

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 -4108

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06.05.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/98201588**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/03242**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/58529**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 405/14
C 07 D 405/12
C 07 D 413/14
C 07 D 417/14
A 61 K 31/496
A 61 K 31/5377
A 61 K 31/541
A 61 P 31/10

(71) Přihlašovatel:

JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., Beerse, BE;

(72) Původce:

Meerpoel Lieven, Beerse, BE;

Backx Leo Jacobus Jozef, Beerse, BE;

Van der Veken Louis Jozef Elisabeth, Beerse, BE;

(74) Zástupce:

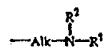
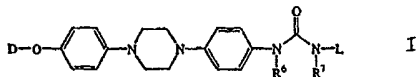
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

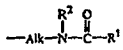
**Vodou rozpustné azoly jako širokospektrá
antifungální činidla**

(57) Anotace:

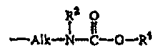
Sloučeniny obecného vzorce I, kde L znamená radikál obecného vzorce a, b, c, d, e nebo f; ve kterých každé Alk znamená nezávisle případně substituovanou alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, n znamená 1, 2 nebo 3; Y znamená atom kyslíku, atom síry nebo NR²; a ostatní substituenty mají specifický význam; jejich N-oxidované formy, farmaceuticky přijatelné soli a jejich stereochemicky izomerní formy. Řešení se rovněž týká těchto sloučen jako antifungálních činidel, způsobu přípravy těchto sloučenin, kompozic obsahujících tyto sloučeniny a jejich použití jako léčiva.



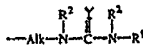
a



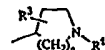
b



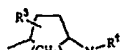
c



d



e



f

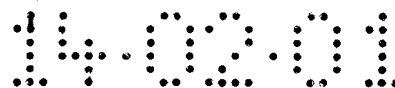
Vodou rozpustné azoly jako širokospektrá antifungální
činidla

Oblast techniky

Vynález se týká nových vodou rozpustných azolů jako širokospektrých antifungálních činidel a způsobu jejich přípravy. Vynález se dále týká kompozic obsahujících tato činidla a jejich použití jako léčiv.

Dosavadní stav techniky

Systemické fungální infekce u lidí jsou v zemích mírného pásma relativně vzácné a mnoho hub, které se mohou stát patogenními, se běžně vyskytuje v těle lidí nebo v okolním prostředí. V několika minulých desetiletích bylo zaznamenáno zvýšení výskytu celé řady celosvětově rozšířených systemických fungálních infekcí ohrožujících život, které nyní představují hlavní hrozbu pro mnoho pacientů, kteří jsou vůči těmto onemocněním náchylnější, a zejména pro pacienty, kteří jsou již hospitalizováni. Toto zvýšení lze přičíst zejména zvýšenému počtu přežívajících pacientů s ohroženou imunitou a chronickému používání antimikrobiálních činidel. Rovněž je třeba připomenout, že dochází ke změně flóry, která je typická pro mnoho běžných fungálních infekcí, a to je příčinou zvýšeného zájmu o epidemiologický výzkum. Mezi nejrizikovější pacienty patří pacienti se sníženou imunitou, u kterých je imunita snížena buď přímo, v důsledku imunosuprese způsobené cytotoxickými léčivy nebo HIV infekcí, nebo sekundárně, vlivem dalších oslabujících chorob, jakými jsou například rakovina, akutní



leukemie, invazivní chirurgické zákroky nebo dlouhodobé působení antimikrobiálních činidel. Nejběžnějšími systemickými fungálními infekcemi u lidí jsou kandidóza, aspergillóza, histoplasmóza kokcidioidomykóza, parakocidioidomykóza, blastomykóza a kryptokokóza.

Antifungální činidla, jakými jsou například ketoconazol, itrakonazol a flukonazol se používají při léčení a prevenci systemických fungálních infekcí u pacientů s ohroženou imunitou, nicméně je třeba upozornit na rostoucí fungální rezistenci některých těchto činidel, zejména těch činidel, které mají relativně úzké spektrum, jako je například flukonazol. Ještě větší problém, což uznává i lékařský svět, je to, že přibližně 40 % lidí trpících vážnými systemickými fungálními infekcemi je schopno jen obtížně, pokud vůbec, přijímat léčiva orální cestou. Tato neschopnost je dána faktem, že tito pacienti jsou buď v kómatu, nebo trpí vážnou gastroparézou. Použití nerozpustných nebo velmi špatně rozpustných antifungálních činidel, například itrakonazolu, jejichž intravenózní podání je velmi obtížné, tedy představuje pro zmíněnou skupinu pacientů velkou překážku.

Rovněž pro léčení onychomykózy by bylo výhodné použití účinných, vodou rozpustných antifungálních činidel. Dlouhodobě žádaným způsobem pro léčbu onychomykózy je aplikace účinné látky na nehet. Problémem, který při této aplikaci vyvstává, je schopnost antifungálních činidel pronikat do nehtu a pod nehet. Mertin a Lippold (J. Pharm. Pharmacol. (1997), 49, 30-34) uvádějí, že při hledání účinných látek pro topickou aplikaci na plochu nehtu je důležitým faktorem rozpustnost sloučeniny ve vodě. Zvýšení rozpustnosti antifungálního činidla ve vodě příznivě ovlivňuje pronikání účinné látky nehtem. Je samozřejmé, že

účinnost léčení onychomykózy aplikací na nehet rovněž závisí na účinnosti antifungálního činidla.

Z výše uvedeného vyplývá, že existuje poptávka po nových antifungálních činidlech, výhodně širokospektrých antifungálních činidlech, proti kterým neexistuje rezistence a která mohou být podávána intravenózně nebo topickou aplikací na nehet. Výhodně může být antifungální činidlo rovněž dostupné ve formě farmaceutické kompozice vhodné pro orální podání. To umožní ošetřujícímu lékaři pokračovat kontinuálně v léčbě stejnou účinnou látkou i potom, co se pacient zotavil ze stavu, který vyžadoval intravenózní podávání účinné látky nebo topické podávání účinné látky na nehet.

Dokument US-4,267,179 popisuje heterocyklické deriváty (4-fenylpiperazin-1-yl-aryloxymethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-methyl-1*H*-imidazolů a 1*H*-1,2,4-triazolů, které jsou použitelné jako antifungální činidla. Tento patent zahrnuje itrakonazol, který je v celém světě dostupný jako širokospektré antifungální činidlo.

Dokument WO 93/19061 popisuje [2*R*-[2 α ,4 α ,4(*R**)]], [2*R*-[2 α ,4 α ,4(*S**)]], [2*S*-[2 α ,4 α ,4(*S**)]] a [2*S*-[2 α ,4 α ,4(*R**)]] stereospecifické isomery itrakonazolu, o kterých je zde uvedeno, že mají větší rozpustnost ve vodě než jejich příslušné diastereomerní směsi.

Dokument WO 95/19983 popisuje deriváty [[4-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)fenoxymethyl]-1,3-dioxolan-2-yl]-methyl]-1*H*-imidazolů a 1*H*-1,2,4-triazolů strukturně odvozených od některých sloučenin podle vynálezu, které jsou popsány jako vodou rozpustná antimikrobiální činidla.

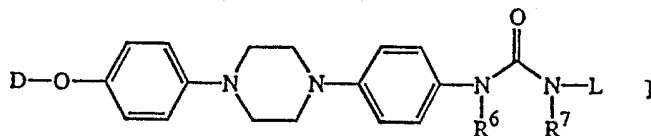
Dokument WO 95/17407 popisuje antifungální činidla na bázi tetrahydrofuranu, stejně jako dokumenty WO 96/38443 a WO 97/00255. Poslední dvě publikace popisují tetrahydrofuranová antifungální činidla, která jsou uváděna jako rozpustná a/nebo suspendovatelná v médiu vhodném pro intravenózní podání a která obsahují substituční skupiny snadno *in vivo* převeditelné na hydroxyskupiny.

Saksena a kol. v *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1995), 5(2), 127-132 popisuje některá azolová antifungální činidla na bázi tetrahydrofuranu, jako například (3*R*-*cis*)-4-[4-[4-[[5-(2,4-difluorfenyl)tetrahydro-5-(1*H*-1,2,4-[4-triazol-1-ylmethyl)-3-furanyl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazol-3-on. Saksena a kol. uvádí, že zmíněný azol byl, v porovnání s SCH 51048, jako antifungální činidlo prokazatelně méně aktivní.

Podstata vynálezu

Neočekávaně se zjistilo, že sloučeniny podle vynálezu jsou účinnými širokospektrými antifungálními činidly s dobrou rozpustností ve vodě.

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce



jejich *N*-oxidových forem, farmaceuticky přijatelných adičních solí a stereochemicky isomerních forem, ve kterých

L znamená radikál obecného vzorce

atomy uhlíku v alkylovém zbytku, benzyloxykarbonylaminoskupiny, aminokarbonylskupiny, karboxylové skupiny, alkyloxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, guanidinylové skupiny, arylové skupiny nebo Het²;

každý R² nezávisle znamená atom vodíku; nebo

v případě, že jsou R¹ a R² navázané na stejném atomu dusíku, potom mohou společně tvořit heterocyklický radikál zvolený z morfolinylové skupiny, pyrrolidinylové skupiny, piperidinylové skupiny, homopiperidinylové skupiny nebo piperazinylové skupiny; přičemž heterocyklický radikál může být případně substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, arylovou skupinou, Het², arylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, Het²-alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, aminoskupinou, mono- nebo dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, aminoalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, mono- nebo dialkylaminoalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, karboxylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou, alkyloxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkyloxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku nebo mono- nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku; nebo spolu mohou tvořit azidoradikál;

každý R^3 nezávisle znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo alkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; přičemž

arylovou skupinou se rozumí fenylová skupina, naftalenylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydronaftalenylová skupina, indenylová skupina nebo indanylová skupina; každá z těchto arylových skupin může být případně substituována jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, alkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, mono- nebo dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku;

Het¹ znamená monocyklický nebo bicyklický heterocyklický radikál; přičemž monocyklický heterocyklický radikál se zvolí z množiny zahrnující pyridinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, homopiperidinylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, triazinylovou skupinu, triazolylovou skupinu, pyranolylovou skupinu, tetrahydropyranolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, imidazolinylovou skupinu, imidazolidinylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, pyrazolinylovou skupinu, pyrazolidinylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, thiazolidinylovou skupinu, isothiazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, oxazolidinylovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, pyrrolinylovou

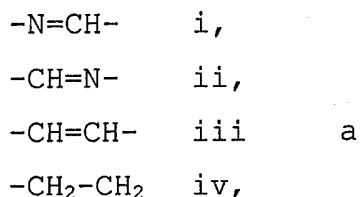
skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, furanylovou skupinu, tetrahydrofuranylovou skupinu, thienylovou skupinu, thiolanylovou skupinu a dioxolanylovou skupinu; uvedený bicycklý heterocycklý radikál se zvolí z množiny zahrnující chinolinylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinylovou skupinu, isochinolinylovou skupinu, chinoxalinylovou skupinu, chinazolinylovou skupinu, ftalazinylovou skupinu, cinnolinylovou skupinu, chromanylovou skupinu, thiochromanylovou skupinu, 2H-chromenylovou skupinu, 1,4-benzodioxanylovou skupinu, indolylovou skupinu, isoindolylovou skupinu, indolinylovou skupinu, indazolylovou skupinu, purinylovou skupinu, pyrrolopyridinylovou skupinu, furanopyridinylovou skupinu, thienopyridinylovou skupinu, benzothiazolylovou skupinu, benzoxazolylovou skupinu, benzi-thiazolylovou skupinu, benzi-soxazolylovou skupinu, benzimidazolylovou skupinu, benzofuranylovou skupinu, benzothienylovou skupinu; a každý z uvedených mono- nebo bicycklých heterocycklů může být případně substituovaný jedním, nebo pokud je to možné více, substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, alkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, mono- nebo dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, arylovou skupinu nebo arylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;

Het² je stejný jako Het¹ a může rovněž znamenat monocyklický heterocyklus zvolený z množiny zahrnující piperazinylovou skupinu, homopiperazinylovou skupinu, 1,4-dioxanylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, thiomorfolinylovou skupinu; přičemž každý z uvedených monocyklických heterocyklů může být případně substituovaný jedním, nebo pokud je to možné více, substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, alkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, mono- nebo dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, arylovou skupinu nebo arylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;

R⁶ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

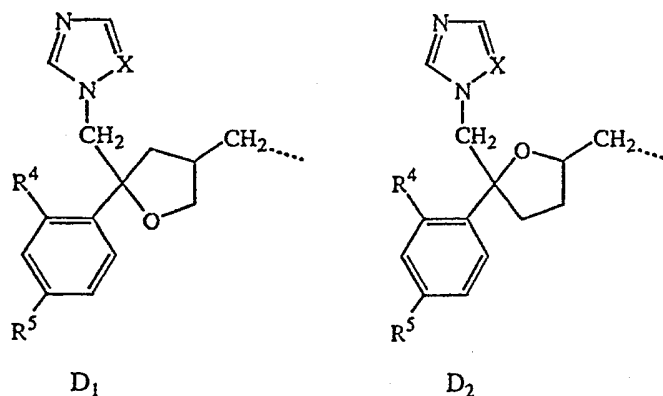
R⁷ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo

R⁶ a R⁷ společně tvoří dvou vazný radikál obecného vzorce -R⁶-R⁷-, ve kterém -R⁶-R⁷- znamená:



příčemž v radikálech „i“ a „ii“ může být jeden atom vodíku nahrazen alkylovým radikálem s 1 až 4 atomy uhlíku a v radikálech „iii“ a „iv“ může být jeden nebo více atomů vodíku nahrazen alkylovým radikálem s 1 až 4 atomy uhlíku;

D znamená radikál obecného vzorce



ve kterých

X znamená atom dusíku nebo CH-skupinu;

R⁴ znamená atom vodíku nebo atom halogenu; a

R⁵ znamená atom halogenu.

Jak bylo použito v předchozích definicích a jak bude použito v následujícím textu, výraz „atom halogenu“ označuje atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu; výraz „alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku“ zahrnuje nasycené uhlovodíkové radikály s přímým nebo větveným řetězcem, které obsahují 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, butylovou skupinu apod.; výraz „alkylová skupina s 1 až 6

atomy uhlíku" zahrnuje nasycené uhlovodíkové radikály s přímým nebo větveným řetězcem, které definuje výraz „alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku" a rovněž jejich vyšší homology obsahující 5 nebo 6 atomů uhlíku, jako například pentylovou skupinu nebo hexylovou skupinu; výraz „alkandiylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku" zahrnuje nasycené dvou vazné uhlovodíkové radikály s přímým nebo větveným řetězcem, které obsahují 1 až 6 atomů uhlíku, například methylenovou skupinu, 1,2-ethandiylovou skupinu, 1,3-propandiylovou skupinu, 1,4-butandiylovou skupinu, 1,5-pentandiylovou skupinu, 1,6-hexandiylovou skupinu, 1,2-propandiylovou skupinu, 1,2-butandiylovou skupinu, 2,3-butandiylovou skupinu apod.

Výraz „farmaceuticky přijatelné adiční soli", jak je zde použito, označuje terapeuticky účinné netoxické adiční solné formy kyselin, které jsou schopny tvořit sloučeniny obecného vzorce I. Tyto solné formy lze běžně získat působením vhodných kyselin, jakými jsou například anorganické kyseliny, například halogenovodíkové kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková apod.; kyselina sírová; kyselina dusičná; kyselina fosforečná apod.; nebo organické kyseliny, jakými jsou například, kyselina octová, kyselina propanová, kyselina hydroxyoctová, kyselina 2-hydroxypropanová, kyselina 2-oxopropanová, kyselina oxalová, kyselina malonová, kyselina sukcinová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina 2-hydroxy-1,2,3-propan-trikarboxylová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina 4-methylbenzensulfonová, kyselina cyklohexansulfaminová, kyselina 2-hydroxybenzoová, kyselina 4-amino-2-hydroxybenzoová apod., na bazickou formu sloučeniny. Naopak solné

formy lze převést působením alkálie na volnou bazickou formu.

Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují kyselinové protony, lze působením vhodnou organickou nebo anorganickou bází převést na terapeuticky účinné netoxické kovové nebo amonné adiční solné formy. Vhodné solné formy bází obsahují například amonné soli, soli alkalických kovů a soli kovů alkalických zemin, například soli lithia, sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku apod., soli organických bází, například soli benzathinu, *N*-methyl-D-glukaminu, 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiolu a soli hydrabaminu, a soli aminokyselin, například arginin, lysin apod. Naopak solnou formu lze pomocí kyseliny převést na volnou kyselinovou formu. Výraz „adiční sůl“ rovněž zahrnuje hydráty a rozpouštědlové adiční formy, které jsou schopny sloučeniny obecného vzorce I tvořit. Příkladem takových forem jsou například hydráty, alkoholáty apod.

Výraz „stereochemicky isomerní formy“, jak je zde použit, zahrnuje všechny možné stereoisomerní formy, ve kterých mohou sloučeniny obecného vzorce I existovat, a zahrnuje tedy všechny enantiomery, enantiomerní směsi a diastereomerní směsi. Není-li stanoveno jinak, označují chemické vzorce sloučenin směsi všech možných stereoisomerních forem, přičemž uvedené směsi obsahují všechny diastereomery a enantiomery základní molekulové struktury. Totéž platí pro zde popsané meziproducty použité při přípravě finálních produktů obecného vzorce I.

Čisté stereoisomerní formy sloučenin a meziproductů jsou zde definovány jako isomery v podstatě prosté ostatních enantiomerních nebo diastereomerních forem stejné základní molekulové struktury uvedených sloučenin nebo

meziproduktů. Výraz „stereoisomerně čistý“ je v podstatě ekvivalentem výrazu „chirálně čistý“ a definuje sloučeniny nebo meziprodukty, které mají stereoisomerní přebytek alespoň 80 % (tj. obsahují minimálně 90 % jednoho isomeru a maximálně 10 % dalších možných isomerů) a maximálně 100 % (tj. 100 % jednoho isomeru a žádný další), výhodněji označuje sloučeniny nebo meziprodukty, které mají stereoisomerní přebytek 90 % až 100 %, ještě výhodněji sloučeniny a meziprodukty, které mají stereoisomerní přebytek 94 % až 100 %, a nejvýhodněji sloučeniny a meziprodukty, které mají stereoisomerní přebytek 97 % až 100%. Výrazy „enantiomerně čistý“ a „diastereomerně čistý“ lze chápat podobným způsobem, pokud jde o enantiomerní přebytek, resp. diastereomerní přebytek, uvažované směsi.

Výrazy „*cis*“ a „*trans*“ jsou zde použity ve shodě s názvoslovím „Chemical Abstracts“ a označují polohy substituentů na kruhu, konkrétněji na tetrahydrofuranovém kruhu sloučenin obecného vzorce I. Například pokud se uvažuje *cis* nebo *trans* konfigurace tetrahydrofuranového kruhu v radikálu obecného vzorce D₁, potom se zvažují substituent s nejvyšší prioritou na atomu uhlíku v poloze 2 tetrahydrofuranového kruhu a substituent s nejvyšší prioritou na atomu uhlíku v poloze 4 tetrahydrofuranového kruhu (priorita substituentu se určí podle Cahn-Ingold-Prelog sekvenčních pravidel). Pokud se tyto dva substituenty s nejvyšší prioritou nachází na stejné straně kruhu, potom se konfigurace označuje jako *cis*, a pokud tomu tak není, potom se konfigurace označuje jako *trans*.

Všechny sloučeniny obecného vzorce I obsahují alespoň dva asymetrické středy, které mohou mít *R*- nebo *S*-konfiguraci. Výraz „stereochemické deskriptory“, jak je zde použit, označuje stereochemickou konfiguraci každého ze

dvou nebo více asymetrických středů a je použit rovněž v souladu s názvoslovím „Chemical Abstracts“. Absolutní stereochemická konfigurace některých sloučenin obecného vzorce I a jejich meziproductů nebyla experimentálně stanovena. V těchto případech se označí jako „A“ stereoizomerní forma, která byla izolována jako první, a jako „B“ se označí forma izolovaná jako druhá, bez uvedení skutečné stereochemické konfigurace. Nicméně stereoizomerní formy „A“ a „B“ lze přesně charakterizovat, například pomocí jejich optické rotace, pokud je mezi formami „A“ a „B“ enantiomerní vztah. Odborník v daném oboru je schopen pomocí známých metod, například pomocí rentgenové difrakce, určit absolutní konfiguraci takových sloučenin. V případě, že „A“ a „B“ představují stereoizomerní směsi, potom mohou být dále separovány, přičemž první izolované frakce se označí jako „A1“ a „B1“ a druhé frakce se označí jako „A2“ a „B2“, bez dalšího označení skutečné stereochemické konfigurace.

N-Oxidové formy sloučenin podle vynálezu označují sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých je jeden nebo více atomů dusíku zoxidováno na tzv. N-oxid.

Pokud je v následujícím textu použit výraz „sloučeniny obecného vzorce I“, potom zahrnuje i jejich N-oxidové formy, farmaceuticky přijatelné adiční soli a stereochemicky isomerní formy.

Vhodným provedením sloučenin podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých

R^6 a R^7 společně tvoří $-R^6-R^7-$, kterým je radikál obecného vzorce ii;

D znamená radikál obecného vzorce D₁;

X znamená atom dusíku;

R² znamená atom vodíku;

R⁴ a R⁵ jsou identické a výhodně znamenají atom chloru nebo atom fluoru, přičemž zvláště výhodné je, pokud R⁴ i R⁵ znamená atom fluoru;

arylovou skupinou je fenylová skupina; a

Het¹ znamená monocyklický heterocyklický radikál; jakým je výhodně pyridinylová skupina, piperidinylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, thiazolylová skupina, isothiazolylová skupina, oxazolylová skupina, isoxazolylová skupina, pyrrolylová skupina, furanylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina nebo thienylová skupina, přičemž každý z uvedených monocyklických heterocyklů může být případně substituován jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxy skupinu, alkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, mono- nebo dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku; výhodněji pyridinylová skupina, piperidinylová skupina nebo tetrahydrofuranlylová skupina.

Zajímavou skupinu sloučenin podle vynálezu představují sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých L znamená radikál

obecného vzorce a, b nebo c, a zejména radikál obecného vzorce a.

Další zajímavou skupinu představují sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých Alk znamená alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku; zejména 1,2-ethandiylovou skupinu, 1,2-propandiylovou skupinu, 2,3-propandiylovou skupinu, 1,2-butandiylovou skupinu, 3,4-butandiylovou skupinu, 2,3-butandiylovou skupinu, 2,3-pentandiylovou skupinu a 3,4-pentandiylovou skupinu; zejména 2,3-butandiylovou skupinu, 2,3-pentandiylovou skupinu a 3,4-pentandiylovou skupinu.

Ještě další zajímavá skupina zahrnuje sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku případně substituovanou hydroxyskupinou nebo arylovou skupinou a R^2 znamená atom vodíku.

Konkrétními sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^6 a R^7 společně tvoří $-R^6-R^7-$, který znamená radikál obecného vzorce ii a D znamená radikál obecného vzorce D_1 , ve kterém R^4 i R^5 znamená atom fluoru a X znamená atom dusíku; výhodněji D znamená radikál obecného vzorce D_1 , ve kterém má tetrahydrofuranový kruh cis konfiguraci.

Dalšími konkrétními sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých L znamená radikál obecného vzorce a, ve kterém R^2 znamená atom vodíku a R^1 znamená arylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku případně substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty, které se nezávisle zvolí z množiny zahrnující hydroxyskupinu, alkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

aryloxyskupinu, arylalkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, kyanoskupinu, aminoskupinu, mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, mono- nebo diarylalkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, aminokarbonylovou skupinu, arylovou skupinu nebo Het^2 ; nebo R^1 a R^2 tvoří společně s atomem dusíku, na kterém jsou navázány, morfolinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu nebo piperazinylovou skupinu; uvedený heterocyklický radikál může být případně substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, arylovou skupinou, arylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono- nebo dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, mono- nebo dialkylaminoalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku nebo alkyloxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; nebo R^1 a R^2 tvoří společně s atomem dusíku, na který jsou navázány, azidoradikál.

Ještě dalšími vhodnými sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých L znamená radikál obecného vzorce a, e nebo f, zejména radikál obecného vzorce a, ve kterém R^1 znamená arylovou skupinu, Het^1 nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou alespoň jedním substituentem zvoleným z množiny zahrnující aryloxyskupinu, arylthioskupinu, arylalkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, arylalkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, mono- nebo diarylaminoskupinu, mono- nebo diarylalkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, benzyloxykarbonylaminoskupinu, arylovou skupinu nebo Het^2 ; konkrétněji, ve kterém R^1 znamená

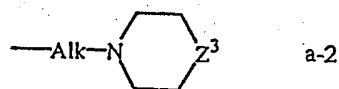
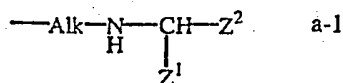
arylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou alespoň jedním substituentem zvoleným z množiny zahrnující aryloxyskupinu, arylalkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, mono- nebo diarylalkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, arylovou skupinu nebo Het².

Výhodná skupina sloučenin obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R⁶ a R⁷ společně tvoří -R⁶-R⁷-, který znamená radikál obecného vzorce ii; D znamená radikál obecného vzorce D₁, ve kterém R⁴ i R⁵ znamená atom fluoru a X znamená atom dusíku; a L znamená radikál obecného vzorce a, ve kterém R² znamená atom vodíku a R¹ znamená arylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku případně substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty, které se nezávisle zvolí z množiny zahrnující hydroxyskupinu, alkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aryloxyskupinu, arylalkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, kyanoskupinu, aminoskupinu, mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, mono- nebo diarylalkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, aminokarbonylovou skupinu, arylovou skupinu nebo Het²; nebo R¹ a R² tvoří společně s atomem dusíku, na který jsou navázány, morfolinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu nebo piperazinylovou skupinu; uvedený heterocyklický radikál může být případně substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, arylovou skupinou, arylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, aminoskupinou, mono- nebo dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, mono- nebo dialkylaminoalkylovou skupinou

s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku nebo alkyloxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylové zbytku.

Výhodnější skupinou sloučenin jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^6 a R^7 společně tvoří $-R^6-R^7-$, který znamená radikál obecného vzorce ii; D znamená radikál obecného vzorce D_1 , ve kterém R^4 a R^5 oba znamenají atom fluoru a X znamená atom dusíku; a L znamená radikál obecného vzorce a, ve kterém R^2 znamená atom vodíku a R^1 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku případně substituovanou hydroxyskupinou nebo arylovou skupinou.

Rovněž výhodná je skupina sloučenin obsahujících sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém L znamená radikál obecného vzorce



ve kterých

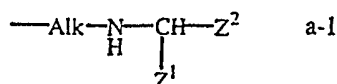
Alk má výše definovaný význam ale výhodně znamená 1,2-ethandiylovou skupinu, 1,2-propandiylovou skupinu, 2,3-propandiylovou skupinu, 1,2-butandiylovou skupinu, 3,4-butandiylovou skupinu, 2,3-butandiylovou skupinu, 2,3-pentandiylovou skupinu nebo 3,4-pentandiylovou skupinu;

Z^1 znamená arylovou skupinu, arylmethylovou skupinu, arylethylovou skupinu, Het^1 nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku ale výhodně znamená případně substituovanou fenyllovou skupinu nebo případně substituovanou fenylmethylovou skupinu, isopropylovou skupinu nebo *terc.*butylovou skupinu;

Z² znamená atom vodíku, karboxylovou skupinu, alkyloxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, aminokarbonylovou skupinu nebo methylovou skupinu případně substituovanou hydroxyskupinou, methoxyskupinou, aminoskupinou nebo mono- nebo dimethylaminoskupinou ale výhodně znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu; nebo Z¹ a Z² tvoří společně s atomem uhlíku, na který jsou navázány, piperidinylový kruh substituovaný arylmethylovou skupinou, arylothylovou skupinou nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku; a

Z³ znamená atom kyslíku, N-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo N-arylovou skupinu.

Zvláště výhodnou skupinou sloučenin je skupina sloučenin obecného vzorce I, ve kterém L znamená radikál obecného vzorce



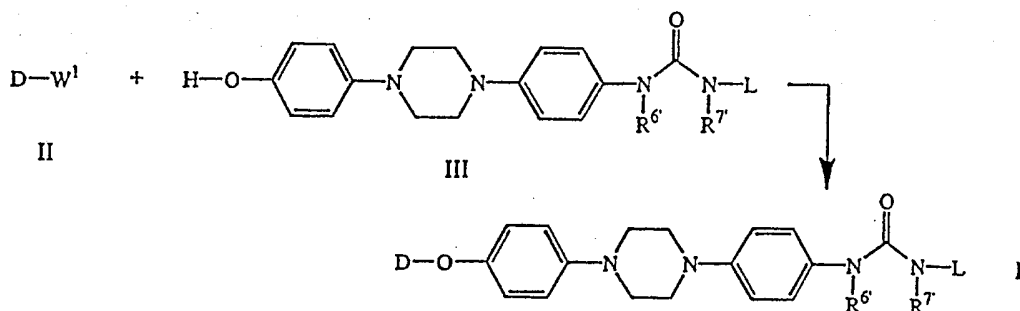
ve kterém

Alk znamená 2,3-butandiylovou skupinu, 2,3-pentandiylovou skupinu nebo 3,4-pentandiylovou skupinu;

Z¹ znamená případně substituovanou fenylovou skupinu nebo případně substituovanou fenylmethylovou skupinu, isopropylovou skupinu nebo terc.butylovou skupinu;

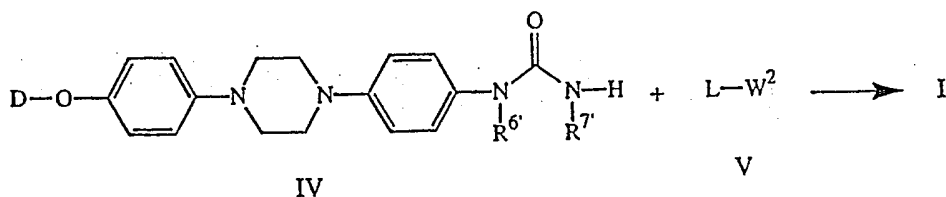
Z² znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu.

Sloučeniny podle vynálezu, ve kterých R^6 a R^7 neznamena atom vodíku a ve kterých jsou R^6 a R^7 reprezentovány $R^{6'}$ a $R^{7'}$, mají obecný vzorec I' a lze je připravit uvedením meziprojektu obecného vzorce II, ve kterém W^1 znamená vhodnou odstupující skupinu, jakou je například atom halogenu, například jod, arylsulfonyloxyskupina nebo alkansulfonyloxyskupina, například *p*-toluensulfonyloxyskupina, naftylsulfonyloxyskupina nebo methansulfonyloxyskupina, do reakce s meziprojektu obecného vzorce III v reakčně inertním rozpouštědle, jakým je například *N,N*-di-methylformamid, *N,N*-dimethylacetamid, 1-methyl-2-pyrrolidinon, 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon, sulfolan nebo podobné rozpouštědlo, a v přítomnosti vhodné báze, jakou je například hydroxid sodný nebo hydrid sodný.



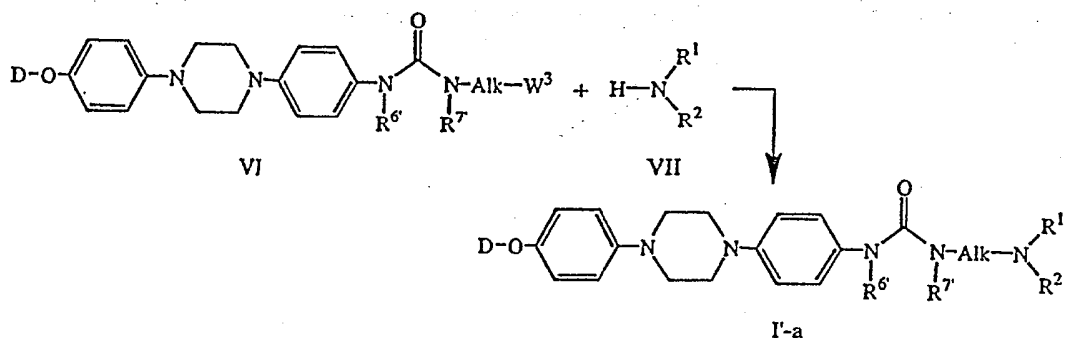
U této a následujících příprav lze reakční produkty izolovat z reakčního média a, pokud je to nezbytné, dále čistit za použití v daném oboru obecně známých metodologií, jakými jsou například extrakce, krystalizace, trituration a chromatografie. Zejména stereoisomery lze izolovat chromatograficky za použití chirální stacionární fáze, jakou je například Chiralpak AD (amylóza-3,5-dimethyl-fenylkarbamát) nebo Chiralpak AS, obě zakoupené u společnosti Daicel Chemical Industries, Ltd., Japonsko.

Sloučeniny obecného vzorce I' lze rovněž připravit *N*-alkylací meziprojektu obecného vzorce IV meziprojektu obecného vzorce V, ve kterém W^2 znamená vhodnou odstupující skupinu, jakou je například atom halogenu, a ve kterém jsou reakční aminoskupiny v L, jakými jsou například primární a sekundární aminy, v případě, že jsou přítomny, chráněny ochrannou skupinou P, jakou je například alkyloxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, v reakčně inertním rozpouštědle, jakým je například dimethylsulfoxid, a v přítomnosti báze, jakou je například hydroxid draselný. Pokud je L chráněno, potom lze k odstranění ochranné skupiny po ukončení *N*-alkylační reakce použít libovolnou známou techniku, která poskytne sloučeniny obecného vzorce I'.



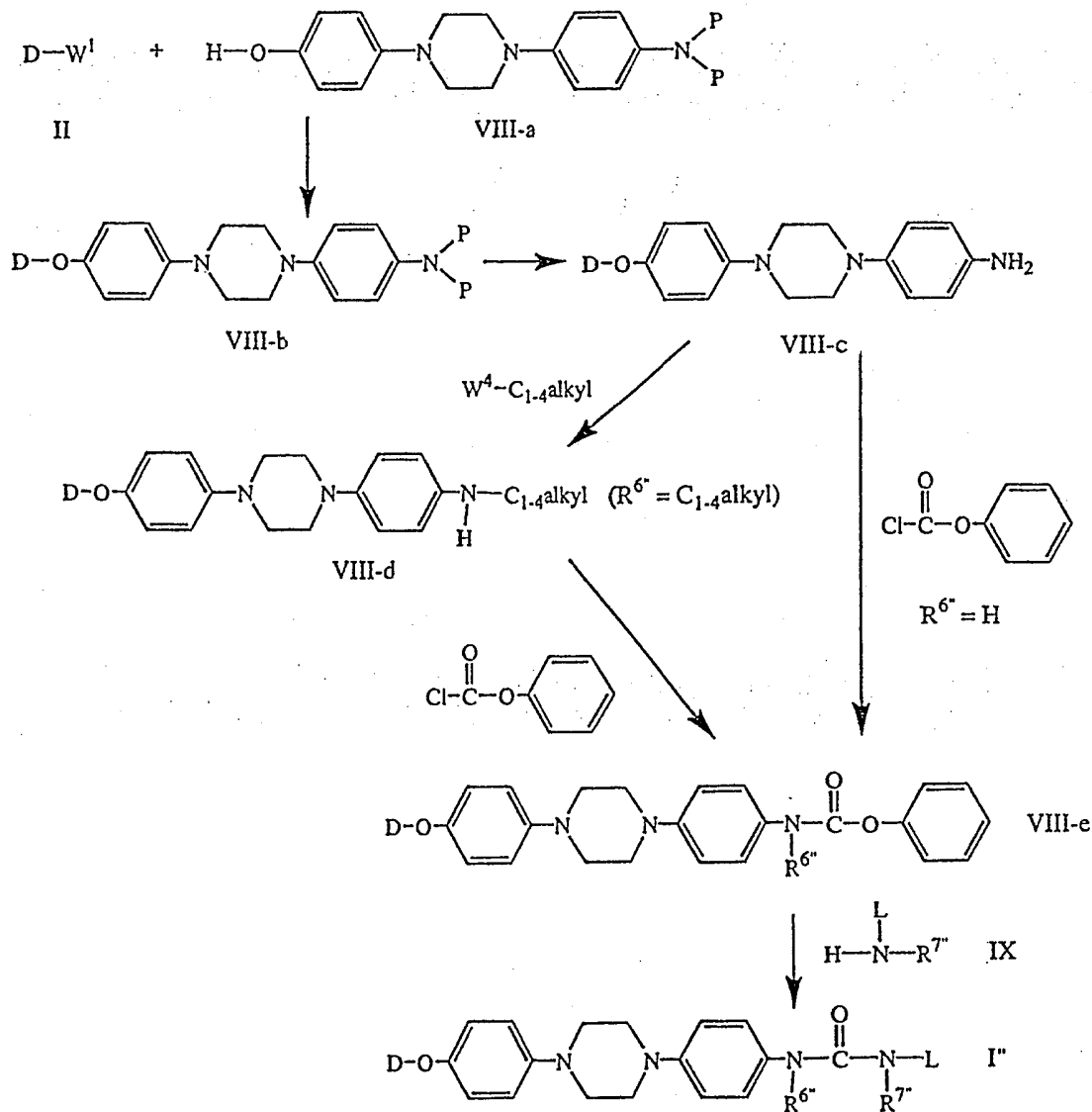
Sloučeniny obecného vzorce I', ve kterém L znamená radikál obecného vzorce a jsou označeny jako sloučeniny obecného vzorce I'-a a lze je připravit uvedením meziprojektu obecného vzorce VI, ve kterém W^3 znamená vhodnou odstupující skupinu, jakou je například atom halogenu, arylsulfonyloxyskupina nebo alkansulfonyloxyskupina, například *p*-toluensulfonyloxyskupina, naftylsulfonyloxyskupina nebo methansulfonyloxyskupina, do reakce s meziprojektu obecného vzorce VII, případně v přítomnosti vhodné báze, jakou je například uhličitan sodný nebo uhličitan draselný, triethylamin nebo podobná rozpouštědla, a případně v reakčně inertním rozpouštědle, jakým je například *N,N*-dimethylformamid, *N,N*-dimethylacetamid,

1-methyl-2-pyrrolidinon, 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon, sulfolan apod. V případě, že R^1 a R^2 tvoří s atomem dusíku, na který jsou navázány, azidoradikál, potom lze jako meziprodukt obecného vzorce VII použít NaN_3 .



Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém alespoň jeden z R^6 a R^7 znamená atom vodíku a R^6 a R^7 jsou reprezentovány $R^{6''}$ a $R^{7''}$, mají obecný vzorec I'' a lze je připravit reakčním postupem, který schématicky znázorňuje reakční schéma 1.

Reakční schéma 1



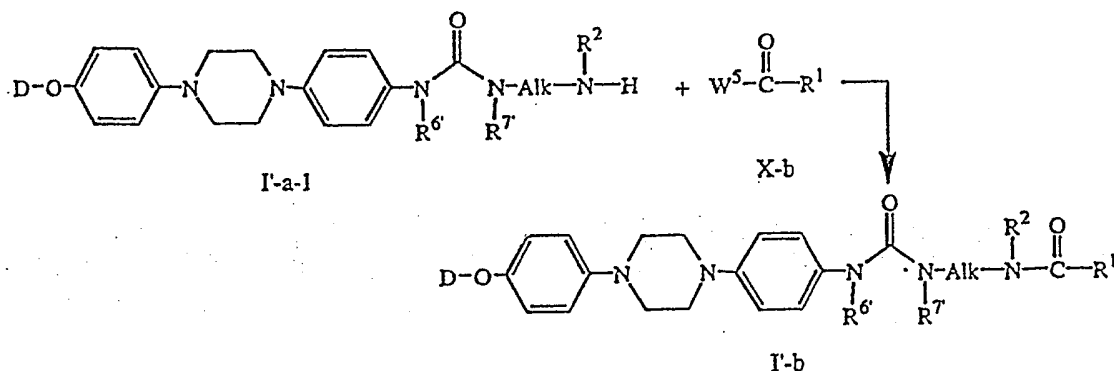
V reakčním schématu 1 se meziprodukty obecného vzorce VIII-a, ve kterých NP_2 znamená chráněnou aminoskupinu, ve které P znamená například alkyloxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo funkční derivát NP_2 , jakým je například nitroskupina, uvedou do reakce s meziproduktem obecného vzorce II, a to způsobem popsaným pro přípravu sloučenin obecného vzorce I'. Takto získané meziprodukty

obecného vzorce VIII-b lze pomocí známých technik zbavit ochranné skupiny, a tak získat amonný derivát obecného vzorce VIII-c. Pokud NP_2 znamená nitroskupinu, potom lze pro získání aminů obecného vzorce VIII-c použít známé redukční techniky. Aminy obecného vzorce VIII-c lze následně uvést do reakce s fenylchlorformiátem nebo jeho funkčním derivátem. Při získávání sloučenin obecného vzorce I'', ve kterém $R^{6''}$ znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, lze nejprve uvést amonné deriváty obecného vzorce VIII-c do reakce s C_{1-4} alkyl- W^4 , ve kterém W^4 znamená vhodnou odstupující skupinu, jakou je například atom halogenu, a získaný produkt potom nechat zreagovat s fenylchlorformiátem. Takto získané meziprodukty obecného vzorce VIII-e lze uvést do reakce s meziproduktem obecného vzorce IX, ve kterém jsou reakční aminoskupiny v L, jakými jsou například primární a sekundární aminy, v případě že jsou přítomny, chráněny ochrannou skupinou P, jakou je například alkyloxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku. Pro získání požadované sloučeniny obecného vzorce I'' je vhodné, pokud se následně odstraní skupina chránící reakční aminoskupinu. Pro odstranění ochranné skupiny lze použít v daném oboru známé techniky.

Sloučeniny obecného vzorce I lze rovněž převést pomocí následujících, v daném oboru známých, transformací na jiné sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I', ve kterém L znamená radikál obecného vzorce b a které jsou reprezentovány obecným vzorcem I'-b, lze například připravit pomocí známých acylačních metod, například pomocí metod, které jsou popsány v "Principles of Peptide Synthesis", M. Bodanszky, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1984.

Konkrétní acylační postup zahrnuje acylaci sloučeniny obecného vzorce I'-a, ve kterém R^1 znamená atom vodíku a které jsou reprezentovány obecným vzorcem I'-a-1, meziproduktem obecného vzorce X-b, ve kterém W^5 znamená vhodnou odstupující skupinu, jakou je například atom halogenu nebo hydroxyskupina, v přítomnosti vhodné báze, jakou je například hydrogenuhličitan sodný nebo *N,N*-dimethylaminopyridin nebo jeho funkční derivát, a v reakčně inertním rozpouštědle, jakým je být například dichlormethan, dichlorethan, tetrahydrofuran nebo podobná rozpouštědla.



V případě, že W^5 znamená hydroxyskupinu, může být vhodné aktivovat karboxylovou kyselinu obecného vzorce X-b přidáním diimidu, jakým je například *N,N'*-dicyklohexylkarbodiimid, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid nebo jejich funkční derivát. Alternativně lze karboxylovou kyselinu obecného vzorce X-b aktivovat přidáním karbonyldiimidazolu nebo jeho funkčního derivátu.

Pokud se použije chirálně čistý meziprodukt obecného vzorce X-b, potom lze dosáhnout rychlého a enantiomerně čistého navázání přidáním hydroxybenzotriazolu, benzotriazolyloxytris(dimethylamino)fosfoniumhexafluorofosfátu, tetrapyrrolidinofosfoniumhexafluorofosfátu, bromtripyrrolidinofosfoniumhexafluorofosfátu nebo jeho funkčního derivátu

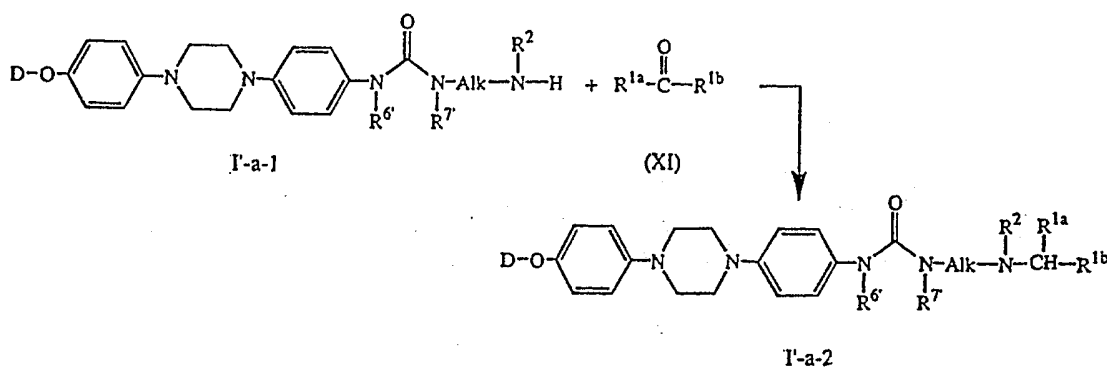
(D. Hudson, J. Org. Chem., 1988, 53, str. 617 & 1999 Novabiochem catalogue & peptide Synthesis Handbook).

Analogický acylační postup, jaký byl popsán v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce I'-b, lze použít pro přípravu sloučenin obecného vzorce I', ve kterém L znamená radikál obecného vzorce c a které jsou reprezentovány obecným vzorcem I'-c. U tohoto analogického postupu se meziprodukt obecného vzorce X-b nahradí karbonátem obecného vzorce $C_{1-4}\text{alkyl-O-C(=O)-O-R}^1$ X-c-1, chlorformiátem obecného vzorce $Cl-C(=O)-O-R^1$ X-c-2 nebo $C_{1-4}\text{alkyl-O-C(=O)-O-C(=O)-O-C}_{1-4}\text{alkyl}$ X-c-3.

Analogický acylační postup, jaký byl popsán v souvislosti s přípravou sloučenin obecného vzorce I'-b, lze použít pro přípravu sloučenin obecného vzorce I', ve kterém L znamená radikál obecného vzorce d a které jsou reprezentovány obecným vzorcem I'-d. U tohoto analogického postupu se meziprodukt obecného vzorce X-b nahradí isokyanátem obecného vzorce $O=C=N-R^1$ X-d-1, isothio- kyanátem obecného vzorce $S=C=N-R^1$ X-d-2, fenylkarbamátem obecného vzorce *fenyl-O-C(=O)-NR¹R²* X-d-3, fenylthio- karbátem obecného vzorce *fenyl-O-C(=S)-NR¹R²* X-d-4 nebo meziproduktem obecného vzorce $C_{1-4}\text{alkyl-S-C(=NR}^2\text{)-NR}^1R^2$ X-d-5.

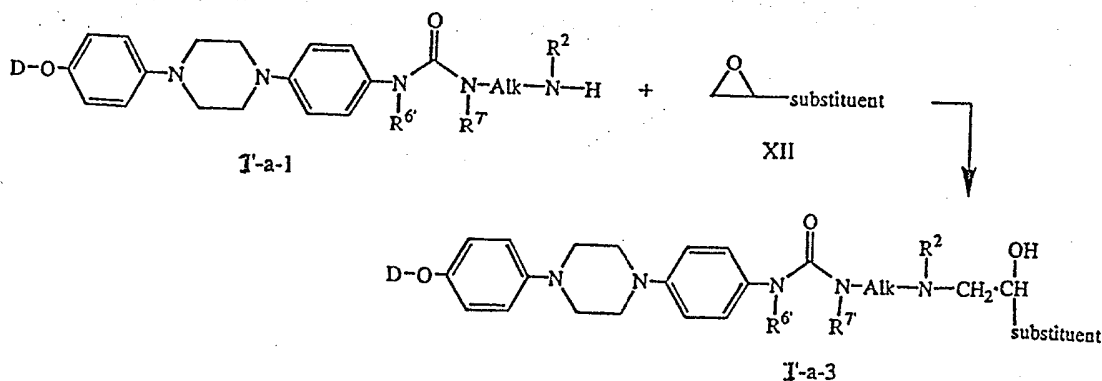
Sloučeniny obecného vzorce I'-a-1 lze rovněž redukčně N-alkylovat aldehydem nebo ketonem obecného vzorce $R^{1a}C(=O)R^{1b}$ XI, ve kterém R^{1a} a R^{1b} jsou definovány tak, že radikál $-CHR^{1a}R^{1b}$ spadá do definice R^1 , za vzniku sloučenin obecného vzorce I'-a-2. Uvedenou redukční N-alkylaci lze provádět v reakčně inertním rozpouštědle, jakým je například toluen, methanol, tetrahydrofuran nebo jejich směs, a v přítomnosti redukčního činidla, jakým je

například borohydrid, například borohydrid sodný, borohydrid zinečnatý, borohydrid lithný, kyanoborohydrid sodný nebo triacetoxyborohydrid. Pokud se jako redukční činidlo použije borohydrid, potom může být vhodné použití katalyzátoru, jakým je například isopropoxid titaničitý, který je popsán například v J. Org. Chem, 1990, 55, 2552-2554. Rovněž může být vhodné použít jako redukční činidlo vodík v kombinaci s vhodným katalyzátorem, jakým je například palladium na aktivním uhlí nebo platina na aktivním uhlí. Tvorbu Schiffovy báze lze v prvním kroku redukční *N*-alkylace podpořit přidáním vhodného reakčního činidla, jakým je například aluminiumterc.butoxid, oxid vápenatý, hydrid vápenatý nebo alkoxid titaničitý, například isopropoxid titaničitý nebo *n*-butoxid titaničitý. Aby se zabránilo další nežádoucí hydrogenaci určitých funkčních skupin v reakčních činidlech a v reakčních produktech, lze do reakční směsi přidat vhodný katalytický jed, jakým je například thiofen, butanthiol nebo chinolin-síra. Reakci lze urychlit mícháním a případným zvýšením teploty a/nebo tlaku.



Sloučeniny obecného vzorce I', ve kterém L znamená radikál obecného vzorce a a R^1 znamená $-\text{CH}_2-\text{CH}-$ $-(\text{OH})$ substituent, kde substituent patří do skupiny substituentů alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v

definici R^1 , mají obecný vzorec I'-a-3 a lze je připravit uvedením meziprojektu obecného vzorce I'-a-1 do reakce s epoxidem obecného vzorce XII v reakčně inertním rozpouštědle, jakým je například 2-propanol.



Sloučeniny obecného vzorce I obsahující alkyloxykarbonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku lze převést na sloučeniny obecného vzorce I obsahující odpovídající aminoskupinu za použití známých technik, jako je například reakce v dichlormethanu a v přítomnosti kyseliny trifluoroctové.

Sloučeniny obecného vzorce I' obsahující primární amin lze monometylovat tak, že se nejdříve ochrannou skupinou ochrání primární amin, přičemž vhodnou skupinou je v tomto případě například arylalkylová skupina, například benzylová skupina, a následně se za použití známých methylačních technik, například reakce s paraformaldehydem, metyluje druhý amin. Takto získaný terciální amin lze pomocí známých technik, například reakcí s vodíkem v tetrahydrofuranu nebo methanolu a v přítomnosti katalyzátoru, jakým je například palladium na aktivním uhlí, zbavit ochranné skupiny a získat tak požadovaný metylovaný sekundární amin.

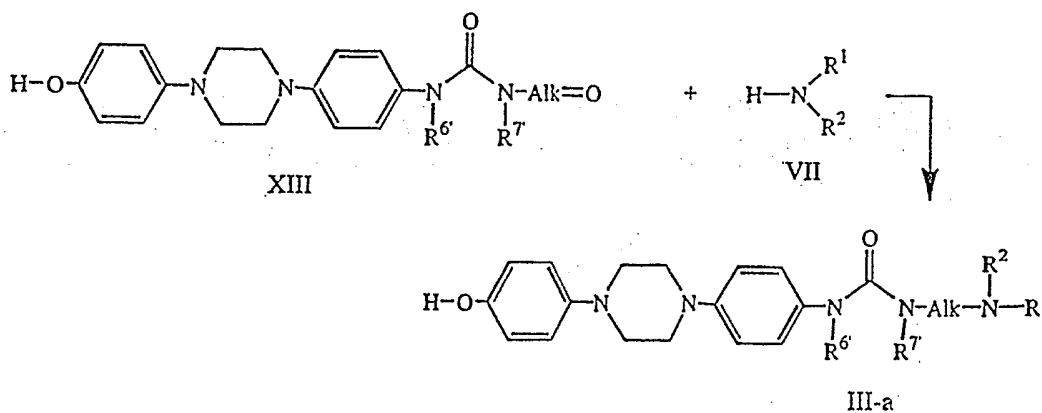
Sloučeniny obecného vzorce I lze pomocí následujících, v daném oboru známých, postupů pro převedení trojvazného

dusíku na jeho *N*-oxidovou formu převést na odpovídající *N*-oxidové formy. Tuto *N*-oxidační reakci lze zpravidla provádět uvedením výchozího materiálu obecného vzorce I do reakce s vhodným organickým nebo anorganickým peroxidem. Vhodné anorganické peroxidy zahrnují například peroxid vodíku, peroxidy alkalických kovů nebo peroxidy kovů alkalických zemi, například peroxid sodíku nebo peroxid draslíku; vhodné organické peroxidy mohou obsahovat peroxykyseliny, jakými jsou například kyselina benzenkarboperoxová nebo halogenem substituovaná kyselina benzenkarboperoxová, například kyselina 3-chlorbenzenkarboperoxová, kyseliny peroalkánové, například kyselina peroctová, alkyldydroperoxidy, například *tert*.butylhydroperoxid. Vhodnými rozpouštědly jsou například voda, nižší alkanoly, například ethanol apod., uhlovodíky, například toluen, ketony, například 2-butanon, halogenované uhlovodíky, například dichlormethan, a směsi těchto rozpouštědel.

Některé meziproducty a výchozí materiály, použité ve výše popsaných reakčních postupech, jsou komerčně dostupné nebo je lze syntetizovat způsoby popsanými například v US 4,791,111, US 4,931,444, US 4,267,179, WO 95/17407, WO 96/38443, WO 97/00255 a EP-A-0,318,214. Některé způsoby přípravy meziproductů podle vynálezu budou popsány níže.

Meziproducty obecného vzorce III, ve kterých L znamená radikál obecného vzorce a, jsou reprezentovány obecným vzorcem III-a a lze je připravit redukční aminací meziproductu obecného vzorce XIII obsahujícího karbonyl, ve kterém má Alk=O stejný význam jako Alk substituovaný oxoskupinou, meziproductem obecného vzorce VII, načež následují stejné reakční postupy, jaké byly popsány pro

redukční *N*-alkylaci sloučenin obecného vzorce I'-a-1 meziprodukty obecného vzorce XI.

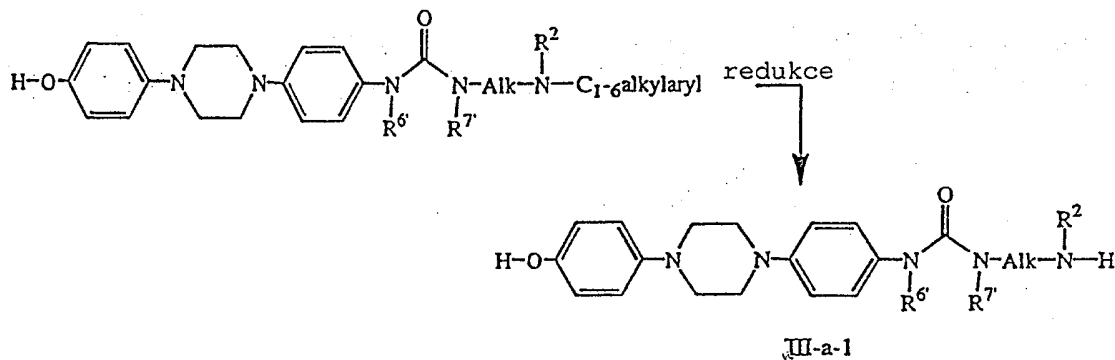


Výše popsaný reakční postup lze provádět za použití chirálně čistých výchozích materiálů a stereoselektivních reakčních postupů a lze tak získat chirálně čisté meziprodukty obecného vzorce III-a. Stereoselektivní redukční aminace chirálně čisté formy meziprojektu obecného vzorce XIII chirálně čistou formou meziprojektu obecného vzorce VII lze například provádět za použití vodíku na palladiu naneseném na aktivním uhlí, který má funkci reakčního činidla, a v přítomnosti roztoku thiofenu a isopropoxidu titaničitého. Výsledné stereoisomerní formy lze separovat pomocí chromatografie nebo jiné, v daném oboru známé, techniky.

Výše popsanou reakci lze rovněž vhodně provádět na alkylofenoxiderivátech meziprojektů obecného vzorce XIII.

Meziprodukty obecného vzorce III-a, ve kterém R¹ znamená arylalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, lze redukovat za použití známých redukčních technik, jakými jsou například redukce vodíkem v přítomnosti palladia na aktivním uhlí, a získat tak meziprodukty obecného vzorce III-a, ve kterém R¹ znamená

atom vodíku, které jsou reprezentovány obecným vzorcem III-a-1.



Meziprodukty obecného vzorce III-a-1 lze převést na meziprodukty obecného vzorce III, ve kterém L znamená radikál obecného vzorce b, c nebo d a které jsou reprezentovány obecným vzorcem III-b, III-c, resp. III-d, za použití známých acylačních metod, jakými jsou například metody popsané v "Principles of Peptide Synthesis", M. Bodanszky, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1984 a 1999 Novabiochem Catalogue & Peptide Synthesis Handbook.

Aminy obecného vzorce III-b lze dále hydrolyzovat za použití vhodné kyseliny, jakou je například kyselina chlorovodíková, a získat tak meziprodukty obecného vzorce III-a-1.

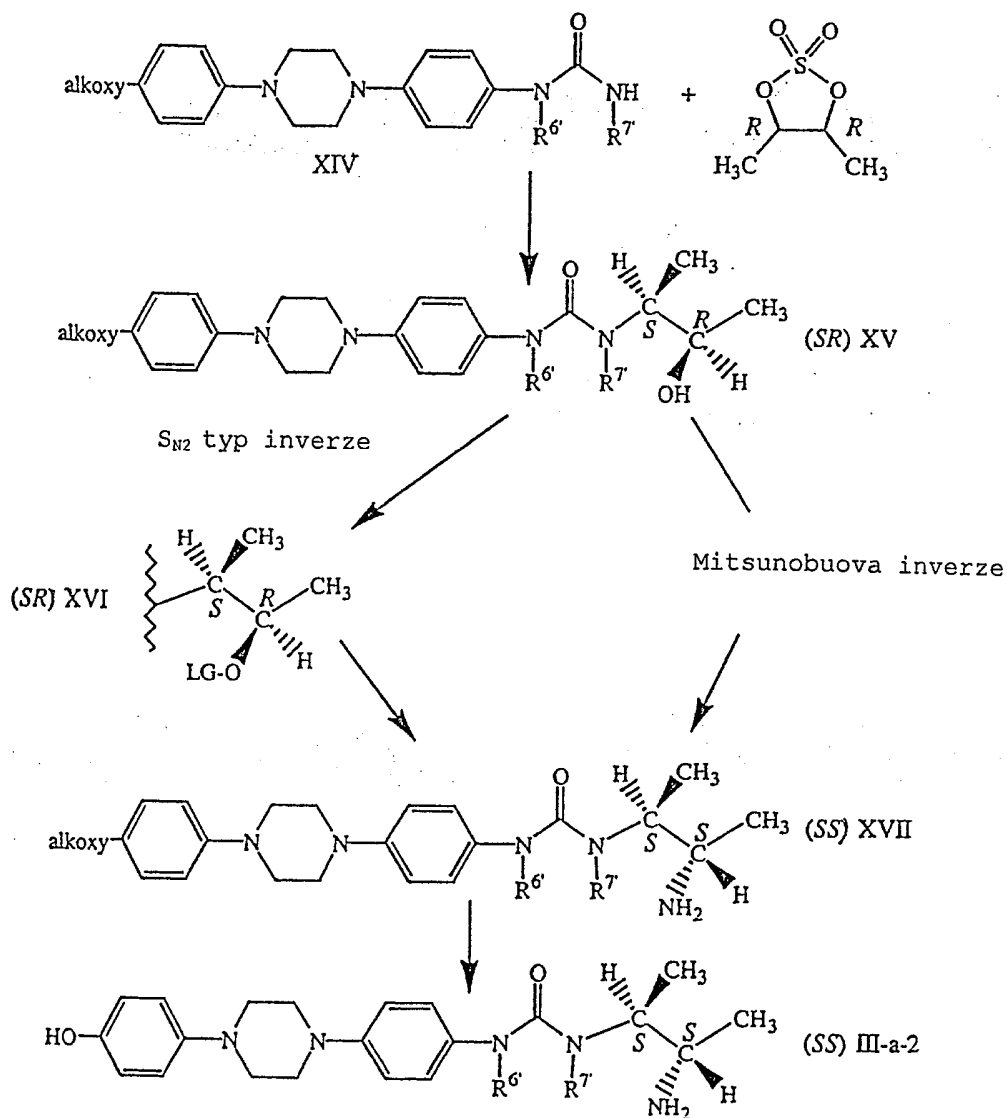
Čisté stereoisomerní formy sloučenin a meziproduktů podle vynálezu lze získat aplikací v daném oboru známých postupů. Diastereomery lze separovat fyzikálními separačními metodami, jakými jsou například selektivní krystalizace a chromatografické techniky, například kapalinová chromatografie s chirální stacionární fází. Enantiomery lze od sebe oddělit selektivní krystalizací jejich diastereomerních solí s opticky aktivními kyselinami. Alternativně lze enantiomery oddělit

chromatografickými metodami, které využívají chirální stacionární fázi. Uvedené čisté stereoisomerní formy lze rovněž odvodit od odpovídajících čistých stereoisomerních forem vhodných výchozích materiálů za předpokladu, že reakce probíhá stereoselektivně nebo stereospecificky. Pokud je požadován specifický stereoisomer, potom je výhodné sloučeninu syntetizovat stereoselektivním nebo stereospecifickým způsobem přípravy. Tyto metody budou výhodně používat chirálně čisté výchozí materiály. Je třeba poznamenat, že stereoisomerní formy sloučenin obecného vzorce I spadají do rozsahu vynálezu.

Chirálně čisté formy sloučenin obecného vzorce I tvoří výhodnou skupinu sloučenin. Je tedy logické, že pro přípravu chirálně čistých sloučenin obecného vzorce I budou zvláště vhodné chirálně čisté formy meziproductů obecného vzorce II, III a VI, jejich *N*-oxidových forem a jejich adičních solí. Pro přípravu sloučenin obecného vzorce I s odpovídající konfigurací lze rovněž použít enantiomerní směsi a diastereomerní směsi meziproductů obecného vzorce II, III a VI. Uvedené chirálně čisté formy a rovněž enantiomerní a diastereomerní směsi meziproductů obecného vzorce III jsou nové.

Specifický způsob stereoselektivní přípravy meziproductů obecného vzorce III-a, ve kterém R^1 a R^2 znamenají atom vodíku a Alk znamená $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, ve kterém mají oba asymetrické atomy uhlíku *S*-konfiguraci a které jsou reprezentovány obecným vzorcem (SS)III-a-2, nebo jejich alkoxyfenylových analogů, schématicky znázorňuje reakční schéma 2a.

Reakční schéma 2a



Reakce meziprojektu obecného vzorce XIV s (4R-trans)-4,5-dimethyl-2,2-dioxid-1,3,2-dioxathiolanem se může provádět ve vhodném rozpouštědle, výhodně v polárním aprotickém rozpouštědle, jakým je například dimethylacetamid nebo N,N-dimethylformamid, a v přítomnosti báze, jakou je například *terc.*butanolát draselný, hydroxid draselný nebo hydrid draselný. Potom se může do reakční směsi přidat kyselina, například kyselina sírová, a získá se tak meziprojekt obecného vzorce (SR)XV, přičemž 2-

-hydroxy-1-methylpropylová skupina má erythro formu. Uhlíkový atom nesoucí alkoholovou funkci 2-hydroxy-1-methylpropylovou skupinu se epimerizuje, výhodně 100%, a získá se tak meziprodukt (SS)XVII, přičemž 2-amino-1-methylpropylová skupina má threo formu. Obě tyto cesty jsou vhodné.

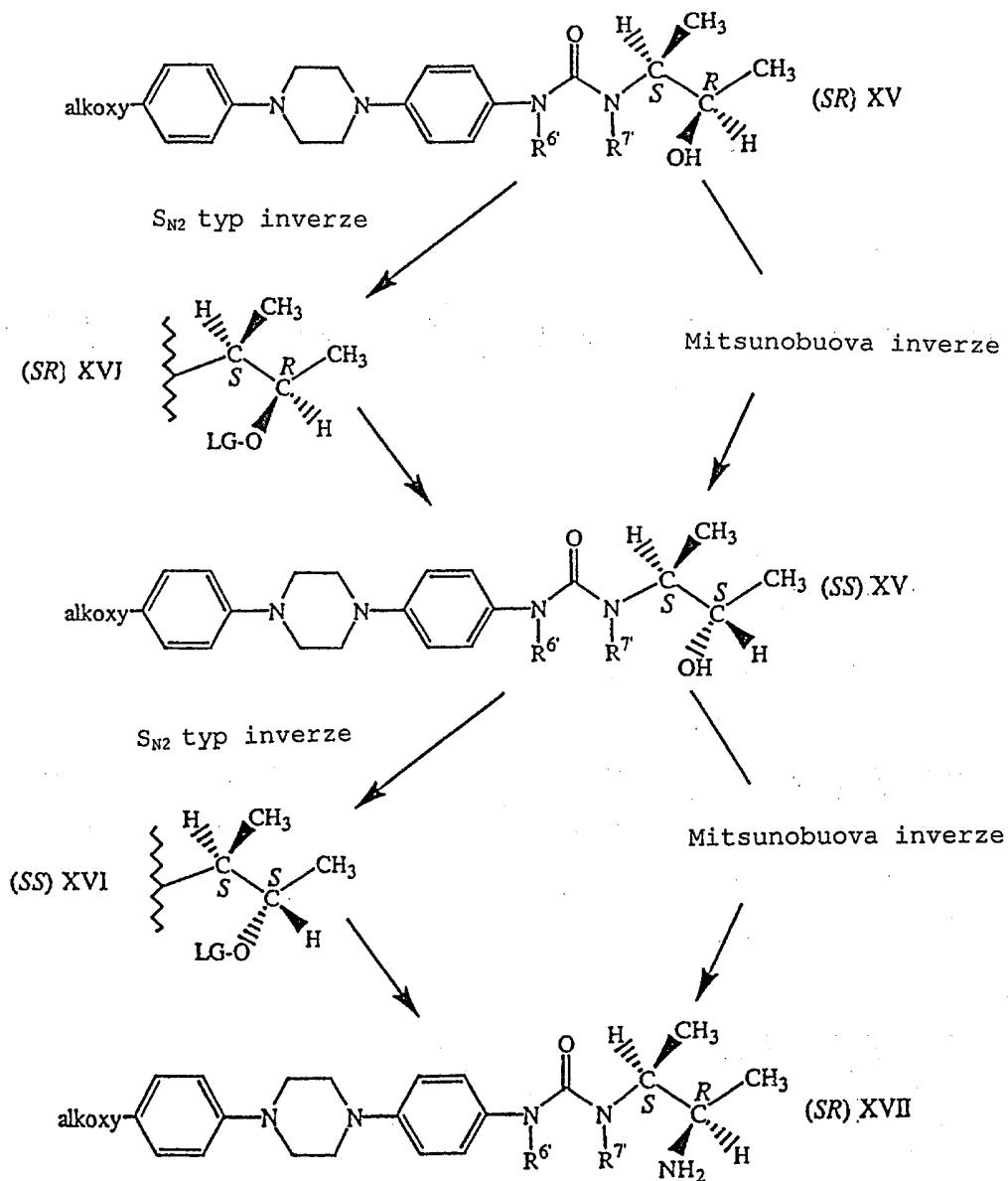
První cesta zahrnuje transformaci alkoholové funkce do vhodné odstupující skupiny O-LG, například derivatizací hydroxyskupiny organickou kyselinou, jakou je například kyselina sulfonová, například kyselina *p*-toluensulfonová nebo kyselina methansulfonová; při které se získá meziprodukt obecného vzorce (SR)XVI. Atom uhlíku nesoucí odstupující skupinu v meziproductu (SR)XVI lze následně epimerovat, výhodně 100%, S_{N2} -typem reakce s vhodným nukleofilním reakčním činidlem, jakým je například NaN_3 , které lze následně redukovat na primární amin obecného vzorce (SS)XVII. Pro přípravu primárního aminu obecného vzorce (SS)XVII lze alternativně použít Gabrielovu syntézu, její modifikaci podle Ing-Manskeho nebo další její funkční modifikaci.

Alternativní cestou pro změnu stereochemie atomu uhlíku nesoucího alkoholovou funkci je Mitsunobuova reakce. Alkoholovou funkci meziproductu obecného vzorce (SR)XV lze aktivovat diisopropylazodikarboxylátem nebo jeho funkčním derivátem, jakým je například diethylazodikarboxylát, v přítomnosti trifenyfosfinu a v polárním aprotickém rozpouštědle, jakým je například dimethylacetamid nebo dimethylformamid. Takto získaný aktivovaný alkohol se následně uvede do reakce s amidem, například s 2,2,2-trifluoracetamidem nebo jeho funkčním derivátem. Takto získaný amid, ve kterém byla 2-hydroxy-1-methylpropylová skupina převedena na threo formu, lze následně hydrolyzovat za

použití v daném oboru známých hydrolyzačních technik a získat tak meziprodukt obecného vzorce (SS)XVII.

Při přípravě meziproduktu obecného vzorce (SR)XVII lze zavést další inverzní krok, který schématicky znázorňuje reakční schéma 2b.

Reakční schéma 2b



Meziprodukty obecného vzorce (SR)XV se převedou na meziprodukt obecného vzorce (SS)XV dvěma možnými způsoby. První způsob, který vede k získání meziproduktu obecného vzorce (SR)XVI zahrnuje transformaci alkoholové funkce do vhodné odstupující skupiny O-LG, která již byla popsána výše. Atom uhlíku nesoucí odstupující skupinu v meziproduktu (SR)XVI lze následně epimerovat, výhodně 100%, pomocí S_{N2} -typu reakce s vhodným nukleofilním činidlem, jakým je například alkoholát, například benzyloxyskupina; hydroxysůl alkalického kovu, například hydroxid sodný nebo hydroxid draselný; acetát, například octan sodný. Reakce se provádí ve vhodném rozpouštědle, výhodně polárním aprotickým rozpouštědle, jakým je například dimethylacetamid, *N*-methylpyrrolidinon, dimethylimidazolidinon nebo sulfolan. Pokud se při reakci S_{N2} -typu použije alkoholát nebo acetát, potom lze získaný meziprodukt zbavit ochranné skupiny známými technikami navrženými pro tyto účely a lze tak získat alkoholový meziprodukt obecného vzorce (SS)XV.

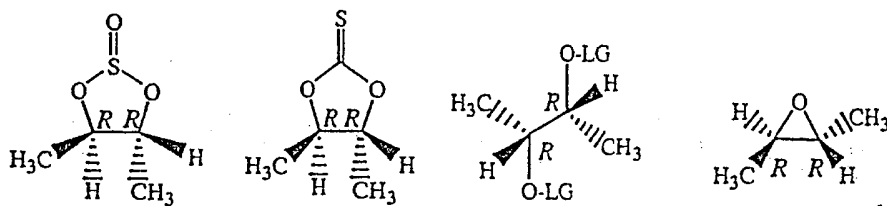
Další způsob zahrnuje Mitsunobuovu reakci. Alkoholová funkce meziproduktu obecného vzorce (SR)XV se aktivuje výše popsaným způsobem. Takto získaný aktivovaný alkohol se následně uvede do reakce s karboxylovou kyselinou, jakou je například kyselina 4-nitrobenzoová, kyselina octová a kyselina monochloroctová. Takto získaný ester lze následně hydrolyzovat za použití v daném oboru známých hydrolyzačních technik a získat tak meziprodukt obecného vzorce (SS)XV.

Meziprodukty obecného vzorce (SS)XV lze následně uvést do reakce za vzniku meziproduktu obecného vzorce (SR)XVII a za použití stejných reakčních mechanismů, jaké byly popsány

při přípravě meziproductů (SS)XVII vycházející z mezi-productu (SR)XV.

Alkoxyfenylovou skupinu meziproductů obecného vzorce (SS)XVII nebo (SR)XVII lze převést na fenolovou skupinu, například za použití kyseliny bromovodíkové nebo směsi kyseliny bromovodíkové a kyseliny bromovodíkové v kyselině octové, v přítomnosti hydrogenuhličitanu sodného, a získat tak meziproduct obecného vzorce (SS)III-a-2 nebo (SR)III-a-2.

Vhodné alternativy pro (4*R*-*trans*)-4,5-dimethyl-2,2-dioxid-1,3,2-dioxathiolan zahrnují následující chirálně čisté meziproducty:



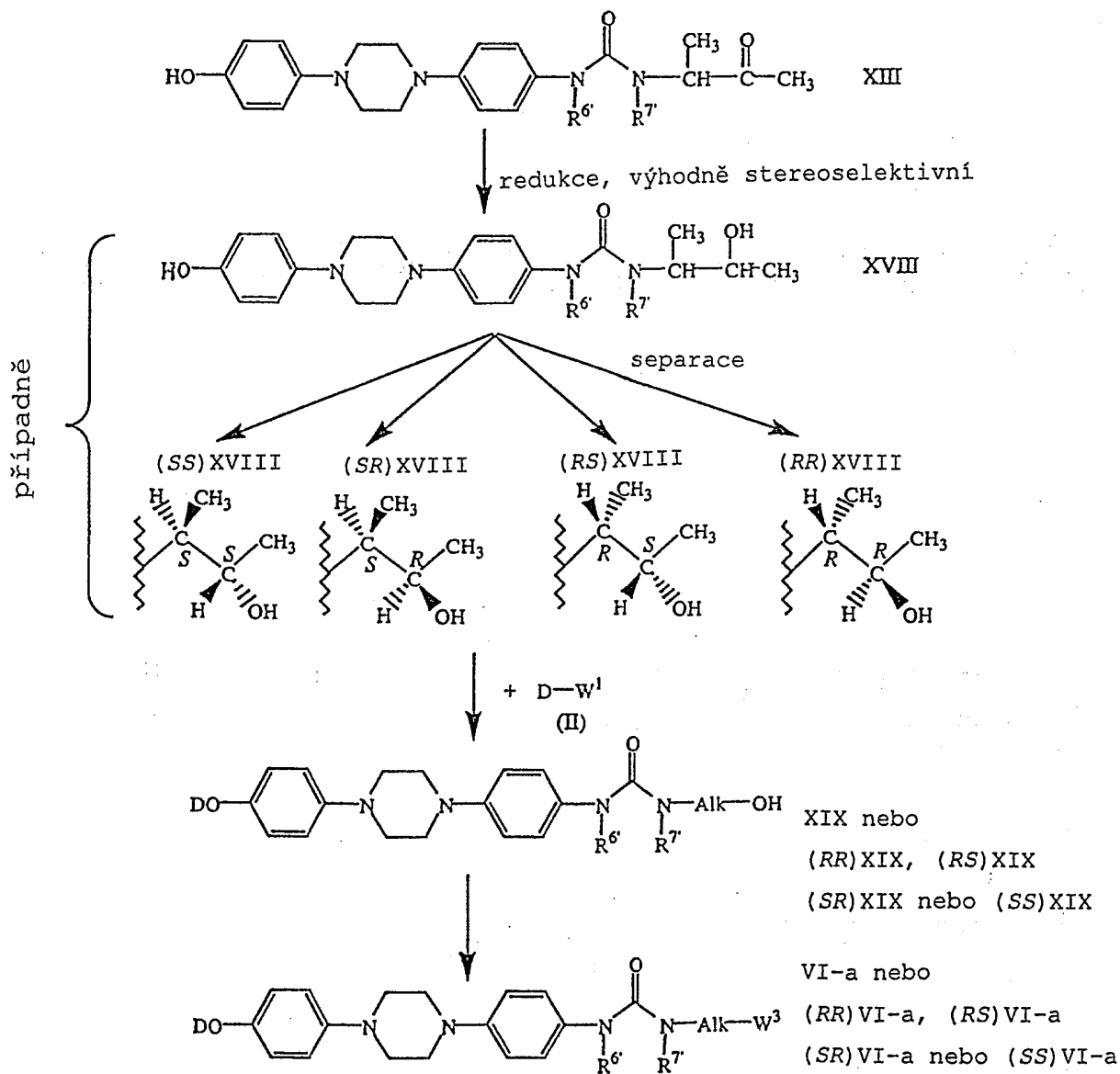
ve kterých LG znamená odstupující skupinu, jakou je například *p*-toluensulfonylová skupina.

Meziproducty obecného vzorce III-a-2, ve kterých má 2-hydroxy-1-methylpropylová skupina [*R*-(*R*^{*},*R*^{*})] formu a které jsou reprezentovány obecným vzorcem (RR)III-a-2, lze připravit pomocí stejných reakčních postupů, jaké znázorňuje reakční schéma 2 ale s tou výjimkou, že se (4*R*-*trans*)-4,5-dimethyl-2,2-dioxid-1,3,2-dioxathiolan nahradí enantiomerem (4*S*-*trans*)-4,5-dimethyl-2,2-dioxid-1,3,2-dioxathiolanem.

Meziproducty obecného vzorce VI lze připravit redukcí meziproductu obecného vzorce XIII a následným zavedením odstupující skupiny W³. Konkrétněji lze meziproducty

obecného vzorce VI, ve kterých Alk znamená $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ a které jsou reprezentovány obecným vzorcem VI-a, lze připravit podle reakčního schématu, který znázorňuje reakční schéma 3. Za použití stejného postupu lze případně připravit chirálně čisté meziprodukty obecného vzorce VI-a reprezentované obecnými vzorci (SS)VI-a, (SR)VI-a, (RS)VI-a a (RR)VI-a.

Reakční schéma 3



Vhodné stereoselektivní redukční podmínky zahrnují použití K-selektridu ve vhodném rozpouštědle, jakým je například dimethylacetamid nebo tetrahydrofuran; použití borohydridu sodného, případně v kombinaci s $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, ZnCl_2 nebo $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, ve vhodném rozpouštědle, jakým je například dimethylacetamid, dimethylformamid, methanol nebo tetrahydrofuran. Tyto redukční podmínky jsou příznivé pro vznik *threo* formy 2-hydroxy-1-methylpropylové skupiny, tj. formy, ve které mají dva asymetrické atomy uhlíku identickou absolutní konfiguraci. Rekrystalizace získaného meziprojektu obecného vzorce XVIII po stereoselektivní redukci může ještě dále zvyšovat poměr *threo/erythro* ve prospěch *threo* formy. Požadované stereoisomerní formy meziprojektů obecného vzorce XVIII, kterými jsou (RR)XVIII, (SS)XVIII, (RS)XVIII a (SR)XVIII, lze případně izolovat chromatograficky za použití chirální stacionární fáze, jakou je například Chiralpak AD (amylóza-3,5-dimethylfenylkarbamát) zakoupený od společnosti Daicel Chemical Industries, Ltd. v Japonsku. Meziprojekt obecného vzorce XVIII nebo jedna nebo více jeho stereoisomerních forem může být dále uvedena do reakce s meziprojektom obecného vzorce II, způsobem popsáným v souvislosti s obecnou přípravou sloučenin obecného vzorce I'. Hydroxyskupina takto získaných meziprojektů obecného vzorce XIX nebo jejich chirálně čistá forma může být transformována do vhodné odstupující skupiny W^3 , například derivatizací hydroxyskupiny organickou kyselinou, jakou je například kyselina sulfonová, například kyselina *p*-toluensulfonová nebo kyselina methansulfonová; a tak může být získán meziprojekt obecného vzorce VI-a nebo jeho chirálně čistá forma.

Sloučeniny obecného vzorce I, jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli a jejich stereochemicky isomerní formy jsou použitelnými činidly pro potírání hub a plísni *in vivo*. Sloučeniny podle vynálezu jsou širokospektrými antifungálními činidly. Jsou účinné proti širokému spektru hub a plísni, jakými jsou například *Candida* spp., například *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr*, *Candida tropicalis*; *Aspergillus* spp., například *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea* spp.; *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum canis*; *Trichophyton* spp.; *Fusarium* spp.; a některých hyphomycetes (dematiaceous). Zvláště zajímavé je zvýšení aktivity některých sloučenin podle vynálezu proti *Fusarium* spp.

In vitro experimenty zahrnující určení fungální citlivosti sloučenin podle vynálezu, která je popsána v níže uvedeném farmakologickém příkladu, naznačují, že sloučeniny obecného vzorce I mají významnou vlastní inhibiční kapacitu, pokud jde o fungální růst, například u *Candida albicans*. Další *in vitro* experimenty, například experimenty, ve kterých se určuje vliv sloučenin podle vynálezu na syntézu sterolu, například u *Candida albicans*, rovněž demonstrují jejich antifungální schopnost. Rovněž *in vivo* experimenty, prováděné na několika modelech myši, morčat a krys, ukazují, že jak po orálním, tak po intravenózním podání jsou sloučeniny podle vynálezu účinnými antifungálními činidly.

Další výhodou některých sloučenin podle vynálezu je, že nejsou pouze fungistatické, jako většina známých azolových antifungálních činidel, ale v přijatelných

terapeutických dávkách jsou rovněž fungicidní proti celé řadě fungálních izolátů.

Sloučeniny podle vynálezu jsou chemicky stabilní a mají vhodnou orální dostupnost.

Profil rozpustnosti sloučenin obecného vzorce I ve vodných roztocích je činí vhodnými pro intravenózní podání. Zvláště zajímavými sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce I, které mají rozpustnost ne vodě alespoň 0,01 mg/ml při pH alespoň 4, výhodně alespoň 0,1 mg/ml při pH alespoň 4 a ještě výhodněji alespoň 1 mg/ml při pH alespoň 4. Nejvýhodnější jsou sloučeniny, které mají rozpustnost ve vodě 5 mg/ml nebo vyšší při pH alespoň 4.

Vynález rovněž poskytuje způsob léčení teplokrevných živočichů, včetně lidí, kteří trpí fungálními infekcemi. Uvedený způsob zahrnuje systemické nebo topické podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, její N-oxidové formy, farmaceuticky přijatelné adiční soli nebo možné stereoisomerní formy teplokrevným živočichům, včetně lidí. Vynález se tedy týká použití sloučenin obecného vzorce I jako léčiva, a zejména použití sloučeniny obecného vzorce I při výrobě léčiva použitelného při léčení fungálních infekcí.

Vynález rovněž poskytuje kompozice pro léčení nebo prevenci fungálních infekcí, které obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo.

Vzhledem ke svým využitelným farmakologickým vlastnostem mohou být sloučeniny podle vynálezu formulovány do různých farmaceutických forem. Při přípravě farmaceutických kompozic podle vynálezu se terapeuticky

účinné množství konkrétní sloučeniny v bazické nebo adiční solné formě, jako účinná složka, zkombinuje v homogenní směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, který může mít různé formy, zvolené na základě konečné formy přípravku. Je žádoucí, aby tyto farmaceutické kompozice byly poskytovány v jednotkové dávkové formě vhodné například pro orální, rektální nebo topické podání, nebo pro aplikaci přes kůži nebo přes nehet, nebo pro parenterální injektování. Při přípravě kompozic, které mají orální dávkovou formu, lze například použít libovolné vhodné farmaceutické médium, jako například vodu, glykoly, oleje, alkoholy apod. v případě orálních kapalných produktů, jakými jsou například suspenze, sirupy, elixíry a roztoky; nebo pevné nosiče, jakými jsou například škroby, cukry, kaolin, lubrikanty, plniva, desintegrační činidla apod. v případě prášků, pilulek, kapslí a tablet. Vzhledem ke snadnému podání představují tablety a kapsle nejvýhodnější orální dávkovou jednotkovou formu, ve které se pevné farmaceutické nosiče zřejmě používají. Jako vhodné kompozice pro topické podání lze citovat všechny kompozice obvykle používané pro topické podání léčiv, například krémy, gel, dresinky, šampony, tinktury, pasty, mastě, zásypy apod. U kompozic vhodných pro perkutánní podání nosič případně obsahuje činidlo podporující penetraci a/nebo vhodné smáčecí činidlo, případně zkombinované s vhodnými aditivami jakékoliv povahy, která se přidávají v minimálním množství a která nezpůsobují vážnější poškození kůže. Uvedená aditiva mohou usnadnit aplikaci na kůži a/nebo přípravu požadovaných kompozic. Tyto kompozice lze podávat různými způsoby, například formou transdermálních náplastí, formou nanesení na postižené místo nebo formou masti.

Kompozice pro aplikaci na nehet mají formu roztoku a nosič případně obsahuje činidlo podporující penetraci, které podporuje pronikání antifungálního činidla do keratinizované nehtové vrstvy a skrze tuto vrstvu. Rozpouštědlo obsahuje vodu smíšenou s korozpouštědlem, jakým je například alkohol se 2 až 6 atomy uhlíku, například ethanol.

U parenterálních kompozic bude nosič zpravidla obsahovat sterilní vodu, která bude tvořit alespoň více než 50 % nosiče. Například lze připravit injekční roztoky, ve kterých nosič obsahuje solný roztok, roztok glukózy nebo směs solného roztoku a roztoku glukózy. Rovněž lze připravit injekční suspenze, ve kterých je možné použít vhodné kapalné nosiče, suspenzační činidla atd. Parenterální kompozice mohou zahrnovat ještě další složky, například složky, které podporují rozpustnost, například cyklodextriny. Vhodnými cyklodextriny jsou α -, β -, γ -cyklodextriny nebo ethery a jejich smíšené ethery, ve kterých jsou jedna nebo více hydroxyskupin anhydroglukózových jednotek cyklodextrinu substituovány alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, zejména methylovou skupinou, ethylovou skupinou nebo isopropylovou skupinou, například nahodile methylovaný β -CD; hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, zejména hydroxyethylovou skupinou, hydroxypropylovou skupinou nebo hydroxybutylovou skupinou; karboxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, zejména karboxymethylovou skupinou nebo karboxyethylovou skupinou; alkylkarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, zejména acetylovou skupinou. Za zvláštní pozornost stojí, pokud hovoříme o komplexotvorných činidlech a/nebo solubilizačních činidlech β -CD, nahodile methylovaný β -CD, 2,6-dimethyl- β -CD, 2-hydroxyethyl- β -CD,

2-hydroxyethyl- γ -CD, 2-hydroxypropyl- γ -CD a (2-karboxy-methoxy)propyl- β -CD, a zejména 2-hydroxypropyl- β -CD (2-HP- β -CD). Výraz „smíšený ether“ označuje cyklodextrinové deriváty, ve kterých jsou alespoň dvě cyklodextrinové hydroxyskupiny etherifikovány různými skupinami, jako například hydroxypropylovou skupinou a hydroxyethylovou skupinou.

Jako míra průměrného počtu molů alkoxy-jednotek na jeden mol anhydroglukózy se použije průměrná molární substituce (M.S.). Průměrný substituční stupeň (D.S.) označuje průměrný počet substituovaných hydroxylů na jednotku anhydroglukózy. Hodnoty „M.S.“ a „D.S.“ lze určit různými analytickými technikami, jakými jsou například nukleární magnetická rezonance (NMR), hmotová spektrometrie (MS) a infračervená spektroskopie (IR). V závislosti na použité technice se pro jeden určitý cyklodextrinový derivát získají různé odlišné hodnoty. Rozmezí M.S., měřeno hmotovou spektrometrií, se výhodně pohybuje od 0,125 do 10 a rozmezí D.S., měřeno toutéž metodou, se pohybuje od 0,125 do 3.

Další vhodné kompozice pro orální nebo rektální podání obsahují částice, které lze získat vytlačováním směsi obsahující sloučeninu obecného vzorce I a vhodný vodou rozpustný polymer z taveniny a následným mletím této směsi vytlačované z taveniny. Tyto částice lze následně pomocí běžných technik formulovat do farmaceutických dávkových forem, jakými jsou například tablety a kapsle.

Uvedené částice sestávají z pevné disperze obsahující sloučeninu obecného vzorce I a jeden nebo více farmaceuticky přijatelných, vodou rozpustných polymerů.

Výhodnou technikou pro přípravu pevných disperzí je vytlačování z taveniny, které zahrnuje následující kroky:

- a) smísení sloučeniny obecného vzorce I a vhodného, vodou rozpustného polymeru,
- b) případně vmísení aditiv do takto získané směsi,
- c) ohřívání takto získané směsi až do okamžiku, kdy směs získá formu homogenní taveniny,
- d) vytlačování takto získané taveniny jednou nebo více tryskami; a
- e) ochlazení taveniny, které vede k jejímu ztuhnutí.

Takto připravená pevná disperze se rozemele na částice, jejichž velikost je menší než 600 μm , výhodně menší než 400 μm a nejvýhodněji menší než 125 μm .

Vodou rozpustné polymery obsažené v částicích jsou polymery, které mají vlastní viskozitu 1 až 100 mPa.s, pokud se rozpustí ve 2% vodném roztoku, při teplotě roztoku 20 °C. Vhodné vodou rozpustné polymery zahrnují alkylcelulózu, hydroxyalkylcelulózu, hydroxyalkylalkylcelulózu, karboxyalkylcelulózu, soli karboxyalkylcelulózy a alkalických kovů, karboxyalkylalkylcelulózu, estery karboxyalkylcelulózy, škroby, pektiny, chitinové deriváty, polysacharidy, polyakrylové kyseliny a jejich soli, polymethakrylové kyseliny a jejich soli, kopolymery methakrylátu, polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, kopolymery polyvinylpyrrolidonu a vinylacetátu, polyalkylenoxydy a kopolymery ethylenoxidu a propylenoxidu. Výhodnými vodou rozpustnými polymery jsou hydroxypropylmethylcelulózy.

Cyklodextriny, které lze použít jako vodou rozpustný polymer při přípravě výše zmíněných částic, jsou rovněž popsány v patentovém dokumentu WO 97/18839. Uvedené

cyklodextriny zahrnují v daném oboru známé, farmaceuticky přijatelné, nesubstituované a substituované cyklodextriny, a zejména cyklodextriny α , β nebo γ , nebo jejich farmaceuticky přijatelné deriváty.

Vhodné cyklodextriny, které lze použít, zahrnují polyethery popsané v patentu US 3,459,731. Dalšími substituovanými cyklodextriny jsou ethery, ve kterých je vodík jedné nebo více cyklodextrinových hydroxyskupin nahrazen alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, karboxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku nebo alkyloxykarbonylalkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, nebo smíšené ethery. Takto substituovanými cyklodextriny jsou zejména ethery, ve kterých je vodík jedné nebo více cyklodextrinových skupin nahrazen alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku nebo karboxyalkylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, a výhodně je tento vodík nahrazen methylovou skupinou, ethylovou skupinou, hydroxyethylovou skupinou, hydroxypropylovou skupinou, hydroxybutylovou skupinou, karboxymethylovou skupinou nebo karboxyethylovou skupinou.

Zvláště použitelné jsou β -cyklodextrinethery, například dimethyl- β -cyklodextrin, který je popsán v *Drugs of the Future*, sv. 9, č. 8, str. 577-578, autor M. Nogradi (1984), a polyethery, například hydroxypropyl- β -cyklodextrin a hydroxyethyl- β -cyklodextrin. Takovým alkyletherem může být methylether se stupněm substituce přibližně 0,125 až 3, například přibližně 0,3 až 2. Takový hydroxypropylcyklodextrin lze například získat reakcí mezi β -cyklodextrinem a propylenoxidem a může mít hodnotu M.S. přibližně 0,125 až 10, například 0,3 až 3.

Novějším typem substituovaných cyklodextrinů jsou sulfobutylcyclodextriny.

Poměr účinné složky kompozice cyklodextrinu se může lišit v širokém rozsahu. Lze například aplikovat poměry 1:100 až 100:1. Zajímavé poměry účinné složky ku cyklodextrinu se pohybují přibližně od 1:10 do 10:1. Zajímavější poměry účinné složky ku cyklodextrinu se pohybují přibližně od 1:5 do 5:1.

Dále může být vhodné formulovat azolová antifungální činidla podle vynálezu do formy nanočástic, které mají na svém povrchu adsorbovaný povrchový modifikátor v množství, které udržuje účinnou průměrnou velikost částic na hodnotě nižší než 1000 nm. Použitelné povrchové modifikátory zahrnují ty modifikátory, které fyzikálně přilnou k povrchu antifungálního činidla, ale chemicky se na toto antifungální činidlo nenaváží.

Vhodné povrchové modifikátory lze výhodně zvolit ze známých organických a anorganických farmaceutických excipientů. Tyto excipienty zahrnují různé polymery, oligomery s nízkou molekulovou hmotností, přírodní produkty a povrchově aktivní činidla. Výhodné povrchové modifikátory zahrnují neiontová a aniontová povrchově aktivní činidla.

Ještě dalším zajímavým způsobem formulace sloučenin podle vynálezu je způsob formulace farmaceutické kompozice, při kterém se antifungální činidla podle vynálezu zabudují do hydrofilních polymerů a tato směs se jako potahová fólie aplikuje na malé kuličky. Tímto způsobem se připraví kompozice, kterou lze běžně vyrábět a která je vhodná pro výrobu farmaceutických dávkových forem pro orální podání.

Uvedené kuličky obsahují středové zaoblené nebo sférické jádro, potahovou vrstvu, tvořenou hydrofilním polymerem a antifungálním činidlem, a vrchní obalovou vrstvu.

Materiálů, vhodných pro výrobu jader kuliček, je celá škála a patří sem materiály, které jsou farmaceuticky přijatelné a které mají vhodné rozměry a pevnost. Příkladem takových materiálů jsou polymery, anorganické látky, organické látky a sacharidy a jejich deriváty.

Výše zmíněné farmaceutické kompozice mohou rovněž obsahovat fungicidně účinné množství dalších antifungálních sloučenin, jakými jsou například aktivní sloučeniny buněčné stěny. Výraz „aktivní sloučenina buněčné stěny“, jak je zde použit, označuje libovolnou sloučeninu, která interferuje s fungální buněčnou stěnou a neomezujícím způsobem zahrnuje sloučeniny, jakými jsou například papulacandiny, echinocandiny a aculeaciny, a stejně tak inhibitory fungální buněčné stěny, jakými jsou například nikkomyciny, například nikkomycin K a další, které jsou popsány v patentovém dokumentu US 5,006,513.

Díky snadnému podání a stejnoměrnému dávkování jsou výhodné zejména výše zmíněné farmaceutické kompozice, které jsou formulovány v jednotkové dávkové formě. Výraz „jednotková dávková forma“, jak je použit v popisu a v nárocích, označuje fyzikálně oddělené jednotky vhodné jako jednotlivé dávky, přičemž každá jednotka obsahuje předem stanovené množství účinné složky, vypočtené pro dosažení požadovaného terapeutického účinku, a požadovaný farmaceutický nosič. Příkladem takových jednotkových dávkových forem jsou tablety (včetně tablet opatřených drážkami nebo potažených tablet), kapsle, pilulky, prášková

balení, oplatky, injekční roztoky nebo suspenze, čajové lžičky, polévkové lžíce apod. a množina těchto dávek.

Odborník v daném oboru při léčení teplokrevných živočichů trpících nemocemi, které způsobují houby, může na základě výsledků zde uvedených testů snadno stanovit terapeutiky účinné denní množství. Zpravidla se předpokládá, že terapeuticky účinné denní množství se pohybuje od 0,05 mg/kg do 20 mg/kg tělesné hmotnosti.

Následující příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen příloženými patentovými nároky.

Příklady provedení vynálezu

Zkratky používané v následujících příkladech mají tyto významy. „DMF“ Označuje *N,N*-dimethylformamid, „THF“ označuje tetrahydrofuran a „DIPE“ označuje diisopropyl-ether.

A. Příprava meziproduktů

Příklad A1

a) Směs (\pm)-2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-2-(1-methyl-2-oxopropyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu (0,05 mol) (připraveného a popsáno v patentové přihlášce EP-A-0,228,125) a (+)-(R)- α -methylbenzenmethanaminu (0,1 mol) v THF (500 ml) se 48 hodin hydrogenovala při 50 °C Pd/C 10% (10 g) jako katalyzátorem v přítomnosti *n*-butoxidu titaničitého (28,4 g) a roztoku thiofenu

(10 ml). Katalyzátor se odfiltroval. Opět se přidal Pd/C 10% (10 g). V hydrogenaci se pokračovalo 48 hodin při 50 °C. Po vyčerpání vodíku se směs ochladila, katalyzátor se odfiltroval a odpařováním zbavil rozpouštědla. Zbytek se míchal v CH₂Cl₂ (500 ml) a přidala se H₂O (50 ml). Směs se okyselila koncentrovaným roztokem HCl, alkalizovala koncentrovaným roztokem NH₄OH a filtrovala přes dicelite. Organická vrstva se oddělila, vysušila, přefiltrovala a odpařováním zbavila rozpouštědla. Zbytek se trituroval v DIPE, odfiltroval, vysušil a poskytl 23,5 g (91 %) [(R*,R*)(R)+(R*S*)(R)]-2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-2-[2-[(1-fenylethyl)amino]-1-methylpropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu (meziprodukt 1).

b) Směs meziproduktu 1 (0,0457 mol) v THF (400 ml) se hydrogenovala při 50 °C Pd/C 10% (5 g) jako katalyzátorem. Po vyčerpání vodíku se přidala H₂O a CH₂Cl₂, katalyzátor se odfiltroval a filtrát se odpařováním zbavil rozpouštědla. Zbytek se trituroval v CH₂Cl₂, odfiltroval a po vysušení poskytl 14 g (75 %) (±) [(R*,R*)(R)+(R*S*)]-2-(2-amino-1-methylpropyl)-2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu (meziprodukt 2).

b) Směs meziproduktu 2 (0,025 mol) a anhydridu kyseliny octové (0,03 mol) v CH₂Cl₂ (300 ml) se míchala při pokojové teplotě. Přidala se směs NaHCO₃ (5 g) v H₂O (100 ml). Směs se míchala 2 hodiny a přidal se CH₃OH. Organická vrstva se separovala, vysušila, přefiltrovala a odpařováním zbavila rozpouštědla. Zbytek se purifikoval HPLC na silikagelu (eluční soustava: CH₂Cl₂/CH₃OH 97/3 až 90/10). Shromáždily se dvě čisté frakce, které se odpařováním zbavily rozpouštědla.

První frakce se rozdělila na své enantiomery sloupcovou chromatografií (eluční soustava: ethanol/2-propanol 50/50; kolona: CHIRALPAK AS). Shromáždily se dvě frakce, které se odpařováním zbavily rozpouštědla. Zbytek se trituroval ve 2-propanolu, odfiltroval a po vysušení poskytl 0,37 g (3,2 %) $[R(R^*,R^*)]$ -*N*-[2-[4,5-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl]acetamidu (meziprodukt 3a) a 2,81 g (25 %) $[S(R^*,R^*)]$ -*N*-[2-[4,5-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl]acetamidu (meziprodukt 3b).

Druhá frakce se separovala na své enantiomery sloupcovou chromatografií (eluční soustava: hexan/2-propanol/CH₃OH 30/55/15; kolona: CHIRALPAK AD). Shromáždily se dvě čisté frakce, které se odpařováním zbavily rozpouštědla. Zbytek se trituroval ve 2-propanolu, odfiltroval a po vysušení poskytl 0,47 g (4 %) $[S(R^*,S^*)]$ -*N*-[2-[4,5-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]-fenyl]-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl]acetamidu (meziprodukt 3c) a 3,21 g (28 %) $[R(R^*,S^*)]$ -*N*-[2-[4,5-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]-fenyl]-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl]acetamidu (meziprodukt 3d; t.t. 264,3 °C; $[\alpha]_{20}^D = +10,96^\circ$ @ 20,07 mg/2 ml v DMF).

c) Směs meziproduktu 3d (0,0069 mol) v koncentrované HCl (50 ml) se za stálého míchání vařila 48 hodin pod zpětným chladičem. Po odstranění rozpouštědla se zbytek rozpustil v H₂O (50 ml). Směs se alkalizovala přidáním NH₄OH a extrahovala CH₂Cl₂/CH₃OH 80/20 (500 ml). Organická vrstva se oddělila, vysušila, přefiltrovala a odpařováním zbavila rozpouštědla. Zbytek se trituroval ve 2-propanolu, odfiltroval a po vysušení poskytl 2,6 g (92 %) $[R(R^*,S^*)]$ -

-2-(2-amino-1-methylpropyl)-2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu (meziprodukt 4; t.t. 237,2 °C; $[\alpha]_{20}^D = + 10,1^\circ @ 19,79 \text{ mg}/2 \text{ ml}$ v DMF).

d) Směs meziproduktu 4 (0,042 mol) a benzaldehydu (0,042 mol) v THF (500 ml) se hydrogenovala při 50 °C palladiem na aktivním uhlí 10% (2 g) jako katalyzátorem v přítomnosti 4% roztoku thiofenu (1 ml). Po vyčerpání vodíku (1 ekviv.) se katalyzátor odfiltróval a filtrát se odpařováním zbavil rozpouštědla. Zbytek se purifikoval sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční soustava 1: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2, eluční soustava 2: CH₂Cl₂/(CH₃OH/NH₃) 95/5). Požadovaná frakce se shromáždila a odpařováním zbavila rozpouštědla. Zbytek se trituroval ve 2-propanolu, odfiltróval a po vysušení poskytl 15 g (71 %) [R(R*, S*)]-2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-2-[1-methyl-2-[(fenylmethyl)amino]propyl]-3H-1,2,4-triazin-3-onu (meziprodukt 5).

Příklad A2

[(R*, R*) (S) + (R*, S*) (S)]-2,4-Dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-2-[2-[(1-fenylethyl)-amino]-1-methylpropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on (meziprodukt 6) (0,51 mol), který se připravil stejným způsobem jako meziprodukt 1, se rozdělil na své isomery HPLC na silikagelu (eluční soustava 1: CH₂Cl₂/2-propanol 95/5 až 90/10, eluční soustava 2: CH₂Cl₂/CH₃OH 90/10). Shromáždily se dvě požadované frakce, které se odpařováním zbavily rozpouštědla.

První frakce se triturovala v CH_3CN , odfiltrovala a rozpustila v CH_2Cl_2 . Směs se extrahovala naředěným roztokem HCl a rozdělila do vrstev. Vodná vrstva se neutralizovala NaHCO_3 a extrahovala CH_2Cl_2 . Sloučené organické vrstvy se vysušily, přefiltrovaly a odpařováním zbavily rozpouštědla. Zbytek se trituroval v CH_3CN , odfiltroval a po vysušení poskytl 54,4 g $[S(R^*,R^*)(R^*)]$ -2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-2-[1-methyl-2-[(1-fenylethyl)amino]propyl]-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu (mezi-produkt 7a).

Druhá frakce se míchala v CH_3CN . Sraženina se odfiltrovala a po vysušení poskytl 9,5 g $[R(R^*,S^*)(S^*)]$ -2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-2-[1-methyl-2-[(1-fenylethyl)amino]propyl]-3*H*-1,2,4-triazol-3-on-monohydrochloridu (meziproduct 7b).

Příklad A3

a) Směs 2,5-anhydro-1,3,4-trideoxy-2-C-(2,4-difluorfenyl)-4-(hydroxymethyl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)pentitolu (0,044 mol) (připravený způsobem popsáným v WO 89/04829) a 4-dimethylaminopyridinu (0,5 g) v triethylaminu (16 ml) a dichlormethanu (75 ml) se míchala při pokojové teplotě. Pod dusíkem se přidal 2-naftalensulfonylchlorid (0,05 mol) a směs se míchala přes noc. Směs se vlila do vody a extrahovala dichlormethanem. Organická vrstva se odpařila a zbytek se purifikoval sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční soustava: ethylacetát/hexan/dichlormethan 1/1/2). Shromáždily se požadované frakce, které po odpaření rozpouštědla poskytly 6 g (\pm)-*cis*-[5-(2,4-difluorfenyl)tetrahydro-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-3-

-furanyl]methyl-2-naftalensulfonátu (meziprodukt 8a) a druhý zbytek. Vzorek (1,1 g) druhého zbytku se trituroval ve 2-propanolu a poskytl 1 g (\pm)-*trans*-[5-(2,4-difluorfenyl)tetrahydro-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-3--furanyl]methyl-2-naftalensulfonátu (meziprodukt 8b). Meziprodukt 8a (0,015 mol) se rozdělil na dva enantiomery pomocí chirální sloupcové chromatografie na AD-fázi (eluční činidlo: 100% ethanol). Shromáždily se dvě čisté frakce, které po odpaření organického rozpouštědla poskytly 3,8 g zbytku I a 4,1 g zbytku II. Zbytek I se míchal v DIPE (50 ml), odfiltroval a po vysušení poskytl 3,45 g (2*S*-*cis*)-[5-(2,4--difluorfenyl)tetrahydro-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-3--furanyl]methyl-2-naftalensulfonátu (meziprodukt 9a). Zbytek II se míchal v DIPE (50 ml), odfiltroval a po vysušení poskytl 3,54 g (2*R*-*cis*)-[5-(2,4-difluor-fenyl)tetrahydro-5-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-3-fura-nyl]methyl-2-naftalensulfonátu (meziprodukt 9b).

Příklad A4

a) Reakce se prováděla pod dusíkovou atmosférou. Směs (\pm)-2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]-fenyl]-2-(1-methyl-2-oxopropyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu (0,590 mol) v dichlormethanu (6000 ml) s triethylaminem (60 g) se 30 minut míchala. Potom se přidal *S*-valinethylester-hydrochlorid (0,3165 mol). Dále se přidal natriumtris(acetáto-*O*)hydroborát (I-) (0,3185 mol) a směs se 2 hodiny míchala při pokojové teplotě. Po uplynutí této doby se přidal další *S*-valinethylester-hydrochlorid (0,3165 mol) a natriumtris(acetáto-*O*)hydroborát (I-) (0,3185 mol) a reakční směs se přes noc míchala při pokojové teplotě. V průběhu 1 hodiny se přidalo další

množství *S*-valinethylester-hydrochloridu (13 g) a natrium-tris(acetáto-*O*)hydroborátu (I-)(28 g) a reakční směs se přes noc míchala při pokojové teplotě. Přidaly se 2 litry vody. Reakční směs se míchala 2 hodiny. Organická vrstva se oddělila, propláchna vodou, vysušila, přefiltrovala a odpařováním zbavila rozpouštědla. Získaný zbytek se míchal v DIPE, odfiltroval a po vysušení poskytl 315 g ethyl-[A(S)]-*N*-[2-[4,5-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl]valinu (meziprodukt 10).

b) Reakce se prováděla pod dusíkovou atmosférou. Směs meziproduktu 10 (0,745 mol) v tetrahydrofuranu (3000 ml) se 1 hodinu míchala při 40 °C. Směs se nechala ochladit na 30 °C. V průběhu 1 hodiny se při 30 °C po kapkách přidal 2M LiBH₄ v tetrahydrofuranu (0,800 mol). Po přidání 100 ml se reakční směs postupně ohřála na 60 °C, zatímco se zbytek LiBH₄ přidal po kapkách. Potom se reakční směs za stálého míchání přibližně 60 hodin vařila pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladila. Během dvou hodin se po kapkách přidal 2-propanon (500 ml). V průběhu 1,5 hodiny se přidala voda (800 ml). Potom se přidala další voda (2 litry). Přidal se roztok chloridu amonného (350 g) ve vodě (1,5 l) a směs se míchala 2 hodiny. Vrstvy se separovaly. Organická vrstva se vysušila, přefiltrovala a odpařováním zbavila rozpouštědla. Zbytek se míchal v DIPE, odfiltroval a vysušil. Zbytek s purifikoval sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční soustava: CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5). Požadované frakce se odebraly a po odpaření rozpouštědla poskytly 120 g (32,6 %) [B(S)]-2,4-dihydro-2-[2-[[1-(hydroxymethyl)-2-methylpropyl]amino]-1-methylpropyl]-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]-fenyl]-3*H*-1,2,4-triazol-3-onu (meziprodukt 11).

Příklad A5

a) Směs 2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu (0,05 mol) (připraveného způsobem popsaným v EP-A-0,006,711), 3-brom-2-pentanonu (0,073 mol) a uhličitanu draselného (10 g) v DMF (200 ml) a toluenu (200 ml) se vařila za stálého míchání a za použití vodního separátoru přes noc pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpařilo a zbytek se rozpustil v dichlormethanu. Organický roztok se propláchnul, vysušil, přefiltroval a odpařováním zbavil rozpouštědla. Zbytek se krystalizoval z 2-propanolu. Sraženina se odfiltrovala a filtrát se odpařil. Zbytek se trituroval v DIPE, odfiltroval a po vysušení poskytl 4,6 g (\pm)-2-(1-ethyl-2-oxopropyl)-2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]-fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu (meziprodukt 12).

b) Směs NaHSO₃ (0,5 g) v HBr (48 % (50 ml) se míchala 15 minut. Přidal se meziprodukt 12 (0,01 mol). Za stálého míchání se směs 2 hodiny vařila pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpařilo. Zbytek se rozpustil v H₂O. Roztok se neutralizoval Na₂CO₃ a extrahoval CH₂Cl₂. Organická vrstva se oddělila, promyla, vysušila, přefiltrovala a odpařováním zbavila rozpouštědla. Zbytek se trituroval v DIPE, odfiltroval a vysušil, čímž se získalo 2,7 g (64 %) (\pm)-2-(1-ethyl-2-oxopropyl)-2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu (meziprodukt 13).

c) Směs meziproduktu 13 (0,016 mol), benzenmethanaminu (0,028 mol) a Pd/C 10 % (2 g) ve 4% roztoku thiofenu (2 ml) a tetrahydrofuranu (300 ml) se 16 hodin míchala při teplotě 140 °C a tlaku 10,1 MPa, potom se ochladila a přefiltrovala. Filtrát se odpařil. Zbytek se purifikoval

sloupcovou chromatografií na silikagelu (eluční soustava: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Shromáždily se čisté frakce, které se odpařováním zbavily rozpouštědla. Zbytek se trituroval v DIPE a 2-propanolu, odfiltroval a vysušil. Zbytek se separoval HPLC na C 18 (eluční soustava: (octan amonný, 0,5% v $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 90/10)/ CH_3OH 40/60, 0/100 a 40/60). Požadovaná frakce se shromáždila a odpařováním zbavila rozpouštědla. Zbytek se opět purifikoval HPLC na silikagelu (eluční soustava: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexan}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{ethylacetát}$ 40/42/8/10). Požadovaná frakce se odebrala a odpařováním zbavila rozpouštědla. Tímto způsobem se získalo 1,3 g (B)-2-[1-ethyl-2-[(fenylmethyl)amino]propyl]-2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu (meziprodukt 14).

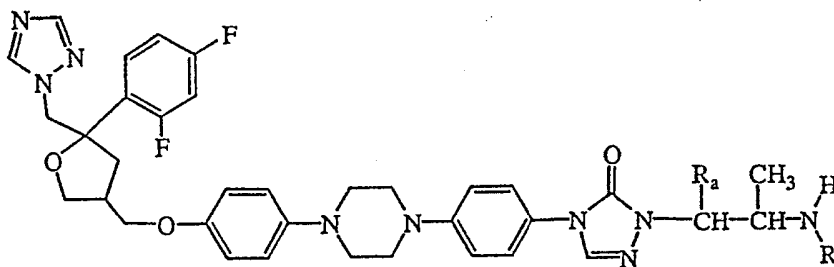
B. Příprava finálních sloučenin

Příklad B1

Směs meziproduktu 9b (0,0026 mol), meziproduktu 14 (0,0025 mol) a hydroxidu sodného (0,0078 mol) v DMF se míchala 4 hodiny při teplotě 80 °C pod dusíkovou atmosférou a potom 48 hodin při pokojové teplotě a během 30 minut se za míchání vlila do vody. Sraženina se odfiltrovala a rozpustila v dichlormethanu. Organický roztok se vysušil, přefiltroval a odpařováním zbavil rozpouštědla. Zbytek se trituroval ve 2-propanolu, odfiltroval a po vysušení poskytl 1,27 g (63,5 %) [2R-[2 α ,4 α (B)]]-4-[4-[4-[4-[[5-(2,4-difluorfenyl)tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-3-furanyl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2-[1-ethyl-2-[(fenylmethyl)amino]propyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-onu (sloučenina 4).

Tabulka 1 uvádí sloučeniny obecného vzorce I, které se připravily způsobem analogickým s postupem popsáním v příkladu B1.

Tabulka 1



Slouč. č.	R _a	R ¹	Stereochemie	Optická rotace jako [α] ₂₀ ^D @ koncentrace (v mg/5 ml DMF); soli a t.t. (ve °C)
1	CH ₃	-CH ₂ -fenyl	[2R-[2α, 4α(R*, S*)]]	+13,09 @ 25,21; t.t. 170
2	CH ₃	-CH(CH ₃)-fenyl	[2R-[2α, 4α[(R*, S*) (S*)]]]	-21,91 @ 24,87; t.t. 164
3	CH ₃	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{---CH---CH} \\ \quad \quad \quad / \quad \backslash \\ \quad \quad \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array} $	[2R-[2α, 4α[(R*, S*) (S*)]]]	-45,19 @ 25,45; t.t. 135
4	C ₂ H ₅	-CH ₂ -fenyl	[2R-[2α, 4α(B)]]	-

C. Farmakologické příklady

Příklad C1

Použila se sada 24 izolátů *Candida*, 8 izolátů *Aspergillus* spp., 10 izolátů zygomycet, 10 izolátů *Fusarium* spp., 2 izolátů *Cryptococcus neoformans* a 8 izolátů hyphomycetes (dematiaceous).

Připravila se sada roztoků testovaných sloučenin v dimethylsulfoxidu (DMSO). DMSO roztoky se následně 100x naředily v RPMI 1640 pufrovaném MOPS se 2% glukózou (Odds F.C., Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1995, 39, 2051-2060) a naočkovaly buňkami kvasinek do počáteční koncentrace 10^4 /ml a dalšími houbami do ekvivalentní koncentrace, stanoveno turbidimetrií. Testované sloučeniny se přidaly do média připraveného z DMSO roztoků, a to tak, že poskytly finální koncentrace 10 μ M, 3,2 μ M, 1,0 μ M, 0,32 μ M, 0,10 μ M, 0,032 μ M, 0,010 μ M, 0,0032 μ M a 0,0010 μ M. Kultury se při 37 °C 48 hodin inkubovaly v jamkách ploten pro mikroskopické ředění v případě kvasinek, nebo po jinou dobu a při jiných teplotách v případě ostatních hub. Potom, co se z ploten spektrofotometricky odečetla turbidita růstu, se vzorky vyjmuly z testovaných kultur a v 10 μ l objemech naočkovaly na plotny Sabouraudého glukózového agaru. Plotny se 48 hodin inkubovaly při 37 °C pro kvasinky, nebo po jinou dobu a při jiných teplotách pro ostatní druhy. Tabulka 2 uvádí pro každý testovaný druh geometrický průměr minimálních fungicidních koncentrací v μ M, které se určí jako nejnižší koncentrace testované sloučeniny, které zcela nebo podstatným způsobem eliminují recidivu fungálního růstu na Sabouradových plotnách.

Tabulka 2

Slouč. č.	<i>Candida</i> spp.	<i>Aspergillus</i> spp.	Zygomycety	<i>Fusarium</i> spp.	Ostatní houby
1	2,3	0,87	7,5	>10	2,7
2	1,9	1,0	3,2	>10	2,7

D. Fyzikálně-chemický příklad

Příklad D1: Rozpustnost ve vodě

Přebytek sloučeniny se přidal do vody pufrované 0,1 M kyseliny citronové a 0,2 M Na_2HPO_4 v poměru 61,5/38,5 (pH = 4). Směs se v průběhu jednoho dne protřepávala při pokojové teplotě. Koncentrace sloučeniny se měřila UV spektroskopií a je znázorněna v tabulce 3.

Tabulka 3

Sloučenina č.	Rozpustnost v mg/ml (pH 4)
1	0,036
2	0,02
3	0,14

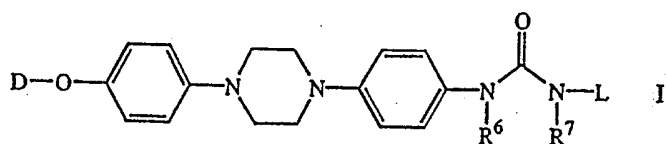
E. Příklad kompozice

Příklad E1: Injekční roztok

V přibližně 0,5 l vroucí vody pro injekci se rozpustilo 1,8 g methyl-4-hydroxybenzoátu a 0,2 g hydroxidu sodného. Po ochlazení přibližně na 50 °C se za míchání přidalo 0,05 g propylenglykolu a 4 g účinné složky. Roztok se ochladil na pokojovou teplotu a doplnil vodou pro injekci do 1 litru, čímž se získal roztok obsahující 4 mg/ml účinné složky. Roztok se sterilizoval filtrací a naplnil do sterilních nádob.

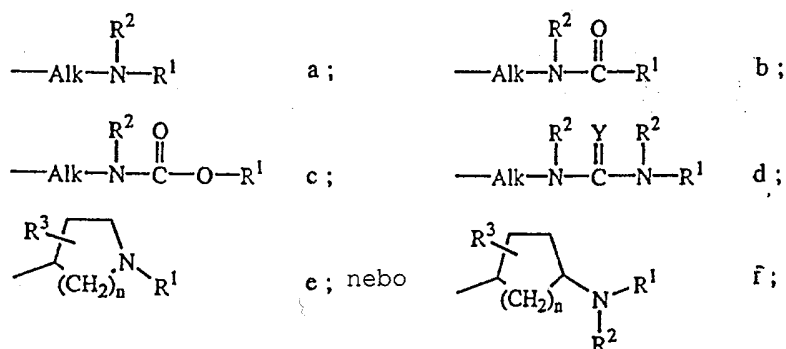
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce



její *N*-oxidové formy, farmaceuticky přijatelné adiční soli a stereochemicky isomerní formy, ve kterých

L znamená radikál obecného vzorce



ve kterých

každé Alk nezávisle znamená alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku případně substituovanou hydroxyskupinou nebo alkyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku;

každé n nezávisle znamená 1, 2 nebo 3;

Y znamená atom kyslíku, atom síry nebo NR^2 ;

každý R^1 nezávisle znamená, arylovou skupinu, Het^1 nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku případně substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty, které se každý nezávisle zvolí z atomu halogenu, hydroxyskupiny, merkaptoskupiny, alkyloxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, aryloxyskupiny, arylthioskupiny, arylalkyloxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, arylalkylthio skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, kyanoskupiny, aminoskupiny, mono- nebo dialkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, mono- nebo diarylaminoskupiny, mono- nebo diarylalkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkyloxykarbonylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, benzyloxykarbonylaminoskupiny, aminokarbonylskupiny, karboxylové skupiny, alkyloxykarbonylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, guanidinylové skupiny, arylové skupiny nebo Het^2 ;

každý R^2 nezávisle znamená atom vodíku; nebo

v případě, že jsou R^1 a R^2 navázané na stejném atomu dusíku, potom mohou společně tvořit heterocyklický radikál zvolený z morfolinylové skupiny, pyrrolidinylové skupiny, piperidinylové skupiny, homopiperidinylové skupiny nebo piperazinylové skupiny; přičemž heterocyklický radikál může být případně substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, arylovou skupinou, Het^2 , arylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, Het^2 -alkylovou skupinou s 1 až

4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, aminoskupinou, mono- nebo dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, aminoalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, mono- nebo dialkylaminoalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, karboxylovou skupinou, aminokarboxylovou skupinou, alkyloxykarboxylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkyloxykarboxylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku nebo mono- nebo dialkylaminokarboxylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; nebo spolu mohou tvořit azidoradikál;

každý R^3 nezávisle znamená atom vodíku, hydroxyskupinu nebo alkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; přičemž

arylovou skupinou se rozumí fenylová skupina, naftalenylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydrónaftalenylová skupina, indenylová skupina nebo indanylová skupina; každá z těchto arylových skupin může být případně substituována jedním nebo více substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, alkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, mono- nebo

dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku;

Het¹ znamená monocyklický nebo bicyklický heterocyklický radikál; přičemž uvedený monocyklický heterocyklický radikál se zvolí z množiny zahrnující pyridinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, homopiperidinylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, triazinylovou skupinu, triazolylovou skupinu, pyranolylovou skupinu, tetrahydropyranolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, imidazolinolylovou skupinu, imidazolidinylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, pyrazolinolylovou skupinu, pyrazolidinylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, thiazolidinylovou skupinu, isothiazolylovou skupinu, oxazolylovou skupinu, oxazolidinylovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, pyrrolinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, furanylovou skupinu, tetrahydrofuranolylovou skupinu, thienolylovou skupinu, thiolanylovou skupinu a di-oxolanylovou skupinu; uvedený bicyklický heterocyklický radikál se zvolí z množiny zahrnující chinolinolylovou skupinu, 1,2,3,4-tetrahydrochinolinolylovou skupinu, isochinolinolylovou skupinu, chinoxalinylovou skupinu, chinazolinolylovou skupinu, ftalazinylovou skupinu, cinnolinolylovou skupinu, chromanylovou skupinu, thiochromanylovou skupinu, 2H-chromenolylovou skupinu, 1,4-benzodioxanylovou skupinu, indolylovou skupinu, isoindolylovou skupinu, indolinolylovou skupinu, indazolylovou skupinu, purinylovou skupinu, pyrrolopyridinylovou skupinu, furanopyridinylovou skupinu, thienopyridinylovou skupinu, benzothiazolylovou skupinu, benzoxazolylovou

skupinu, benzisothiazolylovou skupinu, benzisoxazolylovou skupinu, benzimidazolylovou skupinu, benzofuranylovou skupinu, benzothienylovou skupinu; a každý z uvedených mono- nebo bicyklických heterocyklů může být případně substituovaný jedním nebo, pokud je to možné, více substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, alkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, mono- nebo dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, arylovou skupinu nebo arylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;

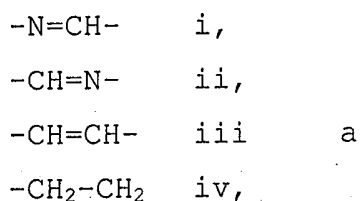
Het² je stejný jako Het¹ a může rovněž znamenat monocyklický heterocyklus zvolený z množiny zahrnující piperazinylovou skupinu, homopiperazinylovou skupinu, 1,4-dioxanylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, thiomorfolinylovou skupinu; přičemž každý z uvedených monocyklických heterocyklů může být případně substituovaný jedním nebo, pokud je to možné, více substituenty zvolenými z množiny zahrnující atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, alkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, aminoskupinu, trifluormethylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyloxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, aminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, mono- nebo

dialkylaminoalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, arylovou skupinu nebo arylalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku;

R⁶ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

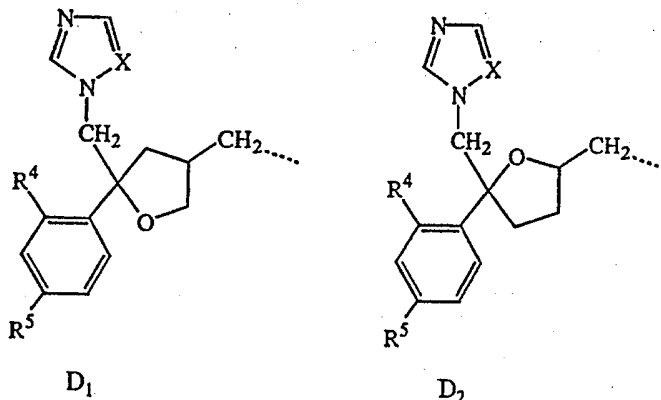
R⁷ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo

R⁶ a R⁷ společně tvoří dvou vazný radikál obecného vzorce -R⁶-R⁷-, ve kterém -R⁶-R⁷- znamená:



přičemž v radikálech „i“ a „ii“ může být atom vodíku nahrazen alkylovým radikálem s 1 až 4 atomy uhlíku a v radikálech „iii“ a „iv“ může být jeden nebo více atomů vodíku nahrazen alkylovým radikálem s 1 až 4 atomy uhlíku;

D znamená radikál obecného vzorce



ve kterých

X znamená atom dusíku nebo CH-skupinu;

R⁴ znamená atom vodíku nebo atom halogenu; a

R⁵ znamená atom halogenu.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které D znamená radikál obecného vzorce D₁.

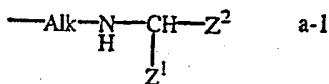
3. Sloučenina podle nároku 1 nebo 2, ve které L znamená radikál obecného vzorce a.

4. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 3, ve které Alk znamená 1,2-ethandiyl, 1,2-propandiyl, 2,3-propandiyl, 1,2-butandiyl, 3,4-butandiyl, 2,3-butandiyl, 2,3-pentandiyl nebo 3,4-pentandiyl.

5. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 4, ve které R¹ znamená arylovou skupinu, Het¹ nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku případně substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty, které se nezávisle z množiny zahrnující hydroxyskupinu, alkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aryloxyskupinu, arylalkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, kyanoskupinu, aminoskupinu, mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, mono- nebo diarylalkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každém

alkylovém zbytku, alkyloxykarbonylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aminokarbonylovou skupinu, arylovou skupinu nebo Het²; R² znamená atom vodíku nebo alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo pokud jsou R¹ a R² navázány na stejném atomu dusíku, potom mohou rovněž tvořit heterocyklický radikál zvolený z množiny zahrnující morfolinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu nebo piperazinylovou skupinu; přičemž uvedený heterocyklický radikál může být případně substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, arylovou skupinou, arylalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku aminoskupinou, mono- nebo dialkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku, mono- nebo dialkylaminoalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylovém zbytku nebo alkyloxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku; nebo mohou R¹ a R² společně tvořit azidoradikál.

6. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 4, ve které L znamená radikál obecného vzorce



ve kterém

Alk znamená 2,3-butandiyl, 2,3-pentandiyl nebo 3,4-pentandiyl;

Z¹ znamená případně substituovanou fenylovou skupinu nebo případně substituovanou fenylmethylovou skupinu, isopropylovou skupinu nebo terc.butylovou skupinu; a

Z^2 znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu.

7. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 6, která je stereochemicky čistá.

8. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 7 pro použití jako léčivo.

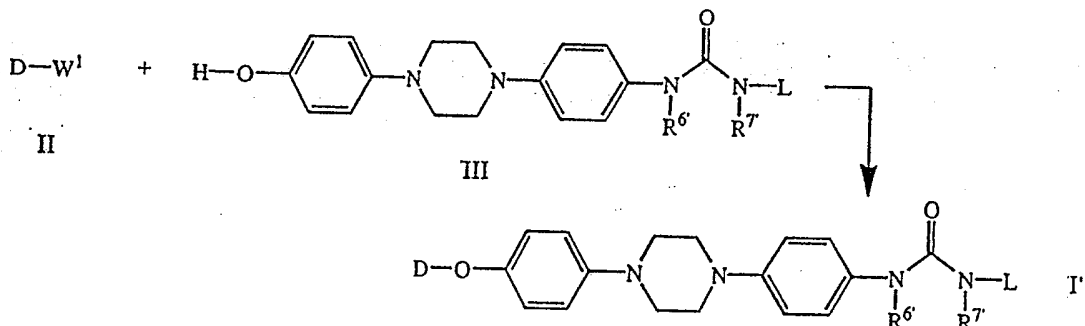
9. Použití sloučeniny podle některého z nároků 1 až 7 při výrobě léčiva pro léčení fungálních infekcí.

10. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič a jako účinnou látku terapeuticky účinné množství sloučeniny podle některého z nároků 1 až 7.

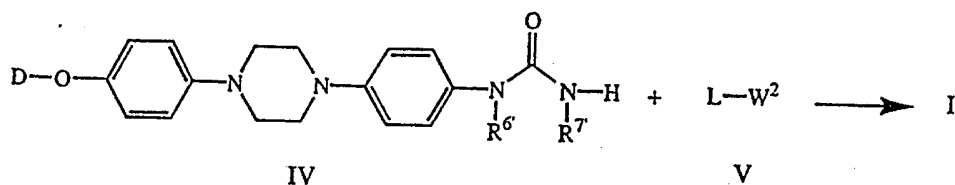
11. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, ve které D a L mají význam definovaný v nároku 1, a R^6 a R^7 mají význam definovaný v nároku 1 ale jiný než atom vodíku, a jsou reprezentovány $R^{6'}$ a $R^{7'}$, přičemž uvedená sloučenina je reprezentována obecným vzorcem I', v y z n a č e n ý t í m , že se

a) meziprodukt obecného vzorce II, ve kterém W^1 znamená vhodnou odstupující skupinu, uvede do reakce s

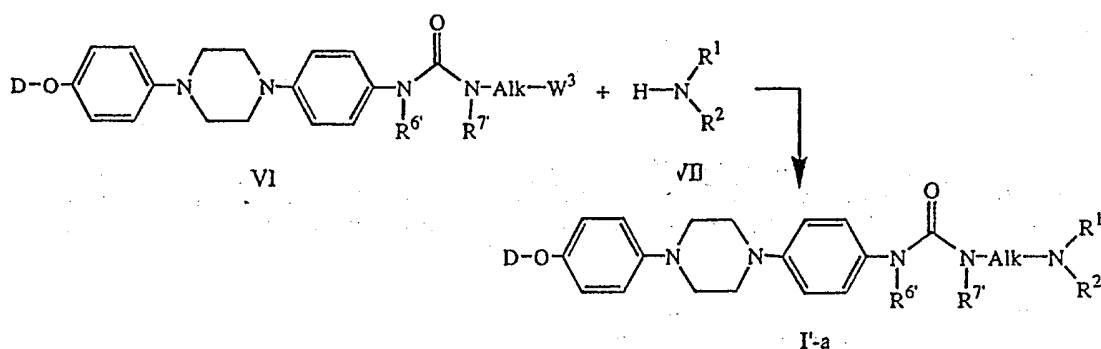
meziproduktem obecného vzorce III v reakčně inertním rozpouštědle a v přítomnosti vhodné báze;



b) meziprodukt obecného vzorce IV se *N*-alkyluje meziproduktem obecného vzorce V, ve kterém W^2 znamená vhodnou odstupující skupinu a primární a sekundární amin v L, v případě že jsou přítomny, jsou chráněny ochrannou skupinou P, kterou je alkyloxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, v reakčně inertním rozpouštědle a v přítomnosti báze; a pokud je L chráněno, potom se následně, za použití známých technik, zbaví ochranné skupiny;



c) meziprodukt obecného vzorce VI, ve kterém W^3 znamená vhodnou odstupující skupinu, se uvede do reakce s meziproduktem obecného vzorce VII nebo NaN_3 , případně v přítomnosti vhodné báze a případně v reakčně inertním rozpouštědle, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I', ve které L znamená radikál obecného vzorce a;



a pokud je to žádoucí, sloučenina obecného vzorce I' se převede pomocí známých transformačních technik na jinou sloučeninu obecného vzorce I' a dále, pokud je to žádoucí, se sloučenina obecného vzorce I' převede pomocí kyseliny na terapeuticky účinnou netoxickou adiční sůl kyseliny nebo naopak se pomocí alkálie převede adiční sůl kyseliny na volnou bázi; a pokud je to žádoucí, potom se připraví stereochemicky isomerní formy nebo N-oxidové formy této sloučeniny.

Zastupuje: