19. Způsob podle nároků 2 až 18, v y z n a č u j í c í s e t í m , že vede k získání sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^2 znamená atom vodíku a sloučenina má konfiguraci 2R,3S-, tj. k získání sloučeniny obecného vzorce



kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený ve vzorci I.

20. Způsob podle nároku 19, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že vede k získání některé ze sloučenin
2R,3S-2-(2,4-difluorfenyl)-3-(3-fluorpyridin-4-yl)-1-(1H-
-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,

2R,3S-2-(2-chlorfenyl)-3-(3-fluorpyridin-4-yl)-1-(1H-
-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,

2R,3S-2-(2-fluorfenyl)-3-(3-fluorpyridin-4-yl)-1-(1H-
-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,

2R,3S-2-(2,4-difluorfenyl)-3-(5-fluorpyrimidin-4-yl)-1-
-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol nebo

2R,3S-2-(2,4-dichlorfenyl)-3-(5-fluorpyrimidin-4-yl)-1-
-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,

nebo k získání některé ze solí těchto sloučenin, přijatelných
z farmaceutického hlediska.

21. Způsob výroby farmaceutického prostředku s anti-
fungálním účinkem, v y z n a ě u j í c í s e t í m , že
se vytvoří komplex sloučeniny obecného vzorce I ve významu,
uvedeném v nároku 1 nebo která ze solí těchto sloučenin,
přijatelná z farmaceutického hlediska s hydroxyalkylovým
derivátem některého z cyklodextrinů a vzniklý komplex se mí-
sí ředidlem nebo nosičem, rovněž přijatelným z farmaceutického
hlediska.

22. Způsob podle nároku 21, v y z n a ě u j í c í s e
t í m , že se jako hydroxyalkylový derivát užije hydroxypropy-

lový derivát a jako cyklodextrin se užiije alfa-nebo beta-cyklodextrin.

23. Antifungální látky podle nároku 1, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že R znamená fenyl, substituovaný jedním nebo dvěma atomy halogenu a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

24. Antifungální látky podle nároku 23, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že R znamená fenyl, substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle volenými z atomu fluoru a chloru a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

25. Antifungální látky podle nároku 24, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že R znamená 2-fluorfenyl, 4-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2-chlorfenyl nebo 2,4-dichlorfenyl, a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

26. Antifungální látky podle nároku 25, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že R znamená 2-fluorfenyl, 2,4-difluorfenyl, 2-chlorfenyl nebo 2,4-dichlorfenyl a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

27. Antifungální látky podle nároku 1 a 23 až 26, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že R^1 je methyl a ostatní : symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

28. Antifungální látky podle nároků 1 a 23 až 27, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^2 znamená atom vodíku nebo methyl a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

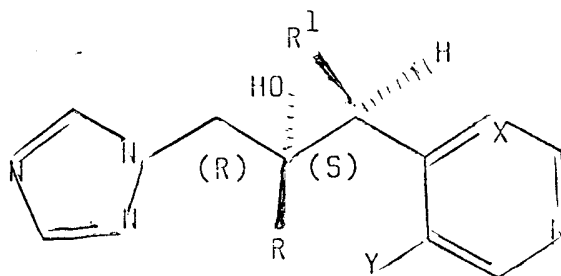
29. Antifungální látky podle nároku 28, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že R^2 je atom vodíku a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

30. Antifungální látky podle nároků 1 a 23 až 29, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že Y znamená atom dusíku a

ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

31. Antifungální látky podle nároků 1 a 23 až 30, v y z n a č u j í c í s e t í m , že Y znamená atom fluoru a ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

32. Antifungální látky podle nároků 1 a 24 až 32, v y z n a č u j í c í s e t í m , že R^2 znamená atom vodíku a sloučenina má konfiguraci 2R,3S- vzorce



kde ostatní symboly mají význam, uvedený v nároku 1.

33. 2R,3S-2-(2,4-difluorfenyl)-3-(3-fluorpyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-butan-2-ol,
2R,3S-2-(2-chlorfenyl)-3-(3-fluorpyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,
2R,3S-2-(2-fluorfenyl)-3-(3-fluorpyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,
2R,3S-2-(2,4-difluorfenyl)-3-(5-fluorpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol nebo
2R,3S-2-(2,4-dichlorfenyl)-3-(5-fluorpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol,
a soli těchto látek, přijatelné z farmaceutického hlediska.

34. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I,

Čj.	018976
09. IV. 91	09. IV. 91
ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	PRIL.

nebo její sůl, přijatelnou z farmaceutického hlediska podle nároků 1 a 23 až 34 spolu s ředidlem nebo nosičem, přijatelným z farmaceutického hlediska.

35. Farmaceutický prostředek podle nároku 35, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I ve formě komplexu s hydroxyalkylovým derivátem cyklodextrinu.

36. Farmaceutický prostředek podle nároku 36, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že jako hydroxyalkylový derivát obsahuje hydroxypropylový derivát alfa- nebo beta-cyklodextriny.

37. Sloučenina obecného vzorce I nebo její sůl, přijatelná z farmaceutického hlediska nebo farmaceutický prostředek s jejím obsahem podle nároku 1, 23 až 33, 34 až 36, určená pro použití jako léčivo.

38. Použití sloučeniny obecného vzorce I, její soli nebo farmaceutického prostředku s jejím obsahem podle nároků 1, 24 až 34 a 35 až 37 pro výrobu prostředku s antifungálním účinkem.

Zastupuje: