

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

## 594-97

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **30. 05. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.06.95,**  
**02.06.95, 02.06.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/458543, 95/459145,**  
**95/459225**

(33) Země priority: **US, US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13. 08. 97**  
**(Věstník č. 8/97)**

(86) PCT číslo: **PCT/US96/07547**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/38443**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 405/14**  
**A 61 K 31/41**

(71) Přihlašovatel:

SCHERING CORPORATION, Kenilworth, NJ,  
US;

(72) Původce:

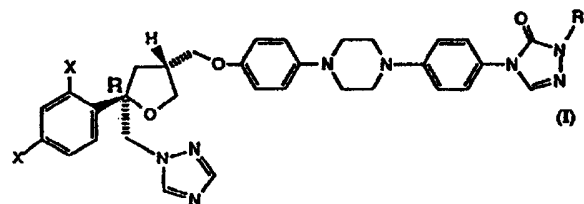
Saksena Anil K., Upper Montclair, NJ, US;  
Gittijavallabhan Viyyoor M., Parsippany, NJ,  
US;

Lovey Raymond G., West Caldwell, NJ, US;  
Pike Russell E., Stanhope, NJ, US;  
Wang Haiyan, Dayton, NJ, US;

Liu Yi Tsung, Morris Township, NJ, US;  
Ganguly Ashit K., Upper Montclair, NJ, US;  
Bennett Frank, Piscataway, NJ, US;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1273,  
Praha 4, 14000;



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Tetrahydrofuranový derivát a farmaceutický prostředek jej obsahující**

(57) Anotace:

Tetrahydrofuranový derivát obecného vzorce I. ve kterém X znamenají nezávisle F nebo Cl nebo jedno X znamená nezávisle F a druhé X znamená nezávisle Cl, R<sub>1</sub> znamená přímý nebo rozvětvený (C<sub>4</sub> až C<sub>5</sub>) alkyl, substituovaný jednou nebo dvěma esterovými skupinami aminokyseliny, přeměnitelnými in vivo na hydroxylovou skupinu nebo jeho farmaceuticky použitelná sůl a farmaceutický prostředek jej obsahující pro ošetření a/nebo prevenci fungicidních infekcí.

CZ 594-97 A3

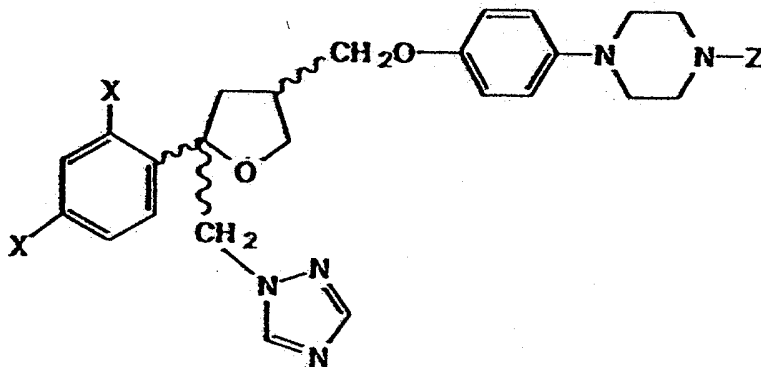
Tetrahydrofuranový derivát a farmaceutický prostředek jej obsahující

### Oblast techniky

Tento vynález se týká fungicidních tetrahydrofuranů, jako jsou (2R-cis)-4-[4-[4-[4-[(5-(2,4-dihalofenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)tetrahydrofuran-3-yl]methoxy]fenyl]-2,4-dihydro-2-[estery a ethery mono- nebo dihydroxysubstituovaných (C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>)alkyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on substituované fungicidy, jejich soli, farmaceutických prostředků, jež je obsahují, pro ošetření a/nebo prevenci fungicidních infekcí u hostitelů, včetně teplokrevných živočichů, zejména lidí,

### Dosavadní stav techniky

Mezinárodní přihláška číslo WO 89/04829, publikovaná 1. června 1990 a US patent č. 5 039 676 (A.K. Saksena a kol.) popisuje objev (+)cis a (+)trans fungicidních sloučenin, reprezentovaných obecným vzorcem



kde X znamená F, Cl, Z znamená nižší alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)alkanoyl nebo fenyl substituovaný 2-nižší alkyl-3-oxo-1,2,4-triazol-4-yl skupinou, například (+)-cis a (+)-(trans)-1-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]tetrahydro-4-furanyl]methoxy]fenyl]-4-(1-methylethyl)piperazin. Nicméně WO 89/04829 neobjevuje sloučeniny podle tohoto vynálezu.

Pril.  
VLASTNICTV  
PRŮMYŠLOVÉHO  
ÚŘADU  
28. V. 97  
00510  
040749  
č.j.

Evropská patentová publikace č. 0 539 938, publikovaná 5. května 1993 objevuje například [(5R)-cis-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-dihalofenyl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)tetrahydrofuran-3-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on fungicidy, ale neobjevuje sloučeniny podle tohoto vynálezu.

Jansen US patent č 4 791 111 objevuje například (±) cis-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on, který je užitečný jako antimikrobiální činidlo a který má větší rozpustnost, ale neobjevuje sloučeniny podle tohoto vynálezu.

Mezinárodní přihláška číslo WO 95/17407, publikovaná 29.6.1995 objevuje tetrahydrofuranové fungicidy, (2R-cis)-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-dihalofenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)tetrahydrofuran-3-yl]methoxy]fenyl]-2,4-dihydro-2-[mono- nebo dihydroxysubstituované (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)alkyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on substituované fungicidy, jejich farmaceuticky použitelné estery, ethery a soli, farmaceutické prostředky jež je obsahují a způsob ošetřování a/nebo prevence fungicidních infekcí u hostitelů, včetně teplokrevných živočichů zejména lidí, pomocí těchto fungicidních tetrahydrofuranů.

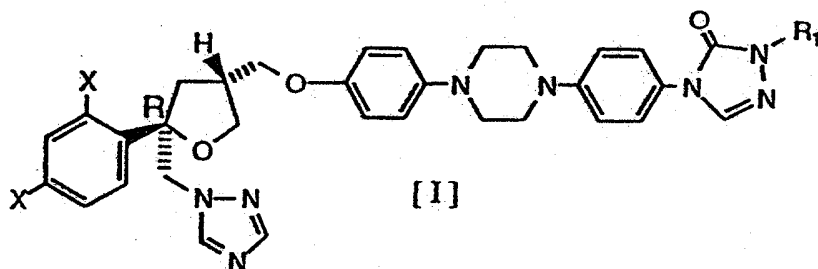
Mezinárodní přihláška číslo WO 95/19983, publikovaná 27.7.1995 objevuje azolmethylsubstituované dioxolany a tetrahydrofurany, které jsou rozpustné a které vykazují fungicidní účinnost.

Je však zapotřebí širší spektrum fungicidních činidel, které mají zvýšenou rozpustnot a které vykazují příznivou účinnost pro ošetřování systémových fungicidních infekcí, zejména infekcí Aspergillus, Candida, Cyrtococcus a

oportunistických infekcí.

Podstata vynálezu

Tento vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce I

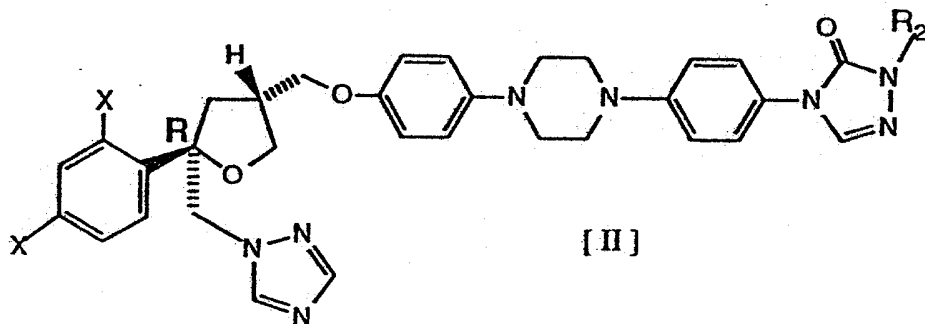


ve kterém obě X znamenají nezávisle F nebo Cl nebo jedno X znamená nezávisle F a druhé X znamená nezávisle Cl,

R<sub>1</sub> znamená (C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>)alkylskupinu substituovanou jednou nebo dvěma skupinami přeměnitelnými in vivo na hydroxylové části nebo jejich farmaceuticky použitelné soli.

Výhodně skupina R<sub>1</sub> vzorce I přeměnitelná in vivo na hydroxylovou část, tj. OH skupinu je polyetherester, fosforečnanový ester nebo ester aminokyseliny.

Podle výhodného aspektu poskytuje tento vynález sloučeniny obecného vzorce II



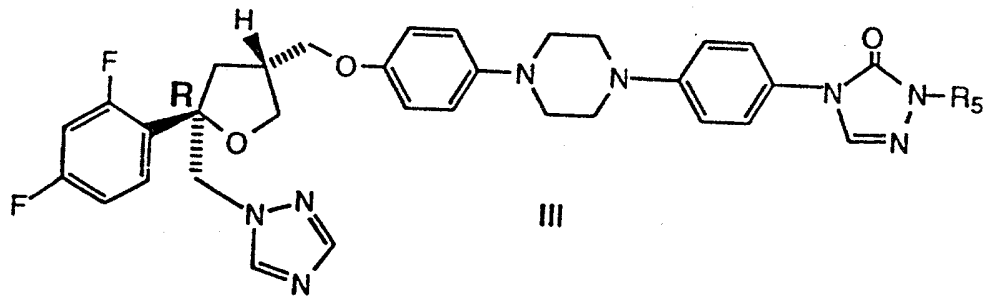
ve kterém obě X znamenají nezávisle F nebo Cl nebo jedno X znamená nezávisle F a druhé X znamená nezávisle Cl,

kde R<sub>2</sub> znamená (C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>)alkylskupinu substituovanou esterovými skupinami aminokyselin přeměnitelných in vivo na

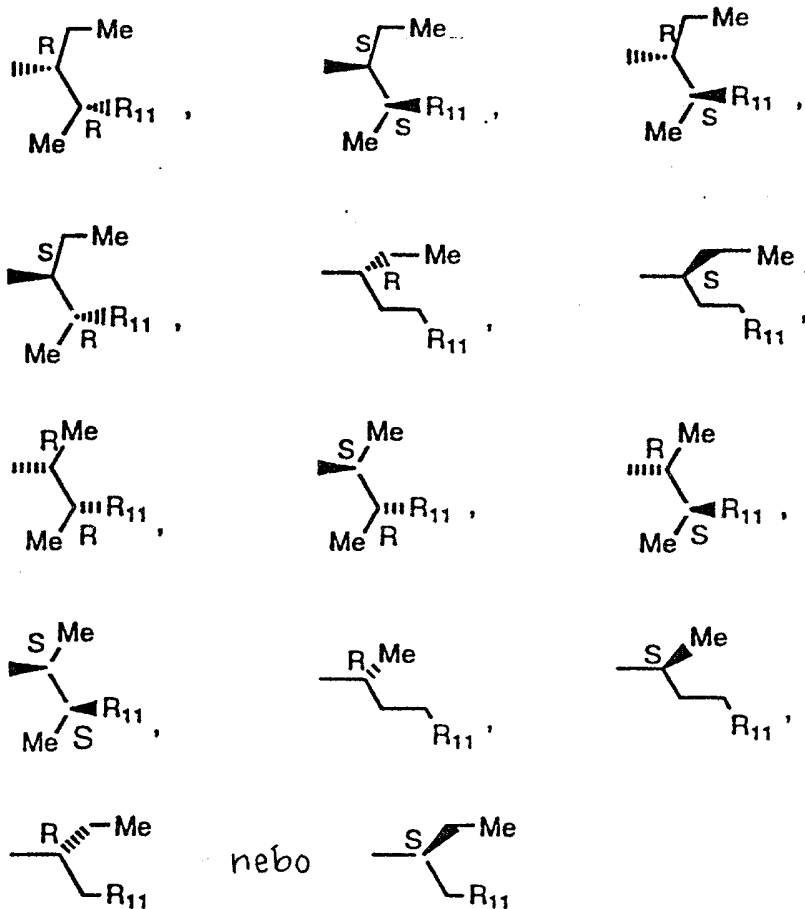
hydroxylovou část nebo jejich farmaceuticky použitelné soli.

Výhodně  $R_2$  ve vzorci II znamená přímou nebo rozvětvenou  $C_5$  alkylskupinu substituovanou esterovou skupinou aminokyseliny, přeměnitelnou *in vivo* na hydroxylovou část.

Podle dalšího výhodného aspektu poskytuje tento vynález sloučeninu vzorce III

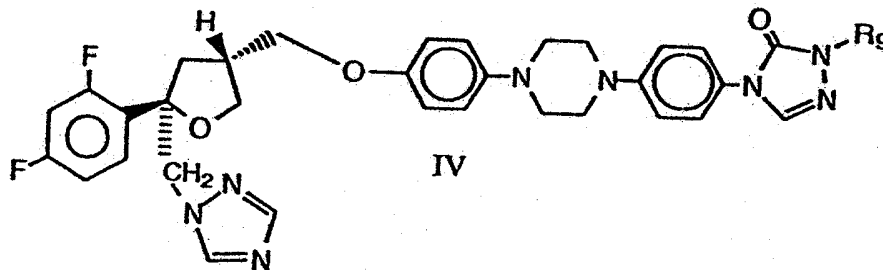


ve kterém  $R_5$  znamená



kde  $R^{11}$  znamená její ester aminokyseliny nebo její farmaceuticky použitelnou sůl.

Podle dalšího aspektu poskytuje tento vynález sloučeninu vzorce IV



ve kterém  $R_9$  znamená  $-C^*H(C_2H_5)C^*H(R_6)CH_3$  nebo  $-C^*H(CH_3)C^*H(R_6)CH_3$

kde  $R_6$  znamená esterovou skupinu aminokyseliny přeměnitelnou *in vivo* na OH a uhlík označený hvězdičkou (\*) má R nebo S absolutní konfiguraci nebo jejich farmaceuticky použitelnou sůl.

Výhodná skupina  $R_6$  vzorce IV, přeměnitelná *in vivo* na OH skupinu je esterová skupina aminokyseliny.

Termín "( $C_4$ - $C_5$ )alkylskupina substituovaná jednou nebo dvěma hydroxylovými částmi" je zde použit ve významu označující alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, mající čtyři nebo 5 atomů uhlíku, přičemž v sobě zahrnují, aniž by byl tím výběr omezován, n- a iso-, n-, sek.-, iso a terc.butyl a n-, sek.-, iso-, terc. a neopentyl substituované jednou nebo dvěma hydroxylovými částmi a zahrnuje R a S stereoizomery takových ( $C_4$ - $C_5$ )alkylskupin.

Termín "hydroxysubstituovaná  $C_4$  nebo  $C_5$  alkylnskupina" znamená  $-C^*H(C_2H_5)C^*H(OH)CH_3$ ,  $-C^*H(C_2H_5)CH_2CH_2OH$ ,

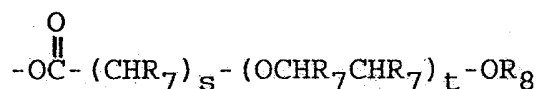
$-(\text{CH})_2-\text{C}^*\text{H}(\text{OH})\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{C}^*\text{H}(\text{CH}_3)\text{C}^*\text{H}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  
nebo  $-\text{C}^*\text{H}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{OH}$ , kde každý atom uhlíku označený  
hvězdičkou (\*) má R nebo S absolutní konfiguraci.

Termín "skupina přeměnitelná in vivo na OH" znamená skupinu převoditelnou in vivo na hydroxylovou skupinu, například hydrolýzou a/nebo pomocí enzymu, například esterázy. Takové skupiny zahrnují polyetherestery, fosfátové estery, sulfátové estery, heterocyklické estery, alkanoátové estery, alkenoátové estery, estery aminokyselin a estery kyselin. Výhodné skupiny přeměnitelné in vivo na hydroxylové skupiny jsou polyetherestery, fosfátové estery a estery aminokyselin.

Termín "ethery" znamená (a) alkyloxyskupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahující jeden až dvacet atomů uhlíku, výhodně jeden až osm atomů uhlíku, výhodněji jeden až šest atomů uhlíku a (b) polyethylenglykoly, například PEG 200 až PEG 10000, výhodně PEG 200 až 5000 a (c)  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkoxyskupiny nebo aryl  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkoxyskupiny vzorce  $-\text{O}-(\text{CHR}_{17})_g-\text{Ar}$ , kde  $\text{R}_{17}$  znamená  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkyl s přímým nebo rozvětveným řetězcem a  $g$  znamená 0 až 6, výhodně 1 až 3 a Ar znamená fenyl, fenyl substituovaný halogenem, zejména chlorem nebo fluorem nebo nitroskupinou, kyanoskupinou a trihalomethylskupinou, zejména trifluormethylskupinou.  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkoxy nebo aryl  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ alkoxyskupiny se výhodně připraví známým postupem podle Williamsona. Typicky vhodné etherové skupiny jsou methoxyskupina nebo benzoxyskupina.

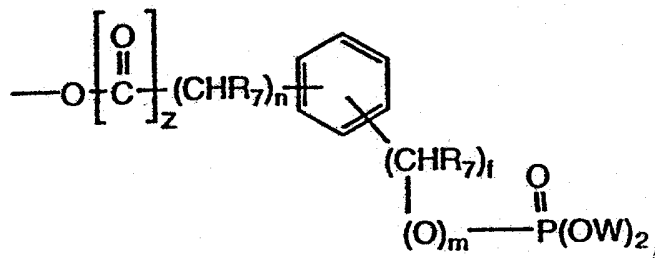
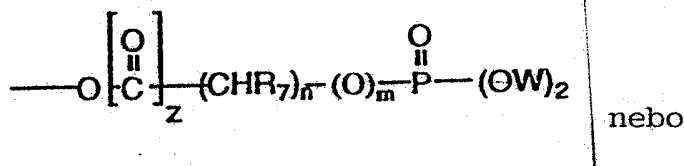
Termín "estery" znamená (a) polyetherestery, (b) fosfátové estery, (c) heterocyklické estery, (d) alkanoátové a alkenoátové estery (e) estery aminokyselin a (f) estery kyselin a (g) sulfátové estery.

Termín "polyetherestery" je zde použit ve významu polyetheresterů představovaných obecným vzorcem

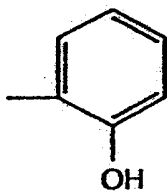


kde  $R_7$  znamená  $(C_1-C_6)$ alkylskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem nebo atom vodíku a  $s$  znamená celé číslo 1 až 6, výhodně  $s$  znamená 1 až 3, výhodněji znamená  $s$  1,  $t$  znamená číslo 1 až 6, výhodně  $t$  znamená 1 až 3, výhodněji znamená  $t$  2 nebo 3.  $R_8$  znamená  $R_7$  nebo skupinu  $-(\text{CHR}_7)_s-\text{CO}_2R_7$ , výhodně  $R_8$  znamená  $\text{CH}_3$  nebo  $\text{C}_2\text{H}_5$  nebo  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$  nebo  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ . Typicky výhodné polyetherestery zahrnují  $-\text{COCH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_1\text{CH}_3$ ,  $-\text{COCH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH}_3$  a  $-\text{COCH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{CH}_3$ .

Termín "fosfátové estery" je zde použit ve významu esterů fosforečných kyselin představované obecným vzorcem

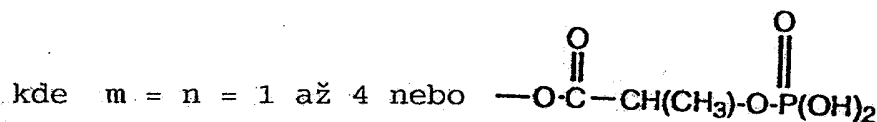
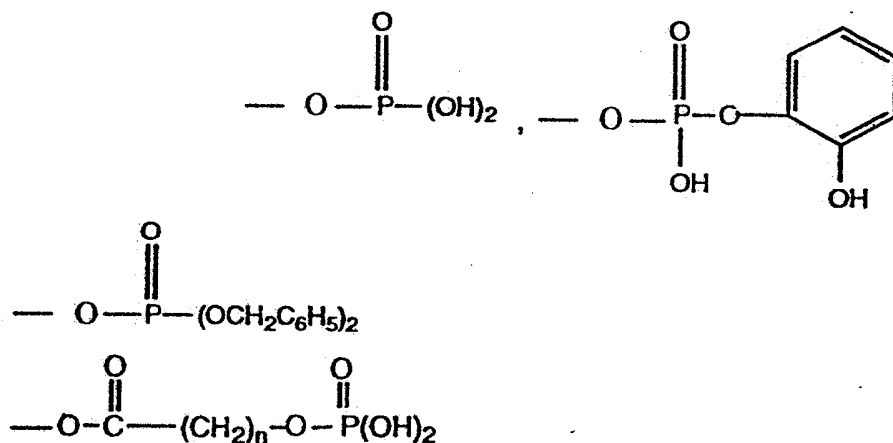


kde  $z$  znamená 0 nebo 1,  $R_7$  má význam uvedený shora a výhodně znamená H,  $n$  a  $f$  znamenají celé číslo 0 až 6,  $m$  znamená 0 nebo 1 a  $W$  znamená H,  $\text{CH}_2\text{Ar}$  nebo



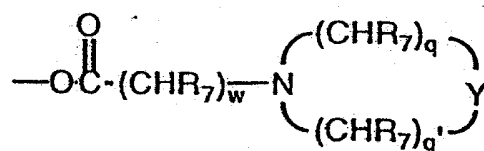
kde Ar má význam uvedený shora.

Typicky vhodné fosforečné kyseliny a estery zahrnují



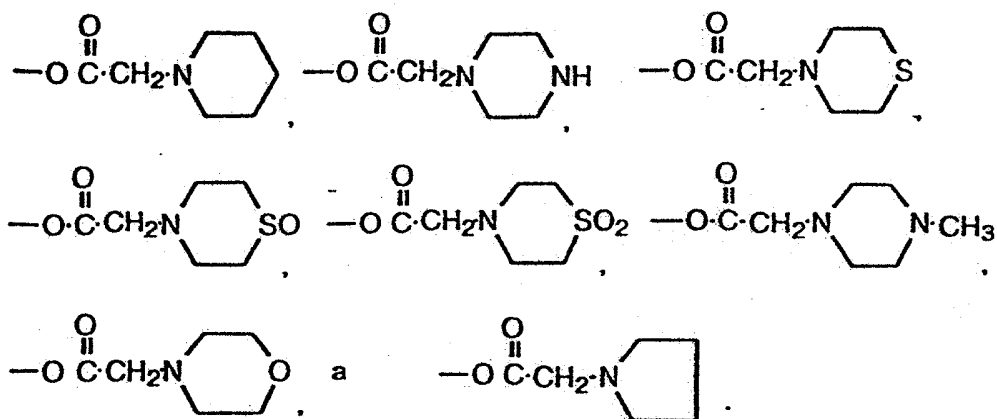
a jejich farmaceuticky použitelné soli.

Termín "heterocyklický ester" je zde použit ve významu heterocyklických esterů představovaných obecným vzorcem



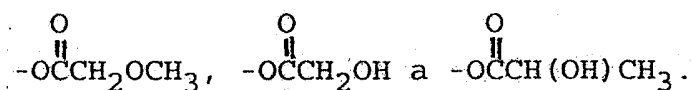
ve kterém  $R_7$  má význam definovaný shora,  $w$  znamená celé číslo 1 až 5, výhodně  $w$  znamená 1 až 3,  $q$  a  $q'$  znamenají nezávisle 1 až 4 a  $q + q'$  jsou výhodně 2, 3, 4 nebo 5 a  $Y$  znamená  $\text{CHR}_7$ ,  $-\text{O}-$ ,  $\text{NH}$ ,  $\text{NR}_7$ ,  $\text{S}$ ,  $\text{SO}$  nebo  $\text{SO}_2$ .

Typicky vhodné heterocyklické estery zahrnují



Termín "alkanoátové nebo alkenoátové estery" je zde použit ve významu alkanoátových nebo alkenoátových skupin s přímým nebo rozvětveným řetězcem, případně substituované hydroxyskupinou nebo etherovou částí nebo směsí takových alkanoátů nebo alkenoátů.

Výhodné alkanoátové estery zahrnují acetát až dekanoát, zejména acetát až butanoát. Výhodné hydroxysubstituované alkanoátové estery zahrnují C<sub>1</sub> až C<sub>8</sub> alkanoáty substituované jednou hydroxylovou částí nebo jednou C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxykupinou, zejména

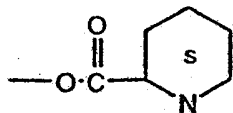


Výhodné alkenoátové estery jsou C<sub>10</sub> až C<sub>20</sub> alkenoáty a zahrnují C<sub>14</sub> až C<sub>18</sub> alkenoáty, jako je cis-7-hexadecenoát.

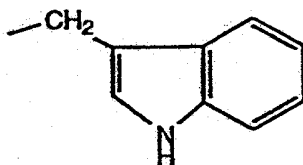
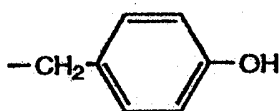
Termín "ester aminokyseliny" je zde použit ve významu α-aminoalkanoyloxyskupin a zahrnuje přírodní, tj.

(L)-α-aminoesterové skupiny, například ester glycinu, tj. OCOCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, jejich di- a polypeptidové estery, například nepřirodní α-aminoesterové skupiny, jako jsou

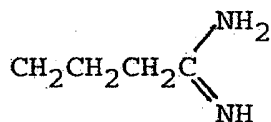
$\text{OCOCH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{OCOCH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ,  $\text{OCOCH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$



a  $\alpha$ -aminoalkanoáty představované vzorcem  $-\text{OCOCH}(\text{NR}_{20}\text{R}_{21})\text{R}_{22}$ , kde  $\text{R}_{20}$  a  $\text{R}_{21}$  znamenají nezávisle vodík nebo  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ alkylskupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem nebo  $\text{R}_{20}$  a  $\text{R}_{21}$  tvoří společně s atomem dusíku 4, 5 nebo 6-členný kruh, případně substituovaný  $\text{NR}_{21}$ ,  $-\text{O}-$  nebo  $-\text{S}-$  a  $\text{R}_{22}$  znamená  $\text{H}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{SH}$ ,

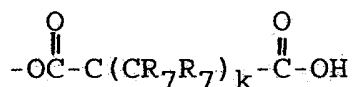


$\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ ,  
 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,

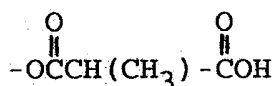


a jejich farmaceuticky použitelné adiční soli s kyselinami nebo  $(\text{C}_1-\text{C}_8)$ alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, případně substituované hydroxylovou skupinou nebo  $\text{NR}_{20}\text{R}_{21}$ . Výhodné aminokyseliny jsou skupiny přírodních  $\alpha$ -aminokyselin, dipeptidy, například glycyglycin a  $\alpha$ -aminoalkanoáty, kde  $\text{R}_{20}$  a  $\text{R}_{21}$  znamenají každý  $\text{CH}_3$ . Nejvýhodnější estery aminokyselin jsou ty estery, které jsou odvozené od přírodních  $\alpha$ -aminokyselin, L-alaninu, L-fenylalaninu, glycinu, L-leucinu, L-isoleucinu a L-valinu.

Termín "ester kyseliny" je zde použit ve významu esterů kyselin reprezentovaný obecným vzorcem



kde  $\text{R}_7$  má význam uvedený shora a  $k$  znamená celé číslo od 1 do 8. Typicky vhodné estery kyselin zahrnují estery odvozené od kyseliny šťavelové, malonové, jantarové, glutarové a adipové a rovněž od rozvětvených dvojsytných kyselin s rozvětveným řetězcem, jako je



Sloučeniny podle vynálezu prokazují široké spektrum fungicidní aktivity při rozmanitých in vitro zkouškách vůči Candida, ostatním kvasinkám, dematofytům, Aspergillus a oportunistickým houbám. In vitro testy na fungicidní účinnost se prováděly konvenčními agarovými zředovacími metodami v Sabouradově dextrózové živné půdě ("SBD") a Eaglesově základním mediu ("EMEM") u velkého množství hub. Minimální inhibiční koncentrace ("MIC") se měřily po 24, 48 a 72 hodinách. V mnoha případech byly minimální fungicidní koncentrace ("MFCS") měřeny po 48 a po 72 hodinách

Termín "oportunistická houba" zahrnuje Cryptococcus, Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides, Fusarium, Mucor, Paracoccidioides, Fonsecaea, Wangiella, Sporothrix, Pneumocystis, Trichosporon, jak bylo ukázáno in vivo účinností u vhodných zvířecích druhů, například myší, krys nebo králíků. Předpokládá se, že sloučeniny podle vynálezu vykazují účinnost proti řadě rodů a druhů, prvoků, bakterií, gramnegativním, grampozitivním, anaerobes, zahrnující Legionella, Borrelia, Mycoplasma, Treponema, Gardnerella, Trichomononas a Trypanosoma.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce III, kde  $\text{R}_{11}$  je

skupina přeměnitelná in vivo na monohydroxysubstituované C<sub>4</sub> a C<sub>5</sub> alkylskupiny vykazují následující in vitro fungicidní účinnost SBD proti 37 druhům Aspergillus, flavus, fumigatus a ostatním druhům: geometrickou střední hodnotu MIC v rozsahu ≤0,05 až ≤0,81 (μg/ml) a geometrickou střední hodnotu MFC v rozsahu 0,42 až ≥ 3,78 μg/ml.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R<sub>11</sub> znamená aminoesterovou skupinu přeměnitelnou in vivo na hydroxysubstituovanou C<sub>5</sub>alkylskupinu vykazují (1) lepší fungicidní účinnost jak bylo naměřeno geometrickou střední hodnotou MIC a MFC při různých in vitro zkouškách proti C. Albicans (N = 26), C. krusei (N = 26), C. glabrata (N = 9), C. tropicalis (N = 4), C. stellatoidea (N = 1), C. neoformans (N = 3) a dermatofytům, T. rubrum, T. mentagrophytes a T. tonsurans (N = 6) (po 48 nebo po 78 hodinách) při porovnání s flukonazolem a rovněž (2) lepší fungicidní účinnost v následujících in vivo modelech: Aspergillus flavus a fumigatus (čtyři kmeny) v pulmonálním modelu myši (PO-1XDX4D) v porovnání s jinými azoly, například itrakonazolem a Candida albicans (čtyři druhy) systematický model s normální a porovnávací myši (PO-1XDX4D) ve srovnání s jinými azoly, například flukonazolem. Výhodné sloučeniny vzorce IV, kde R<sub>9</sub> znamená -C\*CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)CH(R<sub>6</sub>)CH<sub>3</sub>, kde R<sub>6</sub> znamená skupinu přeměnitelnou in vivo na OH skupinu vykazují vynikající fungicidní účinnost v porovnání s výhodnými sloučeninami vzorce V, kde R<sub>10</sub> znamená hydroxyskupinu, takové které jsou uvedeny v tabulce Q, R a S.

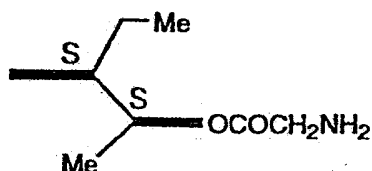
In vivo orální fungicidní účinnost sloučenin podle tohoto vynálezu byla porovnávána s azolovými fungicidy, například flukonazolem v Aspergillus pulmonárním infekčním modulu v myši. Byl použit postup popsáný Davidem Loebenbergem a kol. nazvaný In vitro and In vivo Activity of "Sch 42427, The Active Enantiomer of Antifungal agent Sch 39304; Antimicrobial Agents and Chemotherapy, (1992), 36 498-501.

Aspergillus flavus pulmonární model je také popsán v Evropské patentové přihlášce č. 0 539 938 A1, publikované 5. května 1993.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce III vykazují lepší fungicidní in vitro účinnost SBD proti 37 druhům Aspergillus v (a) geometrické střední hodnotě MIC  $\leq 0,05$  až  $\leq 0,81$  v porovnání s flukonazolem (geometrická střední hodnota MIC  $\geq 32$ ) a (b) v geometrické střední hodnotě MFC  $\leq 0,42$  až  $\geq 3,78$  v porovnání s flukonazolem (geometrická střední hodnota MFC  $\geq 32$ ).

Tabulky Q, R a S uvedené dále ukazují lepší in vitro fungicidní účinnost hydroxyderivátů odvozených od tří výhodných sloučenin obecného vzorce III v porovnání s flukonazolem. Tabulka Q ukazuje fungicidní účinnost jako procento kmenů různých hub s MIC  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$  pro tři výhodné sloučeniny obecného vzorce III v porovnání s flukonazolem. Tabulka R ukazuje fungicidní účinnost jako procento stejných kmenů s MFC  $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ . Tabulka S ukazuje in vitro hodnoty MIC 90 pro hydroxyderiváty odvozené od tří výhodných sloučenin obecného vzorce III proti stejným organismům uvedeným v tabulce Q a R.

Nejvýhodnější sloučeniny obecného vzorce III kde  $R_5 =$



vykázaly konzistentně vyšší úroveň sera u myší, krys, psů a opic po orálním dávkování v methylcelulózové formulaci v porovnání s azoly podobné struktury a také vykázaly velmi dlouhou životnost poločasu séra při orálním dávkování 1x denně s dobrou tkáňovou distribucí. Výše uvedená

nejvýhodnější sloučenina obecného vzorce III není induktorem různých cytochrom P 450 jaterních enzymů metabolizujících léčiva po orálním podání v in vivo krysím modelu.

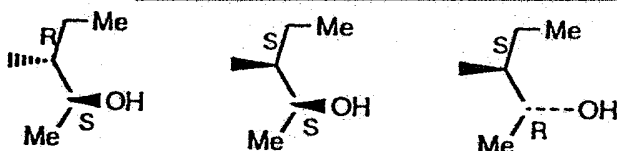
Tabulka Q

In vitro fungicidní aktivita pro vybrané sloučeniny vzorce III<sup>1</sup>

Procento kmenů s MIC ≤ 1 μg/ml

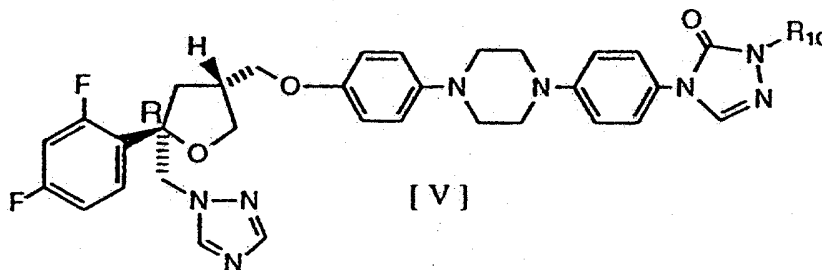
μg/ml

R<sub>10</sub>=



Organismus	Kmeny	100	100	100	FLZ <sup>2</sup>
Aspergillus	37	100	100	100	0
Candida					
albicans	26	100	100	100	100
Candida					
krusei	16	100	100	100	0
Candida					
tropicalis & stellatoidea	5	100	100	100	100
Candida					
glabrata	9	22	22	33	0
Cryptococcus					
neoformans	3	100	100	100	0
Dermatophytes	6	100	100	100	100

1.

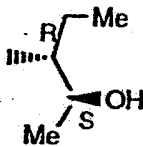
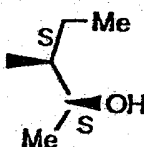
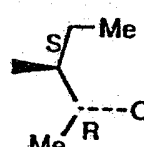


2. FLZ = flukonazol

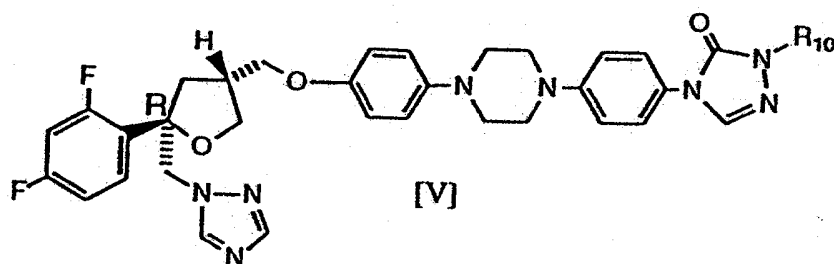
Tabulka R

In vitro fungicidní aktivita pro vybrané sloučeniny vzorce III<sup>1</sup>

Procento kmenů s MIC ≤ 1 μg/ml

Organismus	Kmeny	μg/ml			FLZ <sup>2</sup>
		R <sub>10</sub> =			
					
Aspergillus	37	50	62	89	0
Candida					
albicans	26	100	100	100	100
Candida					
krusei	16	88	94	100	0
Candida					
tropicalis & stellatoidea	5	100	100	100	100
Candida					
glabrata	9	22	22	22	0
Cryptococcus					
neoformans	3	100	100	100	0
Dermatophytes	6	67	83	100	0

1.

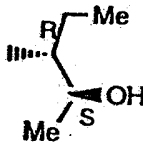
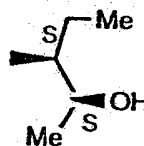
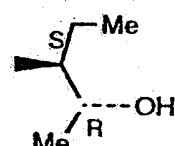


2. FLZ = flukonazol

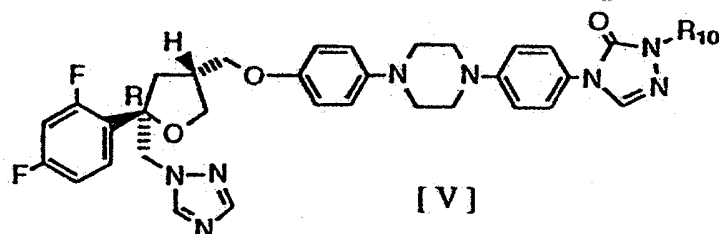
Tabulka S

In vitro fungicidní aktivita pro vybrané sloučeniny vzorce III<sup>1</sup>  
Hodnoty MIC 90

μg/ml

Organismus	Kmeny	R <sub>10</sub> =			FLZ <sup>2</sup>
					
Aspergillus	33	0,122	0,096	0,112	29,9
Candida					
albicans	26	0,274	0,174	0,139	0,887
Candida					
krusei	16	0,058	0,014	0,12	29,9
Candida					
tropicalis & stellatoidea	5	0,117	0,117	0,354	0,917
Candida					
glabrata	9	28,8	17,1	28,8	29,3
Cryptococcus					
neoformans	3	0,05	0,007	0,101	25,9
Dermatophytes	6	0,165	0,101	0,707	29,4

1.

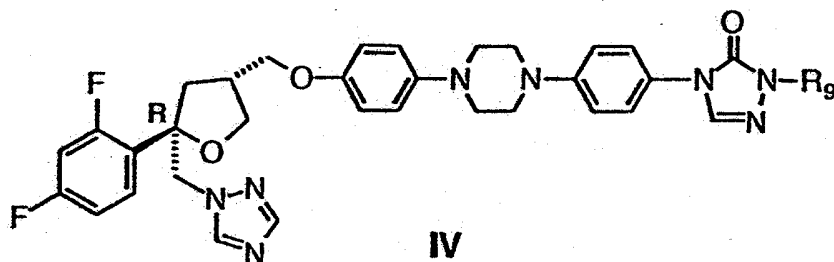


2. FLZ = flukonazol

a. Minimální inhibiční koncentrace pro 90 % kmenů

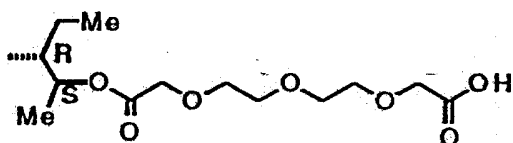
Výhodné sloučeniny podle vynálezu vzorce III nebo IV jsou rozpustné a/nebo suspendovatelné ve vodném médiu vhodném pro IV nebo pro orální podání a také vykazují

lepší *in vivo* fungicidní účinky proti širokému spektru hub po orálním nebo parenterálním podání například sloučeniny IV myším, krysám, psům nebo opicím. Výhodné sloučeniny přeměnitelné *in vivo* na odpovídající alkoholy mají rozpustnost ve vodném médiu alespoň jeden až 50 mg/ml, výhodně větší nebo rovnou okolo 10 mg/ml a výhodněji okolo 20 až 50 mg/ml. Výhodné estery a ethery vzorce IV jsou uvedeny dále, kde R<sub>9</sub> znamená:

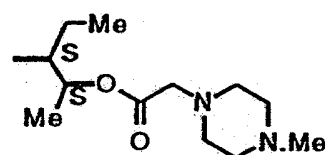


R<sub>9</sub>

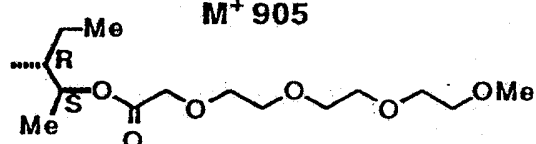
R<sub>9</sub>



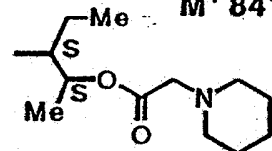
M<sup>+</sup> 905



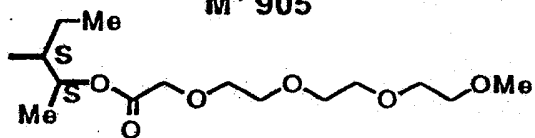
M<sup>+</sup> 841



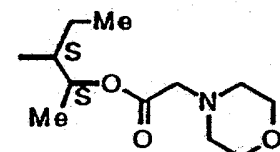
M<sup>+</sup> 905



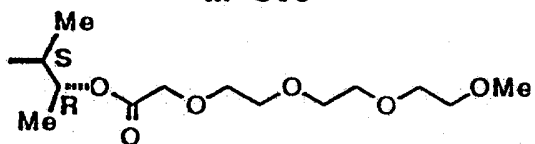
M<sup>+</sup> 826



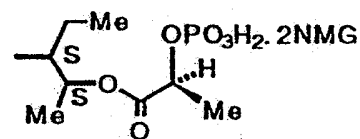
M<sup>+</sup> 905



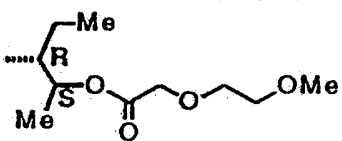
M<sup>+</sup> 828



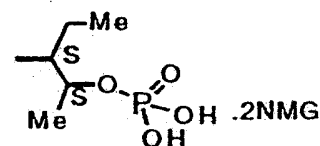
M<sup>+</sup> 891



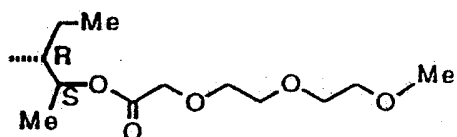
M<sup>+</sup> 853.2



M<sup>+</sup> 817

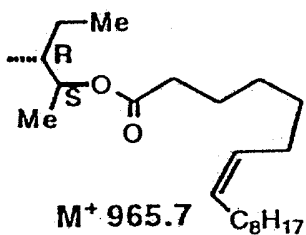
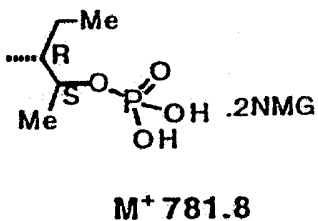
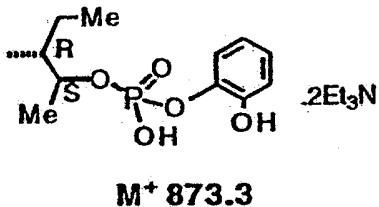
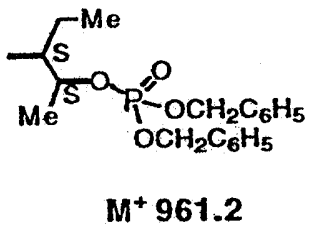
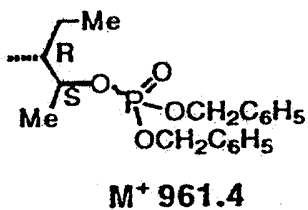
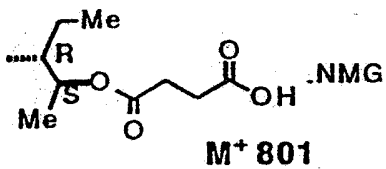


M<sup>+</sup> 781.7

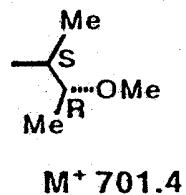
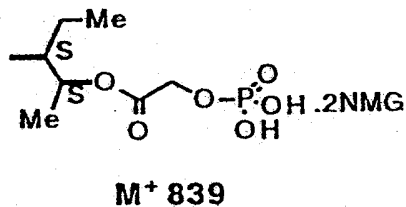
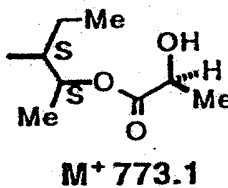
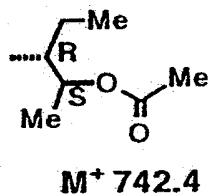
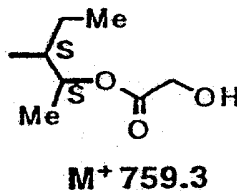
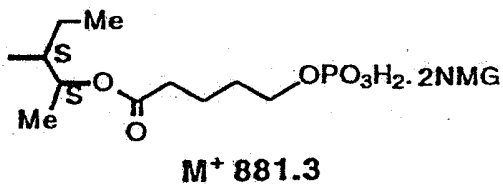
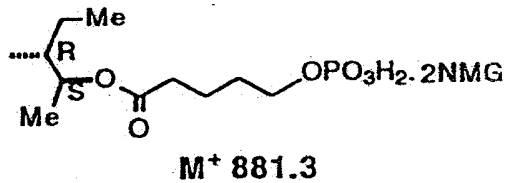


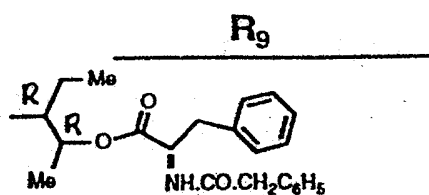
M<sup>+</sup> 861

R<sub>9</sub>

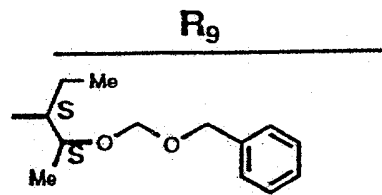


R<sub>9</sub>

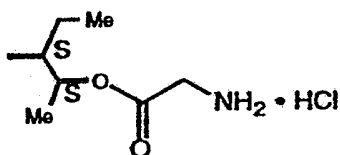




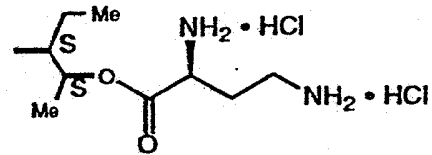
$M^+ 983$



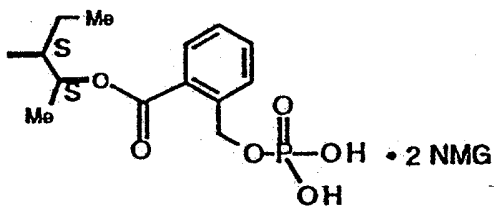
$M^+ 821.5$



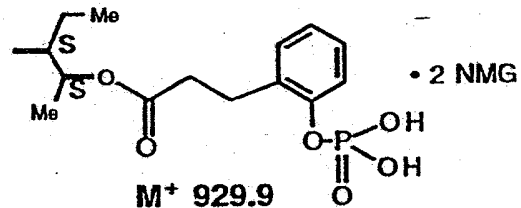
$M^+ 758$



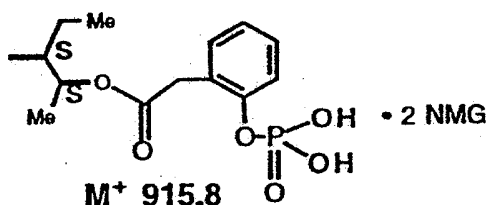
$M^+ 801$



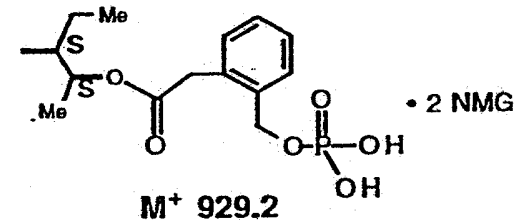
$M^+ 915.4$



$M^+ 929.9$



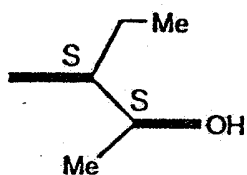
$M^+ 915.8$



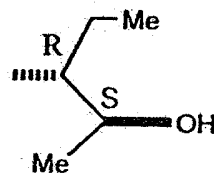
$M^+ 929.2$

Hmotová spektrální data, která jsou zde uvedena jako  $M^+$  jsou ionty, které byly stanoveny technikou rychlého bombardování atomů (FAB) a představují píky  $[M+H^+]$ , tj. {molekulární ion+1} píky.

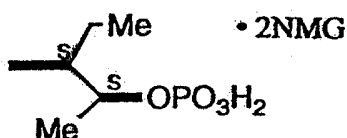
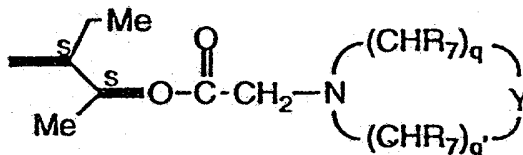
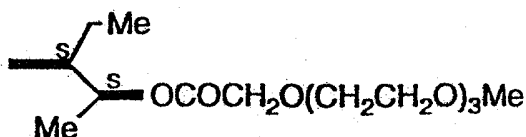
Zvláště výhodné estery uvedené shora jsou ve vodě rozpustné (například  $>10$  mg/ml) a jsou snadno přeměnitelné in vivo na odpovídající alkoholy vzorce V, kde  $R_{10}$  znamená



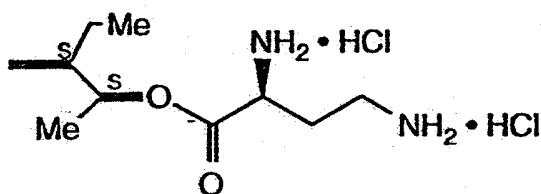
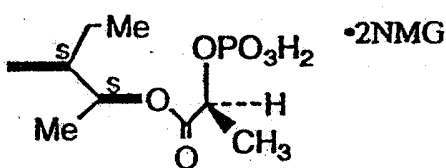
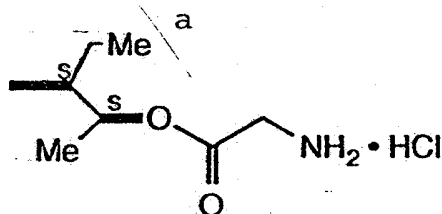
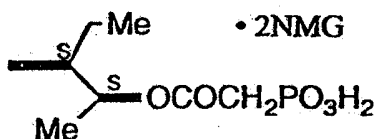
nebo



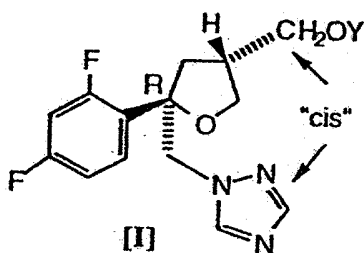
Nejvýhodnější estery které jsou přeměnitelné *in vivo* na alkoholy zahrnují ty sloučeniny vzorce IV, kde R<sub>9</sub> znamená



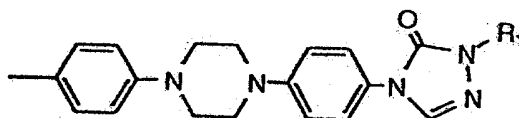
kde Y, R<sub>7</sub> a q mají význam definovaný výše



Fungicidní sloučeniny podle tohoto vynálezu reprezentované obecným vzorcem I mají R absolutní stereochemickou konfiguraci na uhlíku v tetrahydrofuranovém kruhu nesoucím di-halogenfenylovou a 1H,1,2,4-triazol-1-ylmethyllovou část a část  $\text{CH}_2\text{OY}$  má "cis" stereochemickou konfiguraci relativně k 1H,1,2,4-triazol-1-ylmethyllové části. Viz dále uvedený obecný vzorec I



a Y =



kde  $\text{R}_1$  znamená ( $\text{C}_4$ - $\text{C}_5$ )alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem substituovanou jednou nebo více skupinami přeměnitelnými *in vivo* na hydroxylové části, která výhodně existuje jako jeden stereoisomer, přičemž směs isomerů je také zahrnuta do rozsahu tohoto vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou genericky, nikoliv však specificky popsány jako "cis" série, typ ii v US patentovém spise č. 5 039 676, Saksena a kol, sloupec 9, řádek 59-68 a v příkladu 68, sloupec 5, řádek 16 až sloupec 52, řádek 44.

Sloučeniny s  $\text{C}_4$  a  $\text{C}_5$  hydroxysubstituovanými alkylskupinami, které jsou užitečné pro přípravu sloučenin podle vynálezu se mohou připravit za použití řady kroků ilustrovaných v následujících schématech I až IV. Sloučeniny podle vynálezu se připraví za použití sloučeniny 20F schéma II a IV až VI ve schématech VII až XI B. Ve schéma I se sloučenina 3 snadno připraví z komerčně dostupné sloučeniny I podle příkladů 1a, 1b a 1c. Sloučenina 4 se připraví reakcí L(+)-diethylvinanu ("L-DET") a molekulových sít za přítomnosti tetra-isopropoxidu titanu  $(i\text{-PrO})_4\text{Ti}$  v aprotickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid při teplotě  $0\text{ }^\circ\text{C}$  až  $-35\text{ }^\circ\text{C}$ . Viz například T. Katsuki, K.B. Sharpless, J. Am. Chem.

Soc., 102, 5974 (1980) a 103, 464 (1981). K této reakční směsi se přidává oxidační činidlo, například terc.butylhydroperoxid ("TBHP") (krok d ve schema I). Přidá se sloučenina 3 a získá se sloučenina obecného vzorce 4 (když se použije L(+)-diethylvinan). Reakce sloučeniny 4 s 1H-1,2,4-triazolem za přítomnosti silné zásadité látky, například NaH v aprotickém rozpouštědle, jako je DMF, při teplotě 0 až 80 °C poskytne diolovou sloučeninu obecného vzorce 5. Primární hydroxyskupina ve sloučenině obecného vzorce 5 se konvertuje na odstupující skupinu, například mesylát nebo tosylát (sloučenina 6) reakcí sloučeniny obecného vzorce 5 například s mesylchloridem ("MsCl") v aprotickém rozpouštědle, například methylenchloridu, za přítomnosti zásadité látky, například triethylaminu ("Et<sub>3</sub>N"). Sloučenina obecného vzorce 6 se zpracovává se silně zásaditou látkou, například hydridem sodným (NaH) v aprotickém rozpouštědle, například DMF za teploty místnosti, za vzniku oxiranové sloučeniny obecného vzorce 7. Reakce sloučeniny obecného vzorce 7 s diethylmalonátem za přítomnosti silně zásadité látky, například hydridu sodného v aprotickém rozpouštědle, například DMSO při teplotě 25 °C až 75 °C poskytuje lakton 8. Redukce 8 s hydridem kovu, například tetrahydroboritanem lithným (LiBH<sub>4</sub>) v alkoholu, například v ethanolu (EtOH) poskytuje triol 9. Konverze dvou primárních alkoholů 9 na odstupující skupiny (methansulfonáty nebo p-toluensulfonáty) reakcí 9 s přebytkem p-toluensulfonylchloridu v aprotickém rozpouštědle, například THF, za přítomnosti zásadité látky, například Et<sub>3</sub>N poskytuje di-p-toluensulfonát 10. Sloučenina 10 se přivede do styku se silnou zásaditou látkou, například NaH v aprotickém rozpouštědle, jako je toluen, za zvýšené teploty od 100 °C do 120 °C, přičemž se získá směs dvou p-toluensulfonátů (cis a trans), které se separují chromatograficky za získání cis-p-toluensulfonátu 11. Reakce sloučeniny 11 s alkoholy HOY za přítomnosti silně zásadité látky, jako je NaH, v aprotickém rozpouštědle, jako je DMSO, za teploty 25 °C až 75 °C poskytuje sloučeniny s

hydroxysubstituovanými  $C_4$ - $C_5$  alkylskupinami, které jsou užitečné pro přípravu sloučenin vzorce I.

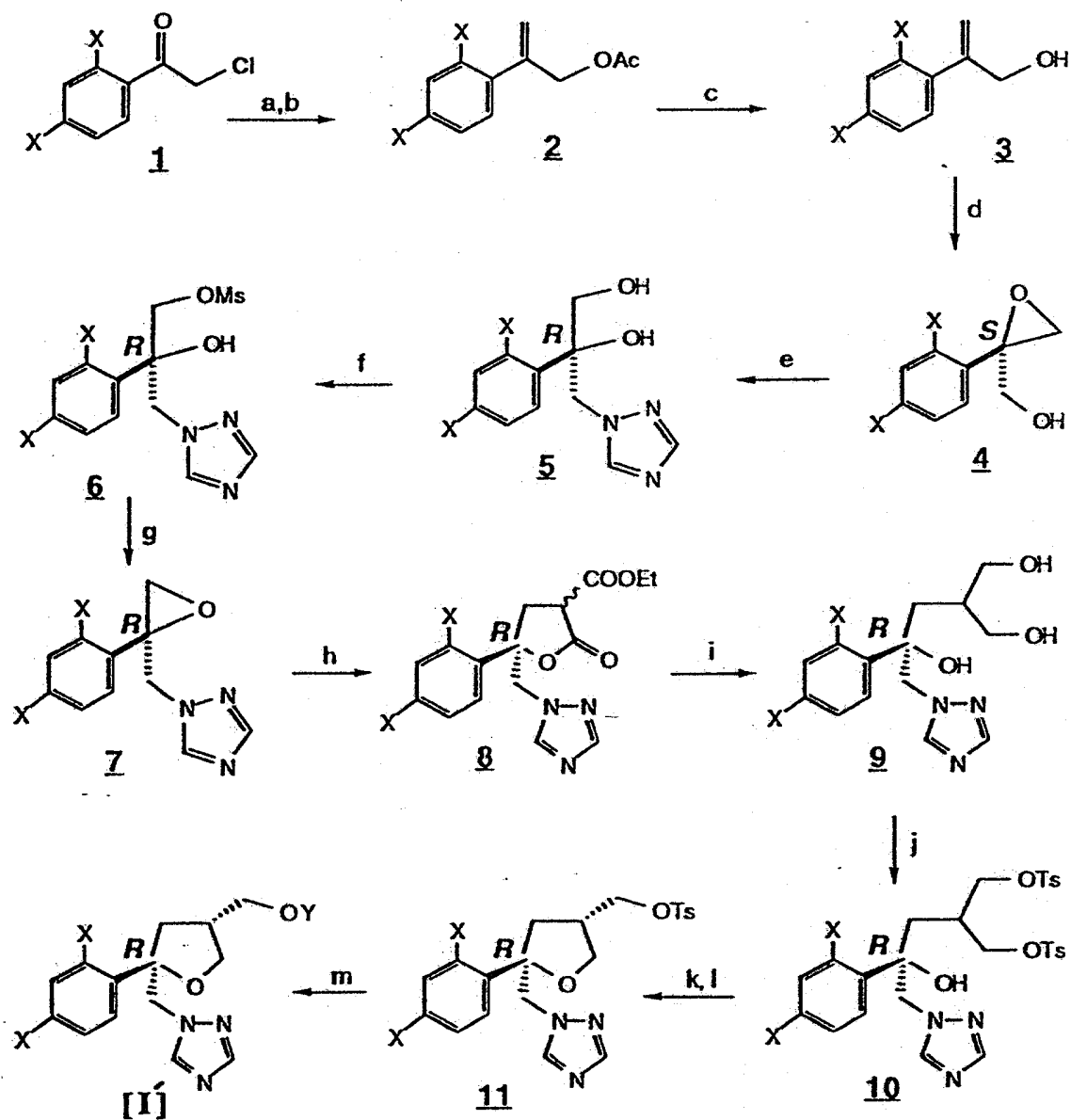
Schema II poskytuje alternativní reakční sekvenci za získání sloučenin podle tohoto vynálezu. Reakcí sloučeniny 11 s komerčně dostupnou sloučeninou 12 za přítomnosti NaH se získá sloučenina obecného vzorce 13. Hydrolyza N-acetalové skupiny ve sloučenině 13 se provádí silně zásaditou látkou, jako je NaOH za přítomnosti n-BuOH, čímž se získá sloučenina 14. Je pochopitelné, že místo N-acetylové skupiny ve sloučenině 12 může být použita jiná zásaditá labilní skupina, jako je N-formyl, N-benzoyl atd., za poskytnutí korespondujících N-formylových a N-benzoylových derivátů sloučeniny obecného vzorce 13. Reakce sloučeniny 13 s p-chlornitrobenzenem za přítomnosti kolektoru kyseliny chlorovodíkové, jako je  $K_2CO_3$  poskytuje nitrosloučeninu obecného vzorce 15. Katalytickou reakcí sloučeniny 15 za přítomnosti platinového nebo palladiového katalyzátoru se získá amin obecného vzorce 16. Zpracováním sloučeniny 16 s fenylchlorformiátem za přítomnosti pyridinu se získá urethanový meziprodukt obecného vzorce 17. Reakcí sloučeniny 17 s hydrazinem se získá semikarbazid obecného vzorce 18, jež cyklizuje za přítomnosti formamidinacetátu za poskytnutí klíčového triazolonu obecného vzorce 19. Alkylace sloučeniny 19 podle příkladu 19 a 20 poskytne sloučeninu obecného vzorce 20F zahrnující sloučeniny s hydroxysubstituovanými  $C_4$  a  $C_5$  alkylskupinami, které jsou užitečné pro přípravu sloučenin vzorce I kde  $R_1$  je definován shora.

Schema III poskytuje ze stereospecifického hlediska přístup k cis-alkoholu obecného vzorce 26 a cis-p-toluen-sulfonátu obecného vzorce 11 a to aplikováním enzymové chemie. Například reakce triolu obecného vzorce 9 s ethylacetátem za přítomnosti prasečí pankreatické lipázy dává jednoduchý monoacetát obecného vzorce 21. Zbývající primární hydroxyskupina ve sloučenině 21 je chráněna kyselou labilní

skupinou, jako je tetrahydropyranylová skupina a získá se sloučenina jako je 22. Hydrolýza acetoxyskupiny ve sloučenině obecného vzorce 22 se provádí se zásaditou látkou, jako je KOH, přičemž se získá sloučenina obecného vzorce 23. Zbývající kroky jsou: (i) tosylace sloučeniny obecného vzorce 23 za získání sloučeniny obecného vzorce 24; cyklizace sloučeniny obecného vzorce 24 za přítomnosti NaH, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 25; (iii) sejmutí chránicí skupiny THP etheru ve sloučenině obecného vzorce 25 za použití kyselého katalyzátoru, jako je p-toluensulfonová kyselina (k získání sloučeniny obecného vzorce 26), následované tosylací výsledné sloučeniny obecného vzorce 26 za získání klíčového meziproduktu 11.

Podrobný popis přípravy klíčového meziproduktu je popsán v US patentové přihlášce č. 08/055 268, přihlášené 30. dubna 1993, která se zde uvádí jako odkaz.

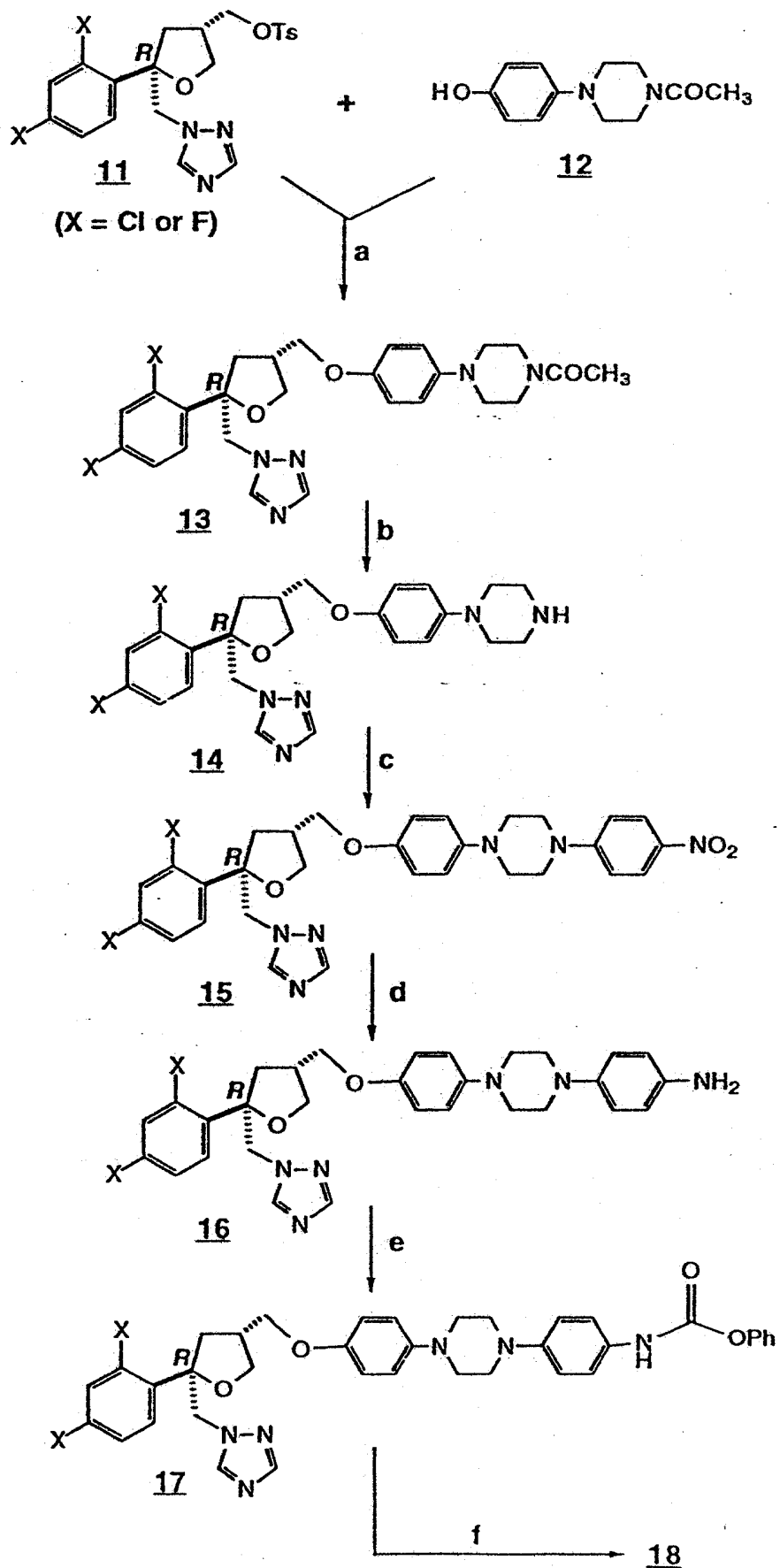
Schema I



X = F nebo Cl

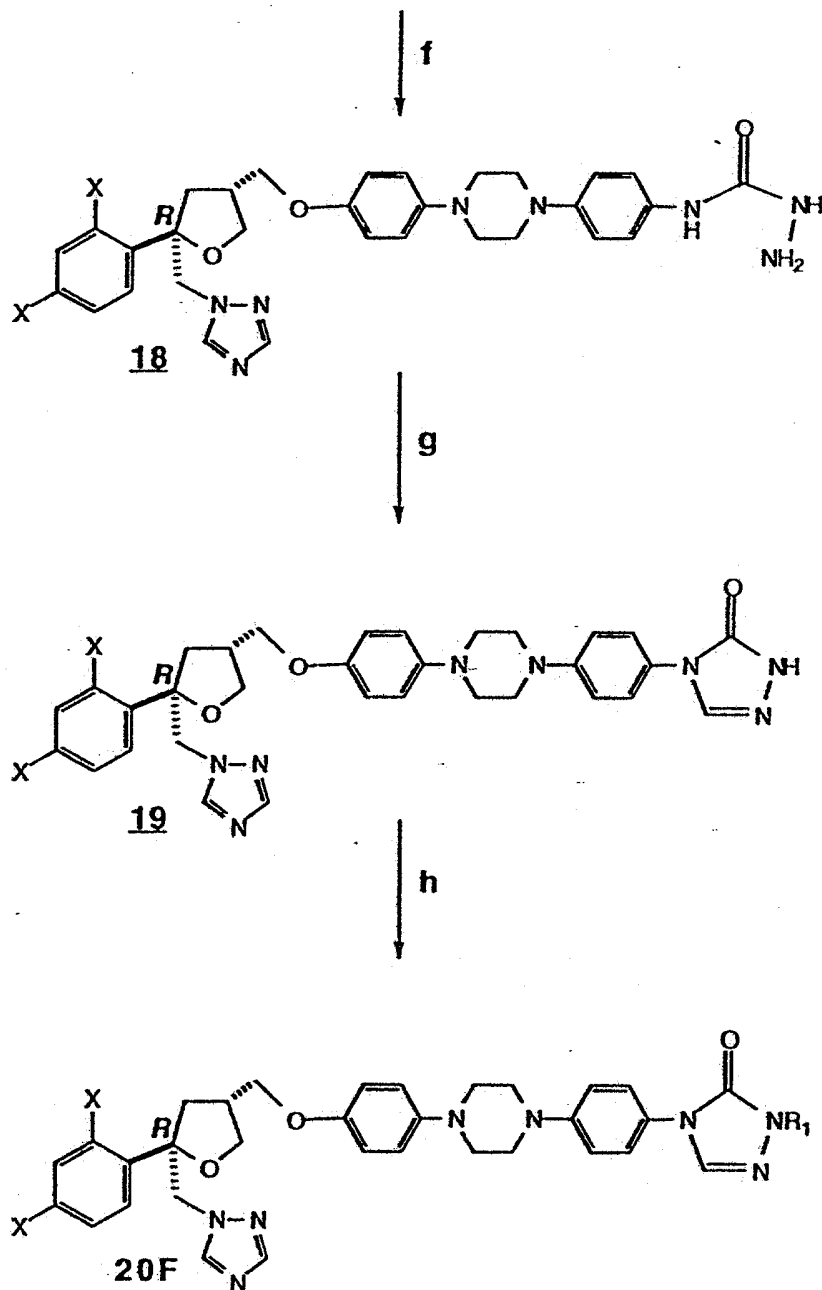
Reagencie: (a) NaOAc; (b) Wittigova reakce; (c) KOH; (d) L-DET, TBHP,  $(i\text{-Pr})_4\text{Ti}$ ; (e) NaH, 1,2,4-triazol, DMF; (f) MsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 až 5 °C; (g) NaH, DMF; (h) NaH, dimethylmalonát, DMSO, 50 až 55 °C; (i)  $\text{LiBH}_4$ , EtOH; (j) TsCl,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -THF (1:1, obj./obj.); (k) NaH, toluen, 100 °C; (l) chromatografie; (m) NaOY, DMSO.

Schema II



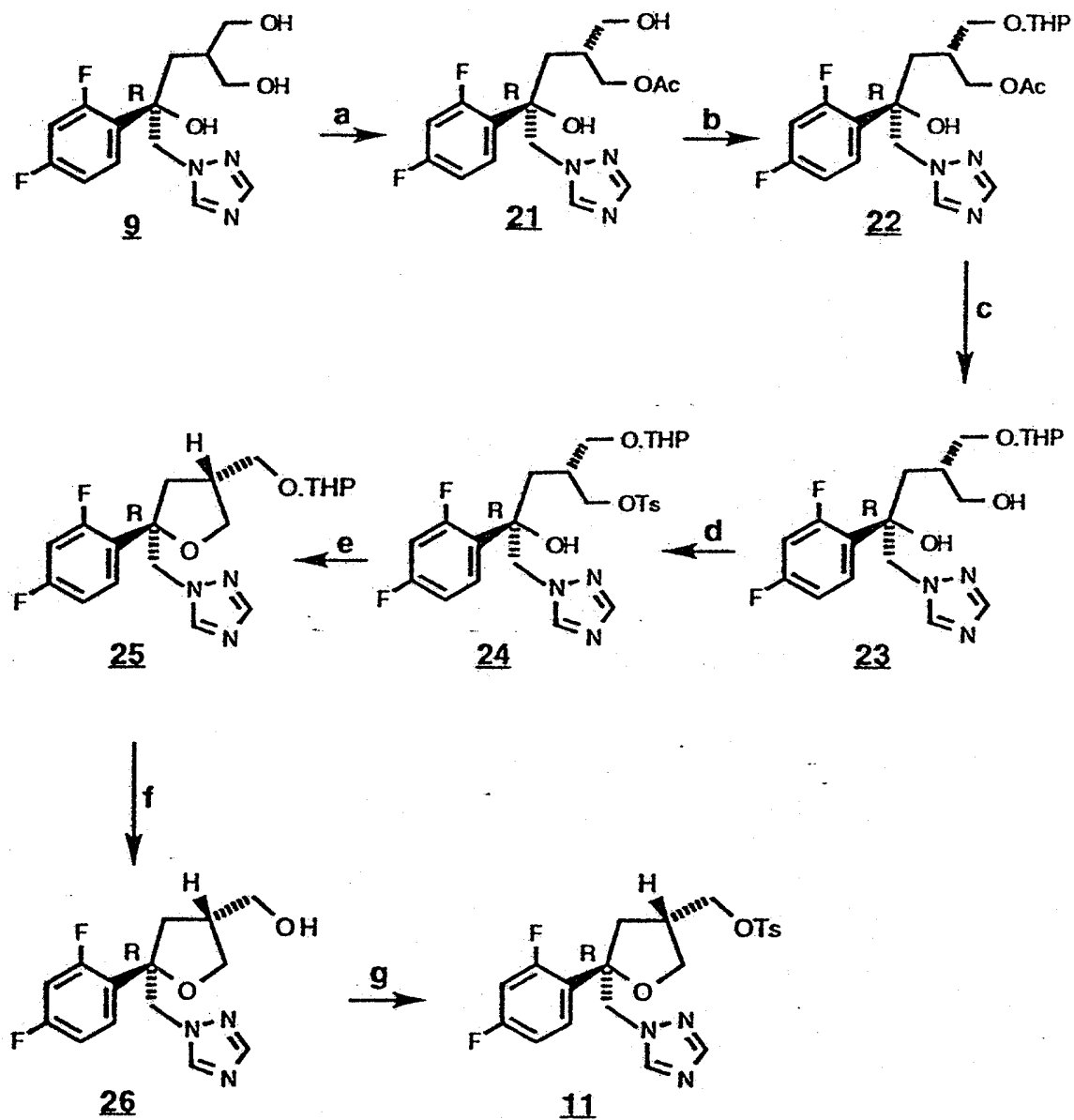
Schema II pokračování

(17 pokrač.)



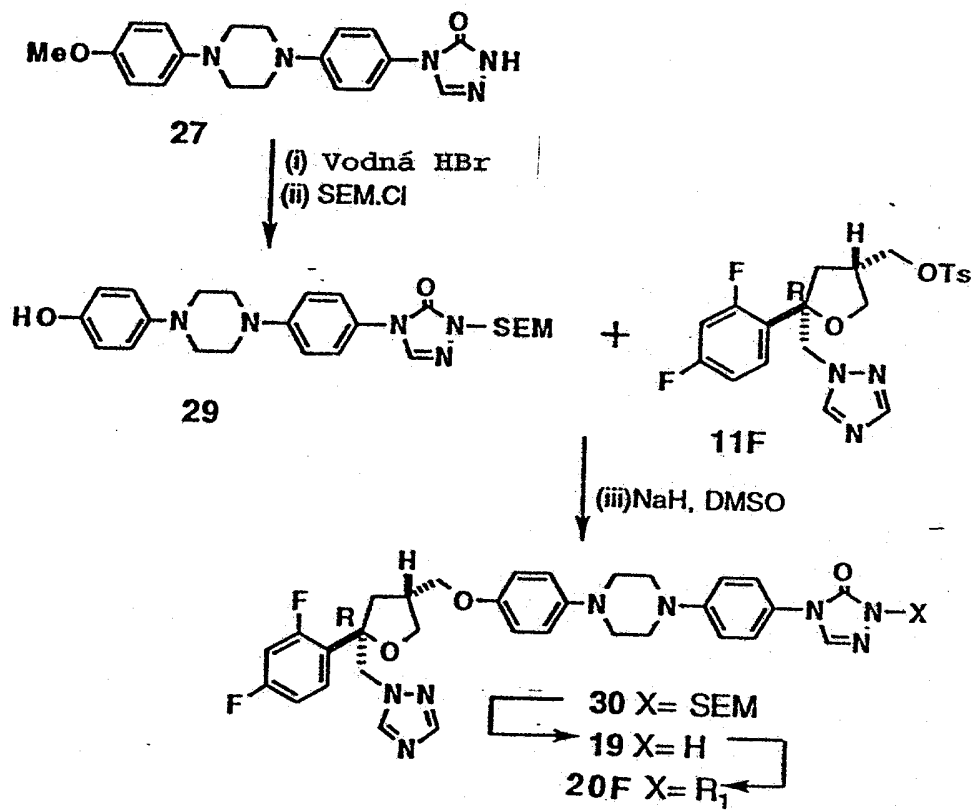
Reagencie: (a) NaH, DMF; (b) NaOH, n-BuOH; (c) p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMSO; (d) H<sub>2</sub>, Pt-C; (e) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OCOCl, pyridin, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (f) NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.H<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O, dioxan; (g) formamidinacetát, DMF, 80 °C; (h) podle příkladů 19 a 20.

Schema III

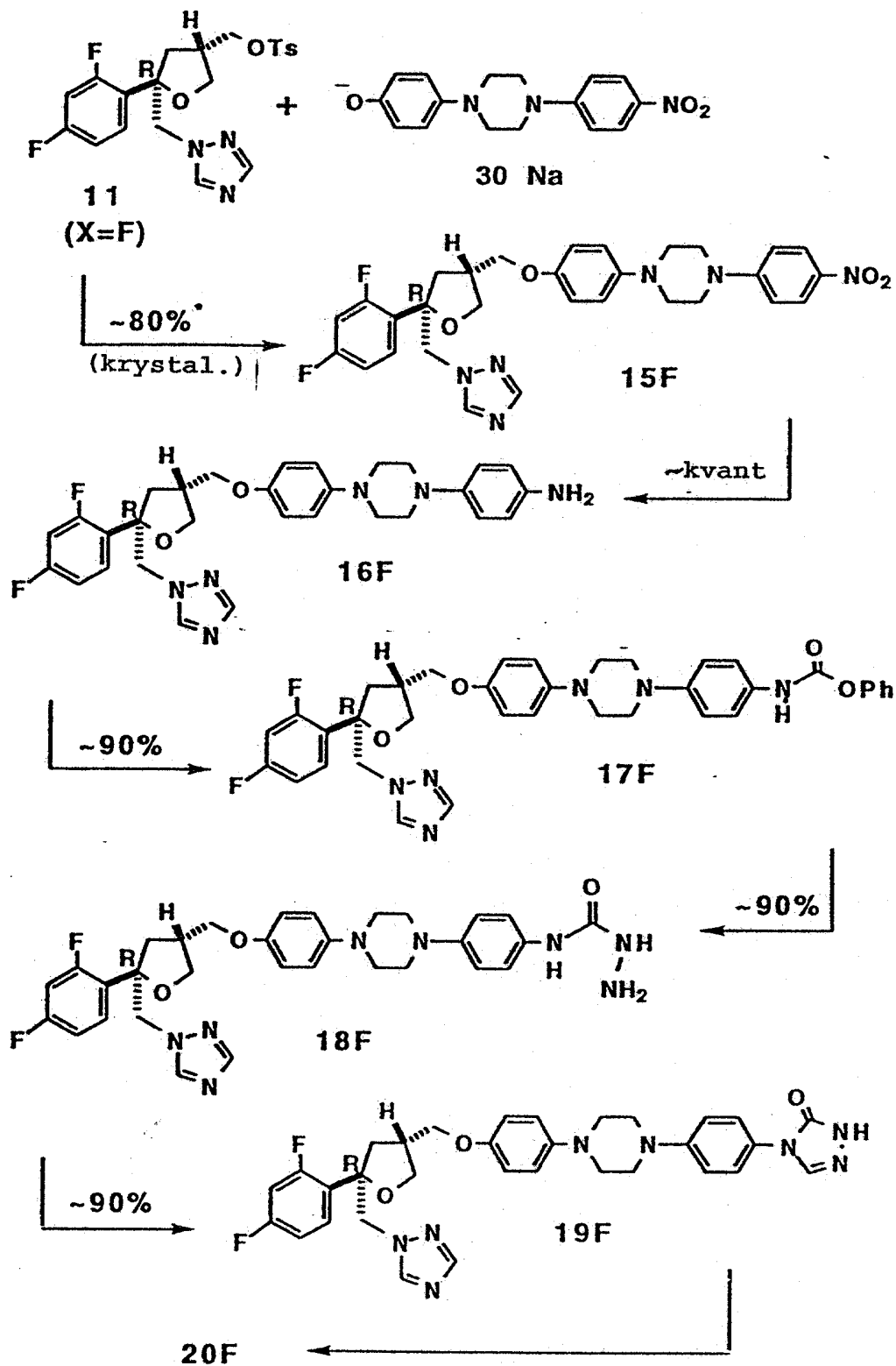


Reagencie: (a) prasečí pankreatická lipáza, EtOAc; (b) dihydropyran,  $H^+$ ,  $CH_2Cl_2$ ; (c) KOH; (d) p-toluensulfonylchlorid, pyridin; (e) NaH, toluen; (f)  $H_2O$ , methanol,  $H^+$ ; (g) p-toluensulfonylchlorid, pyridin.

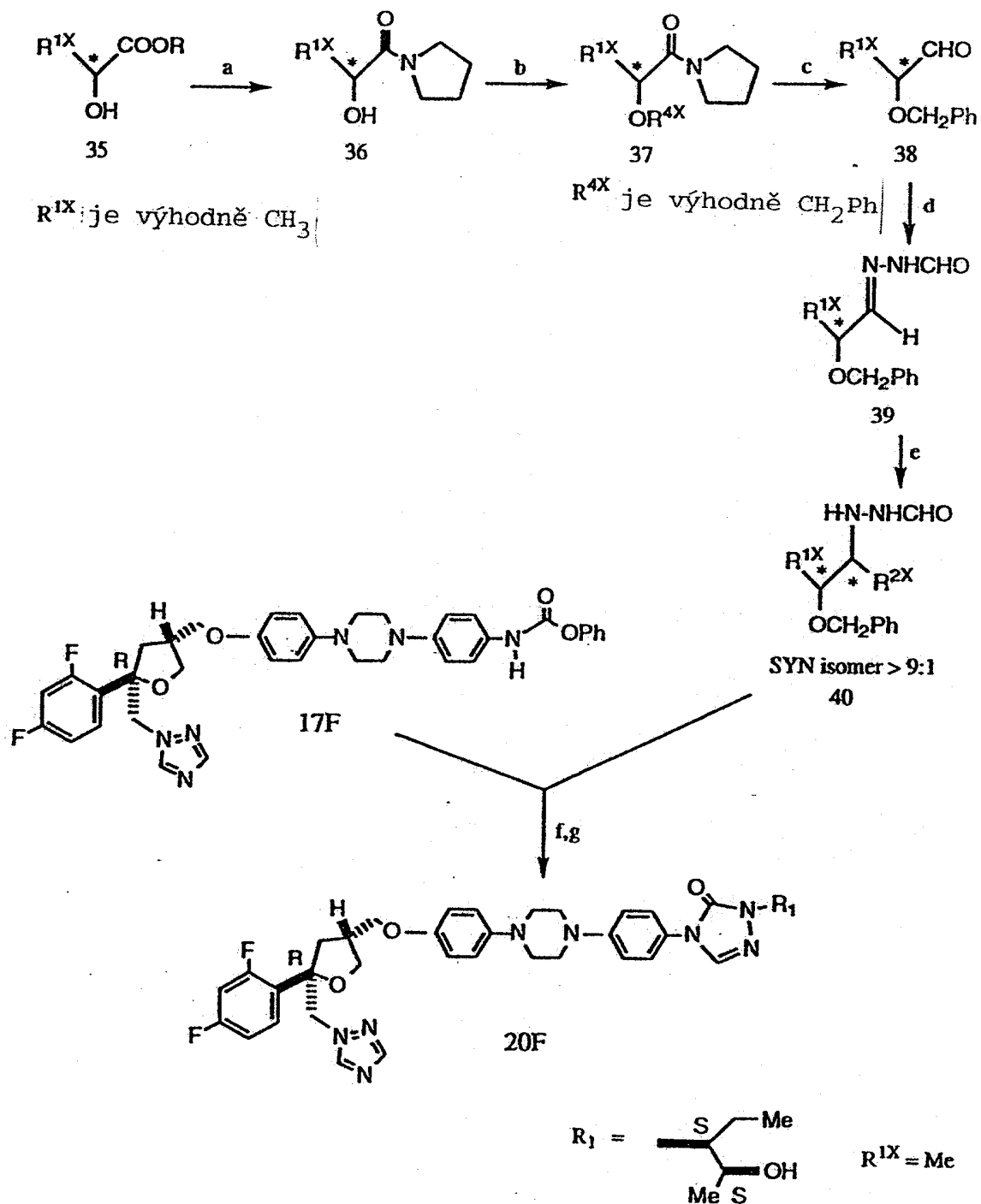
Schema IV



Schema V



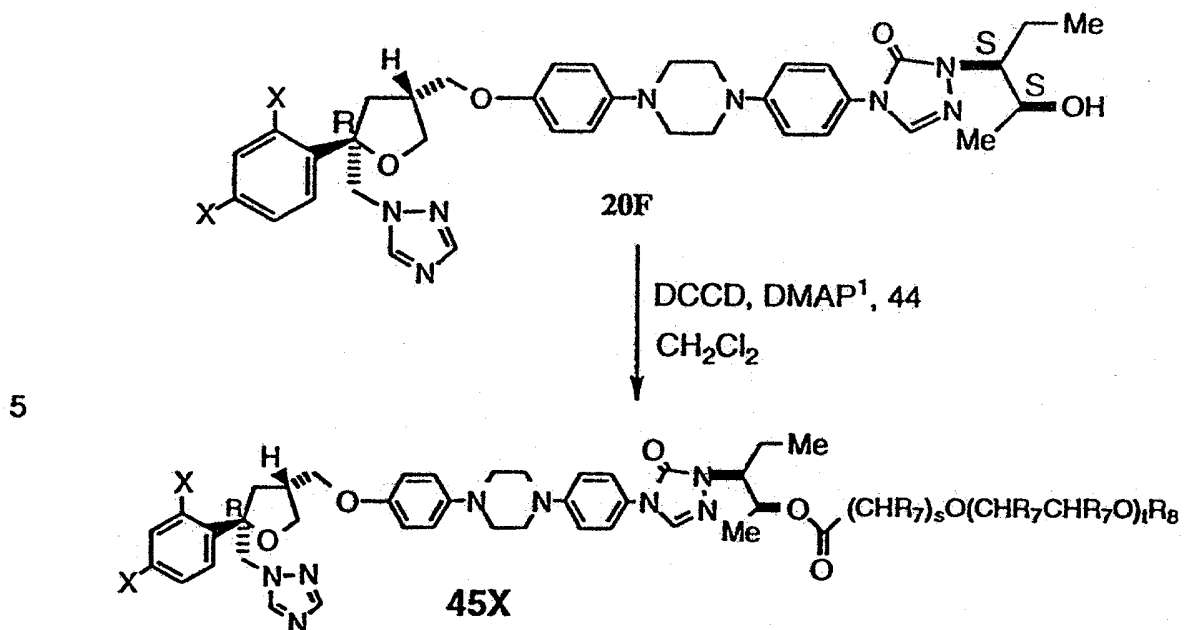
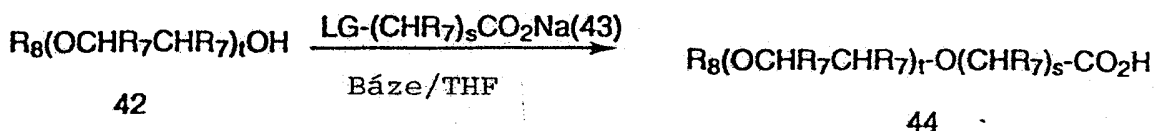
Schema VI



(a) pyrrolidin, reakční doba 24 hodin; (b)  $R^{4X}-X$ , NaH; DMF; (c) RED-AL, toluen,  $-20^\circ$ ; (d)  $H_2NNHCHO$ , MeOH; (e)  $R^{2X}MgBr$ ,  $Et_2O$ ,  $-10^\circ C$ , reakční doba 24 hodin; (f) 17F schematu V a postup příkladu 32d; (g)  $H_2$ , Pd, HCOOH,  $80^\circ C$ .

Schema VII

Příprava polyetheresterů

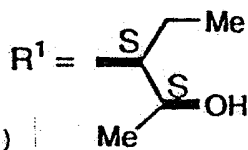


<sup>1</sup>DCCD = Dicyklohexylkarbodiimid

DMAP = 4-(N,N-Dimethylamino)pyridin

10

Tabulka pro schema VII



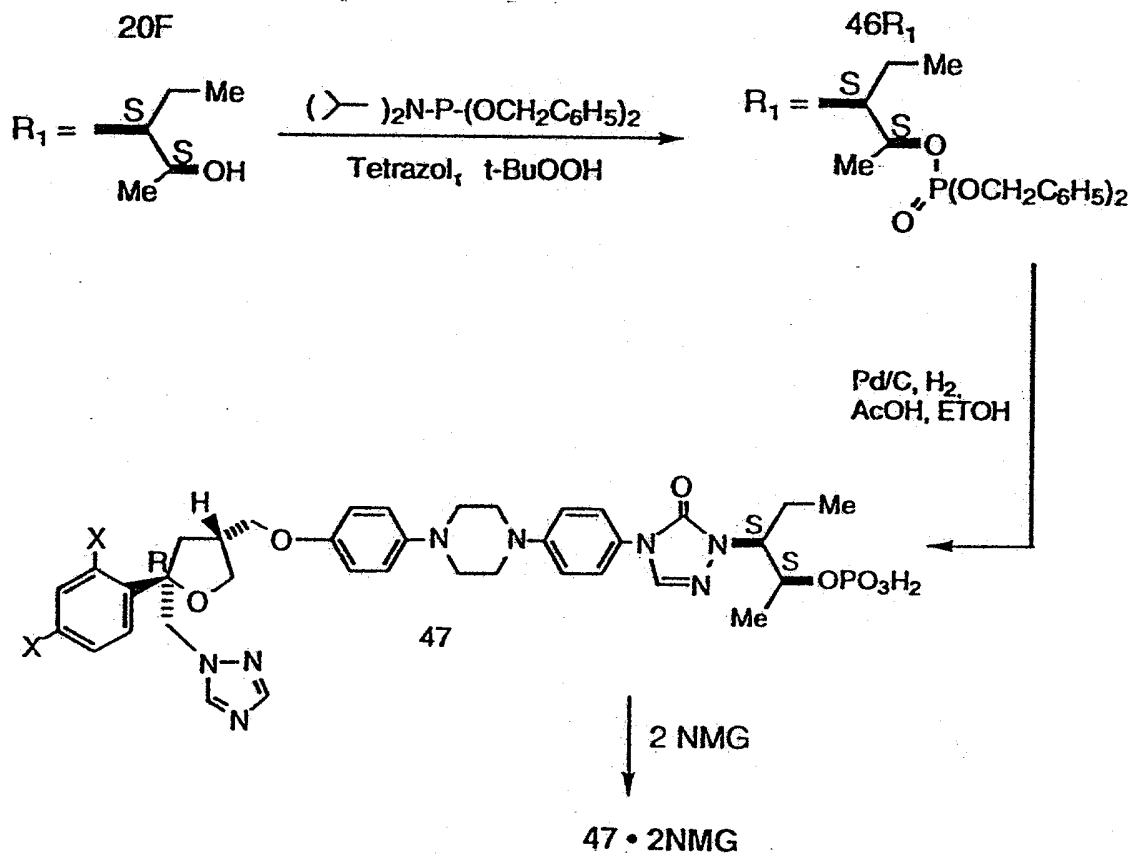
použití 20F (X=F)

42	43	45	M.S.
		X	M+
—	PGOCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H PG = chránící skupina, např. CH <sub>2</sub> Ph	COCH <sub>2</sub> OH	759.3
CH <sub>3</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	ClCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	COCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> Me	905

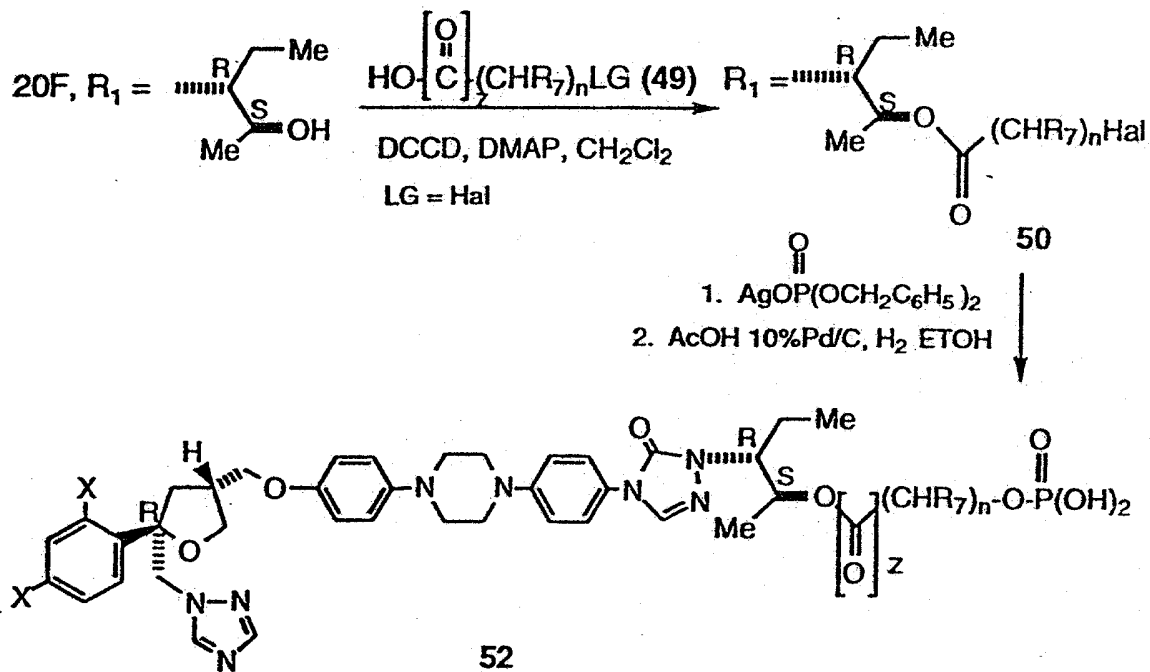
42	43	45	M.S
CH <sub>3</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> )OH	ClCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Na	-CCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O)Me	817
CH <sub>3</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	ClCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Na	-CCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> Me	861
CH <sub>3</sub> (OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH	ClCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Na	-COCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> Me	903
HO <sub>2</sub> C(OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	ClCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Na	-CCH <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> Me	905
PEG2000	ClCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Na	-COCH <sub>2</sub> OPEG2000	a
PEG5000	ClCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Na	-COCH <sub>2</sub> OPEG5000	a

<sup>a</sup>Rozsah MS hodnot byl zaznamenán který odpovídá rozsahu molekulových vah PEG 2000 a PEG 5000, které byly použity jako výchozí materiály.

Fosforečnanové estery  
Schema VIII A

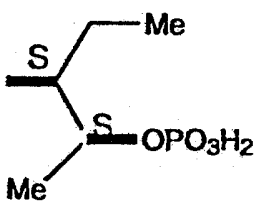
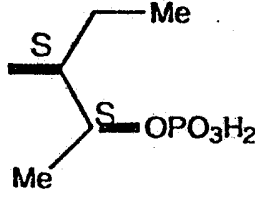
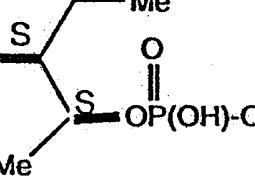


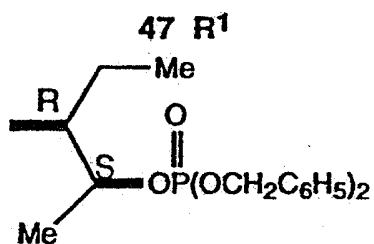
Schema VIII B



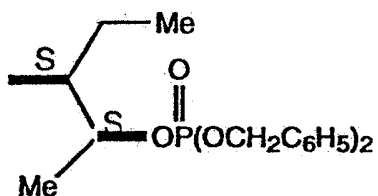
Tabulka pro schema VIIIA

X = F

Structure	47 R <sup>1</sup>	M.S. (M <sup>+</sup> )
	.2NMG	781.8
	.2NMG	781.7
		873.3



M.S. (M<sup>+</sup>)  
961.4



961.2

Tabulka pro schema VIIIB

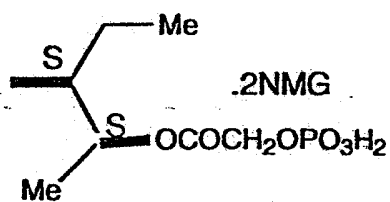
49

52R<sub>1</sub>

M.S. (M<sup>+</sup>)

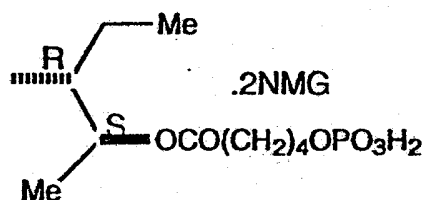
HOCOCH<sub>2</sub>Cl

839



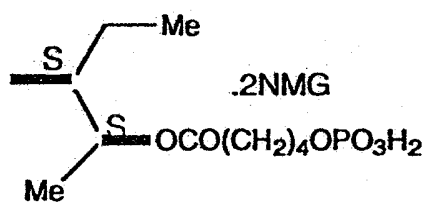
HOCO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OH

881.3



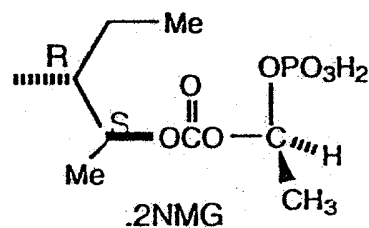
HOCO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>OH

881.3

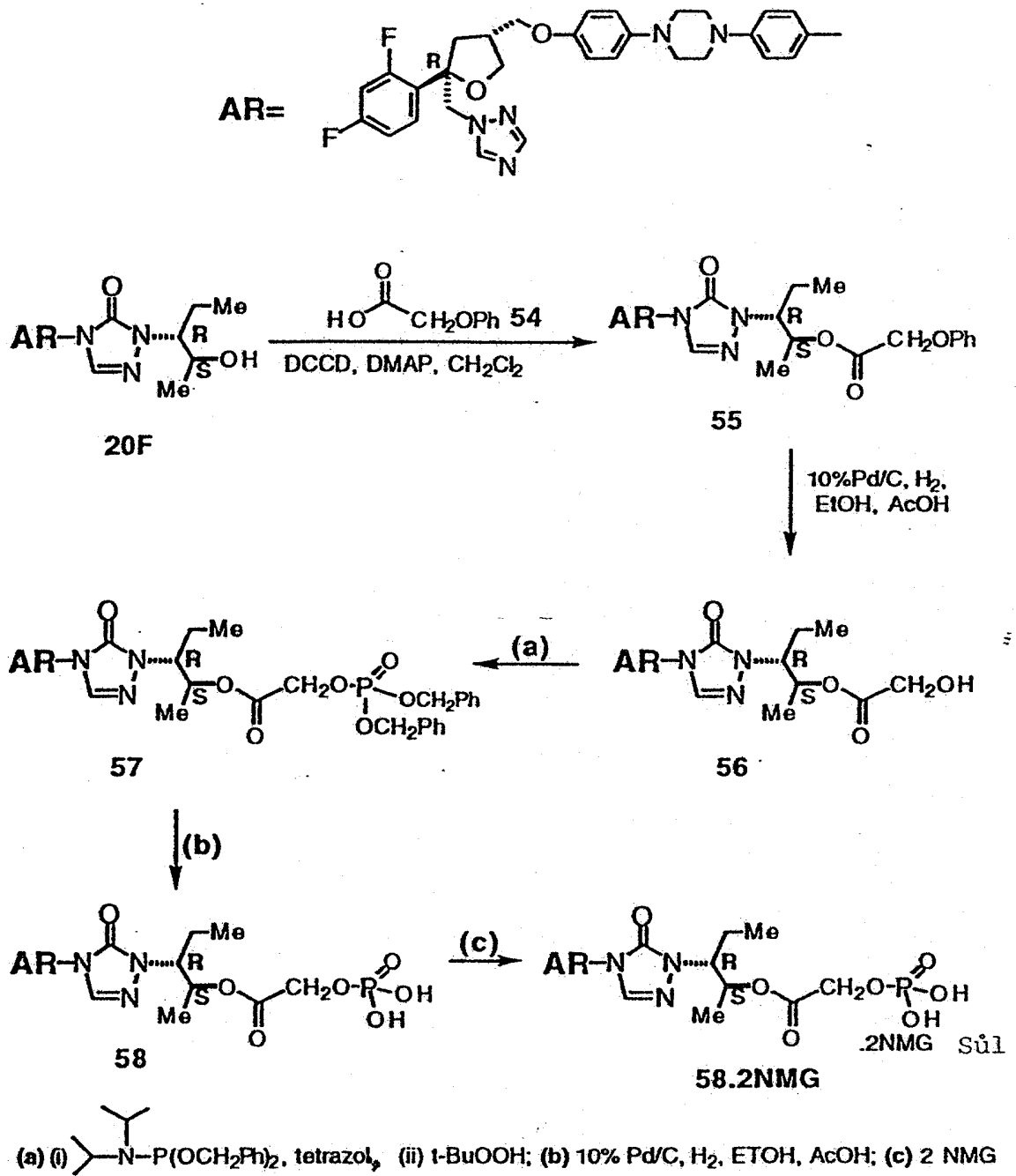


S-HOCOCH(OH)CH<sub>3</sub>

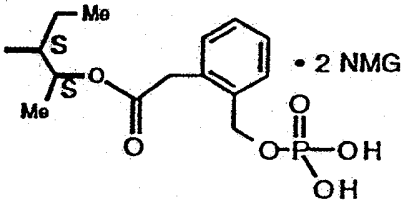
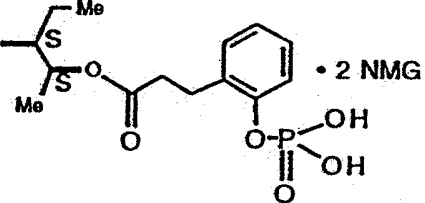
853.2



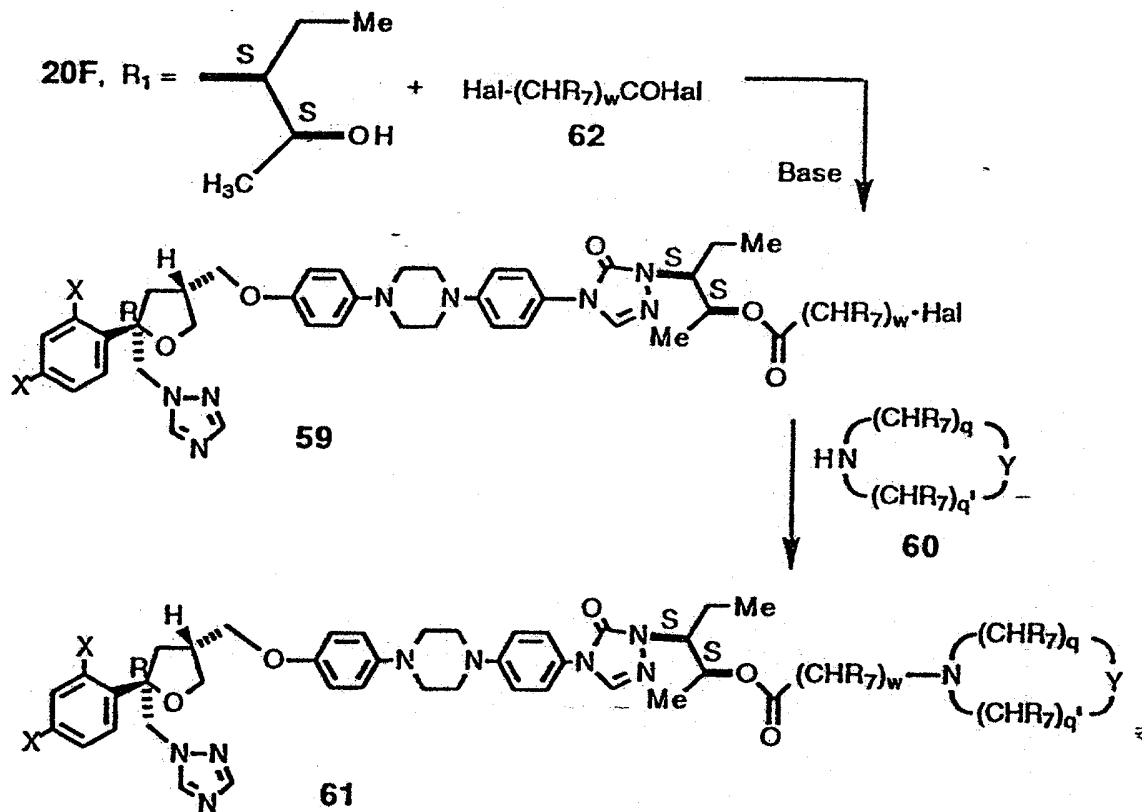
Schema VIII C



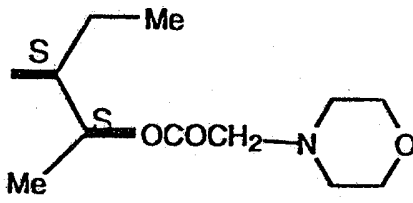
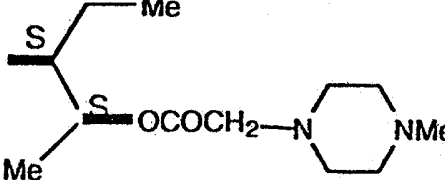
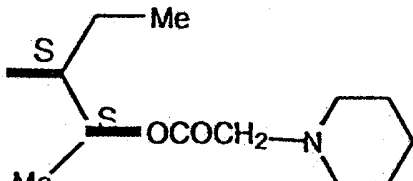
Tabulka pro schema VIII C

<u>54a</u>	<u>58 R<sub>1</sub></u>	<u>M.S. (M<sup>+</sup>)</u>
$o\text{-(HO}_2\text{CCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{Ph}$	 <p>• 2 NMG</p>	929.2
$o\text{-(HO}_2\text{C(CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{Ph}$	 <p>• 2 NMG</p>	929.9

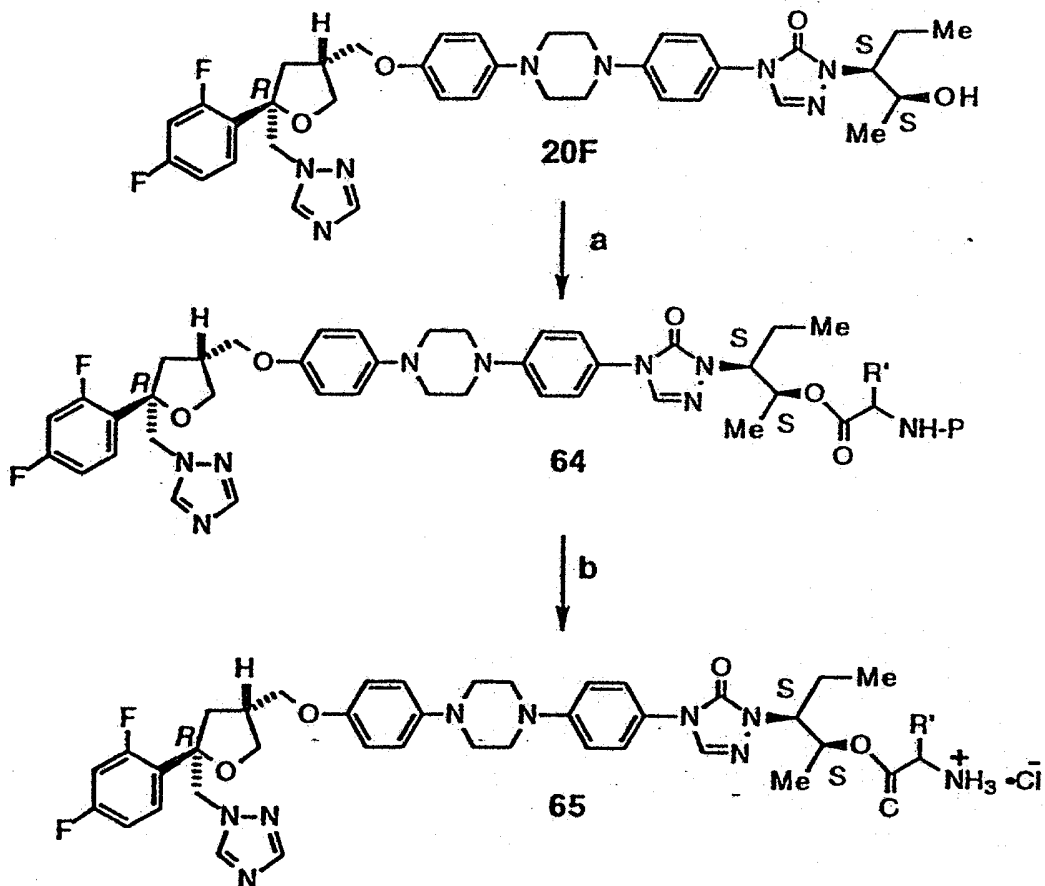
Schema IX  
Příprava heterocyklických esterů



Tabulka pro schema IX

$61 R_1$	M.S. (M±)
	828
	841
	826

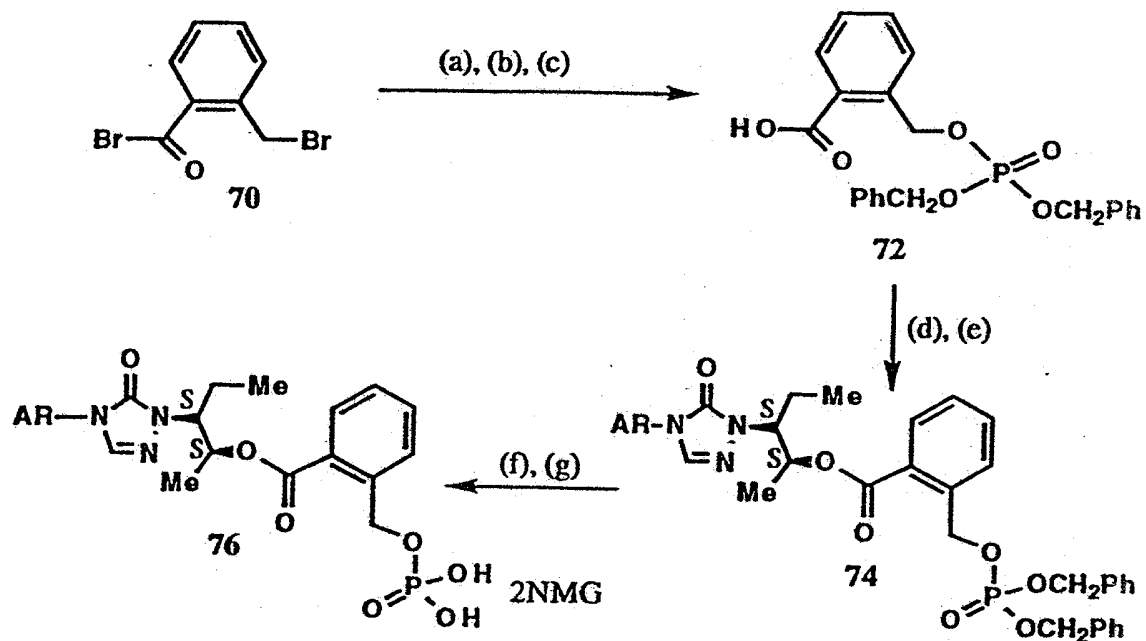
Schema X



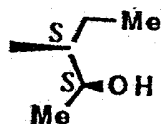
Reagencie: (a)  $\text{R}'\text{-CH(NH.P)COOH}$ , DCCD, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (b) HCl v dioxanu

$\text{R}' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{H}$ ;  $\text{R}_2 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{SH}, \text{CH}_2\text{CONH}_2,$   
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2, \text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}, \text{CH}_2\text{COO}^-,$   
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}^-, (\text{CH}_2)_4\text{NH}_3^+, \text{H}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4, \text{H}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-OR}_3, \text{H}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-NH},$   
 $\text{H}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4\text{-NH}^+, \text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{NH}_3^+)\text{NH}^-;$

$\text{R}_3 = \text{H},$  fosforečnanový ester, sulfátový ester,  
 P = N-terc.butoxykarbonyl (N-t-Boc) nebo N-karbobenzyloxy  
 (N-Cbz)

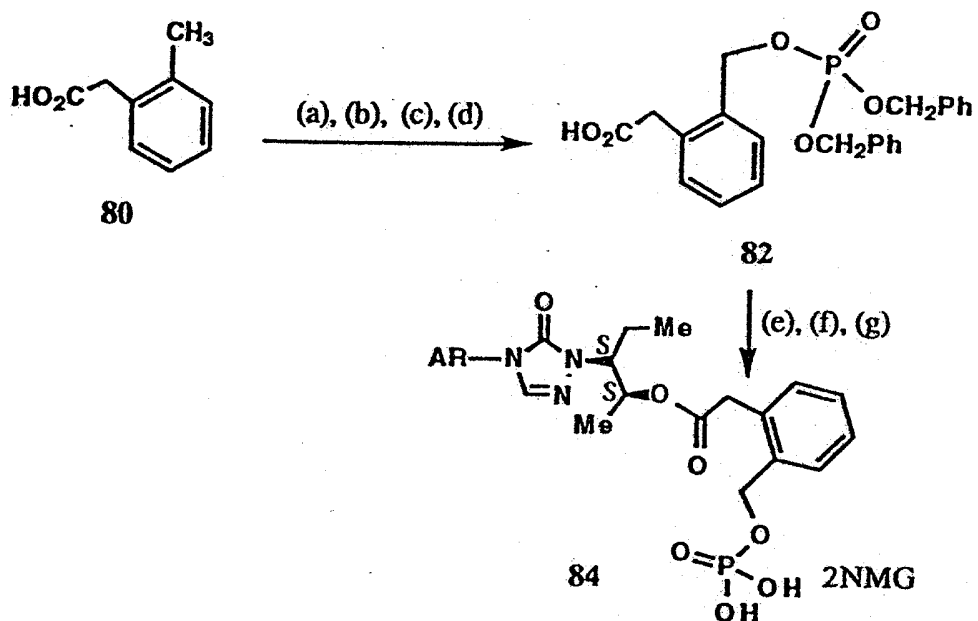


Reagencie: (a) 2,2,2-trichlorethanol; (b) dibenzylfosforečnan stříbrný; (c) Zn, HOAc-THF; (d) SOCl<sub>2</sub>; (e) 20F, R<sub>1</sub> =

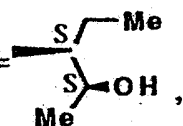


(f) H<sub>2</sub>, 10% Pd-C; (g) 2 ekv. N-methylglukaminu.

Schema XIB



Reagencie: (a) 2,2,2-trichlorethanol, DCCD, DMAP; (b) N-bromsukcinimid; (c) dibenzylfosforečnan stříbrný; (d) Zn,

HOAc-THF; (e) 20F,  $R_1 =$  ,

DCCD, DMAP; (f)  $H_2$ , 10% Pd-C; (g) 2 ekv. N-methylglukaminu.

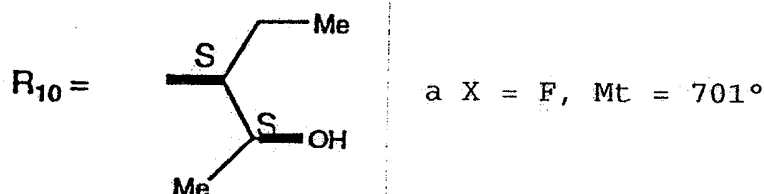
Schema IV poskytuje další reakční sekvence k získání  $C_4$  a  $C_5$  hydroxysubstituovaných sloučenin, které jsou užitečné jako meziprodukty pro sloučeniny podle tohoto vynálezu. Sloučenina 27 se připraví z methyletheru sloučeniny 12 ve schématu II tak, že se methylether 12 podrobí reakčním krokům a až g reakčního schématu II. Reakce sloučeniny 27 s vodným HBr nebo  $BBr_3$  dá fenolovou sloučeninu 28, Reakce sloučeniny 28 s jedním ekvivalentem NaH a následným zpracováním např. s 2-(trimethyl)silylethoxymethylchloridem ("SEM-Cl") a DMF při teplotě okolí se získá SEM-chráněná sloučenina 29. Deprotonací sloučeniny 29 s NaH následovanou reakcí vzniklého anionu s tosylátem 11 v DMF nebo DMSO při zvýšené teplotě se získá sloučenina 30. Dusík chránící skupina sloučeniny 30, např. SEM se odstraní zpracováním například 6N HCl v methanolu při zvýšené teplotě po dobu 3 hodin a získá se sloučenina 19. Sloučenina 19 se zpracuje s NaH a DMSO při teplotě 20 °C po dobu 3/4 hodiny a potom se alkyluje s  $R_1X$  za vzniku sloučeniny I. Ve sloučenině  $R_1X$  znamená  $R_1$   $C_3$ - $C_8$ alkylskupinu která má alespoň jednu chráněnou hydroxylovou část, například O-SEM a  $X'$  znamená odcházející skupinu, například brosylát. Odstraněním hydroxy chránící skupiny ze sloučeniny 31, například O-SEM, které se provede například 6N HCl v methanolu, se získá hydroxysubstituovaná  $C_4$ - $C_5$ alkylskupina užitečná pro přípravu sloučenin podle vynálezu vzorce I.

Schema V poskytuje výhodnou cestu pro přípravu sloučenin podle tohoto vynálezu uvedených ve schématu II. Sodná sůl sloučeniny 31 připravená reakcí 4-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyl]fenolu s NaH v bezvodém DMSO při teplotě 50 °C až 60 °C po dobu 30 minut reaguje s 2,4-difluorfenyltosylátem 11F (sloučenina 11 v schématu II, kde  $X = F$ ) po dobu 1 hodiny při 50 °C až 70 °C a po mžikové chromatografii na silikagelu nebo po krystalizaci se získá sloučenina 15F (sloučenina 15 v schématu II, kde  $X = F$ ). Redukcí 15F hydrogenací v přítomnosti 5% Pd/C v ethanolu obsahujícím 1N HCl se získá

aminosloučenina 16F (sloučenina 16 ve schematu II, kde  $X = F$ ). Reakcí 16F s fenylchlorformiátem v bezvodém pyridinu při teplotě 0 až 5 °C po dobu 2 hodin se získá fenylkarbamát 17F (sloučenina 17 schematu II, kde  $X = F$ ). Reakcí 17F s hydrazinhydrátem v 1,2-dimethoxyethanu při teplotě 80 °C po dobu 4 hodin se získá semikarbazid 18F (sloučenina 18 schematu II, kde  $X = F$ ). Reakcí 18F s formamidinacetátem a  $Et_3N$  v 2-methoxyethanolu pod argonem v míchaném reaktoru při 80 °C přes noc se získá 3H-1,2,4-triazol-3-on 19F (sloučenina 19 schema II, kde  $X = F$ ). Reakcí sloučeniny 19F s  $R_1X$  podle postupu uvedeném ve schema IV se získají  $C_4$ - $C_5$  hydroxysubstituované sloučeniny 20F, které jsou užitečné pro přípravu sloučenin vzorce I.

Schema VI poskytuje alternativní, stereoselektivní cestu pro přípravu meziproductů pro výhodné sloučeniny podle vynálezu. Na sloučeninu 35 (například methylester kyseliny S-mléčné) se působí přebytkem pyrrolidinu v methylenchloridu po dobu 24 hodin při teplotě místnosti a získá se amid 36. Reakcí sloučeniny 36 a NaH s například benzylohalogenidem v DMF se získá sloučenina 37. Selektivní redukcí amidu 37 s 3,4M roztokem bis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydridem sodným ("RED-Al") v toluenu při teplotě -20 °C se získá aldehyd 38. Reakcí aldehydu 38 s  $H_2NNHCHO$  v methanolu se získá sloučenina 39, která reaguje s Grignardovým činidlem například ethylmagnesiumbromidem v suchém etheru při teplotě -10 °C až do teploty místnosti po dobu 24 hodin a získá se sloučenina 40, kde poměr S,S isomeru : S,R isomeru je 94 : 6. Jestliže se Grignardova reakce provede v přítomnosti 1,2 ekvivalentů bis(trimethylsilyl)acetamidu, pak poměr SS ku SR je 99 : 1. Sloučenina 40 reaguje se sloučeninou 17F reakčního schematu V v toluenu v přítomnosti DBU (1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-enu) po dobu 6 hodin při teplotě 80 °C. Cyklizace se dosáhne zvýšením teploty na 100 °C až 110 °C a pokračováním v udržování této teploty přes noc. Po vyčištění pomocí TLC se získá sloučenina 20F. Zpracováním 20F vodíkem a palladiovou

černí v methanolu obsahujícím kyselinu mravenčí zahřátou na 60 °C se získá surový produkt, který se izoluje a čistí (TLC) a získá se 20F, tj. sloučenina obecného vzorce V, kde



Reakcí Grignardova činidla na propanimin 39 vzniká sloučenina 40, ve které je absolutní stereochemie zavedená na nové chirální centrum v 40 v podstatě stejná (tj. S) jako na chirálním atomu uhlíku v 39. Termín "v podstatě stejná" je zde užit ve významu, že poměr S:S k S:R (v například 40) je větší než 9:1, výhodně větší než 15:1, nejvýhodněji 99:1.

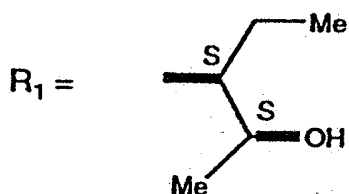
Hmotová spektrální data uváděná zde jako M<sup>+</sup> jsou výchozí ionty, které byly stanoveny technikou rychlého bombardování atomů (FAB) a představují píky M+1.

Schema I až IV představuje výhodný postup přípravy C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> alkoholových meziproductů pro sloučeniny podle vynálezu. Další způsoby přípravy alkoholových meziproductů pro sloučeniny podle vynálezu jsou popsány v US patentové přihlášce č. 08/425,129, přihlášené 19.4.95 a č. (zástupce Docket č. CD0475), přihlášené 19.4.95, které jsou zde uváděné jako odkaz.

Schema VII poskytuje obecnou metodu pro přípravu polyetheresterů podle tohoto vynálezu. Alkoholát alkoholetheru 42 například CH<sub>3</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH, tj. sloučenina 42, kde R<sub>7</sub> = H a t = 3 se připraví reakcí 42 s přebytkem silné báze, například NaH v bezvodém etheru, například v THF při teplotách ledové lázně. Takto vzniklá reakční směs se míchá několik hodin, tj. 2 nebo více a přidá se k ní sodná sůl kyseliny 43, například sodná sůl kyseliny chloroctové

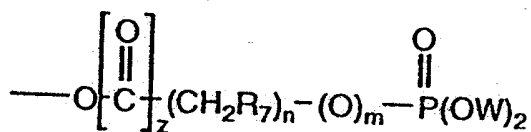
(43, kde LG je halogen např. Cl,  $R_7 = H$  a  $s = 1$ ). Vzniklá reakční směs se míchá při teplotách ledové lázně a v míchání se pokračuje až do dosažení teploty místnosti. Potom se opatrně přidá voda a polyetherkyselina 44 se oddělí a čistí konvenčními technikami.

K roztoku sloučeniny 44 v  $CH_2Cl_2$  se přidá 1,3 až 1,5 ekvivalentů báze 4-(N,N-dimethylamino)pyridinu ("DMAP") a sloučenina 20F, ve které



Teplota takto vzniklé reakční směsi se sníží použitím ledové lázně a ke směsi se přidá 1,3 až 1,5 ekvivalentů dicyklohexylkarbodiimidu ("DCCP"). Vzniklá reakční směs se kontinuálně míchá až do dosažení teploty místnosti. Sraženina dicyklohexylmočoviny se odstraní a surový produkt se izoluje obvyklými technikami. Vzniklý zbytek se čistí chromatografií na silikagelu a získá se čistá sloučenina  $[M+H]^+ = 906$  (FAB). Vhodnou substitucí výchozích látek 42 a 43 se získají sloučeniny 45 uvedené v tabulce pro schema VII. Hodnoty MS pro produkty uvedené pod 45 v tabulce pro schema VII byly naměřeny methodou FAB.

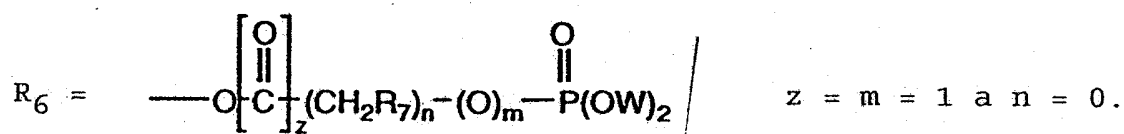
Schema VIII A-C znázorňuje obecné způsoby pro přípravu fosfátových esterů podle vynálezu. Schema VIIIA poskytuje způsob přípravy fosfátových esterů vzorce IV, ve kterém  $R_6$  znamená



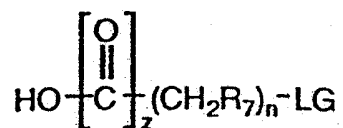
kde  $z = m = n = 0$

Sloučenina 20F ze schematu II v methylenchloridu reaguje při teplotě místnosti s 1,5 ekvivalenty N,N-diisopropyl-di-benzylfosforamidu a 3 ekvivalenty báze, jako je tetrazol a potom 1,5 ekvivalenty terc.butylperoxidu (3M v isooktanu) po několik hodin. Postup reakce se sleduje TLC (5% methanol : EtOAc, objemově) na silikagelu. Surový produkt v EtOAc se promyje thiosulfátem sodným a čistí se za použití standartních technik a získá se dibenzylfosfátový ester 46. Dibenzylesterová skupina sloučeniny 46 se odstraní a zpracováním sloučeniny 46 rozpuštěné ve stejných objemech ethanolu a ledové kyseliny octové v přítomnosti přebytku 10% Pd/C pod atmosférou vodíku při teplotě místnosti a mícháním přes noc se získá sloučenina 47. Reakce pokračuje, dokud je zjištěna přítomnost výchozích látek (TLC nebo NMR). Katalyzátor se odstraní filtrací a surový fosfátový ester 47 se čistí standartními technikami. Zpracováním sloučeniny 47 v methanolu při teplotě místnosti dvěma ekvivalenty báze, například NMG (nebo Et<sub>3</sub>N) se získá sloučenina 47.2NMG. Sloučeniny 46 a 47 připravené podle schematu VIII A jsou uvedeny v tabulce pro schema VII A.

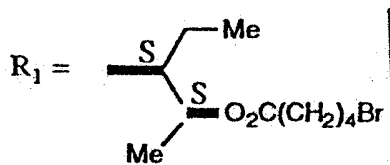
Schema VIII B znázorňuje přípravu fosfátových esterů obecného vzorce IV, ve kterém



Sloučenina 20F rozpuštěná v methylenchloridu se zpracuje 1,3 ekvivalenty DMAD, 1,3 ekvivalenty DCCD a 1,3 ekvivalenty kyseliny 49 obecného vzorce



například  $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_4\text{Br}$ , tj.  $z = 1$ ,  $n = 4$ ,  $R_7 = \text{H}$  a odcházející skupina LG znamená halogen, například Br. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti dokud je zjištěna přítomnost výchozích látek (TLC) a čištěním surového produktu se získá bromid 50 ve formě bílé pevné látky, kde



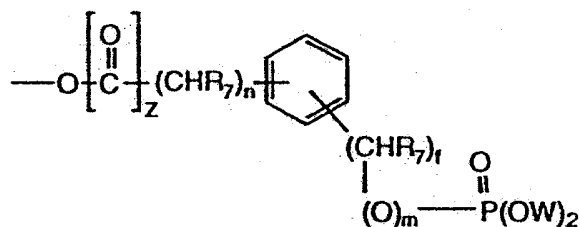
Bromid 50 v benzenu se zahřívá při teplotě  $80\text{ }^\circ\text{C}$  přes noc s 1,5 ekvivalenty dibenzylfosforečnanu stříbrného (Sigma Chemical Co., St. Louis). Reakční směs se ochladí a promyje se vodnou bází, například  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Surový produkt se oddělí a čištěním chromatografií na silikagelu se získá dibenzylfosfátový ester 51. Zpracováním sloučeniny 51 ve směsi ethanolu a ledové kyseliny octové s přebytkem 10% Pd/C pod atmosférou vodíku přes noc při teplotě místnosti se získá fosforečnanový ester 52. Zpracováním sloučeniny 52 v methanolu dvěma ekvivalenty báze, například NMG (nebo  $\text{Et}_3\text{N}$ ) se získá sloučenina 52 . 2NMG.

Schema VIIIC poskytuje alternativní postup přípravy fosforečnanových esterů obecného vzorce IV, ve kterém  $R_6$  má význam definovaný výše pro schema VIIIB a  $z = 1$  a  $n = 1$ . Benzylether methylacetátu 53 ve směsi methanolu a vody a přebytek báze, například  $\text{K}_2\text{CO}_3$  se míchají přes noc při teplotě místnosti a získá se benzylether 54. Reakce roztoku sloučeniny 20F a 54 v methylenchloridu s 1,3 až 1,5 ekvivalenty DCCD a DMAP při teplotě místnosti přes noc poskytuje ester 55. Benzyletherová skupina sloučeniny 55 se odstraní zpracováním s přebytkem 10% Pd/C ve směsi ethanolu a ledové kyseliny octové pod atmosférou vodíku a při teplotě místnosti přes noc. Čištěním surového produktu se získá sloučenina 56. Zpracováním sloučeniny 56 s 1,5 ekvivalenty  $\text{N}_1\text{N}$ -diisopropylidibenzylfosforamidu a 3 ekvivalenty tetrazolu

a potom 1,5 ekvivalenty terc.butylperoxidu podle postupu uvedeném v schema VIIIB se získá dibenzylester 57.

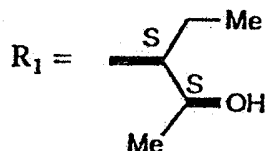
Odstraněním dibenzylových skupin 10% Pd/C ve směsi ethanolu a ledové kyseliny octové pod atmosférou vodíku (jak popsáno shora) se získá fosforečnanový ester 58. Zpracováním sloučeniny 58 dvěma ekvivalenty báze, například NMG se získá sloučenina 58 . 2NMG.

Další fosforečnanové estery podle vynálezu vzorce



kde  $z = m = 1$ ,  $n = 1$  nebo  $2$ ,  $f = 0$  nebo  $1$  a  $W = \text{H}$ , jak jsou uvedeny v tabulce pro schematu VIIIC se připraví ze sloučeniny 20F, kde  $R_1$  má stejný význam jako ve schema VIIIA substitucí ekvivalentních množství výchozích materiálů 54a a 54b pro sloučeninu 54 a potom následují postupy uvedené ve schematu VIIIC.

Schema IX znázorňuje přípravu heterocyklických esterů podle tohoto vynálezu. Sloučenina 20F, kde

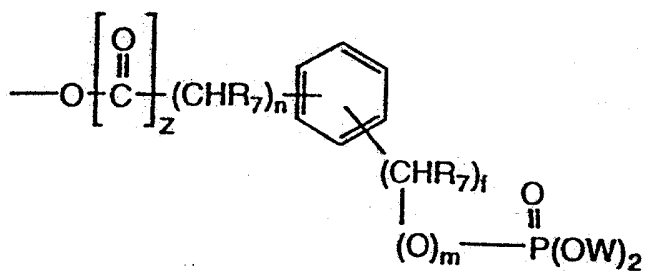


rozpuštěná v methylenchloridu reaguje se sloučeninou 62 (Hal = Br nebo Cl,  $w = 1$  až  $5$ , např.  $\text{Cl-CH}_2\text{-COCl}$ ) v přítomnosti báze, jako je pyridin, při teplotě  $0^\circ$  až  $5^\circ \text{C}$  po dobu čtyř hodin. Reakční směs se umístí přes noc do lednice. Je-li to nezbytné přidá se další sloučenina 62 a báze a reakce pokračuje dokud je zjištěna přítomnost sloučeniny 20F pomocí

TLC. Čištěním surového produktu sloupcovou chromatografií na silikagelu se získá čistá sloučenina 59 ( $w = 1$ , Hal = Cl). Reakcí sloučeniny 59 s přebytkem dusíkaté heterocyklické sloučeniny 60 (například  $Y = NH$ ,  $R_7 = H$  a  $q = 4$ ) při teplotě  $50^\circ$  až  $60^\circ C$  po dobu jedné hodiny se získá sloučenina 61. Substitucí dusíkaté heterocyklické sloučeniny 60 pěti nebo šestičlennými sloučeninami, například morfolinem, N-methylpiperidinem se získají sloučeniny uvedené v tabulce pod schema IX.

Schema X ilustruje přípravu esterů aminokyselin podle vynálezu. Sloučenina 20F reaguje s přebytkem N-butoxykarbonyl- $\alpha$ -aminokyseliny nebo  $\alpha$ -aminoalkanoátu v přítomnosti DCCD a DMPA v aprotickém rozpouštědle, jako je  $CH_2Cl_2$  při teplotě  $0$  až  $25^\circ C$ . Poté následuje TLC a přidá se další  $\alpha$ -aminokyselina a DCCD a je-li to nezbytné zabezpečí se výchozí materiál 20F, aby došlo ke kompletní přeměně na ester aminokyseliny 64. Sloučenina 64 se zpracuje HCl v dioxanu a získá se ester  $\alpha$ -aminokyseliny jako kyselá adiční sůl 65. Čištění surových produktů se provede standartními technikami. Jestliže se jako chránicí skupina použije karbobenzoxyskupina, použije se k odstranění chránicí skupiny ve stupni b vodík nad palladiovou černí. Mohou se použít i ostatní chránicí skupiny, jak je popsáno v "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W.Green a P.G.M. Wuts. John Wiley and Sons, 1991, NY, str. 97 až 98 nebo 389 až 394.

Schema XIA a XIB ilustruje přípravu dalších fosforečnanových esterů podle vynálezu vzorce



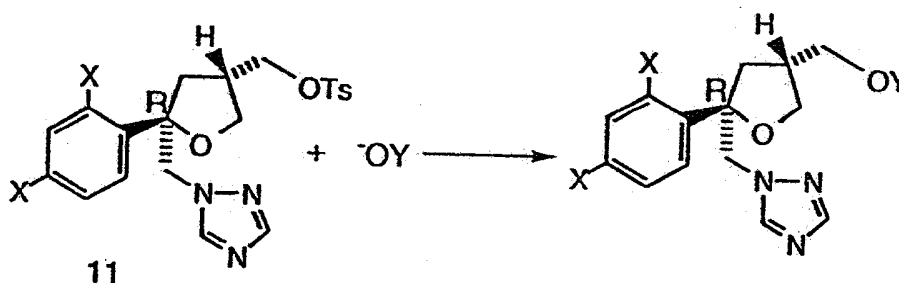
kde  $z = f = m = 1$ ,  $n = 0$  nebo  $1$  a  $W = H$ .

Ve schématu XIA se zpracuje benzoylbromid 70 s 2,2,2-trichlorethanolem a získá se odpovídající trichlorethylester. Zpracováním trichlorethylesteru s přebytkem dibenzylfosforečnanu stříbrného za podmínek podobných podmínkám uvedeným ve schématu VIIIC se převede benzylbromid na dibenzylfosforečnanový ester. Odstranění trichlorethylesterové skupiny se provede za použití zinku v kyselině octové a THF a získá se dibenzylfosforečnanový ester 72. Zpracováním 72 s thionylchloridem se získá odpovídající chlorid kyseliny, který reaguje s roztokem 20F v methylenchloridu za podmínek 1. stupně schématu VIIIC a získá se ester 74. Odstraněním dibenzylesterových skupin v 74 s 10% Pd/C pod atmosférou vodíku jak je popsáno ve schématu VIIIA se získá odpovídající fosforečnanový ester, který se zpracuje dvěma ekvivalenty báze např. NMG a získá se 76. Ve schématu XIB se 2-methylfenyloctová kyselina 80 esterifikuje 2,2,2-trichlorethanolem a takto vzniklý ester se převede na odpovídající benzylbromid zpracováním s N-bromsukcinimidem. Zpracováním benzylbromidu přebytkem dibenzylfosforečnanu stříbrného za podmínek schématu VIIIC se získá odpovídající dibenzylfosforečnanový ester. Odstranění trichlorethylesterové skupiny se provede zinkem v kyselině octové a THF a získá se dibenzylfosfát 82. Zpracováním roztoku 82 a 20F (kde  $R_1$  má stejný význam jako ve schématu VIIIA) s DCCD a DMAP se získá odpovídající fosforečnanový ester. Zpracováním fosforečnanového esteru s dvěma ekvivalenty NMG se získá sloučenina 84.

Alkanoátové a alkenoátové estery 20F připravené standartními syntetickými technikami (například reakcí anhydridu nebo halogenidu alkanových nebo alkenových kyselin v přítomnosti báze, např. pyridinu) produkují alkanoáty nebo alkenoáty sloučenin obecného vzorce I.

Sulfátové estery se připraví reakcí alkoholů vzorce I až IV s oxidem sírovým v přítomnosti přebytku pyridinu při teplotě 70 ° až 90 °C po dobu alespoň 2 hodin podle postupu R.M. Moriarty a kol. *Tetrahedron Letters*, díl 35, č.44, str. 8103-8106 (1994).

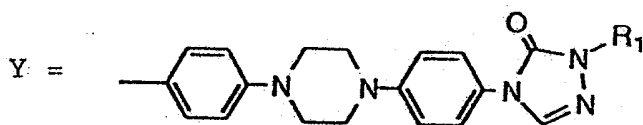
Odpovídající alkoholy vzorce I se také připraví reakcí sloučeniny 11 s alkoholy vzorce HOY v přítomnosti silné báze, například NaH v aprotickém rozpouštědle, jako je DMSO.



(R) - "Tosylát" série

Viz příklad 15

kde X = F nebo Cl,



a R<sub>1</sub> = (C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>) alkylskupina substituovaná jednou nebo dvěma hydroxylovými částmi.

Sloučeniny reprezentované vzorcem I projevují široké spektrum fungicidní účinnosti, a to při obvyklých fungicidních kontrolních zkouškách, vůči lidským a zvířecím choroboplodným zárodkům, jako jsou následující: *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Coccidioides*,

*Epidermophyton, Fonsecaea, Fusarium, Mucor, Saccharomyces, Torulopsis, Trichophyton, Trichosporon, Sporothrix a Pneumocystis.*

Výhodné sloučeniny obecného vzorce IV vykazují místní, orální a parenterální fungicidní účinnost in vivo testováním na zvířatech, přičemž je tato účinnost neočekávaně lepší než u známých fungicidních činidel, například itrakonazolu a flukonazolu a u těch azolových sloučenin, které byly specificky objeveny Saksanem a kol. v US patentu 5 039 676 a v Mezinárodní publikaci č. WO 93/09114.

Fungicidní sloučeniny obecného vzorce I a farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu dávají předpoklad v tom, že budou projevovat antialergickou, protizáněťovou a imunomodulační účinnost, široké spektrum antiinfekční účinnosti, například antibakteriální, antiprotozonální a antihelmintové účinnosti.

Tento vynález též poskytuje prostředek pro ošetřování nebo prevenci plísňových infekcí, zahrnující fungicidně účinné množství sloučeniny reprezentované vzorcem I nebo její farmaceuticky přijatelných solí a farmaceuticky přijatelného nosiče nebo ředidla.

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu mohou také obsahovat fungicidně účinné množství jiné fungicidně účinné sloučeniny, jako například sloučeniny aktivní vůči buněčné stěně. Termín "sloučeniny aktivní vůči buněčné stěně" znamená ve zde použitém významu, že se jedná o jakoukoliv sloučeninu, jež interferuje stěnou buňky houby a zahrnuje, aniž by tím ohraničoval jejich výběr, takové sloučeniny, jako papulacandiny, echinocandiny a aculeaciny i inhibitory vůči buněčné stěně houby, jako nikkomyciny, například nikkomycin K a jiné, které jsou popsány v US patentu č 5 006 513, který se zde uvádí jako odkaz.

Farmaceuticky použitelné soli sloučenin podle tohoto vynálezu zahrnují adiční soli farmaceuticky použitelných kyselin a solí.

Výhodné farmaceuticky přijatelné kyselé adiční soli jsou netoxické adiční soli, tvořící se tím, že se ke sloučenině podle tohoto vynálezu přidává stechiometrické množství minerální kyseliny, jako je HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub> nebo H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> nebo organické kyseliny, jako je alkyl nebo arylsulfonová kyselina, například methansulfonová kyselina, kyselina isothionová, para-toluensulfonová, naftylsulfonová apod.

Farmaceuticky použitelné báze vhodné pro použití v tomto vynálezu jsou báze, které tvoří farmaceuticky použitelné soli kyselých farmaceuticky použitelných esterů fungicidních sloučenin obecných vzorců I, II, III nebo IV a zahrnují vhodné organické a anorganické báze. Vhodné organické báze zahrnují primární, sekundární a terciární alkylaminy, alkanolaminy, aromatické aminy, alkylaromatické aminy a cyklické aminy. Jako příklady organických aminů se uvádějí chlorprokain, prokain, piperazin, glukamin, N-methylglukamin, N,N-dimethylglukamin, ethylendiamin, diethanolamin, diisopropylamin, diethylamin, N-benzylendiamin, N-benzyl-2-fenylethylamin, N,N'-dibenzylethylendiamin, cholin, klemizol, triethylamin ("Et<sub>3</sub>N"), tris(hydroxymethyl)aminomethan nebo D-glukosamin. Výhodné organické báze zahrnují N-methylglukamin ("NMG"), diethanolamin a tris(hydroxymethyl)aminomethan ("TRIS"). Použití dvou ekvivalentů NMG v tomto vynálezu je zvláště vhodné. Vhodné anorganické báze zahrnují hydroxidy alkalických kovů, jako je hydroxid sodný.

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu mohou být přizpůsobeny pro orální, parenterální, například SC, IM, IV IP, místní nebo vaginální podání nebo inhalací (orálně nebo intranazálně). Mohou být formulovány kombinováním sloučeniny obecného vzorce I nebo ekvivalentního množství farmaceuticky

přijatelné soli sloučeniny obecného vzorce I s vhodným, farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem.

Vhodnými prostředky mohou být například pevné nebo kapalně prostředky pro orální podávání, jako jsou tablety, kapsle, pilulky, granule, prášky, roztoky, čípky, pastilky, suspenze nebo emulze. Pevným nosičem může být jedna nebo více substancí, jež mohou také působit jako ředidla, aromatizační přísady, solubilizátory, maziva, suspenzační prostředky, pojiva nebo tablety dezintegrující činidla; ta také mohou působit zapouzdření materiálu. V případě prášku je nosič jemně rozemlet a přimísen k jemně rozmělněné aktivní sloučenině. V tabletě je aktivní sloučenina smíchána s nosičem majícím nezbytné vazebné vlastnosti a to ve vhodných podílech a pak lisována do žádaného tvaru a velikosti.

Formy pro místní dávkování lze připravit podle způsobů, známých v dané oblasti techniky, a mohou obsahovat rozmanité ingredience, excipienty a aditiva. Formulace pro místní zevní použití v sobě zahrnují masti, krémy, tekuté lékové formy, pudry, aerosoly, pesary a spreje.

Při přípravě čípků se nejprve roztaví nízkotající vosk, jako je směs glyceridů mastných kyselin nebo kakaové máslo a aktivní ingredience se pak homogenně dispergují do tohoto přípravku pomocí vmíchávání. Roztavená homogenní směs se pak nalije do forem obvyklých velikostí a poté následuje ochlazení a dále ztužení.

Mezi kapalně formy přípravků patří roztoky, suspenze a emulze. Jako příklad lze uvést vodné nebo směsné vodné a propylenglykolové roztoky pro parenterální injekce. Kapalně přípravky mohou být také formulovány jako roztoky s přiměřeným množstvím některého hydroxypropyl  $\alpha$ -,  $\beta$ -, nebo  $\gamma$ -cyklodextrinu majícího 2 až 11 hydroxypropylových skupin na molekulu cyklodextrinu, polyethylenglykolu, například PEG-200

nebo propylenglykolu, přičemž tyto roztoky mohou také obsahovat vodu. Vodné roztoky vhodné pro orální podávání mohou být připraveny přidáním aktivní složky do vody a přidáváním vhodných barviv, ochucovadel, stabilizačních činidel, sladidel, solubilizačních činidel a zahušťovacích činidel podle přání a požadavků. Vodné suspenze pro orální podávání mohou být připraveny dispergováním aktivní složky ve velmi rozmělněné formě do vody. Zvláště výhodné vodné farmaceutické prostředky mohou být připraveny ze sloučenin vzorce I až IV dohromady s hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrinem ve vodě. Například použití derivátů  $\alpha$ -,  $\beta$ - a  $\gamma$ -cyklodextrinů například hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrinu je popsáno N. Bodorem v US patentu č. 4 983 586, Pithou v US patentu č. 4 727 064 a PCT/EP 84/00417.

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu se připraví mícháním farmaceuticky přijatelného nosiče, například hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrinu ve vodě a jeho přidáním k fungicidně účinnému množství léčiva podle tohoto vynálezu. Takto vzniklý roztok se filtruje a popřípadě se odstraňuje voda a to známými způsoby, například pomocí rotační odparky nebo vymrazením. Tvorba roztoku může probíhat při teplotě od 15 °C do 35 °C. Používá se běžně sterilizovaná voda a může též obsahovat farmaceuticky přijatelné soli a tlumivé roztoky, například fosforečnany nebo citráty i konzervační prostředky. Molární poměr fungicidní sloučeniny vzorce I k hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrinu je 1:1 až 1:80, s výhodou 1:1 až 1:2. Normálně je hydroxypropyl- $\beta$ -cyklodextrin přítomen v molárním přebytku.

Lze také zahrnout preparáty v pevném stavu, které jsou určeny k převedení, krátce před použitím, do kapalně formy preparátu pro orální nebo parenterální podávání. Tyto preparáty v pevném stavu, určené pro převedení do kapalně formy, mohou obsahovat kromě aktivních složek, jako jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu a popřípadě sloučeniny

aktivní vůči buněčné stěně, zejména inhibitory vůči stěnám houbových buněk, například nikkomycin, ochucovadla, barviva, stabilizátory, tlumivé roztoky, umělá a přírodní sladidla, dispergační prostředky, zahušťovadla, solubilizační činidla a podobně. Rozpouštědlem, jež lze použít pro přípravu kapalné formy preparátu může být voda, izotonická voda, ethanol, glycerin, polyethylenglykoly, propylenglykol a podobně, jakož i jejich směsi.

Parenterální formy injekcí bývají jako intravenózní injekce, nitrosvalové nebo podkožní, jsou obvykle ve formě sterilního roztoku, a mohou obsahovat soli nebo glukózu pro vytvoření izotonického roztoku.

Pro místní zevní podávání u lidí při fungicidním použití se používá farmaceutická formulace, jež obsahuje sloučeninu vzorce I (obvykle v rozmezí koncentrací 0,1 do 20 % hmotnostních, s výhodou od 0,5 do 10 % hmotnostních) spolu s netoxickým, farmaceuticky přijatelným nosičem pro místní použití, přičemž se aplikuje denně, dokud se stav léčené pokožky nezlepší.

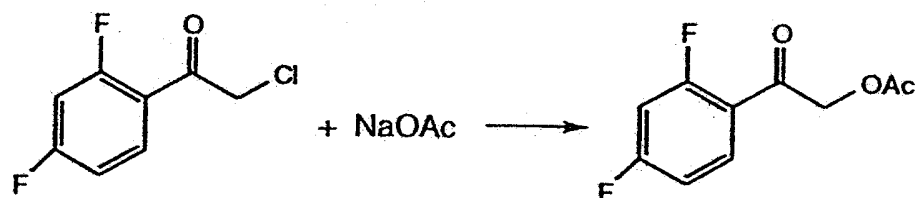
Obvyklá orální dávka u lidí pro fungicidní použití je v rozmezí 1 mg na kilogram tělesné hmotnosti do 30 mg na kilogram tělesné hmotnosti denně a to v jednorázových nebo rozdělených dávkách, přičemž výhodně se podává 1 mg na kilogram tělesné hmotnosti až 20 mg na kilogram tělesné hmotnosti denně, ještě výhodněji 1 mg na kilogram tělesné hmotnosti až 10 mg na kilogram tělesné hmotnosti denně.

Obvyklá parenterální dávka pro člověka pro fungicidní použití je v rozmezí od 0,25 mg na kilogram tělesné hmotnosti denně do 20 mg na kilogram tělesné hmotnosti denně, a to jednorázově nebo v rozdělených dávkách, přičemž je výhodné rozmezí od 0,5 do 10 mg na kilogram tělesné hmotnosti denně.

Přesné množství a frekvence podání sloučenin podle tohoto vynálezu pro fungicidní použití bude závislé na pohlaví, věku a stavu pacienta a rovněž na obtížnosti infekce, jak byla stanovena ošetřujícím lékařem.

#### Příklady provedení vynálezu

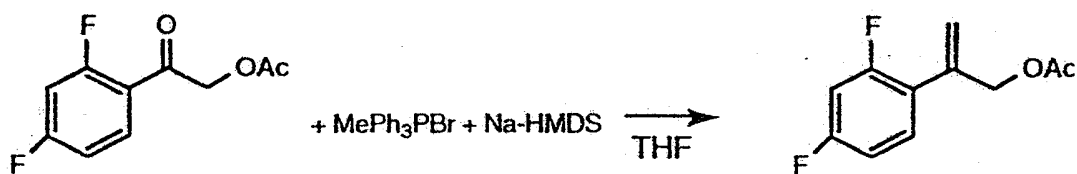
Sloučeniny podle tohoto vynálezu se připraví podle schémat I-IX uvedených výše a v následujících příkladech se používá komerčně dostupných výchozích materiálů.



#### Příklad 1a

#### 2-Acetyloxy-1-(2,4-difluorfenyl)ethanon

Ke směsi 246 g octanu sodného, 3 g jodidu sodného a 3 l DMF se přidá 191 g 2-chlor-2',4'-difluoracetofenonu (Aldrich Chemical Co.). Směs se míchá při teplotě 20 °C po dobu 18 hodin a potom se koncentruje na 1 l. Zbytek se nalije do 6 l zředěné vodné HCl a extrahuje se pomocí EtOAc. Extrakt se promyje solankou, suší se nad bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtruje se a po odpaření filtrátu se získá zbytek. Chromatografickým tohoto zbytku na silikagelu, eluováním pomocí CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-hexanu se získá 198 g sloučeniny uvedené v titulu.

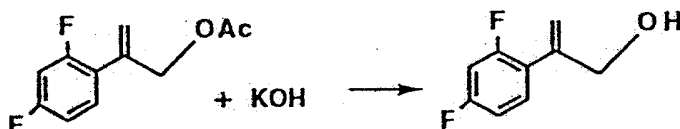


Příklad 1b

1-[2-(2,4-Difluorfenyl)]-2-propenolacetát

Suspenduje se 131 g MEPh<sub>3</sub>PBr v 270 ml mechanicky míchaného bezvodého THF při teplotě 20 °C. Přidá se 393 ml 1M NaN(Me<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub> v THF, nejprve pomalu a potom rychle během pěti minut, přičemž se aplikuje chlazení ledem tak, aby se teplota udržovala nižší než 23 °C. Tvořící se směs se míchá po dobu jedné hodiny při teplotě 20 až 24 °C; chladí se pak na teplotu -70 °C a míchá se po další půl hodiny. Pak se k této směsi přidá roztok 65,5 g produktu z příkladu 1a ve 140 ml bezvodého THF natolik pomalu, aby se teplota udržela pod -70 °C. V míchání se pokračuje, přičemž je tvořící se reakční směs vystavena působení chladicí lázně po celou noc, během níž se postupně teplota zvyšuje na 20 °C. K takto utvořené suspenzi se přidá 50 ml EtOAc a poté se přidají 3 l hexanu. Směs se nechá stát po dobu 15 minut a pomocí vakuového filtru se odstraní Ph<sub>3</sub>PO. Ještě vlhký filtrační koláč se převede do kádinky. Koláč se důkladně rozetře s 1/2 l hexanu a opět se použije vakuový filtr pro odstranění zbytků produktu. Spojené hexanové filtráty se promyjí dvakrát 1 l směsí methanolu a vody v objemovém poměru 1 : 1 a potom solankou. Organická vrstva se suší nad MgSO<sub>4</sub>, filtruje se a po odpaření se získá červený olej. Přidá se 1,5 l hexanu a filtruje se pomocí vakuového filtru přes Celitovou přepážku, přičemž se získá jasně žlutý roztok, který je čirý. Žlutý olej se podrobí chromatografii na silikagelu, eluuje pomocí 1/2 l hexanu,

poté 1 l hexanu a EtOAc v objemovém poměru 15 : 1. Spojením homogenních frakcí se získá 38,6 g sloučeniny uvedené v titulu, jako olej.



#### Příklad 1c

#### 2-(2,4-Difluorfenyl)-2-propenol

Rozpustí se 40 g produktu z příkladu 1 b ve 400 ml dioxanu. Přidá se roztok 18 g 85% KOH ve 315 ml vody. Takto vzniklá směs se intenzivně míchá po dobu jedné hodiny a potom se nalije směs do 1 l Et<sub>2</sub>O. Vodná vrstva se separuje a extrahuje se 250 ml Et<sub>2</sub>O. Organické vrstvy se spojí a promývají se vodou a potom solankou. Organický extrakt se suší nad bezvodým K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a přidá se k němu 10 g aktivního uhlí. Filtrací a odpařením filtrátu se získá 31,3 g sloučeniny uvedené v titulu, jako olej plavé barvy.

#### Příklad 1d

#### (S)-(-)-[2-[2-(2,4-Difluorfenyl)]oxiranyl]methanol

K roztoku 13 g L-(+)-diethylvinanu v 2,3 l CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se přidá 33 g aktivovaného práškového 3 · 10<sup>-1</sup> nm molekulového síta a takto utvořená směs se ochladí na teplotu -5 °C. Přidá se roztok 15,4 ml tetra-isopropoxidu titanu ve 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> během 2 až 3 minut a poté se vzniklá směs ochladí na teplotu -22 °C. Přidá se 109,5 ml 5,5M roztoku terc.butylhydroperoxidu ve 2,2,4-trimethylpentanu během 4 až 6 minut a utvořená směs se ochladí na teplotu -25 °C. Směs se míchá při teplotě -25 °C po dobu 25 minut a potom se přidá roztok 40 g 2-(2,4-

difluorfenyl)-3-propenolu z příkladu 1c ve 100 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  během 3 až 4 minut. Takto utvořená směs se míchá při teplotě  $-27\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu 4,5 hodin. Přidá se 102 ml 30%ního vodného hydroxidu sodného nasyceného chloridem sodným a vzniklá směs se míchá za zahřívání na teplotu  $+10\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu půl hodiny. Ke směsi se přidá 100 g bezvodého  $\text{MgSO}_4$  a 33 g Celitu a míchá se při teplotě  $+10\text{ }^\circ\text{C}$  po dobu půl hodiny. Směs se filtruje pomocí vakuového filtru, utvořený filtrační koláč se promyje 1,2 litrem diethyletheru ( $\text{Et}_2\text{O}$ ) a poté 1,5 litrem toluenu a spojené organické vrstvy se suší nad bezvodým  $\text{MgSO}_4$ . Organická vrstva se filtruje a filtrát se odpaří ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek se rozpustí v 1 litru  $\text{Et}_2\text{O}$  a filtrací směsi pomocí vakuového filtru se odstraní nerozpustné podíly. Filtrát se filtruje vakuovým filtrem přes 100 g silikagelu a filtrační přepážka se promyje 200 ml čerstvého  $\text{Et}_2\text{O}$ . Odpařením filtrátu ve vakuu se získá 41 g (94 %) surové sloučeniny uvedené v titulu ve formě žlutavého oleje,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -36,7\text{ }^\circ$  ( $c = 1$ , MeOH); PMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,31 (d, 1H), 2,84 (d, 1H), 1,91 (m, 1H, zaměnitelný deuteriem).

#### Příklad 2

(R) - (+) - [2 - [2 - (2,4-Difluorfenyl)] oxiranyl]methanol

Postupuje se stejným způsobem jako v příkladu 1d, kromě toho, že se použije ekvivalentní množství D-(-) diethylvinanu místo L-(+) diethylvinanu, přičemž se získá surová sloučenina uvedená v titulu,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 33,9\text{ }^\circ$  ( $c = 1$ , MeOH). Purifikací části surové sloučeniny pomocí silikagelové chromatografie se získá homogenní vzorek podle TLC,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 40,0\text{ }^\circ$  ( $c = 1$ , MeOH).

#### Příklad 3

(R) - (-) - 2 - (2,4-Difluorfenyl) - 3 - (1,2,4-triazol-1-yl) - 1,2-propandiol

Rozpustí se 8,91 g 1H-1,2,4-triazolu ve 150 ml bezvodého DMF a ochladí se na teplotu 0 až 5 °C. Přidá se 2,81 g hydridu sodného (60% olejová disperze) a vzniklá směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti. K ní se pak přidá 10,9 g produktu z příkladu 1d. Utvořená směs se míchá po dobu dvě hodiny při teplotě 60 až 70 °C. Směs se ochladí na teplotu místnosti přidáním k ní 10 ml vody a odpařením ve vakuu se získá zbytek. Tento zbytek se rozpustí ve 100 ml vody a 900 ml ethylacetátu (EtOAc). Vodná vrstva se extrahuje dalšími 250 ml EtOAc. Ethylacetátové vrstvy se spojí a promyjí se 100 ml solanky. Tyto ethylacetátové extrakty se dále suší nad bezvodým MgSO<sub>4</sub> a odpaří se. Takto utvořený olejový zbytek se jemně rozetře s 10 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a přidá se 100 ml Et<sub>2</sub>O. Tato směs s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Et<sub>2</sub>O se míchá po dobu jedné hodiny za teploty místnosti. Po filtraci se získá 11,2 g (75 %) sloučeniny uvedené v titulu,  $[\alpha]_D^{25} -70,7$  (c = 1, MeOH), hmotnostní spektrum (FAB): 256 [M+H]<sup>+</sup>. Rekrystalizací 1,0 g filtrovaného produktu z 5 ml CH<sub>3</sub>CN se získá 0,83 g sloučeniny uvedené v titulu, teploty tání 99 až 100 °C  $[\alpha]_D^{25} -71,5$  ° (c = 1,0, MeOH); elementární analýza: počítáno pro C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.1/2CH<sub>3</sub>CN; 52,27 C, 4,57 H, 17,78 N, 13,78 F; nalezeno: 52,26 C, 4,58 H, 17,54 N, 13,78 F; PMR (DMSO) δ 8,25 (s, 1), 7,66 (s, 1), 7,33 (m, 1), 7,09 (t, 1), 5,72 (s, 1), 5,05 (t, 1), 4,53 (s, 2), 3,61 (m, 2).

#### Příklad 4

(S) - (+) - 2 - (2,4-Difluorfenyl) - 3 - (1,2,4-triazol-1-yl) - 1,2-propandiol

Postup je stejný jako u příkladu 3, kromě toho, že se použije ekvivalentní množství z příkladu 2 místo produktu z příkladu 1, přičemž se získá sloučenina uvedená v titulu, t.t. 95 až 101 °C;  $[\alpha]_D^{25} + 70,0$  ° (c = 1, MeOH). Hodnota PMR a hmotnostní spektrum bylo konzistentní se strukturou

sloučeniny uvedené v titulu.

Příklad 5

(R)-2-(2,4-Difluorfenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-1,2-propan-  
diol-1-methansulfonát

Suspenduje se 10,9 g práškového produktu z příkladu 3 ve 150 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . K němu se přidá 8,95 ml triethylaminu a takto vzniklá směs se ochladí na teplotu 0 až 5 °C. Přidá se 3,64 ml methansulfonylchloridu ve 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  během 10 minut. Utvořená směs se míchá po dobu jedné hodiny za teploty místnosti. Pak se ochladí na teplotu 0 až 5 °C, extrahuje se 100 ml studeného (0 až 5 °C) 5%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , dále 100 ml studené (0 až 5 °C) vody, dále 50 ml solanky. Separovaná organická vrstva se suší nad bezvodým  $\text{MgSO}_4$  a po odpaření se získá 13,7 g (96 %) sloučeniny uvedené v titulu. PMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (s, 1), 7,82 (s, 1), 7,53 (m, 1), 6,81 (m, 2), 4,84 (d, 1), 4,65 (d, 1), 4,46 (m, 2), 3,05 (s, 3).

Příklad 6

(S)-2-(2,4-Difluorfenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-1,2-  
propandiol-1-methansulfonát

Postup je stejný jako u příkladu 5, kromě toho, že se použije ekvivalentní množství produktu z příkladu 4 místo produktu z příkladu 3, přičemž se získá sloučenina uvedená v titulu. Hodnota PMR je konzistentní se strukturou sloučeniny uvedené v titulu.

Příklad 7

(R)-1-[2-[2-(2,4-Difluorfenyl)]oxiranylmethyl]-1,2,4-triazol

Rozpustí se 13,7 g produktu z příkladu 5 ve 200 ml

bezvodého DMF a takto vytvořený roztok se ochladí na teplotu 10 až 15 °C. K němu se přidá 1,71 g hydridu sodného (60%ní olejová disperze) a získaná reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 90 minut. Pak se koncentruje ve vakuu na 50 ml. Poté se přidá 200 ml chladné vody (0 až 5 °C) a extrahuje se třemi dávkami 200 ml EtOAc. Spojené extrakty se promyjí 100 ml solanky. Extrakty EtOAc se suší nad bezvodým MgSO<sub>4</sub> a odpaří se na 10,8 g zbytku. Zbytek se aplikuje do CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> na kolonu se 400 g MPLC stupně silikonového gelu, předem připraveného ze suspenzní náplně s CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obsahující 1 ml Et<sub>3</sub>N na litr. Eluuje se 1 litrem, každý s 25, 50 a 75% EtOAc v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (obj./obj.), následovaný 2 litry EtOAc. Spojením frakcí se získá 6,92 g (68 %) sloučeniny uvedené v titulu. Hmotnostní spektrum (FAB): 238 [M+H]<sup>+</sup>; PMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (s, 1), 7,77 (s, 1), 7,07 (m, 1), 6,73 (m, 2), 4,73 (d, 1), 4,41 (d, 1), 2,84 (d, 1), 2,78 (d, 1).

#### Příklad 8

(S)-1-[2-[2-(2,4-Difluorfenyl)]oxiranylmethyl]-1,2,4-triazol

Postup je stejný jako u příkladu 7, kromě toho, že se použije ekvivalentní množství produktu z příkladu 6 místo produktu z příkladu 5, přičemž se získá sloučenina uvedená v titulu. Hodnota PMR je konzistentní se strukturou sloučeniny uvedené v titulu.

#### Příklad 9

Ethyl(5R-cis)-, a (5R-trans)-5-(2,4-difluorfenyl)-2-oxo-5-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]tetrahydro-3-furankarboxylát

Rozpustí se 9,35 ml diethylmalonátu v 70 ml bezvodého DMSO. Přidá se 2,24 g hydridu sodného (60%ní olejová disperze) ve dvou dávkách a takto vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Přidá se 6,65 g produktu

z příkladu 7 a reakční směs se dále míchá po dobu 18 hodin při teplotě 50 až 55 °C. Reakční směs se pak ochladí na teplotu místnosti a nalije se do dobře míchané směsi, složené z 500 ml  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 500 ml solanky a 1 l EtOAc. Vodná vrstva se oddělí a promyje dalšími 300 ml EtOAc. Spojené extrakty EtOAc se promyje 500 ml solanky, poté se suší nad bezvodým  $\text{MgSO}_4$  a po odpaření se získá olej. Olej se aplikuje na kolonu s 400 mg MPLC stupně silikagelu připraveného s hexanem. Dále se eluuje 500 ml hexanu, poté 2 l směsí 50 % EtOAc : hexan (objemově), dále 2 l EtOAc. Spojením frakcí se získá 8,66 g (80 %) sloučeniny uvedené v titulu. Hmotnostní spektrum (FAB): 352  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , PMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 (s, 2), 7,91 (s, 1), 7,71 (s, 1), 7,42 (m, 1), 7,13 (m, 1), 7,85 (m, 2), 4,60 (m, 4), 3,49 (t, 1), 3,14 (t, 1), 3,89 (m, 4), 1,18 (m, 6).

#### Příklad 10

Ethyl(5S-cis), a (5S-trans)-5-(2,4-difluorfenyl)-2-oxo-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyltetrahydro-3-furankaboxylát

Postup je stejný jako u příkladu 9, kromě toho, že se použije ekvivalentní množství produktu z příkladu 8 místo produktu z příkladu 7, přičemž se získá sloučenina uvedená v titulu. Hodnota PMR je konzistentní se strukturou sloučeniny uvedené v titulu.

#### Příklad 11

(R)-(-)-4-(2,4-Difluorfenyl)-2-hydroxymethyl-5-[1H-(1,2,4-triazol-1-yl)]-1,4-pentandiol

Rozpustí se 8,5 g produktu z příkladu 9 ve 125 ml EtOH a přidá se 2,15 g LiCl. Směs se ochladí na teplotu 0 °C, míchá se a po částech se přidá 1,92 g  $\text{NaBH}_4$ . Směs se míchá po dobu 18 hodin bez dalšího chlazení. Ke směsi se přidá 125 ml MeOH a 10 ml vody a míchá se po dobu 4 hodin. Směs se odpaří

dosucha a precipitát se extrahuje horkým EtOH. Extrakt se odpaří dosucha, přidá se 200 ml THF a na míchanou směs se působí ultrazvukem po dobu 15 minut. Směs se filtruje a filtrát se odpaří. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu, eluuje se směsí  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH :  $\text{NH}_4\text{OH}$  (v objemovém poměru 95 : 5 : 1) a získá se 3,9 g sloučeniny uvedené v titulu. Hmotnostní spektrum (FAB): 314 (M+H)<sup>+</sup>; PMR (DMSO)  $\delta$  8,25 (s, 1), 7,69 (s, 1), 7,35 (m, 1), 7,13 (m, 1), 6,94 (m, 1), 6,27 (s, 1), 5,16 (t, 1), 4,44 (m, 4), 3,39 (m, 1), 3,20 (m, 1), 3,05 (t, 2), 2,11 (m, 1), 1,52 (m, 1).

#### Příklad 12

(S) - (+) - 4 - (2,4-Difluorfenyl) - 2 - hydroxymethyl - 5 - [1H - (1,2,4-triazolyl)] - 1,4-pentandiol

Postup je stejný jako u příkladu 11, kromě toho, že se použije ekvivalentní množství produktu z příkladu 10 místo produktu z příkladu 9, přičemž se získá sloučenina uvedená v titulu. Část surového produktu se chromatografuje na silikagelu eluováním směsí  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : MeOH :  $\text{NH}_4\text{OH}$ , získá se homogenní produkt pomocí TLC. Rozpuštěním látky ve vodě a filtrováním a lyofilizací filtrátu se získá sloučenina uvedená v titulu.  $[\alpha]_D^{25} + 54,50$  (c = 1, MeOH).

#### Příklad 13

(R) - (-) - 4 - (2,4-Difluorfenyl) - 2 - [(4-methylfenyl) - sulfonyl-oxy]methyl] - 5 - [1H - (1,2,4-triazolyl)] - 1,4-pentandiol - 1 - (4-methylbenzen) sulfonát

Rozpustí se 4,4 g produktu z příkladu 11 v 50 ml směsi  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : THF (1 : 1, objemově). Přidá se 4,7 ml  $\text{Et}_3\text{N}$  a 180 mg N,N'-dimethylaminopyridinu a roztok se ochladí na teplotu 0 °C. K němu se pak přidá 5,9 g p-toluensulfonylchloridu po částech a takto utvořená reakční směs se míchá při teplotě 0

°C po dobu půl hodiny a potom se míchá při teplotě místnosti po dobu 5 hodin. Přidá se 100 ml EtOAc a směs se filtruje za pomoci vakuového filtru. Filtrát se koncentruje a přidá se k němu 150 ml EtOAc a promyje se 5% vodným roztokem  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ . Organická vrstva se promyje studeným 5% vodným  $\text{NaHCO}_3$ , potom nasycenou solankou a pak se suší nad bezvodým  $\text{MgSO}_4$ . Směs se filtruje a filtrát se odpaří. Získaný zbytek se chromatografuje na silikagelu, eluuje se směsí EtOAc a hexanu a získá se 6,4 g (73 %) sloučeniny uvedené v titulu, PMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (s, 1), 7,67 (m, 5), 7,30 (m, 6), 6,70 (t, 2), 4,74 (d, 1), 4,53 (d, 1), 4,13 (m, 1), 3,97 (m, 1), 3,8 (m, 2), 2,43 (s, 6), 1,95 (m, 2), 1,77 (m, 1). Hmotnostní spektrum (FAB): 622  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Příklad 14

(S) - (+) - 4 - (2,4-Difluorfenyl) - 2 - [[(4-methylfenyl) - sulfonyl - oxy]methyl] - 5 - [1H - (1,2,4-triazolyl)] - 1,4-pentandiol - 1 - (4-methylbenzen) sulfonát

Postup je stejný jako u příkladu 13, kromě toho, že se použije ekvivalentní množství produktu z příkladu 12 místo produktu z příkladu 11, přičemž se získá sloučenina uvedená v titulu.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 14,2^\circ$  (c = 1, MeOH).

#### Příklad 15

(-) - (5R-cis) - 5 - (2,4-Difluorfenyl) - 5 - [(1H-1,2,4-triazol-1-yl) - methyl] - tetrahydro-3-furanmethanol, 4-toluensulfonát

Rozpustí se 6,3 g surového produktu z příkladu 13 ve 150 ml toluenu a takto vzniklý roztok se zahřeje na teplotu 100 °C. Přidá se 2,4 g 60%ní disperze NaH v oleji, a to po částech, a tato reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem dokud není cyklizace úplná (přibližně 3 až 4 hodiny). Reakční směs se ochladí a roztok se dekantuje, aby se odstranil

přebytek NaH. Roztok se promyje 5% vodným  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ .

Odpařením organické vrstvy vzniklý zbytek se chromatografuje na silikagelu, eluuje se směsí acetonu a hexanu, přičemž se získá 1,6 g (35 %) sloučeniny uvedené v titulu, jako méně polární ze dvou produktů.,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -39,4^\circ$ , ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); PMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (s, 1), 7,88 (m, 3), 7,31 (m, 3), 6,81 (m, 2), 4,52 (ABq, 2), 3,99 (m, 1), 3,85 (m, 1), 3,70 (m, 1), 3,59 (m, 1), 2,49 (m, 2), 2,47 (s, 3), 1,90 (m, 1). Hmotnostní spektrum (FAB): 450  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Příklad 16

(+)-(5S-cis)-5-(2,4-Difluorfenyl)-5-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-methyl]-tetrahydro-3-furanmethanol, 4-toluensulfonát

Postup je stejný jako u příkladu 15, kromě toho, že se použije ekvivalentní množství produktu z příkladu 14 místo produktu z příkladu 13, přičemž se získá sloučenina uvedená v titulu.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 40,3^\circ$  ( $c = 0,3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), t. t. 96 až 98 °C.

#### Příklad 17

(-)-[(2R)-cis]-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)furan-3-yl]methoxy]fenyl-1-piperazinyl]fenyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on

Sloučenina uvedená v titulu se připraví z p-toluensulfonátu uvedeném v příkladu 15 a z 4-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperazinyl]fenolu (příklad 3a US patentu č. 4 791 111) za použití synthetického schéma uvedené v schematu V a podle J. Heres a kol. J. Med. Chem. 1984, díl 27, str. 894-900, na straně 898 a 900.

Příklad 18

(-)-[(2R)-cis]-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-3-furanyl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[1(S)-methyl-2(R)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on

a. 2-O-SEM ether (2R,3R)-2,3-butandiolu

K míchanému roztoku 4,95 g (2R,3R)-2,3-butandiolu (55 mmol) a 9,3 g SEM-Cl (55,7 mmol) v 55 ml bezvodého DMF se při teplotě 0 °C přidá ve 4 částech během 10 minut 2,34 g 60% olejové disperze NaH (58,5 mmol). Vzniklá směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 4 hodin a potom přes noc při okolní teplotě. Zakalená reakční směs se nalije do 0,5 l roztoku 5%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  a pak se extrahuje 2 x 300 ml etheru. Spojené etherové roztoky se promyjí jedenkrát destilovanou vodou, nasycenou solankou, suší se nad  $\text{MgSO}_4$  a po odpaření se získá bezbarvá kapalina. Mžikovou chromatografií přes silikagel (350 g) 1 l 7% ETOAC v hexanu, 2 l 10% ETOAC v hexanu a 1 l 15% ETOAC v hexanu se získá 1,74 g titulní sloučeniny (výtěžek 14,4 %) MS:  $(\text{M}+\text{H})^+ = 221$ .

b. Brosylace

Směs 0,7 g 2-O-SEM etheru z příkladu 18(a) (3,18 mmol) a 0,97 g 4-brombenzensulfonylchloridu (3,82 mmol) v 5 ml bezvodého pyridinu se míchá při okolní teplotě pod atmosférou dusíku 6 hodin. Načervenalá kašovitá reakční směs se zředí 50 ml ledem chlazené vody a extrahuje se 2 x 25 ml etheru. Spojené etherové roztoky se promyjí 2 x 25 ml 1% roztoku  $\text{CuSO}_4$ , destilovanou vodou, nasycenou solankou, suší se nad  $\text{MgSO}_4$  a po odpaření se získá načervenalý olejovitý zbytek. Mžikovou chromatografií přes 50 g silikagelu s 1 l 10% ETOAC v hexanu se získá 1,02 g p-bromtoluensulfonátu jako bezbarvá kapalina (výtěžek 72,9 %)

$[\alpha]_D^{23} = -3,69^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c = 1$ ).

c. Alkylační reakce

Směs 0,98 g p-bromtoluensulfonátu z příkladu 18(b) (2,23 mmol), 0,69 g 3H-1,2,4-triazol-3-onu z příkladu 17 (1,12 mmol) a 0,37 g uhličitanu cesného (1,12 mmol) v 20 ml bezvodého DMF se míchá při teplotě 80 °C pod atmosférou dusíku přes noc (cca 20 hodin). Reakční směs se zředí 100 ml ledové vody a extrahuje se 2 x 50 ml ethylacetátu. Spojené organické roztoky se promyjí jedenkrát destilovanou vodou, nasycenou solankou, suší se nad  $\text{MgSO}_4$  a po odpaření se získá hnědý pevný zbytek. Mžikovou chromatografií zbytku přes 125 g silikagelu s 1,2 l 80% ETOAC v hexanu se získá 0,327 g produktu jako hnědá pevná látka (výtěžek 35,7 %).

MS =  $(\text{M}+\text{H})^+ = 81,7$ .

d. Kyselá hydrolýza sloučeniny 18(c) na produkt uvedený v titulu.

Směs 0,32 g SEM-etheru z příkladu 18(c) a 6 ml 6N HCl v 6 ml methanolu se míchá při okolní teplotě 4 hodiny a potom se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se zředí 5 ml ledové vody a opatrně se alkalizuje 10% roztokem  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  na pH = 8-9. Extrakcí vytvořené reakční směsi s 2 x 25 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a potom promytím nasycenou solankou, sušením nad  $\text{MgSO}_4$  a odpařením se získá hnědý zbytek. Filtrací tohoto hnědého zbytku přes 50 g silikagelovou kolonu a eluováním s 0,75 l 4% MEOH v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se získá 0,26 g produktu uvedeném v titulu jako hnědá pevná látka, výtěžek 96,6 %. MS =  $(\text{M}+\text{H})^+ = 687$ ;  $[\alpha]_D^{23} = -23,65^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c = 1$ ).

Příklad 19

(-)-[(2R)-cis]-4-[4-[4-[4-[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-3-furanyl]methoxy]fenyl]-1-

-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[1(R)-methyl-2(R)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on

a. Mitsunobuova reakce

K míchanému roztoku 0,72 g 2-O-SEM etheru z příkladu 18(a) (3,27 mmol), 2,1 g trifenylofosfinu (8,06 g) a 1,2 g kyseliny p-nitrobenzoové (7,17 mmol) v 30 ml suchého benzenu se při teplotě 0 °C přidá po kapkách 1,25 ml (8,06 mmol) diethylazodikarboxylátu ("DEAD"). Vzniklý čirý žlutý roztok se zakalí a směs se míchá při okolní teplotě 2 hodiny a potom se směs převede do 100 g silikagelové kolony. Eluování se provádí 15% ETOAC v hexanu a získá se 1,5 g 3-β-nitrobenzoátu s absolutní konfigurací S (95% výtěžek) MS: 219 (M<sup>+</sup> -150), 252 (M<sup>+</sup> -117).

b. Alkalická hydrolýza p-nitrobenzoátu

Roztok 1,12 g p-nitrobenzoátu z příkladu 19(a) (3 mmol) a 3,5 ml 1N roztoku NaOH v 20 ml methanolu se míchá při teplotě okolí 3 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se zředí 10 ml destilované vody a extrahuje se 2 x 20 ml etheru. Spojené etherové roztoky se promyjí jedenkrát nasycenou solankou, suší se nad MgSO<sub>4</sub> a po odpaření se získá 0,67 g odpovídajícího alkoholu jako bezbarvá kapalina (cca 100%), který se použije bez dalšího čištění přímo pro příští reakci.

c. Brosylace, alkylace a kyselá hydrolýza

Postupuje se stejně jako v příkladu 18(c) a (d) a sloučenina uvedená v titulu se připraví v 32% výtěžku ve 3 stupních z produktů příkladu 19(b) a příkladu 17. MS: [M+H]<sup>+</sup> = 687; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -23,65 ° (CHCl<sub>3</sub>; c = 1).

Příklad 20

(-)-[(2R)-cis]-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-3-furanyl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(S)-1-methyl-3-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on

a. Tvorba TBDPS etheru

K roztoku 0,9 g (R)-(-)-1,3-butandiolu (10 mmol), 1,5 g imidazolu (22 mmol) v 10 ml bezvodého DMF se při teplotě 0 °C během 3 minut přidají 3 ml terc.butylchlorodifenylsilanu ("TBDPS") (11 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě 0 °C po dobu 4 hodin, zředí se 50 ml ledové vody a extrahuje se 2 x 30 ml etheru. Vodná fáze se extrahuje 50 ml etheru a spojené etherové roztoky se promyjí jednou nasycenou solankou, suší se nad MgSO<sub>4</sub> a po odpaření se získá bezbarvý zbytek. Mžíkovou chromatografií přes 150 g silikagelu 1,5 l 5% ETOAC v hexanu a 1 l 10% ETOAC v hexanu se získá 2,87 g TBDPS etheru (87,5 %). MS: [M+H]<sup>+</sup>: 329; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +0,64° (CHCl<sub>3</sub>; c = 1).

b. Brosylace

K roztoku 0,984 g TBDPS etheru z příkladu 20(a) (3 mmol) v 7 ml bezvodého pyridinu se přidá 0,845 g 4-brombenzensulfonylchloridu (3,3 mmol). Reakční směs se zpracuje a čistí postupem uvedeným v příkladu 18(b) a získá se 1,02 g p-bromtoluensulfonátu v 61,1% výtěžku; MS: [M + 23]<sup>+</sup> = 569/571; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +2,45° (CHCl<sub>3</sub>; c = 1).

c. Alkylace

p-bromtoluensulfonát z příkladu 20(b), 0,95 g (1,74 mmol) reaguje se sloučeninou z příkladu 17 podle postupu příkladu 18(c) a získá se 0,49 g odpovídajícího alkylovaného produktu ve výtěžku 60,3 %. MS: [M + H]<sup>+</sup> = 925; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -32,27° (CHCl<sub>3</sub>; c = 1).

#### d. Kyselá hydrolýza

0,32 g sloučeniny z příkladu 20(c), (0,35 mmol) se hydrolyzuje 6N roztokem HCl podle postupu uvedeném v příkladu 18(d) a získá se 0,22 g sloučeniny uvedené v titulu (výtěžek 92,4 %); MS:  $M^+$  = 686;  $[M + Na]^+$  = 709;  $[\alpha]_D^{23} = -38,52^\circ$  ( $CHCl_3$ ;  $c = 1$ ).

Alternativně se roztok 0,19 g sloučeniny z příkladu 20(c) a 60 mg tetrabutylamoniumfluoridu (0,23 mmol) v 5 ml THF míchá při okolní teplotě po dobu 24 hodin. Hnědý roztok se koncentruje na sirup. Mžikovou chromatografií sirupu přes 50 g silikagelu 0,5 l 2% roztoku MeOH v  $CH_2Cl_2$  a potom 0,5 l 4% roztoku MeOH v  $CH_2Cl_2$  se získá 0,11 g titulní sloučeniny (výtěžek 88,7 %).

#### Příklad 21

(-) - [(2R)-cis]-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-3-furanyl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(R)-1-methyl-3-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on

Postupuje se stejně jako v příkladu 20, kromě toho, že ekvivalentní množství S-(+)-1,3-butandiolu nahradí odpovídající enantiomer R. Celkový 31,8% výtěžek sloučeniny uvedené v titulu se získá ve čtyřech stupních; MS =  $[M+H]^+$  = 687.

#### Příklad 22

(-) - [(2R)-cis]-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-3-furanyl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[1(S)-methyl-2-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on

#### a. Benzylace

K roztoku 10 g (2R,3R)-(-)-2,3-butandiolu (111 mmol) v 40 ml bezvodého  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 80 ml cyklohexanu se při teplotě 0 °C přidá 1 ml trifluormethansulfonové kyseliny (TfOH) a potom po kapkách 21 ml benzyltrichloracetimidátu (113 mmol). Vzniklá kaše se míchá při okolní teplotě přes noc a potom se zředí 125 ml hexanu a filtruje se. Spojené koncentráty se spojí na žlutý sirup. Mžikovou chromatografií žlutého sirupu přes 250 mg silikagelu 1,5 l 7% ETOAC v hexanu, 2 l 15% ETOAC v hexanu, 2 l 25% ETOAC v hexanu a 1,5 l 10% MEOH v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se získá 11,88 g 2-monobenzyletheru výchozí látky (74,5% výtěžek) a 2,03 g nezreagované výchozí látky MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 181.

b. Mitsunobuova reakce

5,4 g 2-monobenzyletheru z příkladu 22(a) se převede na 6,6 g 3-benzoátového esteru (výtěžek 66,9 %) Mitsunobuovou reakcí podle postupu popsaném v příkladu 19(a); MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 330.

c. Alkalická hydrolyza

5,3 g produktu z příkladu 22(b) se alkalicky hydrolyzuje podle postupu uvedeném v příkladu 19(b) a získá se 2,33 g 2-monobenzyletheru (2R,3S)-2,3-butandiolu (výtěžek 80,3 %); MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 181;  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -23,75^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c = 1$ ).

d. Tvorba SEM etheru

K míchanému roztoku 3,14 g produktu z příkladu 22(c) (17,44 mmol) a 3,8 ml di-isopropylethylaminu (2,82 g, 21,8 mmol) v 30 ml bezvodého  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se při okolní teplotě přidá v jedné dávce 3,8 ml SEM-Cl (3,64 g, 21,8 mmol). Tvoří se dým a vzniklý žlutý roztok se míchá 20 hodin. Oranžově zbarvená reakční směs se odpaří za sníženého tlaku a pevné zbytky se rozdělí mezi ether a vodu. Etherový roztok se promyje jednou

destilovanou vodou, nasycenou solankou, suší se a koncentrováním se získá surový produkt. Mžikovou chromatografií surového produktu přes 250 g silikagelu 2 l 3% ETOAC v hexanu se získá 5,3 g 3-O-SEM etheru produktu z příkladu 22(c) (98% výtěžek) jako bezbarvá kapalina; MS:  $[M+H]^+ = 311$ .

#### e. Hydrogenolýza

Směs 5,25 g produktu z příkladu 22(d) (16,94 mmol) a 0,5 g 10% Pd/C v 150 ml methanolu se hydrogenuje za sníženého tlaku při atmosférickém tlaku 6 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a promyje se dalším methanolem. Spojené filtráty se koncentrují a získá se bezbarvá kapalina. Mžikovou chromatografií této kapaliny přes 150 g silikagelu 2 l 10% ETOAC v hexanu se získá 3,53 g volného alkoholu (výtěžek 95 %) jako bezbarvá kapalina; MS: 174, 103.

#### f. Brosylace

1 g produktu z příkladu 22(e) se převede na odpovídající p-bromtoluensulfonát v 76,2% výtěžku podle postupu uvedeném v příkladu 18(b);  $[\alpha]_D^{23} = -1,53^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c = 1$ ).

#### g. Alkylační reakce

1,48 g p-bromtoluensulfonátu z příkladu 22(f) reaguje s produktem z příkladu 17 a získá se 0,75 g 2-alkylovaného triazol-3-onu (výtěžek 54,3 %);  $[\alpha]_D^{23} = -32,69^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c = 1$ ).

#### h. Kyselá hydrolýza

Hydrolýzou 0,7 g produktu z příkladu 22(g) podle postupu uvedeném v příkladu 18(d) se získá 0,51 g sloučeniny uvedené v titulu ve formě krému (výtěžek 86,7 %);  $[\alpha]_D^{23} = -32,69^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c = 1$ ).

### Příklad 23

(-)-[(2R)-cis]-4-[4-[4-[4-[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-3-furanyl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[1(R)-methyl-2(S)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on

#### a. Mitsunobuova reakce

Produkt ze stupně e příkladu 22 (1,99 g, 9,05 mmol) reaguje s kyselinou p-nitrobenzoovou podle postupu popsáném v příkladu 19(a) a získá se 3,3 g produktu (výtěžek 98,8 %); MS =  $[M+H]^+$  = 221.

#### b. Alkalická hydrolýza

Produkt ze stupně (a) tohoto příkladu (2,36 g, 6,4 mmol) se hydrolyzuje 7 ml 1N NaOAc a získá se 1,18 g 3-O-SEM etheru (2S,3S)-2,3-butandiolu (výtěžek 83,7 %). MS:  $[M+H]^+$ : 221;  $[\alpha]_D^{23} = +55,15^\circ$  ( $CHCl_3$ ;  $c = 1$ ).

#### Tvorba p-bromtoluensulfonátu

Produkt ze stupně (b) tohoto příkladu (1,15 g) se převede na p-bromtoluensulfonát podle postupu popsáném v příkladu 18 (b) a získá se 3,47 g p-bromtoluensulfonátu (výtěžek 97,7 %).

#### d. Alkylace a kyselá hydrolýza

Postupuje se stejně jako v příkladu 18(c) a (d), kromě toho, že se použije produkt z příkladu 23(c) místo produktu z příkladu 18(b) a získá se sloučenina uvedená v titulu.

### Příklad 24

(2R-cis)-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)furan-3-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(S)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on

a. Methylester kyseliny (S)-mléčné se převede na odpovídající benzyloxymethylether podle postupu který popsal W. C. Still a kol, Tetrahedron Letters, 21, 1035-1038 (1980).

#### Redukce na aldehyd

37,7 ml 1M roztoku DIBAL-H se po kapkách přidá pod atmosférou dusíku k míchanému roztoku 7,67 g esteru ze stupně (a) tohoto příkladu v toluenu při teplotě -78 °C (suchý led, acetonová lázeň). Po 6 minutách se přidá methanol (10 ml) a potom vodný roztok Rochelesovy soli. Po zahřátí na teplotu místnosti se směs rozdělí mezi ETOAc a vodu. Organická fáze se oddělí, promyje se vodou, suší se (MgSO<sub>4</sub>) a koncentrací se získá surový aldehyd, který se použije bez čištění v dalším stupni.

#### b. Grignardova reakce

THF roztok 80 ml 1M roztoku Grignardova činidla, ethylmagnesiumbromidu, se přidá po kapkách a při teplotě -78 °C (suchý led/acetonová lázeň) pod atmosférou dusíku k míchanému THF roztoku surového aldehydu získaného ze stupně (b) tohoto příkladu. Po skončení přidávání se vzniklá směs nechá pomalu přes noc vyhřát na teplotu místnosti a potom se pokračuje v míchání po dobu 48 hodin. Přidá se vodný roztok Rochellesovy soli a vzniklá směs se rozdělí mezi aceton a vodu. Organická fáze se oddělí, promyje vodou, suší (MgSO<sub>4</sub>) a koncentruje. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ETOAC a hexanu v poměru 1 : 10 jako elučního činidla a získá se

- (i) nepolární alkohol (2S,3S) 2,31 g, 31 % jako bezbarvý olej
- (ii) směs obou alkoholů, 1,23 g, 41 % a
- (iii) polární alkohol (2S,3R), 1,23 g, 16 % jako bezbarvý olej.

#### c. Brosylace polárního alkoholu

4-Brombenzensulfonylchlorid (1,035 g, 4,1 mmol) se přidá při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku k míchanému roztoku (0,605 g, 2,7 mmol) polárního (2S,3R) alkoholu ze stupně (b) tohoto příkladu a 2,20 g (5,9 mmol) DMAP v CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Vzniklá směs se míchá 12 hodin a potom se rozdělí mezi ETOAC a vodu. Organická fáze se oddělí, promyje se vodou, suší a koncentruje. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ETOAC a hexanu (1 : 10) jako elučního činidla a získá se žádaný p-bromtoluensulfonát (85 %) jako bezbarvý olej.

#### d. Alkylace a kyselá hydrolýza

Postupuje se stejně jako v příkladu 18(c), kromě toho, že se použije (2S,3R)-p-bromtoluensulfonát ze stupně (c) tohoto příkladu místo produktu z příkladu 18(c). Získá se sloučenina uvedená v titulu jako bílá pevná látka, teploty tání 170 - 172 °C.

#### Příklad 25

(2R-cis)-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl) furan-3-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(R)-1-ethyl-2(S)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on

Postupuje se stejně jako v příkladu 24, kromě toho, že nepolární alkohol ze stupně (b) příkladu 24 se převede na

(2S,3S)-3-p-bromtoluensulfonát. Alkylací p-bromtoluensulfonátu následovanou kyselou hydrolyzou SEM-chránicí skupiny podle postupu popsaném v příkladu 24(d) se získá sloučenina uvedená v titulu.

#### Příklad 26

(2R-cis)-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)furan-3-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(R)-1-ethyl-2(R)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on

Postupuje se stejně jako v příkladu 24, kromě toho, že se použije methylester kyseliny (R) mléčné místo methylesteru kyseliny (S)-mléčné ze stupně (a) příkladu 24. Ve stupních (c) a (d) se použije (2R,3S) alkohol a získá se sloučenina uvedená v titulu.

#### Příklad 27

(2R-cis)-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)furan-3-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-2(R)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on

Postupuje se stejně jako v příkladu 26, kromě toho, že se použije v kroku (c) a (d) (2S,3R) alkohol a získá se sloučenina uvedená v titulu.

#### Příklad 28

(2R-cis)-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)furan-3-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(R)-1-ethyl-3-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on

a. Redukce

K methyl (3R)-hydroxyvalerátu (5,289 g, 40,0 mmol) rozpuštěném ve 100 ml bezvodého THF se při teplotě 0 až 5 °C přidá po kapkách 60 ml 1M THF roztoku  $\text{LiAlH}_4$  (60 mmol). Roztok se nechá ohřát na teplotu okolí a ke vzniklé směsi se postupně přidá 2,5 ml vody, po kapkách 2,5 ml 15% NaOH a 7,5 ml vody. Vzniklá reakční směs se míchá při teplotě okolí 4 hodiny. Anorganické pevné látky se odfiltrují a filtrát se odpaří a získá se 4,31 g (3R)-1,3-pentadiolu.

b. Tvorba 1-O-SEM etheru

Postupuje se stejně jako v příkladu 18(a), kromě toho, že se použije ekvivalentní množství produktu ze stupně (a) tohoto příkladu místo (2R,3R)-2,3-butandiolu a získá se sloučenina uvedená v titulu.

c. Mitsunobuova reakce

Postupuje se stejně jako v příkladu 19(a), kromě toho, že se použije ekvivalentní množství produktu ze stupně (b) tohoto příkladu místo 2-SEM etheru (2R,3R)-2,3-butandiolu a získá se 3,34 g odpovídajícího p-nitrobenzoátu.

d. Alkalická hydrolýza

Postupuje se stejně jako v příkladu 19(b), kromě toho, že se použije ekvivalentní množství p-nitrobenzoátového esteru ze stupně (c) tohoto příkladu a získá se 1,88 g 1-O-SEM etheru (3S)-1-pentadiolu.

e. Brosylace, alkylace a kyselá hydrolýza

Postupuje se stejně jako v příkladu 18(b), (c) a (d) kromě toho, že se použije ekvivalentní množství produktu ze

stupně (d) tohoto příkladu místo odpovídajícího 1-O-SEM etheru (2R,3R) 2,3-butandiolu použitým v příkladu 19(b) a získá se 1,04 g sloučeniny uvedené v titulu tohoto příkladu.  $[\alpha]_D^{23} = -8,42^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c = 1$ ).

#### Příklad 29

(2R-cis)-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)furan-3-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-3-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on

Podle postupů (a) a (b) příkladu 28 se připraví 1-O-SEM-(3R)-1,3-pentandiol, který se převede přímo na 3R p-bromtoluensulfonát podle postupu uvedeném v příkladu 18(b). 3R p-bromtoluensulfonát se použije k alkylationi produktu z příkladu 17 podle postupů uvedených v příkladu 18(c). Vzniklý produkt se zpracuje kyselou hydrolyzou podle postupu uvedeném v příkladu 18(d) a získá se 368 mg (90% výtěžek) sloučeniny uvedené v titulu;  $[\alpha]_D^{23} = -47,11^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c = 1$ ).

#### Příklad 30

(2R-cis)-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-3-furanyl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[1-hydroxy-(2R)-butyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on

##### a. Příprava (2S)-1,2-butandiolu

Roztok (2S)-3-buten-1,2-diolu, zakoupen od fy Eastman Kodak (3 g, 0,034 mmol) v 40 ml ethanolu se hydrogenuje v přítomnosti 300 mg 10% Pd/C přes noc. Vzniklá směs se filtruje přes Celit. Filtrační koláč se promyje ethanolem a spojené filtráty se odpaří a získá se 2,08 g (68% výtěžek) sloučeniny uvedené v titulu.

b. Tvorba 1-O-SEM etheru, brosylace, alkylace a kyselá hydrolýza

Postupuje se stejným postupem jako v příkladu 18(a) až (d), kromě toho, že se použije ekvivalentní množství produktu ze stupně (a) tohoto příkladu místo (2R,3R) 2,3-butandiolu příkladu 18 a získá se sloučenina uvedená v titulu.  $[\alpha]_D^{23} = -24,3^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c = 1$ ).

#### Příklad 31

(2R-cis)-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-3-furanyl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[1-hydroxy-(2S)-butyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on

Postupuje se stejným postupem jako v 30, kromě toho, že se použije ekvivalentní množství (2R)-3-buten-1,2-diolu, zakoupeného od fy Eastman Kodak, místo (2S)-3-buten-1,2-diolu stupně (a) příkladu 30. Následujícími postupy podle příkladu 30(b) se získá sloučenina uvedená v titulu  $[\alpha]_D^{23} = -29,4^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ;  $c = 1$ ).

#### Příklad 32

(-)(2R-cis)-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl) furan-3-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(S)-1-ethyl-(2S)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on

a. (S)-2-(benzyloxy)propionaldehyd selektivní redukcí pyrrolidinamidu kyseliny (S)-(O-benzyl)mléčné

K roztoku pyrrolidinamidu kyseliny S-(O-benzyl)mléčné připraveném podle postupu uvedeném v Tetrahedron, 1989, díl

45, str. 57-67 (5 g, 0,0214 mol) rozpuštěném v 20 ml toluenu ochlazeném v ledové methanolové lázni se přidá pomalu a za míchání 4,25 ml RED-AL (3,4 M roztok bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid sodný) v toluenu, dostupný podle Aldrich Chemical Catalogue # 19, 619-3. Roztok se míchá 5 hodin, ochladí se 2,5 ml acetonu a potom 35 ml 2N HCl. Vzniklá směs se extrahuje EtOAc. Organické extrakty se promyjí vodou, NaHCO<sub>3</sub> a solankou a suší se přes Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> a po odpaření se získá produkt uvedený v titulu.

b. (S)-2-(Benzyloxy)-N-(formylamino)propanimin

Propionaldehyd ze stupně (a) (1 g, 16,09 mmol) se přidá po kapkách k roztoku mravenčanu hydrazinu (0,73 g, 12,18 mmol) rozpuštěném v 5 ml methanolu a vzniklá reakční směs se míchá přes noc. Odpařením se odstraní rozpouštědlo a vzniklý zbytek se míchá s ethyletherem. Nerozpuštěný přebytek mravenčanu hydrazinu se odstraní filtrací a po odstranění etheru se získá zbytek, který se chromatografuje na silikagelu za použití 20% EtOAc v hexanu (objemově) a získá se 805 mg titulního produktu jako světle žlutá voskovitá pevná látka mající silnou aktivitu UV; MS [M+H]<sup>+</sup> = 207.

c. Hydrazid kyseliny 2-[3-(2S,3S)-2-(benzyloxy)pentyl]-mravenčí

Ethylmagnesiumbromid (1,3 ml, 3,9 mmol, 3,0 molární v ethyletheru) se přidá k míchanému roztoku 200 mg (0,97 mmol) propaniminu ze stupně (b) v 10 ml ethyletheru při 10 °C. Vzniklá reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se ochladí vodou. Organická vrstva se oddělí a odstraní se rozpouštědlo a získá se zbytek, který se chromatografuje na silikagelu za použití 30 až 50% EtOAc v hexanu (objemově) a získá se 113 mg (50% výtěžek) sloučeniny uvedené v titulu jako olej. Poměr S,S isomeru k S,R isomeru je 94 : 6. Jestliže se reakce opakuje v přítomnosti 1,2

ekvivalentů bis(trimethylsilyl)acetamidu, poměr isomeru S,S k isomeru S,R ze zlepší na 99 : 1, MS:  $[M+H]^+ = 327$ .

#### d. Cyklizační reakce

Roztok 156,3 mg (0,66 mmol) produktu ze stupně (c) a 400 mg (0,60 mmol) sloučeniny 17F ze schematu V a 1 mol DBU (1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en) se míchá při teplotě 80 °C po dobu 6 hodin. Potom se zvýší teplota na 100 ° až 110 °C a míchání pokračuje přes noc. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a míchání pokračuje přes víkend.

Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se čistí preparativní TLC (80% EtOAc v hexanu, objemově) a získá se 200 mg benzyletheru sloučeniny uvedené v titulu tohoto příkladu jako pěnovitá pevná látka; MS:  $[M+H]^+ = 792$ .

Cyklizační reakce je vynálezem Mergelsberga Gala a kol., která je popsána v US patentové přihlášce S.N. (zástupce Docket#CD0475), podané 19.4.95.

#### e. Hydrogenolýza

K roztoku benzyletheru (190 mg, 0,24 mmol) ze stupně d rozpuštěném v 10 ml methanolu se přidá 40 mg Pd sazí na uhlíku a 4 mg kyseliny mravenčí. Reakční nádoba se uzavře velkou kulatou baňkou a zahřívá se na teplotu 60 °C po dobu 4 hodin. Katalyzátor se odfiltruje přes Celit a filtrát se nalije do studené vody. U vzniklého roztoku se upraví pH pomocí amoniaku na hodnotu 4 až 5. Vzniklá směs se extrahuje EtOAc. Organická vrstva se oddělí a suší se přes  $Na_2SO_4$ . Rozpouštědlo se odstraní a surový produkt se čistí preparativní TLC (5% methanol v  $CH_2Cl_2$ , objemově) a získá se 95 mg sloučeniny uvedené v titulu tohoto příkladu (57 %) jako hnědá pevná látka. MS:  $[M+H]^+ : 701$ ;  $[\alpha]_D^{23} = -28,4^\circ$  ( $CHCl_3$ ;  $c = 1$ ,  $CHCl_3$ ).

Příklad 33

(-) - [(2R-cis)-4-[4-[4-[4-[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-3-furanyl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[1(S)-ethyl-(2S)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on, ester s glycinem (jako hydrochlorid).

A. K roztoku N-Cbz-glycinu (315 mg), N,N-dimethylaminopyridinu (DMAP, 200 mg) a sloučenině příkladu 24 (900 mg) v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) se při teplotě 0 °C přidá dicyklohexylkarbodiimid (DCCD, 290 mg). Roztok se míchá při teplotě 0 °C po dobu 30 minut a potom při teplotě místnosti 1 hodinu. Přidá se další N-Cbz-glycin (700 mg) a potom inkrementy DCCD v 20 minutových intervalech, dokud není reakce kompletní, což se stanoví TLC. Reakční směs se nalije do 5% vodného  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  a extrahuje se EtOAc. Extrakty se promyjí třikrát 5% vodným  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  a potom solankou a extrakty se suší přes bezvodý  $\text{MgSO}_4$ . Potom se filtrují a filtrát se odpaří a zbytek se chromatografuje a získá se N-Cbz-glycinyester (1,3 g). [Hmot. spektroskopie, nalezeno: (FAB) 892 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )].

B. Míchá se roztok N-Cbz-glycinylesteru ze stupně A shora ve 100 ml MeOH-96% HCOOH (10:1) v uzavřené baňce s bezpečnostním ventilem. Přidá se 30 mg inkrementů palladiové černě v 30 minutových intervalech dokud není reakce kompletní, což se stanoví TLC (6 až 14 hodin). Směs se odsaje a k filtrátu se přidá 12 N HCl (0,5 ml) a vzniklá směs se odpaří dosucha. Ke zbytku se přidá voda a aktivní uhlí (0,8 g) a filtruje se na 0,45  $\mu$  nylonové membráně. Lyofilyzací filtrátu se získá 356 mg sloučeniny uvedené v titulu [Hmot. spektroskopie, nalezeno: (FAB) 795 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )].

#### Příklad 34

Postupuje se stejným postupem jako v příkladu 33 kromě toho, že se použije ekvivalentní množství jakékoliv další

N-karbonbenzoxy nebo N-terc.butoxykarbonyl chráněné aminokyseliny k získání odpovídajícího hydrochloridu esteru přírodní  $\alpha$ -aminokyseliny sloučeniny příkladu 32.

#### Příklad 35

(-)-[(2R-cis)-4-[4-[4-[4-[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-3-furanyl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[1(S)-ethyl-(2S)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on, ester s 2,4-diaminobutanovou kyselinou (jako dihydrochlorid).

Postupuje se stejným způsobem jako v příkladu 33, kromě toho, že se použije ekvivalentní množství N,N'-dikarbobenzoxy 2,4-diaminobutanové kyseliny místo N-Cbz-glycinu a získá se sloučenina uvedená v titulu.

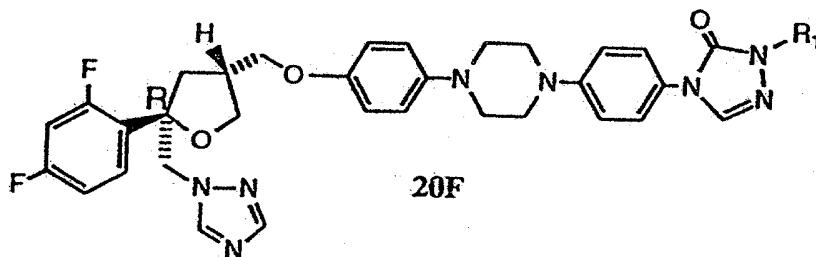
#### Příklad 36

(-)-[(2R-cis)-4-[4-[4-[4-[5-(2,4-Difluorfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-3-furanyl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-[1(S)-ethyl-(2S)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on, ester s l-alaninem (jako hydrochlorid).

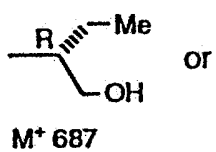
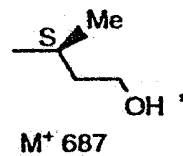
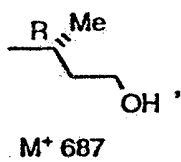
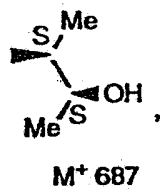
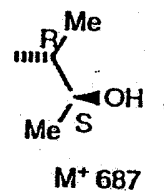
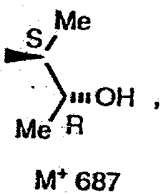
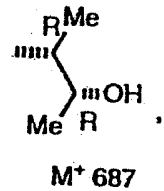
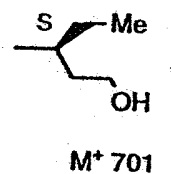
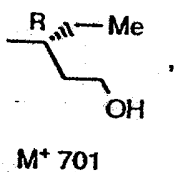
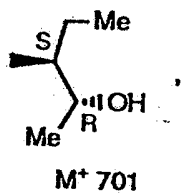
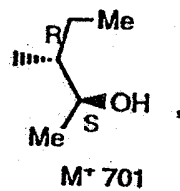
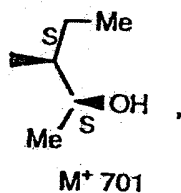
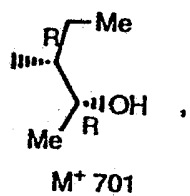
Postupuje se stejným způsobem jako v příkladu 33, kromě toho, že se použije ekvivalentní množství N-karbobenzoxy-l-alaninu místo N-Cbz-glycinu a získá se sloučenina uvedená v titulu.

#### Příklad 37

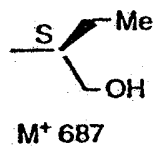
Sloučeniny vzorce 20F připravené podle postupů z příkladu 1 až 32 a schemat I až VI jsou uvedeny dále.



kde  $R_1$  znamená:

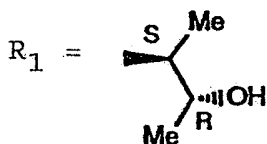


or



Výše uvedená sloučenina 20F, kde  $R_1$  znamená

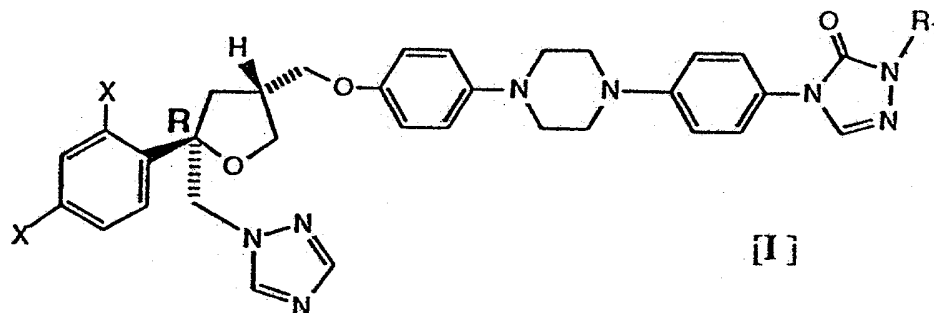
se připraví použitím ekvivalentního množství (2R,3R)-2,3-butandiolu místo 2-monobenzyletheru (2R,3S) butandiolu použitým ve stupni d příkladu 22. Vzniklý produkt se zpracuje podle stupňů f, g a h příkladu 22. Výše uvedená sloučenina 20 F kde



se připraví použitím ekvivalentního množství 2-O-SEM etheru 2R,3R butandiolu místo výchozích látek použitých ve stupni d příkladu 22. Takto vzniklý produkt se zpracuje podle postupů stupňů c, f, g a h příkladu 22.

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

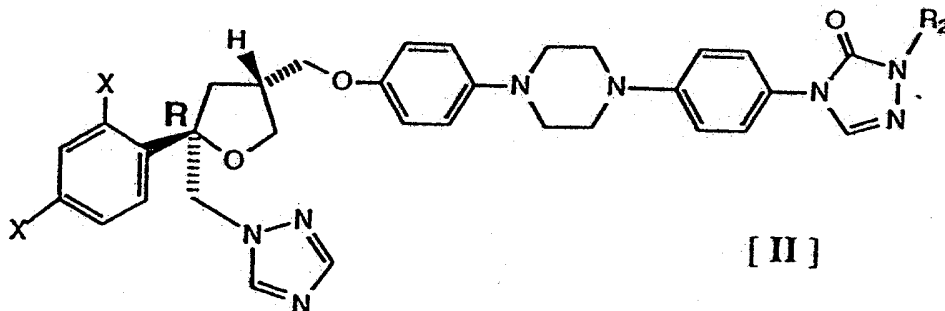
## 1. Tetrahydrofuranový derivát obecného vzorce I



ve kterém obě X znamenají nezávisle F nebo Cl nebo jedno X znamená nezávisle F a druhé X znamená nezávisle Cl,  $R_1$  znamená  $(C_4-C_5)$ alkylskupinu s rovným nebo rozvětveným řetězcem, substituovanou jednou nebo dvěma skupinami přeměnitelnými *in vivo* na jednu nebo dvě hydroxylové části nebo jeho farmaceuticky použitelná sůl.

2. Tetrahydrofuranový derivát podle nároku 1, ve kterém  $R_1$  znamená  $(C_4-C_5)$ alkylskupinu s přímým nebo rozvětveným řetězcem substituovanou jednou nebo dvěma esterovými skupinami aminokyseliny, přičemž každá je přeměnitelná *in vivo* na hydroxylovou část.

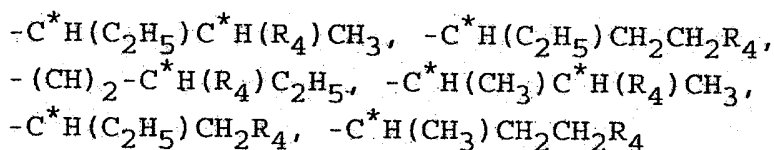
## 3. Tetrahydrofuranový derivát obecného vzorce II



ve kterém obě X znamenají nezávisle F nebo Cl nebo jedno X znamená nezávisle F a druhé X znamená nezávisle Cl, R<sub>2</sub> znamená (C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>)alkylskupinu s rovným nebo rozvětveným řetězcem, substituovanou esterovou skupinou aminokyseliny přeměnitelnou in vivo na hydroxylovou část nebo jeho farmaceuticky použitelná sůl.

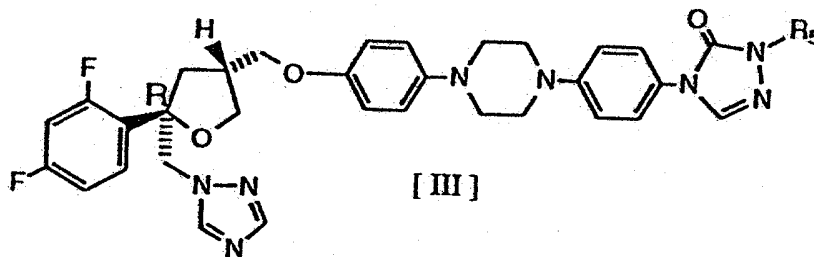
4. Tetrahydrofuranový derivát podle nároku 3, ve kterém R<sub>5</sub> znamená C<sub>5</sub> alkylovou skupinu substituovanou esterovou skupinou aminokyseliny přeměnitelnou in vivo na hydroxylovou část a každé X znamená F.

5. Tetrahydrofuranový derivát podle nároku 1, ve kterém R<sub>1</sub> znamená hydroxysubstituovanou (C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>)alkylskupinu vybranou ze souboru, který zahrnuje

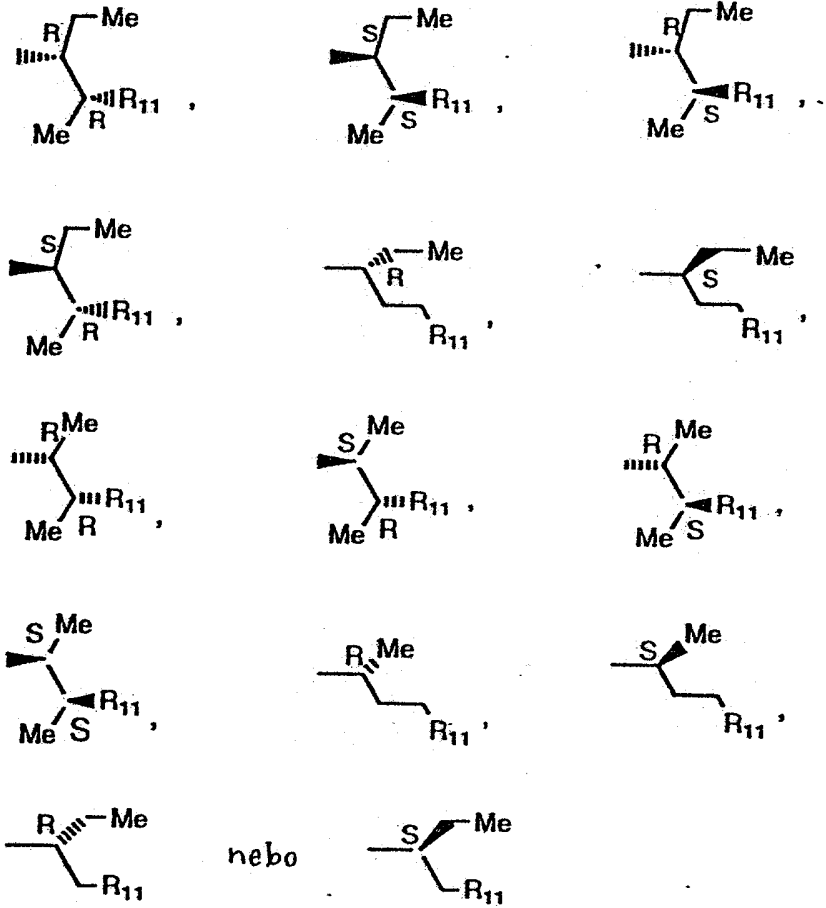


kde R<sub>4</sub> znamená esterovou skupinu aminokyseliny přeměnitelnou in vivo na OH a atomy uhlíku označené hvězdičkou (\*) mají absolutní konfiguraci R nebo S nebo jeho farmaceuticky použitelná sůl.

6. Tetrahydrofuranový derivát obecného vzorce III

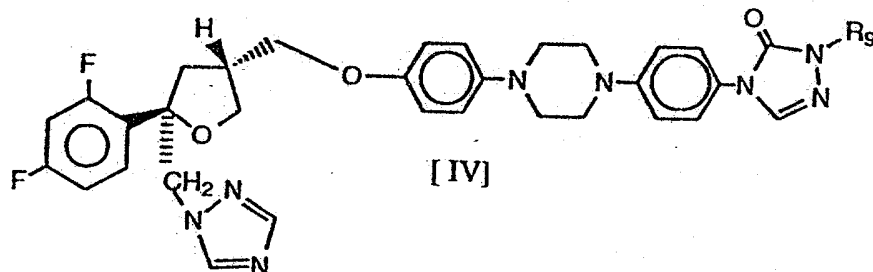


ve kterém R<sub>5</sub> znamená



kde R<sub>11</sub> znamená esterovou skupinu aminokyseliny přeměnitelnou in vivo na hydroxyskupinu nebo jeho farmaceuticky použitelná sůl.

7. Tetrahydrofuranový derivát obecného vzorce IV



ve kterém  $R_9$  znamená  $-C^*H(C_2H_5)C^*H(R_6)CH_3$  nebo  
 $-C^*H(CH_3)C^*H(R_6)CH_3$

kde  $R_6$  znamená esterovou skupinu aminokyseliny přeměnitelnou in vivo na OH a atomy uhlíku označené hvězdičkou (\*) mají absolutní konfiguraci R nebo S nebo jeho farmaceuticky použitelná sůl.

8. Tetrahydrofuranový derivát podle nároku 7, ve kterém  $R_6$  znamená dipeptidovou esterovou skupinu.

9. Tetrahydrofuranový derivát podle nároku 7, ve kterém dipeptidová esterová skupina je ester glycyglycinu, to jest  $-OCOCH_2NHCOCH_2NH_2$ .

10. Tetrahydrofuranový derivát podle nároku 7, ve kterém esterová skupina aminokyseliny je ester glycinu, to jest  $-OCOCH_2NH_2$ .

11. Tetrahydrofuranový derivát podle nároku 7, ve kterém esterová skupina aminokyseliny je ester 2,4-diaminobutanové kyseliny, to jest  $-OCOCH(NH_2)(CH_2CH_2)NH_2$ .

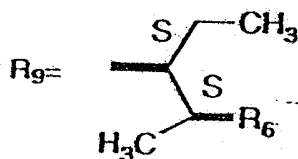
12. Tetrahydrofuranový derivát podle nároku 7, ve kterém esterová skupina aminokyseliny je ester leucinu, to jest  $-OCOCH(NH_2)CH_2CH(CH_3)_2$ .

13. Tetrahydrofuranový derivát podle nároku 7, ve kterém esterová skupina aminokyseliny je ester isoleucinu, to jest  $-\text{OCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

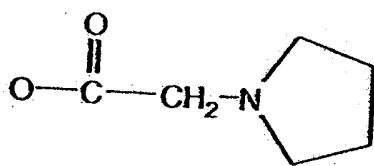
14. Tetrahydrofuranový derivát podle nároku 7, ve kterém esterová skupina aminokyseliny je ester valinu, to jest  $-\text{OCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

15. Tetrahydrofuranový derivát podle nároku 7, ve kterém  $\text{R}_9 = -\text{C}^*\text{H}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}^*\text{H}(\text{R}_6)\text{CH}_3$ .

16. Tetrahydrofuranový derivát podle nároku 7 nebo 15 ve kterém



17. Tetrahydrofuranový derivát podle nároku 7, ve kterém esterová skupina aminokyseliny znamená



18. Farmaceutický prostředek pro ošetření nebo prevenci fungicidních infekcí, vyznačující se tím, že obsahuje fungicidně účinné množství tetrahydrofuranového derivátu podle kteréhokoliv z předchozích nároků společně s farmaceuticky použitelným nosičem.

19. Tetrahydrofuranový derivát podle kteréhokoliv z nároků 1 až 17 pro ošetření a/nebo prevenci fungicidních infekcí u savců.

20. Farmaceutický prostředek podle nároku 18  
v y z n a ě u j í c í s e t í m, že se tento prostředek  
podá orálně nebo parenterálně.

**PATENTSERVIS**

Praha a.s.

- 5 -  
*Kudrlec*