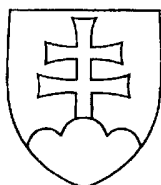


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

1059-2003

- (22) Dátum podania prihlášky: **20. 2. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **2001-046890**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **22. 2. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **JP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 5. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/JP02/01500**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/066465**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

C07D405/12,
C07D405/06,
C07D249/08,
C07D417/06,
C07D403/06,
C07D403/14,
C07D403/12,
A61K 31/41,
A61K 31/675,
A61K 31/496,
A61K 31/427,
A61K 31/506,
A61K 31/4178,
A61K 31/517,
C07F 9/6518,
C07F 9/6558
/(A61P 31/10)

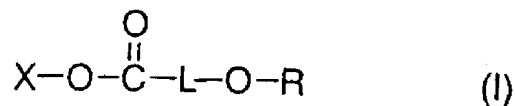
(71) Prihlasovateľ: **Sankyo Company Limited, Chuo-ku, Tokyo, JAPONSKO;**

(72) Pôvodca: **Mori Makoto, Tokyo, JAPONSKO;**
Kagoshima Yoshiko, Tokyo, JAPONSKO;
Uchida Takuya, Tokyo, JAPONSKO;
Konosu Toshiyuki, Tokyo, JAPONSKO;
Shibayama Takahiro, Tokyo, JAPONSKO;

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SLOVENSKÁ REPUBLIKA;**

(54) Názov: **Protiplesňové triazolové činidlá rozpustné vo vode**

(57) Anotácia:
Triazolová zlúčenina všeobecného vzorca (I) alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca X-OH, ktorá má protiplesňovú aktivitu, L predstavuje -(priľahlo substituovanú C₆ až C₁₀ arylovú)-CH₂- skupinu a pod. a R predstavuje skupinku -P(=O)(OH)₂ a pod.



Protiplesňové triazolové činidlá rozpustné vo vode

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka triazolových zlúčenín a ich farmakologicky prijateľných solí, ktoré majú vynikajúce vlastnosti v zmysle farmakokinetiky, protiplesňovej aktivity, ako liečivá (najmä pre injekcie) a sú použiteľné ako liečivá (najmä protiplesňové), obsahujúce tieto zlúčeniny a ich soli ako aktívne zložky.

Doterajší stav techniky

Doteraz sa rôzne typy triazolových zlúčenín označovali ako činidlá pre ošetrovanie plesňových ochorení. Napríklad triazolové zlúčeniny obsahujúce terciárnu hydroxylovú skupinu sa popisujú v japonskej patentovej žiadosti číslo Hei 8-333 350, japonskej patentovej žiadosti číslo Hei 11-80 135, japonskej patentovej žiadosti číslo Hei 10-279 567 a japonskej patentovej žiadosti číslo 2001-342 187. V japonskej patentovej žiadosti číslo Sho 62-14 766 je popísaný 2-(2,4-difluórfenyl)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-propanol (fluconazol). V japonskej patentovej žiadosti číslo Hei 8-53 426 je popísaný 3-[4-(4-kyanofenyl)triazol-2-yl]-2-(2,4-difluórfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol (ravuconazol). V WO 99/45 008 je popísaný 2-(2,5-difluórfenyl)-3-[4-(4-kyanofenyl)triazol-2-yl]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol (R00094815). V japonskom patente číslo 2 625 584 je popísaný 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(5-fluór-4-pyrimidinyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol (voriconazol). V japonskej patentovej žiadosti číslo Hei 9-183 769 je popísaný 1-[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-3-[4-(1H-1-tetrazolyl)fenyl]-2-imidazolidinón (TAK-456). V japonskej patentovej žiadosti číslo Hei 11-240 871 je popísaný 2-(2,4-difluórfenyl)-1-(etylsulfonyl)-1,1-difluór-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-propanol (SS750). V WO 98/31 675 sa popisuje (2R,3R)-2-(2,4-difluórfenyl)-3-[4-[4-[3-oxo-2-(4-trifluórmetyloxybenzyl)-2H-1,2,4-triazol-4-yl]fenyl]-1-piperaziny]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol (Syn-2869). V WO 97/05 130 je popísaný 7-chlór-3-[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]chinazolín-4(3H)-ón (UR-9825). Podobné triazolové zlúčeniny sú tiež popísané v japonskom patente číslo 3 050 982, WO 95/25 107, WO 00/27 852, WO 01/66 551 a WO 01/79 196.

Pre zlepšenie rozpustnosti činidiel pre ošetrovanie plesňových infekcií vo vode sa esterové zlúčeniny funkcionalizovali metyléndioxylovou skupinou. Tieto zlúčeniny sú popísané v WO 00/30 655, WO 99/61 017 a WO 01/52 852.

Spôsob podania činidiel pre ošetrovanie plesňových ochorení závisí od druhu cieľových plesní a typov infekcií. Ako spôsob podania je možné napríklad použiť orálne podanie alebo podanie injekciou. Tieto spôsoby podania majú svoje výhody i nevýhody, obidve metódy podania sú žiaduce pre určité činidlá pre ošetrovanie plesňových ochorení. Aj keď triazolové činidlá pre ošetrovanie plesňových ochorení označené vyššie majú vynikajúcu protiplesňovú aktivitu, majú tiež nevýhody v problémoch s podaním formou injekcií vzhľadom k ich nízkej rozpustnosti vo vode.

V zmysle vylepšenia nízkej rozpustnosti vo vode sa zmenila hydroxylová skupina na esterovú skupinu. Avšak pretože hydroxylová skupina, ktorú tieto terapeutické činidlá obsahujú, je väčšinou terciárna hydroxylová skupina, vyskytla sa ďalšia nevýhoda. Esterová skupina sa neštiepi (pre jej nízku reaktivitu) okamžite *in vivo* po podaní. Následkom toho sa aktívne zložka neuvolňuje účinne. Esterové zlúčeniny funkcionalizované metyléndioxylovou skupinou tvoria po odštiepení esteru formaldehyd.

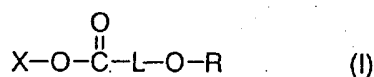
Problém sa vyriešil predkladaným vynálezom, ktorý ponúka triazolové zlúčeniny esterifikované terciárnou hydroxylovou skupinou, ktorá má vysokú rozpustnosť vo vode a môže sa odštiepiť *in vivo* okamžite. Zlúčeniny predkladaného vynálezu sú bezpečné, pretože v priebehu štiepenia nevzniká formaldehyd. Triazolové zlúčeniny obsahujúce esterovú skupinu s terciárnou hydroxylovou skupinou spojené s predkladaným vynálezom nie sú doteraz známe.

Podstata vynálezu

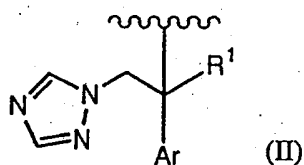
Predkladaný vynález uverejňuje zlúčeniny s esterovou skupinou na terciárnej hydroxylovej skupine a syntézu týchto zlúčenín. Bolo už uvedené, že triazolové zlúčeniny spojené s týmto vynálezom sú použiteľné ako liečivá (najmä protiplesňové) (a konkrétne pre injekcie), pretože sa môžu vyrábať s nízkymi nákladmi a ľahko, majú vynikajúcu chemickú stabilitu a vysokú rozpustnosť vo vode, podliehajú okamžitému štiepeniu esterovej skupiny *in vivo* a s vysokou percentuálnou konverziou majú vynikajúcu protiplesňovú aktivitu.

Triazolové zlúčeniny predkladaného vynálezu neprodukujú formaldehyd v priebehu štiepenia a majú vysokú orgánovú selektivitu. Ďalej majú priaznivú farmakokinetiku a vysoký stupeň bezpečnosti, čím vedú k naplneniu predkladaného vynálezu.

Predkladaný vynález sa týka triazolových zlúčenín všeobecného vzorca I alebo ich farmakologicky prijateľných solí



pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca II,



kde Ar predstavuje C_6 až C_{10} arylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atómy halogénu a halogenované C_1 až C_6 alkylové skupiny a R^1 predstavuje zvyšok organickej skupiny (za predpokladu, že zlúčenina všeobecného vzorca $\text{X}-\text{OH}$ má protiplesňovú aktivitu),

L predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-\text{L}^a-\text{L}^b-$,

pričom L^a predstavuje jednoduchú väzbu, atóm kyslíka a C_6 až C_{10} arylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α , heterocyklickú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α alebo C_3 až C_7 cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α a

L^b predstavuje C_1 až C_5 alkylénovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α a

R predstavuje atóm vodíka, C_1 až C_6 alkánovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny β , skupinu všeobecného vzorca $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2\text{R}^3$ (pričom R^2 a R^3 sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 až C_6 alkylovú skupinu alebo R^2

a R^3 spoločne s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, tvoria 4- až 7-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm(y) dusíka alebo skupinu $-P(=O)(OH)_2$.

Substituenty skupiny α

Substituent skupiny α predstavuje C_1 až C_6 alkylovú skupinu, C_1 až C_6 alkoxylovú skupinu, atóm halogénu, kyanoskupinu, hydroxylovú skupinu, aminoskupinu, C_1 až C_6 alkylamínovú skupinu, di C_1 až C_6 alkylamínovú skupinu, amino C_1 až C_6 alkylovú skupinu, C_1 až C_6 alkylamínovú- C_1 až C_6 alkylovú skupinu, di C_1 až C_6 alkylamínovú- C_1 až C_6 alkylovú skupinu, karboxylovú skupinu, $-O-P(=O)(OH)_2$ skupinu a C_1 až C_6 alkylovú skupinu substituovanú jednou $-O-P(=O)(OH)_2$ skupinou.

Substituenty skupiny β

Substituent skupiny β predstavuje hydroxylovú skupinu, skupinu $-Q-NR^{2'}R^{3'}$ (pričom Q predstavuje jednoduchú väzbu alebo karbonylovú skupinu a $R^{2'}$ a $R^{3'}$ sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 až C_6 alkylovú skupinu alebo $R^{2'}$ a $R^{3'}$, spoločne s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, tvoria 4- až 7-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm(y) dusíka (táto heterocyklická skupina obsahujúca atóm(y) dusíka môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi C_1 až C_6 alkylovými skupinami)), karboxylovú skupinu, skupinu $-O-P(=O)(OH)_2$ a skupinu $-SO_3H$.

Z vyššie uvedených zlúčenín všeobecného vzorca I a ich farmakologicky prijateľných solí sú uprednostnené zlúčeniny:

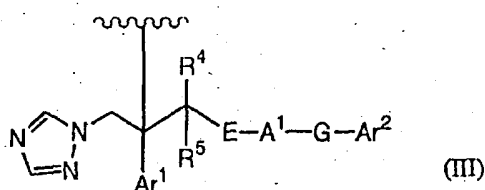
(1) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom L^a predstavuje C_6 až C_{10} aryllovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α , heterocyklickú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α , alebo C_3 až C_7 cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α ,

(2) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom atóm uhlíka v skupine $-L^a-$, na ktorý je viazaná skupina všeobecného vzorca $-O-C(=O)-$ a atóm uhlíka v skupine $-L^a-$, na ktorý je viazaná skupina $-L^b-O-R$, sú k sebe príľahlé,

- (3) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom L^b predstavuje metylénovú skupinu alebo metylénovú skupinu, ktorá je substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α ,
- (4) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom L predstavuje $-(o\text{-fenylén})\text{-CH}_2\text{-}$ skupinu alebo $-(o\text{-fenylén})\text{-CH}_2\text{-}$ skupinu, ktorá je substituovaná jednou skupinou vybranou zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α ,
- (5) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom L predstavuje $-(o\text{-fenylén})\text{-CH}_2\text{-}$ skupinu, ktorá je substituovaná jednou skupinou vybranou zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α ,
- (6) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom R predstavuje atóm vodíka,
- (7) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom R predstavuje C_1 až C_6 alkanoylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny β ,
- (8) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom R predstavuje skupinu -P(=O)(OH)_2 ,
- (9) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom substituent skupiny α predstavuje substituent skupiny $\alpha 1$, ktorá sa skladá z metylovej skupiny, metoxylovej skupiny, atómov halogénu, kyanoskupiny a skupiny $\text{-CH}_2\text{-O-P(=O)(OH)}_2$,
- (10) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom substituent skupiny β predstavuje substituent skupiny $\beta 1$, ktorá sa skladá z aminoskupiny, C_1 až C_6 alkylamínovej skupiny a di C_1 až C_6 alkylamínovej skupiny,
- (11) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom substituent skupiny β predstavuje di C_1 až C_6 alkylamínovú skupinu,

- (12) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom substituent skupiny β predstavuje N,N-dimetylamínovú skupinu,
- (13) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom substituent skupiny β predstavuje karboxylovú skupinu,
- (14) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom substituent skupiny β predstavuje 4- až 7-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm(y) dusíka (heterocyklická skupina obsahujúca dusík môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi C_1 až C_6 alkylovými skupinami),
- (15) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom substituent skupiny β predstavuje 4- až 7-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu dusík (heterocyklická skupina obsahujúca atóm(y) dusíka je substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi C_1 až C_6 alkylovými skupinami),
- (16) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom substituent skupiny β predstavuje 4-metyl-1-piperazinylovú skupinu,
- (17) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom substituent skupiny β predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-C(O)-W$ (pričom W predstavuje 4- až 7- člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm(y) dusíka (heterocyklická skupina obsahujúca atóm(y) dusíka môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi C_1 až C_6 alkylovými skupinami)),
- (18) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom substituent skupiny β predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-C(O)-W^1$ (pričom W^1 predstavuje 4- až 7- člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm(y) dusíka (heterocyklická skupina obsahujúca atóm(y) dusíka je substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi C_1 až C_6 alkylovými skupinami)),
- (19) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom substituent skupiny β predstavuje (4-metyl-1-piperazinyl)karbonylovú skupinu,

(20) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca III,



kde Ar¹ predstavuje fenylovú skupinu, prípadne substituovanú 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu a trifluórmetyllovú skupinu,

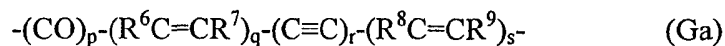
Ar² predstavuje fenylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ, monocyklickú heteroarylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ, naftyllovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ alebo kondenzovanú bicyklickú heteroarylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ,

E predstavuje metylénovú skupinu alebo skupinu všeobecného vzorca -S(O)_{n1}- (pričom n1 je celé číslo 0 až 2),

A¹ predstavuje C₄ až C₇ cykloalkylovú skupinu alebo heterocyklickú skupinu,

R⁴ a R⁵ nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C₁ až C₆ alkylovú skupinu,

G predstavuje skupinu všeobecného vzorca Ga



pričom R⁶, R⁷, R⁸ a R⁹ nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C₁ až C₆ alkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi atómami halogénu,

p je celé číslo 0 alebo 1,

q je celé číslo 0 až 3 a

r a s sú nezávisle celé čísla 0 až 2,

alebo G predstavuje skupinu všeobecného vzorca Gb



pričom Φ predstavuje fenylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm fluóru, chlór alebo naftylénovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm fluóru a atóm chlór,

R^{Ψ} predstavuje atóm vodíka alebo C_1 až C_6 alkylovú skupinu a

T predstavuje jednoduchú väzbu alebo lineárny alebo rozvetvený reťazec C_1 až C_8 alkylénovej skupiny,

(21) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa (20), pričom

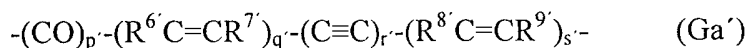
Ar^2 predstavuje fenylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ alebo monocyklickú heteroarylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ ,

E predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-S(O)_{n1}-$, pričom $n1$ je celé číslo 0 až 2,

R^4 predstavuje C_1 - C_4 alkylovú skupinu,

R^5 predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_4 alkylovú skupinu,

G predstavuje skupinu všeobecného vzorca Ga'

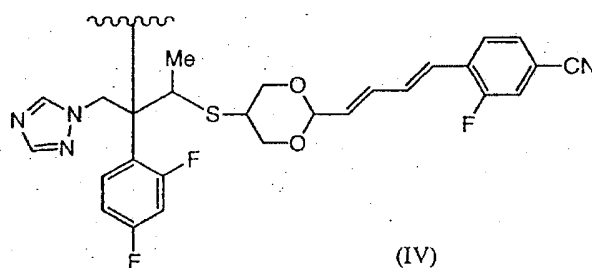


pričom $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{8'}$ a $R^{9'}$ nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi atómami halogénov,

p' je celé číslo 0 alebo 1 a

q' , r' a s' sú nezávisle celé čísla 0 až 2,

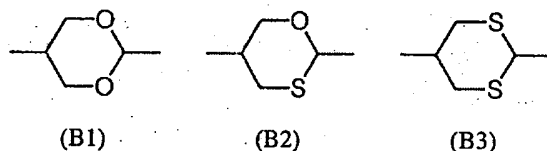
(22) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca IV,



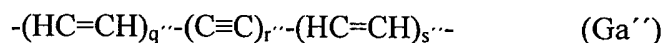
(23) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa (20), pričom

E predstavuje metylénovú skupinu,

A¹ predstavuje skupinu vybranú zo skupiny zahŕňajúcej

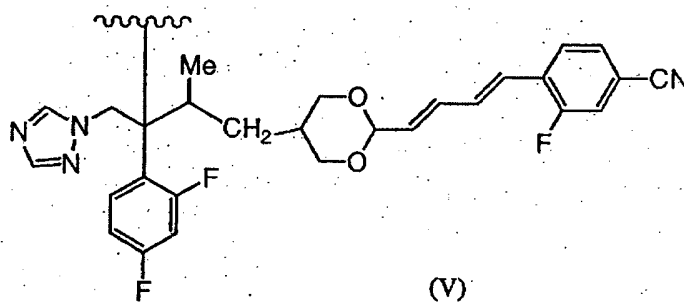


G predstavuje skupinu všeobecného vzorca Ga''



pričom q'' je celé číslo 0 až 3 a r'' a s'' sú nezávisle celé čísla 0 až 2 za predpokladu, že súčet q'', r'' a s'' je 3 alebo menej,

(24) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca V,



(25) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa (20), pričom

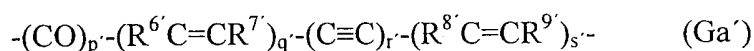
Ar² predstavuje naftyllovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami, vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ alebo bicyklickú heteroarylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ,

E predstavuje skupinu všeobecného vzorca -S(O)_{n1}-, pričom n1 je celé číslo 0 až 2,

R⁴ predstavuje C₁-C₄ alkylovú skupinu,

R⁵ predstavuje atóm vodíka alebo C₁-C₄ alkylovú skupinu,

G predstavuje skupinu všeobecného vzorca Ga'



pričom $\text{R}^{6'}$, $\text{R}^{7'}$, $\text{R}^{8'}$ a $\text{R}^{9'}$ nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi atómami halogénov,

p' je celé číslo 0 alebo 1 a

q' , r' a s' sú nezávisle celé čísla 0 až 2,

(26) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa (20), pričom

Ar^2 predstavuje naftylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami, vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ alebo bicyklickú heteroarylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ ,

E predstavuje metylénovú skupinu alebo atóm síry,

R^5 predstavuje atóm vodíka a

G predstavuje skupinu všeobecného vzorca Gb

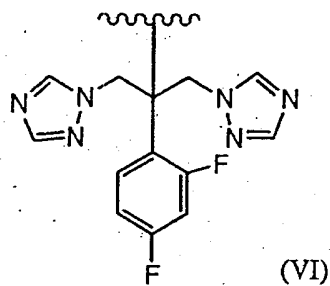


pričom Φ predstavuje fenylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm fluóru, chlóru alebo naftylénovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm fluóru a atóm chlóru,

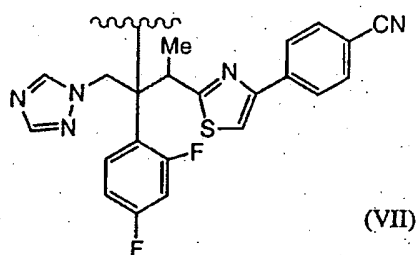
R^Ψ predstavuje atóm vodíka alebo C_1 až C_6 alkylovú skupinu a

T predstavuje jednoduchú väzbu alebo lineárny alebo rozvetvený reťazec C_1 až C_8 alkylénovej skupiny,

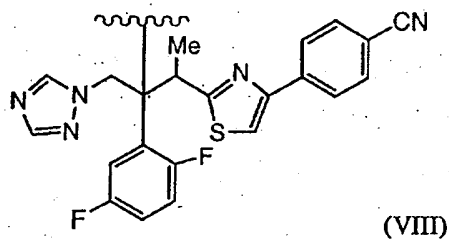
(27) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca VI,



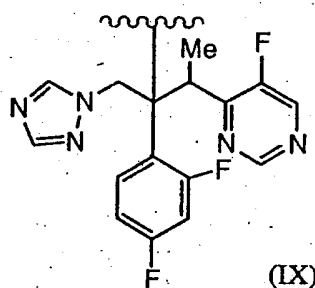
(28) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca VII,



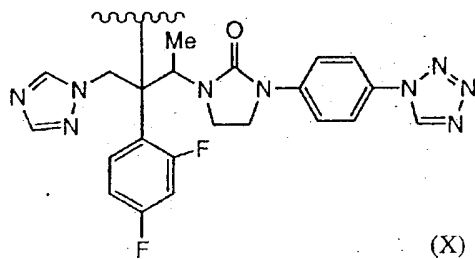
(29) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca VIII,



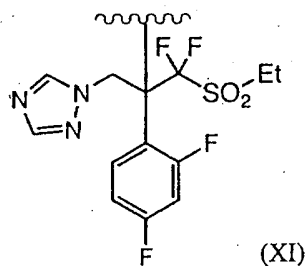
(30) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca IX,



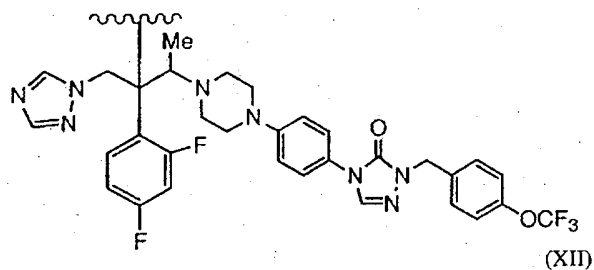
(31) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca X,



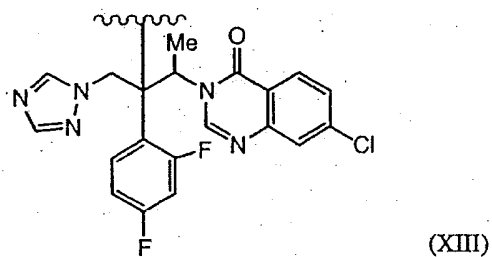
(32) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca XI,



(33) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca XII,



(34) triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca XIII.



Substituenty skupiny γ

Substituent skupiny γ predstavuje atóm halogénu, hydroxylovú skupinu, meerkaptoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúce substituent skupiny ξ , C_1 až C_6 alkoxylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúce substituent skupiny ξ , C_2 až C_7 alkoxykarbonylovú skupinu, C_2 až C_5 alkanoylamínovú skupinu, skupinu vzorca $-C(O)-NR^{2a}R^{3a}$ (pričom R^{2a} a R^{3a} nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 až C_6 alkylovú skupinu alebo R^{2a} a R^{3a} , spoločne s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, tvoria 4- až 7-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm(y) dusíka), skupinu vzorca $-S(O)_{\mu 1}-R^{\xi 1}$ (pričom $\mu 1$ je celé číslo 0 až 2 a $R^{\xi 1}$ predstavuje C_1 až C_6 alkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúce substituent skupiny η), skupinu $-S(O)_{\mu 2}-R^{\xi 2}$ (pričom $\mu 2$ je celé číslo 0 až 2 a $R^{\xi 2}$ predstavuje C_1 až C_6 alkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúce substituent skupiny η), skupinu $-S(O)_{\mu 3}-R^{\xi 3}$ (pričom $\mu 3$ je celé číslo 0 až 2 a $R^{\xi 3}$ predstavuje C_1 až C_6 alkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúce substituent skupiny η), imidazolylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúce substituent skupiny δ , pyrazolylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúce substituent skupiny δ , triazolylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúce substituent skupiny δ , tetrazolylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúce substituent skupiny, C_2 až C_6 alkenylovú skupinu, C_2 až C_6 alkynylovú skupinu, C_3 až C_6 cykloalkylovú skupinu a C_1 až C_6 alkylovú skupinu, ktorá je substituovaná C_3 až C_6 cykloalkylovou skupinou.

Substituent skupiny δ

Substituent skupiny δ predstavuje C_1 až C_4 alkylovú skupinu, C_1 až C_4 alkylovú skupinu, ktorá je substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi halogénovými atómami a atóm halogénu.

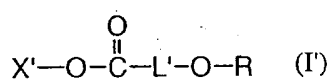
Substituent skupiny ξ

Substituent skupiny ξ predstavuje atóm halogénu, hydroxylovú skupinu, kyanoskupinu a C_1 až C_6 alkoxylovú skupinu.

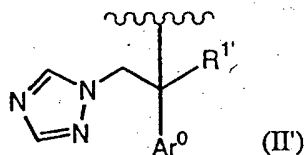
Substituent skupiny η

Substituent skupiny η predstavuje atóm halogénu a hydroxylovú skupinu.

Prípadne sa predkladajú vynález čiastočne týka triazolových zlúčenín všeobecného vzorca I' (nižšie) a ich farmakologicky prijateľných solí:



X' predstavuje skupinu všeobecného vzorca II',



(pričom

Ar^0 predstavuje C_6 až C_{10} arylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná skupinou vybranou zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu a halogenované C_1 až C_6 alkylovú skupiny a

$R^{1'}$ predstavuje zvyšok organickej skupiny)

za predpokladu, že zlúčenina vzorca $X'-OH$ má protiplesňovú aktivitu,

L' predstavuje C_3 až C_4 alkylénovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituenty skupiny α_0 (popísané ďalej), -O- (C_2 až C_3 alkylénovú) skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituenty skupiny α_0 (popísané ďalej), -(susednú substituovanú C_6 až C_{10} aryl)- CH_2 - skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituenty skupiny α_0 (popísané ďalej) alebo -(susedná substituovaná C_3 - C_7 cykloalkyl)- CH_2 - skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituenty skupiny α_0 (popísané ďalej) a

R' predstavuje atóm vodíka, C_1 až C_6 alkanoylovú skupinu, C_1 až C_6 alkanoylovú skupinu, ktorá je substituovaná 1 až 3 skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituenty skupiny β_0 alebo skupinu $-P(=O)(OH)_2$.

Substituenty skupiny $\alpha 0$

Substituenty skupiny $\alpha 0$ predstavujú skupiny vybrané zo skupiny zahŕňajúcej C_1 až C_6 alkylovú skupinu, C_1 až C_6 alkoxylovú skupinu, atóm halogénu, kyanoskupinu, hydroxylovú skupinu, $-NR^{20}R^{30}$ skupinu (pričom R^{20} a R^{30} nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 až C_6 alkylovú skupinu), skupinu vzorca $-(C_1 \text{ až } C_6 \text{ alkyl})NR^{20}R^{30}$ (pričom R^{20} a R^{30} majú rovnaký význam ako je definované vyššie), karboxylovú skupinu, skupinu vzorca $-OP(O)(OH)_2$ a skupinu vzorca $-(C_1 \text{ až } C_6 \text{ alkyl})OP(O)(OH)_2$.

Substituenty skupiny $\beta 0$

Substituenty skupiny $\beta 0$ predstavujú skupiny vybrané zo skupiny zahŕňajúcej hydroxylovú skupinu, skupinu vzorca $-OP(O)(OH)_2$ a skupinu vzorca $-SO_3H$.

„Arylová skupina“ je aromatická uhl'ovodíková benzénová skupina. C_6 až C_{10} arylová skupina môže byť napríklad fenylová, 1-naftylová alebo 2-naftylová skupina. Výhodne označuje arylová skupina fenylovú skupinu.

„Atóm halogénu“ môže byť napríklad atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu. Výhodne označuje atóm halogénu atóm fluóru alebo chlóru.

„Alkylová skupina“ je lineárny alebo rozvetvený reťazec nasýtenej uhl'ovodíkovej skupiny. C_1 až C_4 alkylová skupina môže byť napríklad metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, s-butyl alebo t-butylová skupina a C_1 až C_6 alkylová skupina môže byť napríklad v spojení s vyššie uvedenými alkylovými skupinami pentyl, s-pentyl, izopentyl, 2-metylbutyl, neopentyl, 1-etylpropyl, hexyl, 4-metylpentyl (izohexyl), 3-metylpentyl, 2-metylpentyl, 1-metylpentyl (s-hexyl), 3,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl alebo 2-etylbutylová skupina. Výhodne označuje C_1 až C_4 alkylovú skupinu, výhodnejšie C_1 až C_2 alkylovú skupinu, najvýhodnejšie metylovú skupinu.

„Alkoxylová skupina“ je lineárny alebo rozvetvený reťazec alkoxy skupín. C_1 až C_4 alkoxylová skupina môže byť napríklad metoxy, etoxy, propoxy, izopropoxy, butoxy, izobutoxy, s-butoxy alebo t-butoxylová skupina a C_1 až C_6 alkoxylová skupina môže byť napríklad v spojení s vyššie uvedenými skupinami pentoxy, izopentoxy, 2-metylbutoxy, neopentoxy, 1-etylpropoxy, hexoxy, 4-metylpentoxy, 3-metylpentoxy, 2-metylpentoxy, 3,3-

dimetylbutoxy, 2,2-dimetylbutoxy, 1,1-dimetylbutoxy, 1,2-dimetylbutoxy, 1,3-dimetylbutoxy, 2,3-dimetylbutoxy alebo 2-etylbutoxylová skupina. Výhodne označuje C_1 až C_4 alkoxylovú skupinu, výhodnejšie C_1 až C_2 alkoxylovú skupinu, najvýhodnejšie metoxylovú skupinu.

„Halogenovaná alkylová skupina“ je jednomocná skupina, v ktorej je vodíkový atóm(y) danej alkylovej skupiny substituovaný 1 až 5 halogénovými atómami. C_1 až C_6 halogenovaná alkylová skupina môže byť napríklad trifluórmetyl, trichlórmetyl, difluórmetyl, dichlórmetyl, dibrómmetyl, fluórmetyl, 2,2,2-trifluóretyl, 2,2,2-trichlóretyl, 2-brórmetyl, 2-chlóretyl, 2-fluóretyl a 2-jódetyl, pentafluóretyl, 3-chlórpropyl, 4-fluórbutyl, 6-jódhexyl alebo 2,2-dibrórmetylová skupina. Výhodne označuje C_1 až C_4 halogénovanú alkylovú skupinu, výhodnejšie C_1 až C_2 halogénovanú alkylovú skupinu, najvýhodnejšie trifluórometylovú skupinu.

„Alkylénová skupina“ je dvojmocná skupina odvodená od lineárneho nasýteného uhl'ovodíka, v ktorom sú obidva koncové vodíkové atómy odstránené. Napríklad to môže byť metylén ($-(CH_2)-$), etylén ($-(CH_2)_2-$), trimetylén ($-(CH_2)_3-$) alebo tetrametylénová ($-(CH_2)_4-$), skupina a pokiaľ je L^a jednoduchá väzba, alkylénová skupina je výhodne trimetylénová skupina; pokiaľ je L^a atóm kyslíka, alkylénová skupina je výhodnej etylénová skupina; pokiaľ je L^a C_6 až C_{10} arylová skupina, ktorá môže byť napríklad substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α , heterocyklickú skupinu, ktorá môže byť napríklad substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α alebo C_3 až C_7 cykloalkylová skupina, ktorá môže byť napríklad substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α a výhodne je alkylénová skupina metylénová skupina; a v skupine L' môže byť skupina $-O-(C_2$ až C_3 alkylén) napríklad $-O-(CH_2)_2-$ skupina alebo $-O-(CH_2)_3-$ skupina a výhodnejšie $-O-(CH_2)_2-$ skupina.

„Alkanoylová skupina“ je jednomocná skupina, v ktorej je vodík alebo alkylová skupina (ako je definované vyššie) viazaná na karboxylovú skupinu. C_1 až C_6 alkanoylová skupina môže byť napríklad formyl, acetyl, propionyl, butyryl, izobutyryl, pentanoyl, pivaloyl, valeryl alebo izovalerylová skupina. Výhodne označuje alkanoylová skupina C_1 až C_4 alkanoylovú skupinu.

„Alkanoyloxylová skupina“ je skupina, v ktorej je kyslíkový atóm substituovaný alkanoylovou skupinou, ako je definované vyššie. C₂ až C₆ alkanoyloxylová skupina môže byť napríklad acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, izobutyryloxy, pentanoyloxy, pivaloyloxy, valeryloxy alebo izovaleryloxyová skupina a výhodne označuje C₁ až C₄ alkanoyloxylovú skupinu.

„Alkanoylamínová skupina“ je skupina, v ktorej je amínová skupina substituovaná alkanoylovou skupinou, ako je definované vyššie. C₂ až C₆ alkanoylamínová skupina môže byť napríklad acetylamo, propionylamo, butyrylamino, izobutyrylamino, pentanoylamino, pivaloylamino, valerylamo alebo izovalerylamoínová skupina. Výhodne označuje C₁ až C₄ alkanoylamínovú skupinu.

„Alkoxykarbonylová skupina“ je skupina, v ktorej je karbonylová skupina substituovaná alkoxylovou skupinou, ako je definované vyššie. C₂ až C₆ alkoxykarbonylová skupina môže byť napríklad metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, propoxykarbonyl, izopropoxykarbonyl, butoxykarbonyl, izobutoxykarbonyl, s-butoxykarbonyl, t-butoxykarbonyl, pentoxykarbonyl, izopentoxykarbonyl, 2-metylbutoxykarbonyl, neopentoxykarbonyl, 1-etylpropoxykarbonylová skupina. C₂ až C₇ alkoxykarbonylovú skupinu môže predstavovať v spojení s vyššie uvedenými alkoxykarbonylovými skupinami, napríklad hexyloxykarbonyl, 4-metylpentoxykarbonyl, 3-metylpentoxykarbonyl, 2-metylpentoxykarbonyl, 3,3-dimetylbutoxykarbonyl, 2,2-dimetylbutoxykarbonyl, 1,1-dimetylbutoxykarbonyl, 1,2-dimetylbutoxykarbonyl, 1,3-dimetylbutoxykarbonyl, 2,3-dimetylbutoxykarbonyl alebo 2-etylbutoxykarbonylová skupina. Výhodne označuje C₂ až C₅ alkoxykarbonylovú skupinu, výhodnejšie C₂ až C₃ alkoxykarbonylovú skupinu, najvýhodnejšie etyloxykarbonylovú skupinu.

„C₁ až C₆ alkylamínová skupina“ je skupina, v ktorej je aminoskupina substituovaná jednou C₁ až C₆ alkylovou skupinou, ako je definované vyššie. Môže to byť napríklad metylamo, etylamo, n-propylamo, izopropylamo, n-butylamo, izobutylamo, s-butylamo, tert-butylamo, n-pentylamo, izopentylamo, 2-metylbutylamo, neopentylamo, 1-etylpropylamo, n-hexylamo, izohexylamo, 4-metylpentylamo, 3-metylpentylamo, 2-metylpentylamo a 1-metylpentylamo, 3,3-dimetylbutylamo, 2,2-dimetylbutylamo, 1,1-dimetylbutylamo, 1,2-dimetylbutylamo, 1,3-dimetylbutylamo,

2,3-dimetylbutylamino alebo 2-etylbutylamínová skupina. Výhodne označuje metylamínovú skupinu.

„Di C_1 až C_6 alkylamínová skupina“ je skupina, v ktorej je aminoskupina substituovaná jednou dvoma C_1 až C_6 alkylovými skupinami, ako je definované vyššie. Napríklad to môže byť lineárny alebo rozvetvený reťazec dialkylamínových skupín s počtom uhlíkov 2 až 12 ako je dimetylamino, dietylamino, etylmetylamino, dipropylamino, diizopropylamino, dibutylamino, diizobutylamino, di(s-butyl)amino, di(t-butyl)amino, dipentylamino, diizopentylamino, dineopentylamino, di(1-etylpropyl)amino, dihexylamino alebo diizohexylamínová skupina a výhodne označuje dimetylamínovú alebo dietylamínovú skupinu, výhodnejšie dietylamínovú skupinu.

„Skupina $-NR^{20}R^{30}$ (R^{20} a R^{30} nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 až C_6 alkylovú skupinu)“ je aminoskupina, „ C_1 až C_6 alkylamínová skupina“ alebo „di C_1 až C_6 alkylamínová skupina“. Výhodne označuje amino, dimetylamino alebo dietylamínovú skupinu, výhodnejšie dietylamínovú skupinu.

„Amino- C_1 až C_6 alkylová skupina“ je skupina, v ktorej je C_1 až C_6 alkylová skupina, ako je definované vyššie, substituovaná jednou amínovou skupinou a môže to byť napríklad aminometyl, aminoetyl, aminopropyl, aminobutyl, aminohexyl alebo 2-aminoetylová skupina. Výhodne označuje aminometylovú skupinu.

„ C_1 až C_6 alkylamino- C_1 až C_6 alkylová skupina“ je skupina, v ktorej je amínová skupina amino- C_1 až C_6 alkylovej skupiny, ako je definované vyššie, substituovaná jednou C_1 až C_6 alkylovou skupinou, ako je definované vyššie a môže to byť metylaminometyl, etylaminometyl, propylaminometyl, izopropylaminometyl, butylaminometyl, pentylaminometyl alebo hexylaminometylová skupina. Výhodne označuje metylamínovú skupinu.

„Di C_1 až C_6 alkylamino- C_1 až C_6 alkylová skupina“ je skupina, v ktorej je amínová skupina amino- C_1 až C_6 alkylovej skupiny, ako je definované vyššie, substituovaná dvoma C_1 až C_6 alkylovými skupinami, ako je definované vyššie a môže to byť dimetylaminometyl, dietylaminometyl, diizopropylaminometyl, dimetylaminoetyl, dietylaminoetyl,

dimetylaminopentyl alebo dietylaminohexylová skupina. Výhodne označuje dietylaminometylovú skupinu.

„Skupina $-(C_1 \text{ až } C_6 \text{ alkyl})NR^{20}R^{30}$ “ je skupina, v ktorej je C_1 až C_6 alkylová skupina, ako je definované vyššie, substituovaná jednou skupinou vzorca $-NR^{20}R^{30}$, ako je definované vyššie a je to „amino- C_1 až C_6 alkylová skupina“, „ C_1 až C_6 alkylamino- C_1 až C_6 alkylová skupina“ alebo „di C_1 až C_6 alkylamino- C_1 až C_6 alkylová skupina“. Výhodne označuje $-CH_2-NR^{20}R^{30}$ skupinu, výhodnejšie dietylaminometylovú skupinu.

„Cykloalkylová skupina“ je cyklická nasýtená alifatická uhl'ovodíková skupina. C_3 až C_7 cykloalkylová skupina môže byť napríklad cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl alebo cykloheptylová skupina. Výhodne označuje C_3 až C_6 cykloalkylovú skupinu.

„Heterocyklická skupina obsahujúce atóm(y) dusíka“ je 4- až 7-členná heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 3 atóm(y) dusíka a môže to byť napríklad pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, izooxazolyl, tiazolyl, izotiazolyl, 1,2,3-oxazolyl, triazolyl, tiadiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazynyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, azetidynyl, tiolanyl, pyrrolidinyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, izooxazolidinyl, tiazolidinyl, izotiazolidinyl, piperidinyl, piperazyl, morfolinyl, tiomorfolinyl, pyrazolinyl, pyrolinyl, imidazolinyl, azepinyl, azepanyl alebo diazepinylová skupina. Výhodne označuje nasýtenú 4- až 7-člennú heterocyklickú skupinu, výhodnejšie piperazinylovú skupinu.

„Monocyklická heteroarylová skupina“ je 5- alebo 6-členná monocyklická aromatická heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 4 heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm(y) kyslíka, dusíka a síry a môže to byť napríklad 5-členná monocyklická heteroarylová skupina ako je furyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, izooxazolyl, tiazolyl, izotiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, triazolyl, tiadiazolyl alebo tetrazolylová skupina; alebo 6-členná monocyklická heteroarylová skupina ako je pyridyl, pyridazynyl, pyrimidinyl alebo pyrazinylová skupina; výhodne označuje 5-člennú monocyklickú heteroarylovú skupinu, výhodnejšie furylovú, tienylovú alebo pyridylovú skupinu.

„Heterocyklická skupina“ je 4- až 6-členná nearomatická heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 3 heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm(y) kyslíka, dusíka a síry.

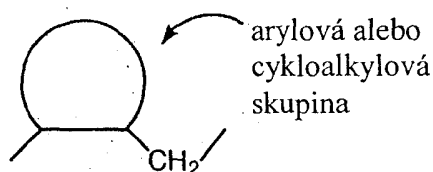
Môže to byť napríklad 4-členná heterocyklická skupina ako je osetanyl, tietanyl alebo azetidiny; 5-členná heterocyklická skupina ako je tetrahyrdofuryl, tiolanyl, pyrrolidiny, imidazolidiny, oxazolidiny, izoxazolidiny, tiazolidiny alebo izotiazolidiny; 6-členná heterocyklická skupina ako je dioxanyl, oxatiany, ditiany, tetrahydropyran, tian, piperiziny, piperazy, morfoliny alebo tiomorfolinylová skupina; výhodne označuje 6-člennú heterocyklickú skupinu, výhodnejšie dioxanylovú, oxatianylovú alebo ditianylovú skupinu.

„Kondenzovaná bicyklická heteroarylová skupina“ je kondenzovaná bicyklická heteroarylová skupina obsahujúca 1 až 3 heteroatómy vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm(y) kyslíka, dusíka a síry. Môže to byť napríklad 9-členná polycyklická heteroarylová skupina ako je izobenzofuranyl, benzofuranyl, izobenzotiofenyl, benzotiofenyl, indoliziny, izoindoly, indoly, benzoxazoly alebo benzotiazolylová skupina; alebo 10-členná polycyklická heteroarylová skupina ako je chromenyl, izochinolyl, chinolyl alebo chinazolinyllová skupina; výhodne označuje chinolylovú, benzotiofenyllovú alebo indolylovú skupinu.

„Heterocyklická skupina“ zahŕňa „heterocyklickú skupinu obsahujúce atóm(y) dusíka“, „monocyklickú heteroarylovú skupinu“, „heterocyklickú skupinu“ a „kondenzovanú bicyklickú heteroarylovú skupinu“, ako je definované vyššie, a výhodne označuje „heterocyklickú skupinu“, výhodnejšie „monocyklickú heteroarylovú skupinu“.

Vo všeobecnom vzorci I' má -(susedná substituovaná C₆ až C₁₀ arylová)-CH₂- skupina a -(susedná substituovaná C₃ až C₇ cykloalkylová)-CH₂- skupina v definícii L' rovnaký význam ako v „uhlíkový atóm v -L^a- skupine, na ktorú sa viaže skupina X-O-C(=O)- a uhlíkový atóm v -L^a- skupine, na ktorú sa viaže skupina -L^b-O-R sú k sebe navzájom susediace“.

Čo znamená, že sú susedné atómy v arylovej alebo cykloalkylovej skupine substituované. Štruktúra je naznačená nižšie.



Za predpokladu, že arylová skupina v –(susednej substituovanej C₆ až C₁₀ arylovej)-CH₂- skupine je naftalén, substituované polohy na naftalénovom kruhu môžu byť polohy 1 a 8.

Pokiaľ je R nehydrofilná skupina, t.j. pokiaľ je R C₁ až C₆ alkanoylová skupina, substituent skupiny α je výhodne vybraný zo skupiny substituentov skupiny α₂ skladajúcej sa z hydroxylovej skupiny, aminoskupiny, C₁ až C₆ alkylamínovej skupiny, di C₁ až C₆ alkylamínovej skupiny, amino-C₁ až C₆ alkylovej skupiny, C₁ až C₆ alkyl-amino- C₁ až C₆ alkylovej skupiny, di C₁ až C₆ alkyl-amino- C₁ až C₆ alkylovej skupiny, karboxylovej skupiny, -O-P(=O)(OH)₂ skupiny a C₁ až C₆ alkylovej skupiny substituovanej jednou -O-P(=O)(OH)₂ skupinou.

Pokiaľ je R¹ zvyšok anorganickej skupiny, neexistuje konkrétne obmedzenie v charaktere „zvyšku organickej skupiny“, za predpokladu, že skupina obsahuje uhlíkové atómy a že zlúčenina všeobecného vzorca X-OH obsahujúca R¹ má protiplesňovú aktivitu.

„Protiplesňová aktivita“ zlúčeniny znamená, že zlúčenina sa použije pri ošetroaní mykotickej infekcie (mykózy) ako je hlboká mykóza, hlboká dermatomykóza, epidermomykóza a pod., a pokiaľ konkrétna zlúčenina má tento efekt, môže sa ľahko ohodnotená odborníkom podľa spôsobov popísaných nižšie.

Tieto spôsoby zahŕňajú spôsob stanovenia MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) zlúčeniny proti typickým hubám ako je Candida, Aspergillus, Cryptococcus neoformans alebo Trichophyton podľa spôsobov (M27-A, M38-P) štandardizovaných podľa NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) alebo spôsobom popísaným v Journal of Clinical Microbiology, 38, 341-344 (2000). Pokiaľ je MIC rovnaká alebo je nižšia ako štandard (výhodne 64 µg/ml), je zlúčenina hodnotená ako aktívna proti hube.

„Farmakologicky prijateľná soľ“ zlúčeniny predkladaného vynálezu je soľ zvyčajne používaná vo farmaceutických zlúčeninách. Označuje kyslú skupinu ako je karboxylová skupina, -P(=O)(OH)₂ skupina alebo -SO₃H skupina alebo bázičku skupinu ako je triazolová skupina, aminoskupina alebo piperidylová skupina.

Soli tvorené kyslou skupinou všeobecného vzorca I môžu byť napríklad soli alkalických kovov (napríklad sodné, draselné a lítne soli); kovov alkalických zemín (napríklad vápenaté a horečnaté soli); soli kovov (napríklad hlinité soli, soli železa, zinku, medi, niklu a kobaltu); anorganické soli (napríklad amónne soli); a organické soli amínov (napríklad soli t-oktylamínu, dibenzylamínu, morfolínu, glukozamínu, soli fenylglycínalkylesterov, etyléndiamínové soli, N-metylglukamínové soli, soli guanidínu, dietylaminu, trietylaminu, dicyklohexylaminu, N,N'-dibenzyletyléndiamínu, chlórprokaínu, prokaínu, dietanolamínu, N-benzyl-N-fenetylaminu, piperazínu, teetrametylammóniové soli a soli tris(hydroxymetyl)aminometánu).

Soli tvorené bázičkou skupinou všeobecného vzorca I môžu byť napríklad soli halogénovodíkových kyselín (napríklad hydrofluoridy, hydrochloridy, hydrobromidy a hydrojodidy); soli anorganických kyselín (napríklad nitráty, perchloráty, sulfáty a fosfáty); nižšie alkánsulfonáty (napríklad metánsulfonáty, trifluórmétánsulfonáty a etánsulfonáty); arylsulfonáty (napríklad benzénsulfonáty a p-toluénsulfonáty); soli aminokyselín (napríklad soli ornitínu a glutamátu); a soli karboxylových kyselín (napríklad fumaráty, jantarany, citráty, vínany, oxaláty a maleáty).

Zlúčeniny predkladaného vynálezu môžu niekedy po vystavení na vzduchu alebo v priebehu kryštalizácie, absorbovať vodu za vzniku hydrátu. Tieto hydráty sú tiež zahrnuté do oblasti triazolových zlúčenín a ich farmakologicky prijateľných solí predkladaného vynálezu.

Určité ostatné rozpúšťadlá sa tiež môžu použiť k tvorbe solvátov z triazolových zlúčenín alebo ich farmakologicky prijateľných solí. Súčasťou predkladaného vynálezu sú tiež tieto solváty.

Zlúčeniny predkladaného vynálezu zahŕňajú rôzne izoméry. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca II obsahuje asymetrický uhlík a na asymetrickom uhlíku je založená stereoizoméria zlúčenín predkladaného vynálezu.

Skupina R^I zlúčeniny všeobecného vzorca II obsahuje asymetrický uhlík a dvojité väzby uhlík-uhlík. Zlúčeniny predkladaného vynálezu zahŕňajú rôzne stereoizoméry.

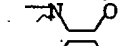
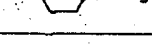
Predkladaný vynález zahŕňa oboje, ako jednotlivé izoméry, tak aj ich zmesi v akomkoľvek pomere.

Tieto stereoizoméry sa môžu pripraviť použitím stereošpecifických východiskových zlúčenín alebo syntézou zlúčenín predkladaného vynálezu podľa spôsobom asymetrickej syntézy, asymetrickou indukciou, zvyčajnou metódou optickej rezolúcie alebo separačnými metódami.

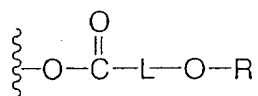
Esterová časť triazolovej zlúčeniny predkladaného vynálezu zahŕňa, napríklad skupiny popísané v Tabuľke príkladov 1, 1A, 2, 2A, 2B, 2C a 3. Rozsah predkladaného vynálezu nie je nijako obmedzený týmito skupinami.

Označenie ["] označuje rovnakú chemickú štruktúru ako je štruktúra uvedená vyššie.

Skratky použité v Tabuľkách predstavujú nasledujúce štruktúrne vzorce.

Skratka	Štruktúrny vzorec
1-Azt	
1-Pyrd	
1-Pip	
1-Azp	
Mor	
Thz	
4-Me-1-Piz	

Tabuľka príkladov 1



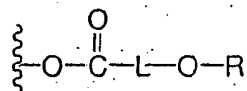
Příklad číslo	L	R
1-1	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
1-2	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CHO
1-3	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CONH ₂
1-4	CH ₂ CH ₂ CH ₂	C(=O)COOH
1-5	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₃
1-6	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ NH ₂
1-7	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ COOH
1-8	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ OH
1-9	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
1-10	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ COOH
1-11	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(CH ₃)NH ₂
1-12	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(CH ₃)COOH
1-13	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
1-14	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
1-15	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
1-16	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COC(CH ₃) ₂ COOH
1-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH
1-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ NH ₂
1-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH
1-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(NH ₂)COOH
1-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(NH ₂)CH ₂ COOH
1-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH(NH ₂)COOH
1-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(NH ₂)CH ₂ CH ₂ COOH
1-24	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)COOH
1-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂

1-26	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-27	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-28	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-29	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-30	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-31	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-32	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-33	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-34	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-35	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-36	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	H
1-37	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-38	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-39	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-40	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-41	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	H
1-42	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	COCH_3
1-43	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	COCH_2NH_2
1-44	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	COCH_2COOH
1-45	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-46	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-47	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-48	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-49	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-50	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-51	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-52	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-53	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H
1-54	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	COCH_2COOH
1-55	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-56	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
1-57	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
1-58	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	H

1-59	$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_2$	$COCH_2COOH$
1-60	$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_2$	$COCH_2CH_2COOH$
1-61	$C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_2$	$P(=O)(OH)_2$
1-62	$CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_2$	H
1-63	$CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_2$	$COCH_2COOH$
1-64	$CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_2$	$COCH_2CH_2COOH$
1-65	$CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_2$	$P(=O)(OH)_2$
1-66	$CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2$	H
1-67	$CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2$	$COCH_2COOH$
1-68	$CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2$	$COCH_2CH_2COOH$
1-69	$CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2$	$P(=O)(OH)_2$
1-70	OCH_2CH_2	H
1-71	OCH_2CH_2	CHO
1-72	OCH_2CH_2	$CONH_2$
1-73	OCH_2CH_2	$C(=O)COOH$
1-74	OCH_2CH_2	$COCH_2OH$
1-75	OCH_2CH_2	$COCH_2NH_2$
1-76	OCH_2CH_2	$COCH_2COOH$
1-77	OCH_2CH_2	$COCH_2CH_2OH$
1-78	OCH_2CH_2	$COCH_2CH_2NH_2$
1-79	OCH_2CH_2	$COCH_2CH_2COOH$
1-80	OCH_2CH_2	$COCH(CH_3)NH_2$
1-81	OCH_2CH_2	$COCH(CH_3)COOH$
1-82	OCH_2CH_2	$COCH_2CH_2CH_2OH$
1-83	OCH_2CH_2	$COCH_2CH_2CH_2NH_2$
1-84	OCH_2CH_2	$COCH_2CH_2CH_2COOH$
1-85	OCH_2CH_2	$COC(CH_3)_2COOH$
1-86	OCH_2CH_2	$COC(CH_3)_2CH_2OH$
1-87	OCH_2CH_2	$COC(CH_3)_2CH_2NH_2$
1-88	OCH_2CH_2	$COC(CH_3)_2CH_2COOH$
1-89	OCH_2CH_2	$COCH(NH_2)COOH$
1-90	OCH_2CH_2	$COCH(NH_2)CH_2COOH$
1-91	OCH_2CH_2	$COCH_2CH(NH_2)COOH$

1-92	OCH ₂ CH ₂	COCH(NH ₂)CH ₂ CH ₂ COOH
1-93	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)COOH
1-94	OCH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
1-95	OCH ₂ CH ₂ CH ₂	H
1-96	OCH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ COOH
1-97	OCH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ COOH
1-98	OCH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
1-99	OCH ₂ CH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
1-100	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	H
1-101	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	COCH ₂ COOH
1-102	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ COOH
1-103	OCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
1-104	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂)	H
1-105	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂)	COCH ₃
1-106	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂)	P(=O)(OH) ₂

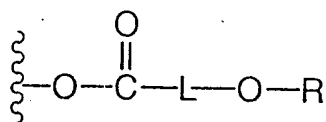
Tabuľka príkladov 1A

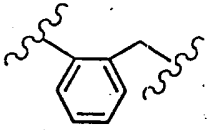


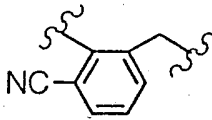
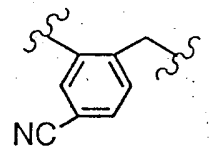
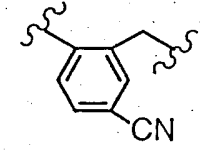
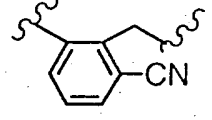
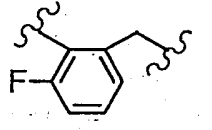
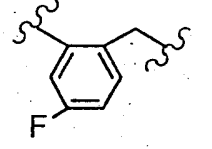
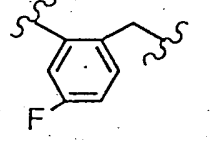
Príklad číslo	L	R
1A-1	CH ₂	H
1A-2	CH ₂	COCH ₂ CH ₂ COOH
1A-3	CH ₂	P(=O)(OH) ₂
1A-4	CH ₂ CH ₂	H
1A-5	CH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
1A-6	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ NHCH ₃
1A-7	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
1A-8	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ -(1-Pyrd)
1A-9	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)

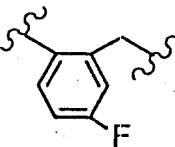
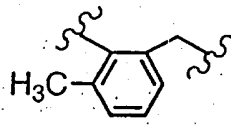
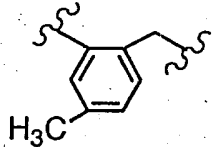
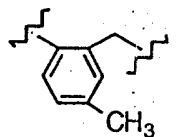
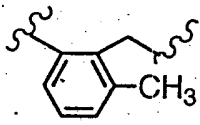
1A-10	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
1A-11	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
1A-12	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
1A-13	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
1A-14	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
1A-15	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
1A-16	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
1A-17	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
1A-18	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
1A-19	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
1A-20	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
1A-21	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
1A-22	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
1A-23	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
1A-24	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
1A-25	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
1A-26	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
1A-27	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
1A-28	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
1A-29	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
1A-30	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
1A-31	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
1A-32	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
1A-33	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
1A-34	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
1A-35	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
1A-36	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$

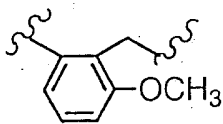
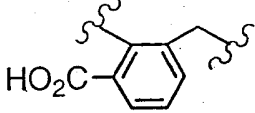
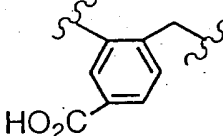
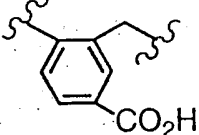
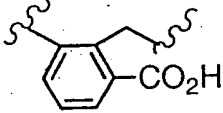
Tabuľka príkladov 2

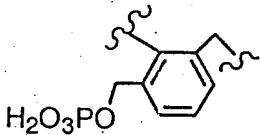
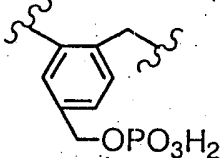
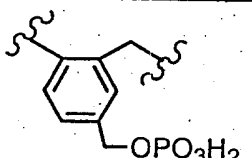
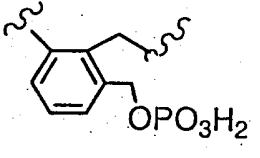
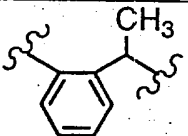
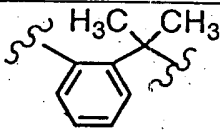
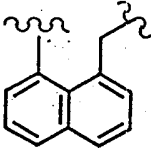


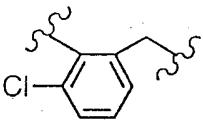
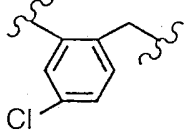
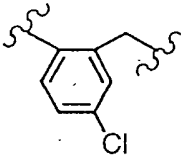
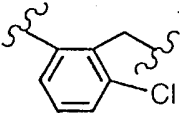
Príklad číslo	L	R
2-1		H
2-2	"	CHO
2-3	"	CONH ₂
2-4	"	C(=O)COOH
2-5	"	COCH ₂ OH
2-6	"	COCH ₂ NH ₂
2-7	"	COCH ₂ COOH
2-8	"	COCH ₂ CH ₂ OH
2-9	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
2-10	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2-11	"	COCH(CH ₃)NH ₂
2-12	"	COCH(CH ₃)COOH
2-13	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
2-14	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
2-15	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
2-16	"	COC(CH ₃) ₂ COOH
2-17	"	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ OH
2-18	"	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ NH ₂
2-19	"	COC(CH ₃) ₂ CH ₂ COOH
2-20	"	COCH(NH ₂)COOH
2-21	"	COCH(NH ₂)CH ₂ COOH
2-22	"	COCH ₂ CH(NH ₂)COOH

2-23	"	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2-24	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
2-25	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-26		H
2-27	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-28		H
2-29	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-30		H
2-31	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-32		H
2-33	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-34		H
2-35	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2-36		H
2-37	"	COCH_2COOH
2-38		$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2-39	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

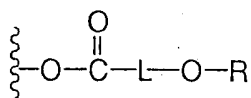
2-40	"	$P(=O)(OH)_2$
2-41		H
2-42	"	$COCH_2COOH$
2-43	"	$COCH_2CH_2COOH$
2-44	"	$COCH_2CH_2CH_2COOH$
2-45	"	$P(=O)(OH)_2$
2-46	"	H
2-47	"	$COCH_2COOH$
2-48	"	$COCH_2CH_2COOH$
2-49	"	$COCH_2CH_2CH_2COOH$
2-50	"	$P(=O)(OH)_2$
2-51		H
2-52	"	$P(=O)(OH)_2$
2-53		H
2-54	"	$P(=O)(OH)_2$
2-55		H
2-56	"	$P(=O)(OH)_2$
2-57		H
2-58	"	$COCH_2COOH$
2-59	"	$COCH_2CH_2COOH$
2-60	"	$COCH_2CH_2CH_2COOH$
2-61	"	$P(=O)(OH)_2$

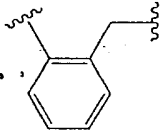
2-62		H
2-63	"	COCH ₂ COOH
2-64	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2-65	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
2-66	"	P(=O)(OH) ₂
2-67		H
2-68	"	COCH ₃
2-69	"	COCH ₂ COOH
2-70	"	P(=O)(OH) ₂
2-71		H
2-72	"	COCH ₃
2-73	"	COCH ₂ COOH
2-74	"	P(=O)(OH) ₂
2-75		H
2-76	"	COCH ₃
2-77	"	COCH ₂ COOH
2-78	"	P(=O)(OH) ₂
2-79		H
2-80	"	COCH ₃
2-81	"	COCH ₂ COOH
2-82	"	P(=O)(OH) ₂

2-83		H
2-84	"	COCH ₃
2-85	"	COCH ₂ COOH
2-86		H
2-87	"	COCH ₃
2-88	"	COCH ₂ COOH
2-89		H
2-90	"	COCH ₃
2-91	"	COCH ₂ COOH
2-92		H
2-93	"	COCH ₃
2-94	"	COCH ₂ COOH
2-95		H
2-96	"	P(=O)(OH) ₂
2-97		H
2-98	"	P(=O)(OH) ₂
2-99		H

2-100	"	$P(=O)(OH)_2$
2-101		H
2-102	"	$P(=O)(OH)_2$
2-103		H
2-104	"	$P(=O)(OH)_2$
2-105		H
2-106	"	$P(=O)(OH)_2$
2-107		H
2-108	"	$P(=O)(OH)_2$

Tabuľka príkladov 2A

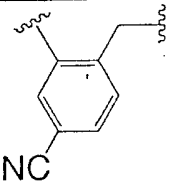


Príklad číslo	L	R
2A-1		$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2A-2	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2A-3	"	$\text{COCH}_2\text{---}(1\text{-Azt})$
2A-4	"	$\text{COCH}_2\text{---}(1\text{-Pyrd})$

2A-5	"	COCH ₂ -(1-Pip)
2A-6	"	COCH ₂ -(1-Azp)
2A-7	"	COCH ₂ Mor
2A-8	"	COCH ₂ Thz
2A-9	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2A-10	"	COCH ₂ CONH ₂
2A-11	"	COCH ₂ CONHCH ₃
2A-12	"	COCH ₂ CON(CH ₃) ₂
2A-13	"	COCH ₂ CO-(1-Azt)
2A-14	"	COCH ₂ CO-(1-Pyrd)
2A-15	"	COCH ₂ CO-(1-Pip)
2A-16	"	COCH ₂ CO-(1-Azp)
2A-17	"	COCH ₂ COMor
2A-18	"	COCH ₂ COThz
2A-19	"	COCH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2A-20	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2A-21	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2A-22	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Azt)
2A-23	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2A-24	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pip)
2A-25	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Azp)
2A-26	"	COCH ₂ CH ₂ Mor
2A-27	"	COCH ₂ CH ₂ Thz
2A-28	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2A-29	"	COCH ₂ CH ₂ CONH ₂
2A-30	"	COCH ₂ CH ₂ CONHCH ₃
2A-31	"	COCH ₂ CH ₂ CON(CH ₃) ₂
2A-32	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(1-Azt)
2A-33	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(1-Pyrd)
2A-34	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(1-Pip)
2A-35	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(1-Azp)

2A-36	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-37	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COThz}$
2A-38	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-39	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2A-40	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2A-41	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azt})$
2A-42	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2A-43	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pip})$
2A-44	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azp})$
2A-45	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Mor}$
2A-46	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Thz}$
2A-47	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-48	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$
2A-49	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$
2A-50	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-51	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-52	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-53	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-54	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-55	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-56	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COThz}$
2A-57	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-58	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$
2A-59	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)_2$
2A-60	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$
2A-61	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2A-62	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-63	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-64	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-65	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-66	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$

2A-67	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
2A-68	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COTHz}$
2A-69	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-70	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-71	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-72	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-73	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-74	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-75	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-76	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COTHz}$
2A-77	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-78	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-79	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-80	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-81	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-82	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-83	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
2A-84	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COTHz}$
2A-85	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-86	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-87	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-88	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-89	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-90	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-91	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-92	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COTHz}$
2A-93	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-94	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-95	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-96	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-97	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$

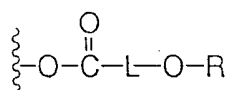
2A-98	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-99	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
2A-100	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COThz}$
2A-101	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-102		CONH_2
2A-103	"	$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
2A-104	"	COCH_2OH
2A-105	"	COCH_2NH_2
2A-106	"	COCH_2COOH
2A-107	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2A-108	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2A-109	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
2A-110	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2A-111	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2A-112	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2A-113	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2A-114	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Azt})$
2A-115	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2A-116	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pip})$
2A-117	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Azp})$
2A-118	"	COCH_2Mor
2A-119	"	COCH_2Thz
2A-120	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-121	"	$\text{COCH}_2\text{CONH}_2$
2A-122	"	$\text{COCH}_2\text{CONHCH}_3$
2A-123	"	$\text{COCH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-124	"	$\text{COCH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-125	"	$\text{COCH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$

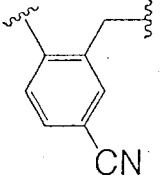
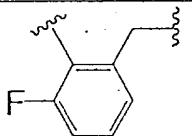
2A-126	"	COCH ₂ CO- (1-Pip)
2A-127	"	COCH ₂ CO- (1-Azp)
2A-128	"	COCH ₂ COMor
2A-129	"	COCH ₂ COThz
2A-130	"	COCH ₂ CO- (4-Me-1-Piz)
2A-131	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2A-132	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2A-133	"	COCH ₂ CH ₂ - (1-Azt)
2A-134	"	COCH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
2A-135	"	COCH ₂ CH ₂ - (1-Pip)
2A-136	"	COCH ₂ CH ₂ - (1-Azp)
2A-137	"	COCH ₂ CH ₂ Mor
2A-138	"	COCH ₂ CH ₂ Thz
2A-139	"	COCH ₂ CH ₂ - (4-Me-1-Piz)
2A-140	"	COCH ₂ CH ₂ CONH ₂
2A-141	"	COCH ₂ CH ₂ CONHCH ₃
2A-142	"	COCH ₂ CH ₂ CON(CH ₃) ₂
2A-143	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (1-Azt)
2A-144	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (1-Pyrd)
2A-145	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (1-Pip)
2A-146	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (1-Azp)
2A-147	"	COCH ₂ CH ₂ COMor
2A-148	"	COCH ₂ CH ₂ COThz
2A-149	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (4-Me-1-Piz)
2A-150	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2A-151	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2A-152	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Azt)
2A-153	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
2A-154	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Pip)
2A-155	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Azp)
2A-156	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ Mor

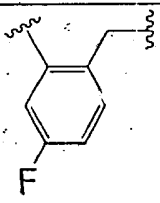
2A-157	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Thz}$
2A-158	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-159	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$
2A-160	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$
2A-161	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-162	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-163	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-164	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-165	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-166	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-167	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COThz}$
2A-168	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-169	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$
2A-170	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)_2$
2A-171	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$
2A-172	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2A-173	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-174	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-175	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-176	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-177	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-178	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
2A-179	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COThz}$
2A-180	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-181	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-182	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-183	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-184	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-185	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-186	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-187	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COThz}$

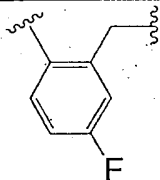
2A-188	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-189	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-190	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-191	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-192	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-193	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-194	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
2A-195	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COTHz}$
2A-196	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-197	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-198	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-199	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-200	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-201	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-202	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
2A-203	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COTHz}$
2A-204	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2A-205	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
2A-206	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
2A-207	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
2A-208	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
2A-209	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
2A-210	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
2A-211	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COTHz}$
2A-212	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$

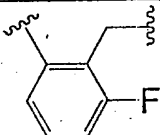
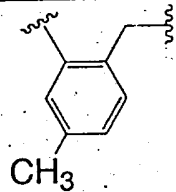
Tabuľka príkladov 2B

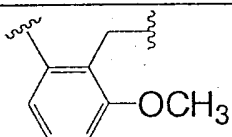


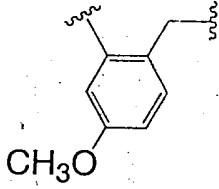
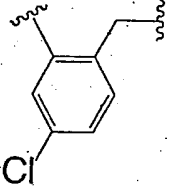
Príklad číslo	L	R
2B-1		C(=O)COOH
2B-2	"	COCH ₂ NH ₂
2B-3	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
2B-4	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
2B-5	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2B-6	"	COCH ₂ NHCH ₃
2B-7	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-8	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2B-9	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B-10	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2B-11	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-12	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B-13	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B-14	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2B-15	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-16	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B-17	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B-18		C(=O)COOH

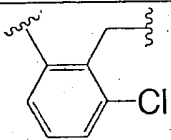
2B-19	"	COCH_2NH_2
2B-20	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-21	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-22	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2B-23	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2B-24	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-25	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-26	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-27	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2B-28	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-29	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-30	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-31	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-32	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-33	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-34	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-35		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
2B-36	"	COCH_2NH_2
2B-37	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-38	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-39	"	COCH_2OH
2B-40	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2B-41	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-42	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-43	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-44	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$

2B-45	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-46	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-47	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-48	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-49	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-50	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-51	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-52		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
2B-53	"	COCH_2NH_2
2B-54	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-55	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-56	"	COCH_2OH
2B-57	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2B-58	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-59	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-60	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-61	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2B-62	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-63	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-64	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-65	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-66	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-67	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-68	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$

2B-69		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
2B-70	"	COCH_2NH_2
2B-71	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-72	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-73	"	COCH_2OH
2B-74	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2B-75	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-76	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-77	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-78	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2B-79	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-80	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-81	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-82	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-83	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-84	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-85	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-86		COCH_2OH
2B-87	"	$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
2B-88	"	COCH_2NH_2
2B-89	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-90	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-91	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2B-92	"	CONH_2
2B-93	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$

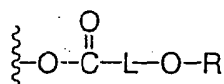
2B-94	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-95	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-96	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-97	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2B-98	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-99	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-100	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-101	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-102	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-103	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-104	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-105		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
2B-106	"	COCH_2NH_2
2B-107	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-108	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-109	"	COCH_2OH
2B-110	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2B-111	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-112	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-113	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-114	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2B-115	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-116	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-117	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-118	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-119	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$

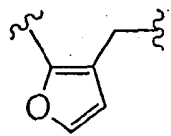
2B-120	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
2B-121	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (4-Me-1-Piz)
2B-122		H
2B-123	"	C(=O)COOH
2B-124	"	COCH ₂ NH ₂
2B-125	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
2B-126	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
2B-127	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
2B-128	"	P(=O)(OH) ₂
2B-129	"	COCH ₂ NHCH ₃
2B-130	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-131	"	COCH ₂ - (1-Pyrd)
2B-132	"	COCH ₂ - (4-Me-1-Piz)
2B-133	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2B-134	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-135	"	COCH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
2B-136	"	COCH ₂ CH ₂ - (4-Me-1-Piz)
2B-137	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (4-Me-1-Piz)
2B-138	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-139	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
2B-140	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (4-Me-1-Piz)
2B-141		C(=O)COOH
2B-142	"	COCH ₂ NH ₂

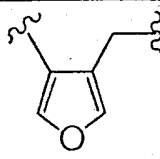
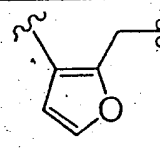
2B-143	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-144	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-145	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2B-146	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2B-147	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-148	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-149	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-150	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2B-151	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-152	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-153	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-154	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-155	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-156	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-157	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-158		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
2B-159	"	COCH_2NH_2
2B-160	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-161	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
2B-162	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2B-163	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2B-164	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-165	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2B-166	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2B-167	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2B-168	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2B-169	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$

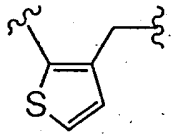
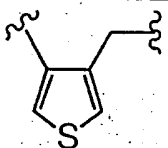
2B-170	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2B-171	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2B-172	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2B-173	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2B-174	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)

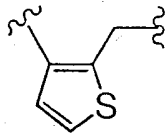
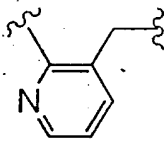
Tabuľka príkladov 2C

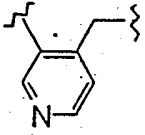
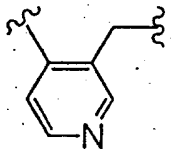


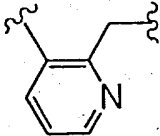
Príklad číslo	L	R
2C-1		H
2C-2	"	COCH ₂ NH ₂
2C-3	"	P(=O)(OH) ₂
2C-4	"	COCH ₂ NHCH ₃
2C-5	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-6	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2C-7	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C-8	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2C-9	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-10	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C-11	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C-12	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2C-13	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-14	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)

2C-15	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2C-16		H
2C-17	"	COCH ₂ NH ₂
2C-18	"	P(=O)(OH) ₂
2C-19	"	COCH ₂ NHCH ₃
2C-20	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-21	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2C-22	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C-23	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2C-24	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-25	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C-26	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C-27	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
2C-28	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-29	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C-30	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2C-31		H
2C-32	"	COCH ₂ NH ₂
2C-33	"	P(=O)(OH) ₂
2C-34	"	COCH ₂ NHCH ₃
2C-35	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-36	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
2C-37	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
2C-38	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2C-39	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-40	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
2C-41	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)

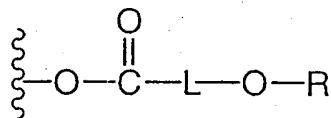
2C-42	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2C-43	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-44	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2C-45	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2C-46		H
2C-47	"	COCH_2NH_2
2C-48	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2C-49	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2C-50	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-51	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2C-52	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2C-53	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2C-54	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-55	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2C-56	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2C-57	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2C-58	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-59	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2C-60	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2C-61		H
2C-62	"	COCH_2NH_2
2C-63	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2C-64	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2C-65	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-66	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2C-67	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2C-68	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$

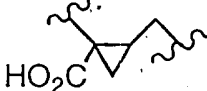
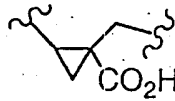
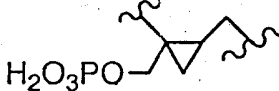
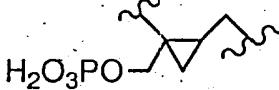
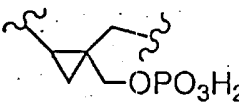
2C-69	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-70	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2C-71	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2C-72	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2C-73	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-74	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2C-75	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2C-76		H
2C-77	"	COCH_2NH_2
2C-78	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2C-79	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2C-80	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-81	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2C-82	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2C-83	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
2C-84	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-85	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2C-86	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
2C-87	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
2C-88	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2C-89	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
2C-90	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
2C-91		H
2C-92	"	COCH_2NH_2
2C-93	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
2C-94	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
2C-95	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$

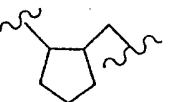
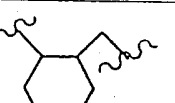
2C-96	"	COCH ₂ - (1-Pyrd)
2C-97	"	COCH ₂ - (4-Me-1-Piz)
2C-98	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2C-99	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-100	"	COCH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
2C-101	"	COCH ₂ CH ₂ - (4-Me-1-Piz)
2C-102	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (4-Me-1-Piz)
2C-103	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-104	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
2C-105	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2C-106		H
2C-107	"	COCH ₂ NH ₂
2C-108	"	P(=O)(OH) ₂
2C-109	"	COCH ₂ NHCH ₃
2C-110	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-111	"	COCH ₂ - (1-Pyrd)
2C-112	"	COCH ₂ - (4-Me-1-Piz)
2C-113	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
2C-114	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-115	"	COCH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
2C-116	"	COCH ₂ CH ₂ - (4-Me-1-Piz)
2C-117	"	COCH ₂ CH ₂ CO- (4-Me-1-Piz)
2C-118	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
2C-119	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ - (1-Pyrd)
2C-120	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
2C-121		H
2C-122	"	COCH ₂ NH ₂

2C-123	"	$P(=O)(OH)_2$
2C-124	"	$COCH_2NHCH_3$
2C-125	"	$COCH_2N(CH_3)_2$
2C-126	"	$COCH_2-(1-Pyrd)$
2C-127	"	$COCH_2-(4-Me-1-Piz)$
2C-128	"	$COCH_2CH_2NHCH_3$
2C-129	"	$COCH_2CH_2N(CH_3)_2$
2C-130	"	$COCH_2CH_2-(1-Pyrd)$
2C-131	"	$COCH_2CH_2-(4-Me-1-Piz)$
2C-132	"	$COCH_2CH_2CO-(4-Me-1-Piz)$
2C-133	"	$COCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$
2C-134	"	$COCH_2CH_2CH_2-(1-Pyrd)$
2C-135	"	$COCH_2CH_2COOH$
2C-136		H
2C-137	"	$COCH_2NH_2$
2C-138	"	$P(=O)(OH)_2$
2C-139	"	$COCH_2NHCH_3$
2C-140	"	$COCH_2N(CH_3)_2$
2C-141	"	$COCH_2-(1-Pyrd)$
2C-142	"	$COCH_2-(4-Me-1-Piz)$
2C-143	"	$COCH_2CH_2NHCH_3$
2C-144	"	$COCH_2CH_2N(CH_3)_2$
2C-145	"	$COCH_2CH_2-(1-Pyrd)$
2C-146	"	$COCH_2CH_2-(4-Me-1-Piz)$
2C-147	"	$COCH_2CH_2CO-(4-Me-1-Piz)$
2C-148	"	$COCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$
2C-149	"	$COCH_2CH_2CH_2-(1-Pyrd)$
2C-150	"	$COCH_2CH_2COOH$

Tabuľka príkladov 3



Príklad číslo	L	R
3-1		H
3-2	"	P(=O)(OH) ₂
3-3		H
3-4	"	COCH ₃
3-5	"	COCH ₂ COOH
3-6	"	P(=O)(OH) ₂
3-7		H
3-8	"	COCH ₃
3-9	"	COCH ₂ COOH
3-10	"	P(=O)(OH) ₂
3-11		H
3-12		COCH ₃
3-13	"	COCH ₂ COOH
3-14		H
3-15	"	COCH ₃

3-16	"	COCH ₂ COOH
3-17		H
3-18	"	P(=O)(OH) ₂
3-19		H
3-20	"	P(=O)(OH) ₂
3-21		H
3-22	"	P(=O)(OH) ₂

Vo vyššie uvedených Tabuľkách príkladov sú uprednostnené skupiny Príkladov číslo:

1-1, 1-6, 1-7, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 1-14, 1-15, 1-20, 1-21, 1-22, 1-23, 1-24, 1-25, 1-30, 1-35, 1-40, 1-42, 1-43, 1-44, 1-45, 1-46, 1-47, 1-52, 1-57, 1-61, 1-65, 1-69, 1-70, 1-75, 1-76, 1-78, 1-79, 1-80, 1-81, 1-83, 1-84, 1-89, 1-90, 1-91, 1-92, 1-93, 1-94, 1-99, 1-103, 2-1, 2-6, 2-7, 2-9, 2-10, 2-11, 2-12, 2-14, 2-15, 2-20, 2-21, 2-22, 2-23, 2-24, 2-25, 2-29, 2-31, 2-33, 2-35, 2-40, 2-45, 2-50, 2-61, 2-66, 2-72, 2-73, 2-74, 2-76, 2-77, 2-78, 2-80, 2-81, 2-82, 2-87, 2-88, 2-90, 2-91, 2-93, 2-94, 2-98, 2-100, 3-2, 3-4, 3-5, 3-6, 3-8, 3-9, 3-10, 3-12, 3-13, 3-15, 3-16, 3-18, 3-20, 3-22, 1A-1, 1A-2, 1A-3, 1A-6, 1A-7, 1A-9, 1A-10, 1A-12, 1A-13, 1A-14, 1A-17, 1A-18, 1A-20, 1A-21, 1A-22, 1A-23, 1A-25, 1A-26, 1A-27, 1A-28, 1A-30, 1A-31, 1A-32, 1A-33, 1A-35, 1A-36, 2A-1, 2A-2, 2A-3, 2A-4, 2A-5, 2A-6, 2A-7, 2A-8, 2A-9, 2A-20, 2A-21, 2A-22, 2A-23, 2A-24, 2A-25, 2A-26, 2A-27, 2A-28, 2A-38, 2A-39, 2A-40, 2A-57, 2A-105, 2A-106, 2A-107, 2A-108, 2A-109, 2A-110, 2A-111, 2A-112, 2A-113, 2A-114, 2A-115, 2A-116, 2A-117, 2A-118, 2A-119, 2A-120, 2A-131, 2A-132, 2A-133, 2A-134, 2A-135, 2A-136, 2A-137, 2A-138, 2A-139, 2A-149, 2A-150, 2A-151, 2A-168, 2B-6, 2B-7, 2B-9, 2B-10, 2B-11, 2B-14, 2B-23, 2B-24, 2B-26, 2B-27, 2B-28, 2B-31, 2B-40, 2B-41, 2B-43, 2B-44, 2B-45, 2B-48, 2B-57, 2B-58, 2B-60, 2B-61, 2B-62, 2B-65, 2B-74, 2B-75, 2B-77, 2B-78, 2B-79, 2B-82, 2B-92, 2B-93, 2B-94, 2B-96, 2B-97, 2B-98, 2B-101, 2B-128, 2B-146, 2B-147, 2B-

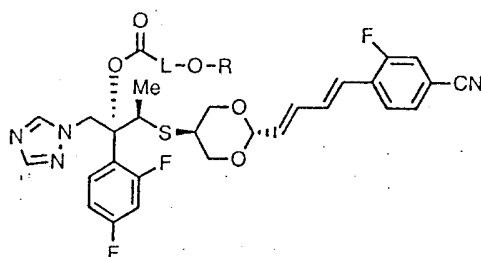
148, 2B-149, 2B-150, 2B-151, 2B-154, 2B-163, 2B-164, 2B-166, 2B-171, 2C-3, 2C-7, 2C-12, 2C-18, 2C-22, 2C-27, 2C-33, 2C-37, 2C-42, 2C-48, 2C-52, 2C-57, 2C-78, 2C-82, 2C-87, 2C-97, 2C-102, 2C-112, 2C-117, 2C-127, 2C-132, 2C-142 a 2C-147.

Vo vyššie uvedených Tabuľkách príkladov sa viac uprednostňujú skupiny Príkladov číslo: 1-7, 1-10, 1-15, 1-25, 1-30, 1-35, 1-40, 1-42, 1-47, 1-76, 1-79, 1-84, 1-94, 2-7, 2-10, 2-15, 2-25, 2-29, 2-31, 2-33, 2-35, 2-40, 2-45, 2-50, 2-61, 2-66, 2-87, 2-90, 2-100, 3-4, 3-6, 3-10, 3-12, 1A-9, 1A-13, 2A-1, 2A-2, 2A-9, 2A-20, 2A-21, 2A-22, 2A-28, 2A-38, 2A-39, 2A-40, 2A-57, 2A-2A-105, 2A-107, 2A-108, 2A-110, 2A-111, 2A-112, 2A-113, 2A-120, 2A-131, 2A-132, 2A-139, 2A-149, 2A-150, 2A-151, 2A-168, 23-7, 23-9, 23-14, 2B-24, 2B-26, 2B-31, 2B-41, 2B-43, 2B-58, 2B-60, 2B-65, 2B-75, 2B-77, 2B-82, 2B-92, 2B-94, 2B-96, 2B-101, 2B-128, 2B-147, 2B-149, 2B-154, 2B-164, 2B-166 a 2B-171.

Vo vyššie uvedených Tabuľkách príkladov sú ešte viac uprednostnené skupiny Príkladov číslo: 2-25, 2-29, 2A-9, 2A-28, 2A-38, 2A-120, 2A-139 a 2A-149.

Triazolové zlúčeniny predkladaného vynálezu zahŕňajú, napríklad, zlúčeniny popísané v Tabuľkách príkladov 4, 4A, 5, 5A, 5B, 5C a 6. Rozsah vynálezu nie je obmedzený týmito zlúčeninami.

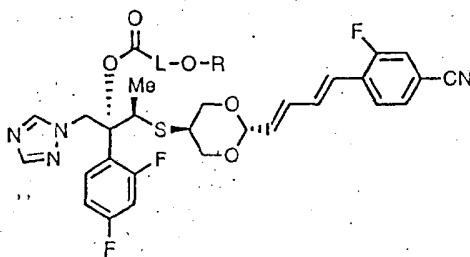
Tabuľka príkladov 4



Príklad číslo	L	R
4-1	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
4-2	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₃
4-3	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ NH ₂
4-4	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ COOH
4-5	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
4-6	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ COOH
4-7	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(CH ₃)NH ₂
4-8	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(CH ₃)COOH
4-9	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
4-10	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
4-11	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(NH ₂)COOH
4-12	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(NH ₂)CH ₂ COOH
4-13	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH(NH ₂)COOH
4-14	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH(NH ₂)CH ₂ CH ₂ COOH
4-15	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)COOH
4-16	CH ₂ CH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4-17	CF ₂ CH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4-18	C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4-19	CH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4-20	CH ₂ CH ₂ CH(COOH)	COCH ₃
4-21	CH ₂ CH ₂ CH(COOH)	COCH ₂ NH ₂
4-22	CH ₂ CH ₂ CH(COOH)	COCH ₂ COOH
4-23	CH ₂ CH ₂ CH(COOH)	COCH ₂ CH ₂ COOH

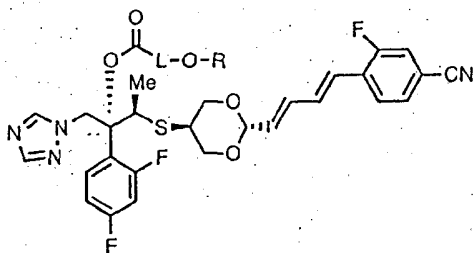
4-24	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
4-25	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{COOH})$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-26	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-27	$\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-28	$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-29	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-30	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-31	OCH_2CH_2	H
4-32	OCH_2CH_2	COCH_2NH_2
4-33	OCH_2CH_2	COCH_2COOH
4-34	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
4-35	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
4-36	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$
4-37	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$
4-38	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
4-39	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
4-40	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
4-41	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{COOH}$
4-42	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
4-43	OCH_2CH_2	$\text{COCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
4-44	OCH_2CH_2	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$
4-45	OCH_2CH_2	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-46	$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-47	$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
4-48	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	H
4-49	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	COCH_3
4-50	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2)$	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$

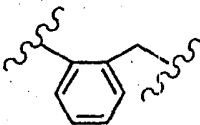
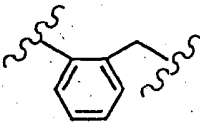
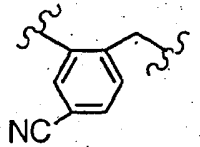
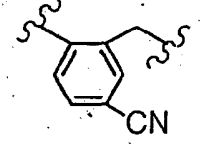
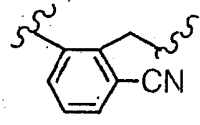
Tabulka príkladov 4A

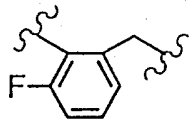
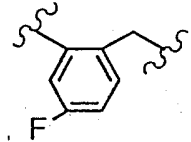
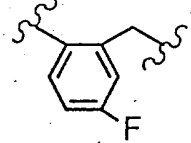
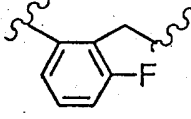
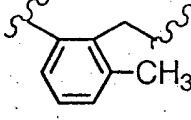
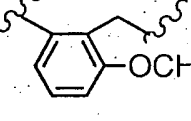
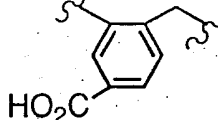
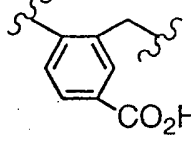
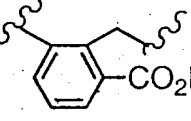


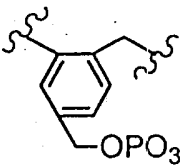
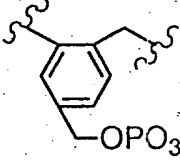
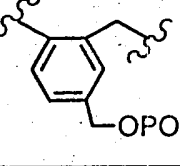
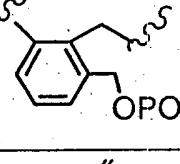
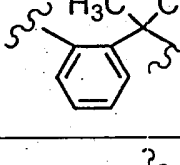
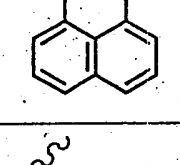
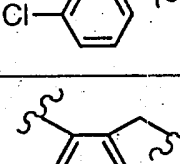
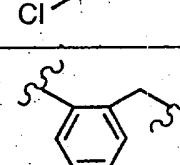
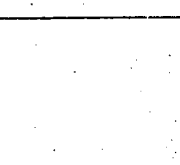
Príklad číslo	L	R
4A-1	CH ₂	H
4A-2	CH ₂	COCH ₂ CH ₂ COOH
4A-3	CH ₂	P(=O)(OH) ₂
4A-4	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ NHCH ₃
4A-5	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
4A-6	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
4A-7	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
4A-8	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
4A-9	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
4A-10	CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
4A-11	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ NHCH ₃
4A-12	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
4A-13	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
4A-14	OCH ₂ CH ₂	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)

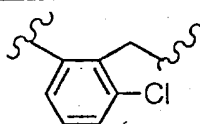
Tabulka príkladov 5



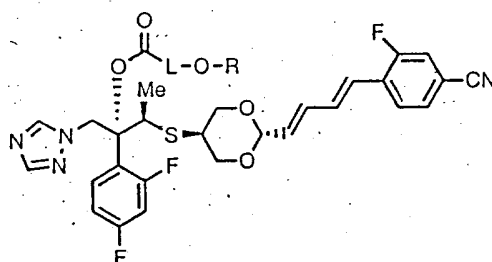
Příklad číslo	L	R
5-1		H
5-2	"	COCH ₂ NH ₂
5-3	"	COCH ₂ COOH
5-4	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
5-5	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5-6	"	COCH(CH ₃)NH ₂
5-7	"	COCH(CH ₃)COOH
5-8	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
5-9	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
5-10	"	COCH(NH ₂)COOH
5-11	"	COCH(NH ₂)CH ₂ COOH
5-12		COCH ₂ CH(NH ₂)COOH
5-13	"	COCH(NH ₂)CH ₂ CH ₂ COOH
5-14	"	COCH ₂ CH ₂ CH(NH ₂)COOH
5-15	"	P(=O)(OH) ₂
5-16		P(=O)(OH) ₂
5-17		P(=O)(OH) ₂
5-18		P(=O)(OH) ₂

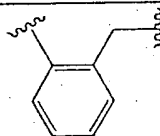
5-19		$P(=O)(OH)_2$
5-20		$P(=O)(OH)_2$
5-21		$P(=O)(OH)_2$
5-22		$P(=O)(OH)_2$
5-23		$P(=O)(OH)_2$
5-24		$P(=O)(OH)_2$
5-25		$COCH_3$
5-26	"	$COCH_2COOH$
5-27	"	$P(=O)(OH)_2$
5-28		$COCH_3$
5-29	"	$COCH_2COOH$
5-30	"	$P(=O)(OH)_2$
5-31		$COCH_3$
5-32	"	$COCH_2COOH$
5-33	"	$P(=O)(OH)_2$

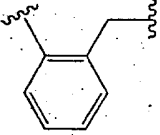
5-34		COCH ₃
5-35		COCH ₂ COOH
5-36		COCH ₃
5-37	"	COCH ₂ COOH
5-38		COCH ₃
5-39	"	COCH ₂ COOH
5-40		P(=O)(OH) ₂
5-41		P(=O)(OH) ₂
5-42		P(=O)(OH) ₂
5-43		P(=O)(OH) ₂
5-44		P(=O)(OH) ₂

5-45		$P(=O)(OH)_2$
------	---	---------------

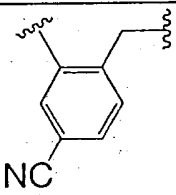
Tabuľka príkladov 5A

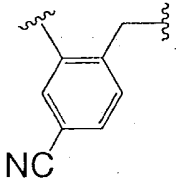


Príklad číslo	L	R
5A-1		$COCH_2NHCH_3$
5A-2	"	$COCH_2N(CH_3)_2$
5A-3	"	$COCH_2-(1-Azt)$
5A-4	"	$COCH_2-(1-Pyrd)$
5A-5	"	$COCH_2-(1-Pip)$
5A-6	"	$COCH_2-(1-Azp)$
5A-7	"	$COCH_2Mor$
5A-8	"	$COCH_2Thz$
5A-9	"	$COCH_2-(4-Me-1-Piz)$
5A-10	"	$COCH_2CO-(4-Me-1-Piz)$
5A-11	"	$COCH_2CH_2NHCH_3$
5A-12	"	$COCH_2CH_2N(CH_3)_2$
5A-13	"	$COCH_2CH_2-(1-Azt)$
5A-14	"	$COCH_2CH_2-(1-Pyrd)$

5A-15	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pip})$
5A-16	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azp})$
5A-17	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Mor}$
5A-18	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Thz}$
5A-19	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-20	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-21	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5A-22	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5A-23	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azt})$
5A-24	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5A-25	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pip})$
5A-26	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azp})$
5A-27	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Mor}$
5A-28	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Thz}$
5A-29	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-30	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-31	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$
5A-32	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)_2$
5A-33	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$
5A-34	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5A-35	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-36		$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-37	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-38	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-39	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-40	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
5A-41	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COThz}$
5A-42	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-43	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$

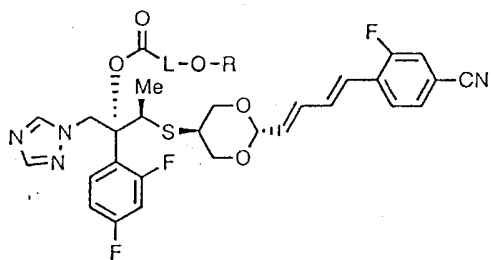
5A-44	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-45	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-46	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-47	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-48	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COMor}$
5A-49	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COTHz}$
5A-50	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-51	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-52	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-53	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-54	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-55	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-56	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
5A-57	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COTHz}$
5A-58	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-59	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-60	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-61	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-62	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-63	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-64	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
5A-65	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COTHz}$
5A-66	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-67	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-68	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-69	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-70	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-71	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-72	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
5A-73	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COTHz}$
5A-74	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$

5A-75		H
5A-76	"	CONH ₂
5A-77	"	C(=O)COOH
5A-78	"	COCH ₂ OH
5A-79	"	COCH ₂ NH ₂
5A-80	"	COCH ₂ COOH
5A-81	"	COCH ₂ CH ₂ NH ₂
5A-82	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5A-83	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ OH
5A-84	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂
5A-85	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH
5A-86	"	COCH ₂ NHCH ₃
5A-87	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5A-88	"	COCH ₂ -(1-Azt)
5A-89	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5A-90	"	COCH ₂ -(1-Pip)
5A-91	"	COCH ₂ -(1-Azp)
5A-92	"	COCH ₂ Mor
5A-93	"	COCH ₂ Thz
5A-94	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5A-95	"	COCH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5A-96	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5A-97	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5A-98	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Azt)
5A-99	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5A-100	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pip)
5A-101	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Azp)
5A-102	"	COCH ₂ CH ₂ Mor

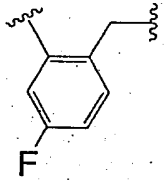
5A-103	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Thz}$
5A-104	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-105	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-106	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5A-107	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5A-108	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azt})$
5A-109	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5A-110	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pip})$
5A-111	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Azp})$
5A-112	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Mor}$
5A-113	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Thz}$
5A-114	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-115	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-116		$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$
5A-117	"	$\text{COCH}(\text{CH}_3)\text{NH}(\text{CH}_3)_2$
5A-118	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{NHCH}_3$
5A-119	"	$\text{COC}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5A-120	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-121	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-122	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-123	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-124	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-125	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
5A-126	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COThz}$
5A-127	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-128	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-129	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-130	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$

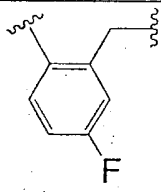
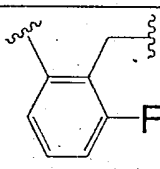
5A-131	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-132	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-133	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COMor}$
5A-134	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{COTHz}$
5A-135	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-136	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-137	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-138	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-139	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-140	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-141	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
5A-142	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COTHz}$
5A-143	"	$\text{COCH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-144	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-145	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-146	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-147	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-148	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-149	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COMor}$
5A-150	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COTHz}$
5A-151	"	$\text{COCH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5A-152	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CON}(\text{CH}_3)_2$
5A-153	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azt})$
5A-154	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pyrd})$
5A-155	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Pip})$
5A-156	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(1\text{-Azp})$
5A-157	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COMor}$
5A-158	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{COTHz}$
5A-159	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}[\text{N}(\text{CH}_3)_2]\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$

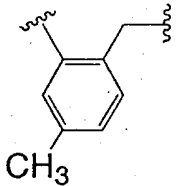
Tabuľka príkladov 5B

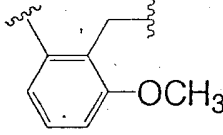
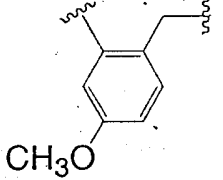


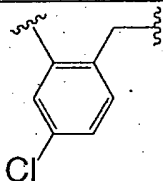
Príklad číslo	L	R
5B-1		$C(=O)COOH$
5B-2	"	$COCH_2NH_2$
5B-3	"	$COCH_2CH_2NH_2$
5B-4	"	$COCH_2CH_2CH_2NH_2$
5B-5	"	$COCH_2CH_2COOH$
5B-6	"	$COCH_2NHCH_3$
5B-7	"	$COCH_2N(CH_3)_2$
5B-8	"	$COCH_2-(1-Pyrd)$
5B-9	"	$COCH_2-(4-Me-1-Piz)$
5B-10	"	$COCH_2CH_2NHCH_3$
5B-11	"	$COCH_2CH_2N(CH_3)_2$
5B-12	"	$COCH_2CH_2-(1-Pyrd)$
5B-13	"	$COCH_2CH_2-(4-Me-1-Piz)$
5B-14	"	$COCH_2CH_2CO-(4-Me-1-Piz)$
5B-15	"	$COCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$
5B-16	"	$COCH_2CH_2CH_2-(1-Pyrd)$
5B-17	"	$COCH_2CH_2CH_2-(4-Me-1-Piz)$
5B-18		$C(=O)COOH$

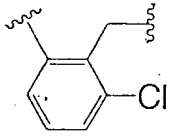
5B-19	"	COCH_2NH_2
5B-20	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-21	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-22	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5B-23	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5B-24	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-25	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-26	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-27	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-28	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-29	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-30	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-31	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-32	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-33	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-34	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-35		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
5B-36	"	COCH_2NH_2
5B-37	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-38	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-39	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5B-40	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5B-41	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-42	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-43	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-44	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-45	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-46	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$

5B-47	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2 - (4\text{-Me-1-Piz})$
5B-48	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO} - (4\text{-Me-1-Piz})$
5B-49	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-50	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 - (1\text{-Pyrd})$
5B-51	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 - (4\text{-Me-1-Piz})$
5B-52		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
5B-53	"	COCH_2NH_2
5B-54	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-55	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-56	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5B-57	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5B-58	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-59	"	$\text{COCH}_2 - (1\text{-Pyrd})$
5B-60	"	$\text{COCH}_2 - (4\text{-Me-1-Piz})$
5B-61	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-62	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-63	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2 - (1\text{-Pyrd})$
5B-64	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2 - (4\text{-Me-1-Piz})$
5B-65	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO} - (4\text{-Me-1-Piz})$
5B-66	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-67	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 - (1\text{-Pyrd})$
5B-68	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 - (4\text{-Me-1-Piz})$
5B-69		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
5B-70	"	COCH_2NH_2
5B-71	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-72	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

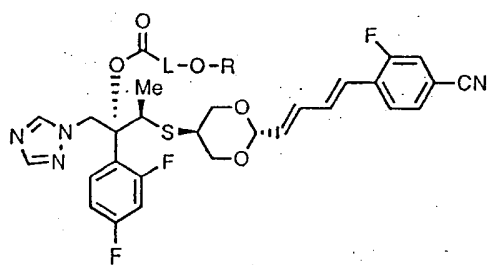
5B-73	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5B-74	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5B-75	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-76	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-77	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-78	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-79	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-80	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-81	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-82	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-83	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-84	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-85	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-86		H
5B-87	"	$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
5B-88	"	COCH_2NH_2
5B-89	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-90	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-91	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5B-92	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5B-93	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5B-94	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-95	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-96	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-97	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-98	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-99	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-100	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$

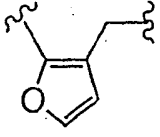
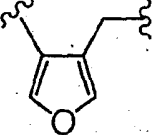
5B-101	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-102	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-103	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-104	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-105		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
5B-106	"	COCH_2NH_2
5B-107	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-108	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-109	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5B-110	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5B-111	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-112	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-113	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-114	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-115	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-116	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-117	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-118	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-119	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-120	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-121	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-122		H
5B-123	"	$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
5B-124	"	COCH_2NH_2
5B-125	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-126	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$

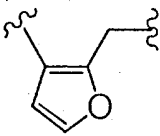
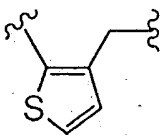
5B-127	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5B-128	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5B-129	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5B-130	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-131	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-132	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-133	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-134	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-135	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-136	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-137	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-138	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-139	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-140	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-141		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
5B-142	"	COCH_2NH_2
5B-143	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-144	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-145	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5B-146	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5B-147	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-148	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-149	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-150	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-151	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-152	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-153	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-154	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$

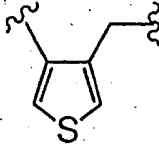
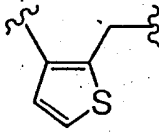
5B-155	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-156	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-157	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-158		$\text{C}(=\text{O})\text{COOH}$
5B-159	"	COCH_2NH_2
5B-160	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-161	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$
5B-162	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5B-163	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5B-164	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-165	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-166	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-167	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5B-168	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-169	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-170	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-171	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5B-172	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5B-173	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5B-174	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$

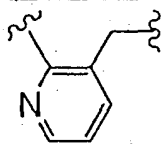
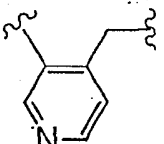
Tabuľka príkladov 5C

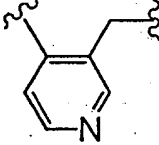


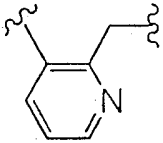
Príklad číslo	L	R
5C-1		H
5C-2	"	COCH ₂ NH ₂
5C-3	"	P(=O)(OH) ₂
5C-4	"	COCH ₂ NHCH ₃
5C-5	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-6	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5C-7	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-8	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5C-9	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-10	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C-11	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-12	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5C-13	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-14	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C-15	"	COCH ₂ CH ₂ COOH
5C-16		H
5C-17	"	COCH ₂ NH ₂
5C-18	"	P(=O)(OH) ₂
5C-19	"	COCH ₂ NHCH ₃
5C-20	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-21	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5C-22	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-23	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5C-24	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-25	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)

5C-26	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2 - (4\text{-Me-1-Piz})$
5C-27	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO} - (4\text{-Me-1-Piz})$
5C-28	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-29	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 - (1\text{-Pyrd})$
5C-30	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5C-31		H
5C-32	"	COCH_2NH_2
5C-33	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5C-34	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5C-35	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-36	"	$\text{COCH}_2 - (1\text{-Pyrd})$
5C-37	"	$\text{COCH}_2 - (4\text{-Me-1-Piz})$
5C-38	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5C-39	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-40	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2 - (1\text{-Pyrd})$
5C-41	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2 - (4\text{-Me-1-Piz})$
5C-42	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO} - (4\text{-Me-1-Piz})$
5C-43	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-44	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2 - (1\text{-Pyrd})$
5C-45	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5C-46		H
5C-47	"	COCH_2NH_2
5C-48	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5C-49	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5C-50	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-51	"	$\text{COCH}_2 - (1\text{-Pyrd})$
5C-52	"	$\text{COCH}_2 - (4\text{-Me-1-Piz})$

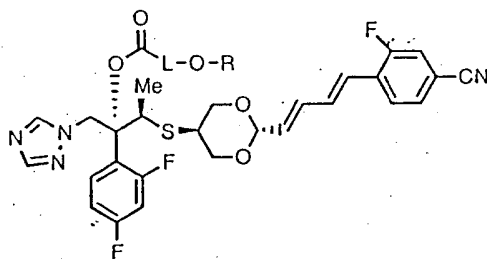
5C-53	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5C-54	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-55	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-56	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-57	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-58	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-59	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-60	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5C-61		H
5C-62	"	COCH_2NH_2
5C-63	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5C-64	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5C-65	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-66	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-67	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-68	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5C-69	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-70	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-71	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-72	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-73	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-74	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-75	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5C-76		H
5C-77	"	COCH_2NH_2
5C-78	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5C-79	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$

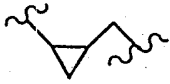
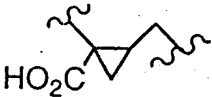
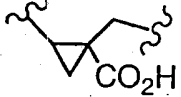
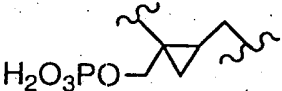
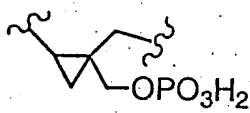
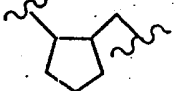
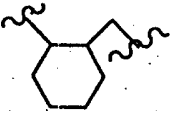
5C-80	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-81	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-82	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-83	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5C-84	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-85	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-86	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-87	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-88	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-89	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-90	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5C-91		H
5C-92	"	COCH_2NH_2
5C-93	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5C-94	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5C-95	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-96	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-97	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-98	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5C-99	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-100	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-101	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-102	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-103	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-104	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-105	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5C-106		H

5C-107	"	COCH_2NH_2
5C-108	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5C-109	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5C-110	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-111	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-112	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-113	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5C-114	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-115	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-116	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-117	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-118	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-119	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-120	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
5C-121		H
5C-122	"	COCH_2NH_2
5C-123	"	$\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$
5C-124	"	$\text{COCH}_2\text{NHCH}_3$
5C-125	"	$\text{COCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-126	"	$\text{COCH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-127	"	$\text{COCH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-128	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$
5C-129	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-130	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-131	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-132	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}-(4\text{-Me-1-Piz})$
5C-133	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
5C-134	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-(1\text{-Pyrd})$
5C-135	"	$\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$

5C-136		H
5C-137	"	COCH ₂ NH ₂
5C-138	"	P(=O)(OH) ₂
5C-139	"	COCH ₂ NHCH ₃
5C-140	"	COCH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-141	"	COCH ₂ -(1-Pyrd)
5C-142	"	COCH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-143	"	COCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
5C-144	"	COCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-145	"	COCH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C-146	"	COCH ₂ CH ₂ -(4-Me-1-Piz)
5C-147	"	COCH ₂ CH ₂ CO-(4-Me-1-Piz)
5C-148	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
5C-149	"	COCH ₂ CH ₂ CH ₂ -(1-Pyrd)
5C-150	"	COCH ₂ CH ₂ COOH

Tabuľka príkladov 6



Příklad číslo	L	R
6-1		$P(=O)(OH)_2$
6-2		$COCH_3$
6-3	"	$COCH_2COOH$
6-4	"	$P(=O)(OH)_2$
6-5		$COCH_3$
6-6	"	$COCH_2COOH$
6-7	"	$P(=O)(OH)_2$
6-8		$COCH_3$
6-9	"	$COCH_2COOH$
6-10		$COCH_3$
6-11	"	$COCH_2COOH$
6-12		$P(=O)(OH)_2$
6-13		$P(=O)(OH)_2$
6-14		$P(=O)(OH)_2$

Vo vyššie uvedených Tabuľkách, sú uprednostnené zlúčeniny Príkladov číslo: 4-3, 4-4, 4-5, 4-9, 4-15, 4-16, 4-17, 4-18, 4-19, 4-24, 4-32, 4-33, 4-34, 4-38, 4-44, 4-45, 5-2, 5-3, 5-5, 5-8, 5-9, 5-15, 5-16; 5-17, 5-18, 5-19, 5-20, 5-21, 5-22, 5-23, 5-24, 5-34, 5-36, 5-41, 5-45, 6-2, 6-4, 6-7, 6-8, 4A-6, 4A-9, 5A-1, 5A-2, 5A-9, 5A-11, 5A-12, 5A-19, 5A-20, 5A-21, 5A-22, 5A-29, 5A-30, 5A-79, 5A-82, 5A-84, 5A-85, 5A-86, 5A-87, 5A-94, 5A-96, 5A-97, 5A-104, 5A-105, 5A-106, 5A-107, 5A-114, 5A-115, 5B-9, 5B-15, 5B-26, 5B-31, 5B-43, 5B-48, 5B-60, 5B-65, 5B-77, 5B-82, 5B-92, 5B-96, 5B-101, 5B-113, 5B-118, 5B-128, 5B-132, 5B-137, 5B-149, 5B-154, 5B-166, 5B-171, 5C-3, 5C-7, 5C-12, 5C-18, 5C-22, 5C-27, 5C-33, 5C-37, 5C-42, 5C-48, 5C-52, 5C-57, 5C-63, 5C-67, 5C-72, 5C-78, 5C-82, 5C-87, 5C-93, 5C-97, 5C-102, 5C-108, 5C-112, 5C-117, 5C-123, 5C-127, 5C-132, 5C-138, 5C-142 a 5C-147.

Viac uprednostnené zlúčeniny sú nasledujúce zlúčeniny: Príklad číslo: 4-16:

Dihydrogén 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxyl]-4-oxobutyl fosfát,

Príklad číslo 4-19: Dihydrogén 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-2,2-dimetyl-4-oxobutyl fosfát,

5-15: Dihydrogén 2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]benzyl fosfát,

Príklad číslo 5-16: Dihydrogén 4-kyano-2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]benzyl fosfát,

Príklad číslo 5-20: Dihydrogén 2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]-4-fluórbenzyl fosfát,

Príklad číslo 5-21: Dihydrogén 2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-

yl)metyl]propoxy]karbonyl]-5-fluórbenzyl fosfát,

Príklad číslo 5-22: Dihydrogén 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]-6-fluórbenzyl fosfát,

Príklad číslo 5-23: Dihydrogén 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]-6-metylbenzyl fosfát,

Príklad číslo 5-24: Dihydrogén 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]-6-metoxymetyl fosfát,

Príklad číslo 5-41: Dihydrogén [8-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]-1-naftyl)metyl fosfát,

Príklad číslo 5-45: Dihydrogén 2-chlór-6-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]benzyl fosfát,

Príklad číslo 4A-6: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 4-[2-(4-metyl-1-piperaziny)acetoxyl]butyrát,

Príklad číslo 4A-9: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 4-[[4-(4-metyl-1-piperaziny)-4-oxobutyryl]oxy]butyrát,

Príklad číslo 5A-1: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[2-(N-metylamino)acetoxyl]metyl]benzoát,

Príklad číslo 5A-2: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[2-(N,N-dimetylamino)acetoxymetyl]benzoát,

Príklad číslo 5A-9: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[2-(4-metyl-1-piperaziny)acetoxymetyl]benzoát,

Príklad číslo 5A-11: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[3-(N-metylamino)propanoyl]oxymetyl]benzoát,

Príklad číslo 5A-12: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[3-(N,N-dimetyllamino)propionyl]oxymetyl]benzoát,

Príklad číslo 5A-19: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[3-(4-metyl-1-piperaziny)propionyl]oxymetyl]benzoát,

Príklad číslo 5A-20: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[4-(4-metyl-1-piperaziny)-4-oxobutyryl]oxymetyl]benzoát,

Príklad číslo 5A-21: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[4-(N-metylamino)butyryl]oxymetyl]benzoát,

Príklad číslo 5A-22: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[4-(N,N-dimetylamino)butyryl]oxymetyl]benzoát,

Príklad číslo 5A-86: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 5-kyano-2-

[[2-(N-metylamino)acetoxy]metyl]benzoát,

Príklad číslo 5A-87: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 5-kyano-2-[[2-(N,N-dimetylamino)acetoxy]metyl]benzoát,

Príklad číslo 5A-94: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 5-kyano-2-[[2-(4-metyl-1-piperaziny)acetoxy]metyl]benzoát,

Príklad číslo 5A-96: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 5-kyano-2-[[3-(N-metylamino)propanoyl]oxymetyl]benzoát,

Príklad číslo 5A-97: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 5-kyano-2-[[3-(N,N-dimetylamino)propanoyl]oxymetyl]benzoát,

Príklad číslo 5A-104: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 5-kyano-2-[[3-(4-metyl-1-piperaziny)propanoyl] oxymetyl]benzoát,

Príklad číslo 5A-105: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 5-kyano-2-[[4-(4-metyl-1-piperaziny)-4-oxobutyryl] oxymetyl] benzoát,

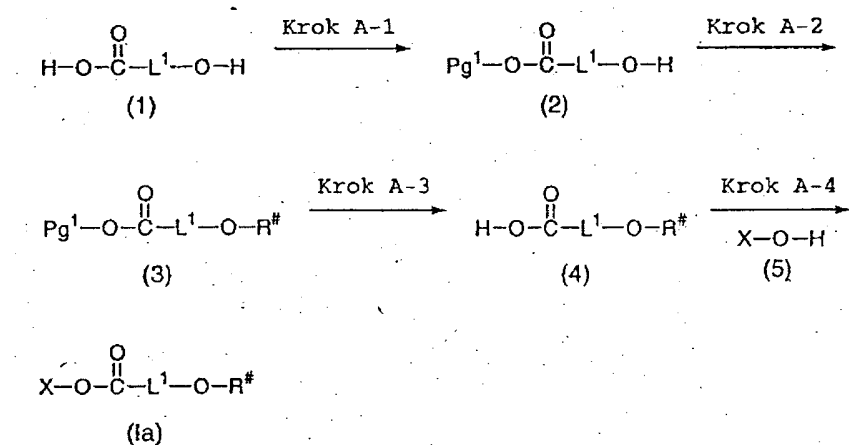
Príklad číslo 5A-106: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 5-kyano-2-[[4-(N-metylamino)butyryl] oxymetyl]benzoát a

Príklad číslo 5A-107: (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 5-kyano-2-[[4-(N,N-dimetylamino)butyryl]oxymetyl]benzoát.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I predkladaného vynálezu sa môžu pripraviť podľa nasledujúcich spôsobov popísaných nižšie.

Spôsob A

Spôsob A je spôsob prípravy zlúčenín Ia (zlúčeniny Ia sú zlúčeniny všeobecného vzorca I predkladaného vynálezu, pričom L^a predstavuje jednoduchú väzbu, C_6 až C_{10} arylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituenty skupiny α , heterocyklickú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituenty skupiny α alebo C_3 až C_7 cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituenty skupiny α a R predstavuje C_1 až C_6 alkanoylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituenty skupiny β , skupinu všeobecného vzorca $-C(O)-NR^2R^3$ (pričom R^2 a R^3 nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 až C_6 alkylovú skupinu alebo R^2 a R^3 spoločne s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, tvoria 4- až 7-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm(y) dusíka alebo skupinu $-P(=O)(OH)_2$) a reakčná schéma je uvedená nižšie.



Vo vyššie uvedenej schéme je X definované vyššie, L^1 má rovnaký význam ako je vyššie definované pre L (za predpokladu, že Ia nie je atóm kyslíka), $R^\#$ má rovnaký význam ako je vyššie definované pre R (za predpokladu, že R nie je atóm vodíka) a Pg^1 je karboxylová chrániaca skupina.

Chrániaca skupina Pg¹ je chrániaca skupina esterového typu, ktorá sa zvyčajne používa v organickej syntéze pre chránenie karboxylových kyselín (príklady sú popísané v T.W.Greene a kol., *Protective Groups in Organic Synthesis*, tretie vydanie, John Wiley & Sons, Inc. (1999)).

Pre tieto chrániace skupiny neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie, za predpokladu, že pokiaľ je skupina R[#] zavedená do alkoholickkej hydroxylovej skupiny zlúčeniny 2 v kroku A-2, chrániaca skupina sa neodstráni, ale pokiaľ sa chrániaca skupina odstráni v kroku A-3, odstránenie sa musí uskutočniť bez nepriaznivého účinku na zlúčeninu 3. Príklady chrániacich skupín zahŕňajú: prípadne subsstituované C₁ až C₁₀ alkylové skupiny ako je metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, t-butyl, pentyl, izopentyl, 1-etylpropyl, 1,1-dimetylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, hexyl, izohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl, metoxymetyl, metyltiometyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, karbamoylmetyl, N-ftalimidometyl, trichlóretyl, chlórretyl, chlórbutyl, chlórpenyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, metyltioetyl, 2-(difenylfosfino)etyl, 2-(p-nitrofenylsulfenyl)etyl alebo 2-(p-toluénsulfonfyl)etylová skupina; prípadne substituované C₃ až C₁₀ cykloalkylové skupiny ako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, metylcyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklononyl alebo cyklodecylová skupina; prípadne substituované C₄ až C₁₀ cykloalkyl-alkylové skupiny ako je cyklopropylmetyl, cyklobutylmetyl, cyklopentylmetyl, cyklohexylmetyl, cykloheptylmetyl, cyklooktylmetyl, cyklononylmetyl, cyklodecylmetyl, (cyklopropyl)etyl, (cyklobutyl)etyl, (cyklopentyl)etyl, (cyklohexyl)etyl, (cykloheptyl)etyl alebo (cyklooktyl)etylová skupina; prípadne substituované C₆ až C₁₀ aryllové skupiny ako je fenyl, tolyl alebo naftyllová skupina; prípadne substituované heterocyklické skupiny ako je tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl alebo pyridyllová skupina; prípadne substituované C₇ až C₁₉ arylalkylové skupiny ako je benzyl, fenyl, 3-fenetyl, 1-metyl-1-fenyletyl, benzhydryl, trityl, fluorenyl, fluorenylmetyl, 9-antrylmetyl, trimetylbenzyl, brómbenzyl, nitrobenzyl, metoxybenzyl alebo dimetoxybenzyllová skupina; C₁ až C₄ alkylové skupiny, ktoré sú substituované heterocyklickou skupinou ako je (1,3-diatia-2-yl)metyl, pyridylmetyl alebo 2-(2'-pyridyl)etylová skupina; (C₇ až C₁₁ arylalkyl)oxymetylové skupiny ako je benzyloxymetyl, fenetyloxymetyl alebo naftylmetyloxymetylová skupina; (substituovaná) arylkarbonylmetylové skupiny ako je fenacylová skupina; prípadne substituované 1-(acyloxy)metylové skupiny ako je acetoxymetyl, 1-(acetoxy)etyl alebo pivaloyloxymetylová skupina; alebo silylové skupiny, ktoré sú substituované C₁ až C₁₀ alkylové skupiny ako je metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, t-butyl, pentyl, izopentyl, 1-etylpropyl, 1,1-dimetylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, hexyl, izohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl, metoxymetyl, metyltiometyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, karbamoylmetyl, N-ftalimidometyl, trichlóretyl, chlórretyl, chlórbutyl, chlórpenyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, metyltioetyl, 2-(difenylfosfino)etyl, 2-(p-nitrofenylsulfenyl)etyl alebo 2-(p-toluénsulfonfyl)etylová skupina; prípadne substituované C₃ až C₁₀ cykloalkylové skupiny ako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, metylcyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklononyl alebo cyklodecylová skupina; prípadne substituované C₄ až C₁₀ cykloalkyl-alkylové skupiny ako je cyklopropylmetyl, cyklobutylmetyl, cyklopentylmetyl, cyklohexylmetyl, cykloheptylmetyl, cyklooktylmetyl, cyklononylmetyl, cyklodecylmetyl, (cyklopropyl)etyl, (cyklobutyl)etyl, (cyklopentyl)etyl, (cyklohexyl)etyl, (cykloheptyl)etyl alebo (cyklooktyl)etylová skupina; prípadne substituované C₆ až C₁₀ aryllové skupiny ako je fenyl, tolyl alebo naftyllová skupina; prípadne substituované heterocyklické skupiny ako je tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl alebo pyridyllová skupina; prípadne substituované C₇ až C₁₉ arylalkylové skupiny ako je benzyl, fenyl, 3-fenetyl, 1-metyl-1-fenyletyl, benzhydryl, trityl, fluorenyl, fluorenylmetyl, 9-antrylmetyl, trimetylbenzyl, brómbenzyl, nitrobenzyl, metoxybenzyl alebo dimetoxybenzyllová skupina; C₁ až C₄ alkylové skupiny, ktoré sú substituované heterocyklickou skupinou ako je (1,3-diatia-2-yl)metyl, pyridylmetyl alebo 2-(2'-pyridyl)etylová skupina; (C₇ až C₁₁ arylalkyl)oxymetylové skupiny ako je benzyloxymetyl, fenetyloxymetyl alebo naftylmetyloxymetylová skupina; (substituovaná) arylkarbonylmetylové skupiny ako je fenacylová skupina; prípadne substituované 1-(acyloxy)metylové skupiny ako je acetoxymetyl, 1-(acetoxy)etyl alebo pivaloyloxymetylová skupina; alebo silylové skupiny, ktoré sú substituované C₁ až C₁₀ alkylové skupiny ako je metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, t-butyl, pentyl, izopentyl, 1-etylpropyl, 1,1-dimetylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, hexyl, izohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl, metoxymetyl, metyltiometyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, karbamoylmetyl, N-ftalimidometyl, trichlóretyl, chlórretyl, chlórbutyl, chlórpenyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, metyltioetyl, 2-(difenylfosfino)etyl, 2-(p-nitrofenylsulfenyl)etyl alebo 2-(p-toluénsulfonfyl)etylová skupina; prípadne substituované C₃ až C₁₀ cykloalkylové skupiny ako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, metylcyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklononyl alebo cyklodecylová skupina; prípadne substituované C₄ až C₁₀ cykloalkyl-alkylové skupiny ako je cyklopropylmetyl, cyklobutylmetyl, cyklopentylmetyl, cyklohexylmetyl, cykloheptylmetyl, cyklooktylmetyl, cyklononylmetyl, cyklodecylmetyl, (cyklopropyl)etyl, (cyklobutyl)etyl, (cyklopentyl)etyl, (cyklohexyl)etyl, (cykloheptyl)etyl alebo (cyklooktyl)etylová skupina; prípadne substituované C₆ až C₁₀ aryllové skupiny ako je fenyl, tolyl alebo naftyllová skupina; prípadne substituované heterocyklické skupiny ako je tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl alebo pyridyllová skupina; prípadne substituované C₇ až C₁₉ arylalkylové skupiny ako je benzyl, fenyl, 3-fenetyl, 1-metyl-1-fenyletyl, benzhydryl, trityl, fluorenyl, fluorenylmetyl, 9-antrylmetyl, trimetylbenzyl, brómbenzyl, nitrobenzyl, metoxybenzyl alebo dimetoxybenzyllová skupina; C₁ až C₄ alkylové skupiny, ktoré sú substituované heterocyklickou skupinou ako je (1,3-diatia-2-yl)metyl, pyridylmetyl alebo 2-(2'-pyridyl)etylová skupina; (C₇ až C₁₁ arylalkyl)oxymetylové skupiny ako je benzyloxymetyl, fenetyloxymetyl alebo naftylmetyloxymetylová skupina; (substituovaná) arylkarbonylmetylové skupiny ako je fenacylová skupina; prípadne substituované 1-(acyloxy)metylové skupiny ako je acetoxymetyl, 1-(acetoxy)etyl alebo pivaloyloxymetylová skupina; alebo silylové skupiny, ktoré sú substituované C₁ až C₁₀ alkylové skupiny ako je metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, t-butyl, pentyl, izopentyl, 1-etylpropyl, 1,1-dimetylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, hexyl, izohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl, metoxymetyl, metyltiometyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, karbamoylmetyl, N-ftalimidometyl, trichlóretyl, chlórretyl, chlórbutyl, chlórpenyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, metyltioetyl, 2-(difenylfosfino)etyl, 2-(p-nitrofenylsulfenyl)etyl alebo 2-(p-toluénsulfonfyl)etylová skupina; prípadne substituované C₃ až C₁₀ cykloalkylové skupiny ako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, metylcyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklononyl alebo cyklodecylová skupina; prípadne substituované C₄ až C₁₀ cykloalkyl-alkylové skupiny ako je cyklopropylmetyl, cyklobutylmetyl, cyklopentylmetyl, cyklohexylmetyl, cykloheptylmetyl, cyklooktylmetyl, cyklononylmetyl, cyklodecylmetyl, (cyklopropyl)etyl, (cyklobutyl)etyl, (cyklopentyl)etyl, (cyklohexyl)etyl, (cykloheptyl)etyl alebo (cyklooktyl)etylová skupina; prípadne substituované C₆ až C₁₀ aryllové skupiny ako je fenyl, tolyl alebo naftyllová skupina; prípadne substituované heterocyklické skupiny ako je tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl alebo pyridyllová skupina; prípadne substituované C₇ až C₁₉ arylalkylové skupiny ako je benzyl, fenyl, 3-fenetyl, 1-metyl-1-fenyletyl, benzhydryl, trityl, fluorenyl, fluorenylmetyl, 9-antrylmetyl, trimetylbenzyl, brómbenzyl, nitrobenzyl, metoxybenzyl alebo dimetoxybenzyllová skupina; C₁ až C₄ alkylové skupiny, ktoré sú substituované heterocyklickou skupinou ako je (1,3-diatia-2-yl)metyl, pyridylmetyl alebo 2-(2'-pyridyl)etylová skupina; (C₇ až C₁₁ arylalkyl)oxymetylové skupiny ako je benzyloxymetyl, fenetyloxymetyl alebo naftylmetyloxymetylová skupina; (substituovaná) arylkarbonylmetylové skupiny ako je fenacylová skupina; prípadne substituované 1-(acyloxy)metylové skupiny ako je acetoxymetyl, 1-(acetoxy)etyl alebo pivaloyloxymetylová skupina; alebo silylové skupiny, ktoré sú substituované C₁ až C₁₀ alkylové skupiny ako je metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, t-butyl, pentyl, izopentyl, 1-etylpropyl, 1,1-dimetylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, hexyl, izohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl, metoxymetyl, metyltiometyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, karbamoylmetyl, N-ftalimidometyl, trichlóretyl, chlórretyl, chlórbutyl, chlórpenyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, metyltioetyl, 2-(difenylfosfino)etyl, 2-(p-nitrofenylsulfenyl)etyl alebo 2-(p-toluénsulfonfyl)etylová skupina; prípadne substituované C₃ až C₁

alkylovou skupinou alebo fenylovou skupinou ako je trimetylsilyl, trietylsilyl, t-butyldimetylsilyl, triizopropylsilyl, izopropyldimetylsilyl, fenyldimetylsilyl, t-butyldifenylsilyl alebo di(t-butyl)metylsilylová skupina.

Z týchto skupín sa uprednostňujú skupiny zahŕňajúce metyl, etyl, propyl, izopropyl, t-butyl, metoxymetyl, metyltiometyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, trichlóretyl, chlórretyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, alyl, cyklohexyl, fenyl, benzyl, benzhydryl, trityl, fluorenyl, fluorenylmetyl, brómbenzyl, nitrobenzyl, metoxybenzyl, benzyloxymetyl, pivaloyloxymetyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, t-butyldimetylsilyl, triizopropylsilyl, izopropyldimetylsilyl, fenyldimetylsilyl, t-butyldifenylsilyl alebo di(t-butyl)metylsilylová skupinu. Viac uprednostňované sú skupiny zahŕňajúce metyl, etyl, t-butyl, metoxymetyl, metyltiometyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, trichlóretyl, chlórretyl, alyl, fenyl, benzyl, benzhydryl, trityl, nitrobenzyl, metoxybenzyl, benzyloxymetyl, pivaloyloxymetyl, trietylsilyl, t-butyldimetylsilyl, triizopropylsilyl, izopropyldimetylsilyl alebo di(t-butyl)metylsilylová skupinu. Ešte viac uprednostňované sú skupiny zahŕňajúce 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, benzyl, 4-metoxybenzyl, benzhydryl alebo pivaloyloxymetylovú skupinu n najviac je uprednostňovaná 4-metoxybenzylová skupina.

Podľa tohto spôsobu sa najprv pripravila karboxylová chránená zlúčenina 2, chránením karboxylovej skupiny hydroxykarboxylovej kyseliny 1 (v kroku A-1). Potom sa pripravila zlúčenina 3 zavedením skupiny $R^{\#}$ do zlúčeniny 2 (v kroku A-2), ďalej sa pripravila karboxylová kyselina 4 odstránením chrániacej skupiny zlúčeniny 3 (v kroku A-3) a nakoniec sa pripravila zlúčenina 1a esterifikáciou karboxylovej kyseliny 4 alkoholom 5 (v kroku A-4). Prípadne sa môže zlúčenina 4 pripraviť priamo zavedením skupiny $R^{\#}$ do alkoholovej skupiny hydroxykarboxylovej kyseliny 1 bez chrániacej skupiny.

Každý krok je popísaný detailnejšie nižšie.

Krok A-1

Krok A-1 je príprava zlúčeniny 2 chránením karboxylovej skupiny hydroxykarboxylovej kyseliny zlúčeniny 1 (pokiaľ je to nutné).

Hydroxykarboxylová kyselina zlúčeniny I, ktorá je východiskovou látkou, je komerčne dostupná, alebo pokiaľ nie je komerčne dostupná, môže sa pripraviť podľa spôsobu F popísaného nižšie alebo podľa ďalších metód dobre známych v odbore.

Tento krok môže byť sprevádzaný chrániacimi reakciami karboxylovej skupiny, ktoré sú dobre známe v odbore syntetickej organickej chémie (príklady sú popísané v T.W.Greene a kol., *Protective Groups in Organic Synthesis*, druhé vydanie, John Wiley & Sons, Inc. (1991)).

Reakcia sa môže napríklad uskutočniť podľa procesu 1 alebo procesu 2, ktoré sú popísané nižšie.

Postup 1

Chránená zlúčenina 2 sa pripravila reakciou zlúčeniny 1 s alkylačným činidlom v rozpúšťadle za bázických podmienok.

Alkylačné činidlo je zlúčenina označená vzorcom $\text{Pg}^1\text{-Z}^1$ (pričom Pg^1 je definované vyššie a Z^1 je atóm halogénu alebo odstupujúca skupina) a napríklad to môže byť halogén ako je chlór, bróm alebo jód; alebo sulfonát ako je metánsulfonát, trifluórmotánsulfonát alebo toluénsulfonát; výhodne označuje halogén.

Použitie rozpúšťadlo môže byť napríklad uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, benzén, toluén a pod.; halogenovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, dichlóretán a pod.; ketón ako je acetón, 2-butanón a pod.; sulfoxid ako je dimetylsulfoxid a pod.; amid ako je N,N-dimetylformamid a pod.; nitril ako je acetonitril a pod.; alebo éter ako je dietyléter, tetrahydrofurán, 1,4-dioxán, 1,2-dimetyoxyetán a pod.; a výhodne je použitým rozpúšťadlom amín (najmä N,N-dimetylformamid).

Použitá báza nie je konkrétne limitovaná, za predpokladu, že je to jedna z bežne používaných báz v odbore syntetickej organickej chémie a môžu to byť napríklad hydroxidy alkalických kovov ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid lítny a pod.; karbonáty alkalických kovov ako je karbonát sodný, karbonát vápenatý, karbonát cézny, hydrogénuhličitan sodný a pod.; organické amíny ako je trietylamin, diizopropyletylamin, dicyklohexylamin, pyridín, lutidín, 4-(N,N-dimetylamo)pyridín, diazobicykloundecén, diazobicyklononén a pod.; alebo alkoxidy alkalických kovov ako je metoxid sodný a pod.; a označuje výhodne hydroxidy alkalických kovov (najmä hydroxid sodný) alebo karbonáty alkalických kovov (najmä karbonát sodný).

Reakčná teplota je zvyčajne 80 až 100 °C.

Reakčná doba žiaduca pre reakciu sa líši v závislosti od druhu chrániacej skupiny a je zvyčajne 5 min až 3 h (výhodne 15 min až 1 h).

Postup 2

Chránená zlúčenina 2 sa môže tiež pripraviť reakciou zlúčeniny 1 s diazóniovou zlúčeninou v rozpúšťadle.

Diazóniová zlúčenina môže byť napríklad diazometán, trimetylsilyldiazometán alebo difenyldiazometán a výhodne označuje difenyldiazometán.

Použité rozpúšťadlo môže byť napríklad halogenovaný uhl'ovodík ako je dichlórmetán, dichlórétán a pod.; ketón ako je acetón, 2-butanón a pod.; ester ako je etylacetát a pod.; alkohol ako je metanol, etanol a pod.; alebo éter ako je dietyléter, tetrahydrofurán, 1,4-dioxán, 1,2-dimetoxyetán a pod.; a označuje výhodne éter (najmä tetrahydrofurán).

Reakčná teplota je zvyčajne 0 °C až do bodu varu použitého rozpúšťadla (výhodne 0 °C až teplota miestnosti).

Reakčný čas žiaduci pre reakciu sa líši v závislosti od typu diazóniovej zlúčeniny a je zvyčajne 0,5 h až 24 h (výhodne 0,5 h až 6 h).

Po ukončení reakcie sa zlúčenina izolovala z reakčnej zmesi obvyklými metódami. Napríklad sa môže výsledná zlúčenina získať neutralizáciou reakčnej zmesi, pridaním organického rozpúšťadla nemiešateľného s vodou do reakčnej zmesi alebo sa môže reziduum získať oddestilovaním rozpúšťadla z reakčnej zmesi, premytím zmesi vodou a potom oddestilovaním rozpúšťadla.

Pokiaľ to bolo nutné, získaná zlúčenina 2 sa ďalej prečistila obvyklými metódami, napríklad rekryštalizáciou, prezrážaním, chromatografiou alebo pod.

Krok A-2

Krok A-2 je príprava zlúčeniny 3 zavedením skupiny $R^{\#}$ na alkoholovú hydroxylovú skupinu zlúčeniny 2. Reakcia sa uskutočnila s použitím veľmi známeho spôsobu v odbore.

Napríklad, pokiaľ sa ako skupina $R^{\#}$ zavedie C_1 až C_6 alkanoylová skupina (C_1 až C_6 alkanoylová skupina môže byť substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituenty skupiny β), môže sa reakcia uskutočniť reakciou zlúčeniny 2 s reaktívnym alkanoylovým derivátom v rozpúšťadle zvyčajne v prítomnosti bázy. Pokiaľ sa ako skupina $R^{\#}$ zavedie skupina vzorca $-C(O)-NR^2R^3$ (pričom R^2 a R^3 sú definované vyššie), môže sa reakcia uskutočniť reakciou zlúčeniny 2 s reaktívnym karbamoylovým derivátom v rozpúšťadle zvyčajne v prítomnosti bázy alebo pokiaľ je skupina

$P(=O)(OH)_2$ zavedená ako skupina $R^\#$, môže sa reakcia uskutočniť reakciou zlúčeniny 2 s reaktívnym fosforylovým derivátom v rozpúšťadle zvyčajne v prítomnosti bázy.

Reaktívny alkanoylový derivát predstavuje zlúčeninu vzorca $Z^2-R^{\#\#}$ (pričom $R^{\#\#}$ predstavuje C_1 až C_6 alkanoylovú skupinu (C_1 až C_6 alkanoylová skupina môže byť substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituenty skupiny β) v definícii $R^\#$ a Z^2 predstavuje odstupujúcu skupinu. Odstupujúca skupina môže byť napríklad halogén ako je atóm chlóru alebo brómu; kyanoskupina; acyloxylová skupina ako je skupina vzorca $R^{\#\#}-O-$ alebo pivaloxyloxylová skupina; alebo sulfonyloxylová skupina ako je metánsulfonyloxy, toluénsulfonyloxy alebo trifluórmotánsulfonyloxylová skupina); a reaktívny alkanoylový derivát sa môže pripraviť z karboxylovej kyseliny zlúčeniny vzorca $H-O-R^{\#\#}$ spôsobom dobre známym v odbore. Napríklad pokiaľ Z^2 označuje atóm chlóru, môže sa reaktívny alkanoylový derivát pripraviť reakciou karboxylovej kyseliny zlúčeniny vzorca $H-O-R^{\#\#}$ s oxalyl chloridom.

Reaktívny karbamoylový derivát predstavuje zlúčeninu vzorca $Z^2-C(O)-NR^2R^3$ (pričom R^2 a R^3 sú definované vyššie a Z^2 predstavuje chrániacu skupinu ako je atóm halogénu) alebo izokyanátovú zlúčeninu vzorca $O=C=N-R^2$ (pričom R^2 je definované vyššie); a reaktívny karbamoylový derivát sa môže pripraviť s použitím amínovej zlúčeniny ako je zlúčenina vzorca HNR^2R^3 alebo vzorca H_2NR^2 spôsobom dobre známym v odbore. Karbamoyl chloridová zlúčenina $Cl-C(O)-NR^2R^3$ sa môže pripraviť s použitím amínovej zlúčeniny vzorca HNR^2R^3 s fosgénom v aprotickom rozpúšťadle, izokyanátová zlúčenina vzorca $O=C=N-R^2$ sa môže pripraviť s použitím amínovej zlúčeniny vzorca H_2NR^2 s fosgénom v aprotickom rozpúšťadle.

Reaktívny fosforylový derivát predstavuje zlúčeninu vzorca $Z^3-P(=O)(OPg^2)(OPg^3)$ (pričom Pg^2 a Pg^3 predstavujú chrániacu skupinu a napríklad to môže byť C_1 až C_6 alkylová skupina ako je metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, pentyl, hexylová skupina a pod.; C_1 až C_6 alkenylová skupina ako je alyl, 2-metylalyl, 2-butenyl, 2-propenyl, prenylová skupina a pod.; C_6 až C_{10} arylová skupina, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 substituentami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej C_1 až C_6 alkylové skupiny, C_1 až C_6 alkoxylové skupiny a atómy halogénu ako je fenyl, metoxyfenyl, tolyl, naftyllová skupina a pod.; C_7 až C_{11} arylkylová skupina (arylová časť môže byť substituovaná 1 až 3 substituentami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej C_1 až C_6 alkylové skupiny, C_1 až C_6 alkoxylové skupiny a atómy halogénu) ako je benzyl, metoxybenzyl, naftylmetylová skupina a pod.; alebo Pg^2 a Pg^3 spoločne tvoria C_2 až C_6 alkylénovú skupinu ako je etylén, trimetylén, tetrametylénová skupina a pod.; a Z^3 predstavuje odstupujúcu skupinu a môže to byť napríklad atóm halogénu

ako je atóm chlóru alebo brómu; kyanoskupina; acyloxylová skupina ako je pivaloyloxylová skupina; alebo sulfonyloxylová skupina ako je metánsulfonyloxy, toluénsulfonyloxy alebo trifluórmétánsulfonyloxylová skupina) a reaktívny fosforylový derivát sa môže pripraviť použitím alkoholovej zlúčeniny vzorca H-O-Pg^2 alebo H-O-Pg^3 (pokiaľ Pg^2 a Pg^3 spoločne tvoria C_2 až C_6 alkylénovú skupinu, je potom zlúčenina dvojsýtna alkoholová zlúčenina vzorca $\text{H-O-(C}_2 \text{ až C}_6 \text{ alkylén)-O-H}$) spôsobom dobre známym v odbore.

Množstvo použitého reaktívneho alkanoylového derivátu, reaktívneho karbamoylového derivátu a reaktívneho fosforylového derivátu v reakciách sú zvyčajne 1 až 3 molárne ekvivalenty vzhľadom na množstvo zlúčeniny 2.

Použitie rozpúšťadlo môže byť napríklad uhľovodík ako je hexán, cyklohexán, benzén, toluén a pod.; halogenovaný uhľovodík ako je dichlórmétán, chloroform, 1,2-dichlóretán a pod.; éter ako je dietyléter, tetrahydrofurán a pod.; heteroaromatická zlúčenina obsahujúca atóm(y) dusíka ako je pyridín, pikolín, lutidín a pod.; estery ako je etylacetát a pod.; ketóny ako je acetón, 2-butanón a pod.; alebo amidy ako je N,N-dimetylformamid a pod.

Použitá báza môže byť napríklad amín ako je trietylamin, diizopropyletylamin, dicyklohexylamin a pod.; alebo heteroaromatická zlúčenina obsahujúca atóm(y) dusíka ako je pyridín, pikolín, lutidín, 4-(N,N-dimetylamino)pyridín a pod.

Množstvo použitej bázy je zvyčajne množstvo zodpovedajúce 1 až 5 molárnym ekvivalentom vzhľadom na množstvo zlúčeniny 2. Pokiaľ sa bázičná zlúčenina ako je pyridín, pikolín, lutidín a pod. použije ako rozpúšťadlo, nie je nutné bázu pridávať.

Reakčná teplota je zvyčajne $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až do bodu varu použitého rozpúšťadla, výhodne $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota miestnosti.

Reakčný čas žiaduci pre reakciu sa líši v závislosti od reakčnej teploty a je zvyčajne 0,5 h až 24 h, výhodne 1 h až 5 h).

V prípade zavedenia $-\text{P(=O)(OH)}_2$ skupiny ako skupiny $\text{R}^{\#}$, môže sa tiež uskutočniť esterifikácia s použitím reaktívnej fosfínylovej zlúčeniny namiesto reaktívneho fosforylového derivátu. Následná oxidácia výsledného trojmocného esteru sa môže uskutočniť spôsobmi dobre známymi v odbore.

Reaktívna fosfínylová zlúčenina predstavuje zlúčeninu vzorca $\text{Z}^3\text{-P(OPg}^2\text{)(OPg}^3\text{)}$ (pričom Pg^2 a Pg^3 predstavujú chrániace skupiny, ako je definované vyššie a Z^3 predstavuje odstupujúcu skupinu, ako je definované vyššie) a reaktívna fosfínylová zlúčenina sa môže pripraviť použitím alkoholovej zlúčeniny vzorca H-O-Pg^2 alebo H-O-Pg^3 (pokiaľ Pg^2 a Pg^3

spoločne tvoria C_2 až C_6 alkylénovú skupinu, je potom zlúčenina dvojsýtny alkohol zlúčenina vzorca $H-O-(C_2 \text{ až } C_6 \text{ alkylén})-O-H$ spôsobom dobre známym v odbore.

Oxidačné činidlo použité v oxidácii trojmocnej fosforovej zlúčeniny na zlúčeninu 3 nie je konkrétne obmedzené, za predpokladu, že táto oxidácia sa zvyčajne používa v odbore syntetickej organickej chémie a môže to byť napríklad halogén ako je jód; molekula kyslíka; peroxid alko je kuménhydroperperoxid, t-butyhydroperoxid a hydrogénperoxid; peroxykyseliny ako je kyselina peroctová, kyselina trifluórperoxyoctová a kyselina m-chlórperoxybenzoová; soli halogénovodíkových kyselín ako je soľ kyseliny chlórnej, soľ kyseliny chloritej, soľ kyseliny chlorečnej a soľ kyseliny chloristej; a označuje výhodne peroxid (najmä t-butyhydroperoxid).

Po ukončení esterifikačnej reakcie sa zlúčenina izolovala z reakčnej zmesi obvyklými metódami. Napríklad sa môže výsledná zlúčenina získať pridaním organického rozpúšťadla nemiešateľného s vodou do reakčnej zmesi alebo sa môže reziduum získať oddestilovaním rozpúšťadla z reakčnej zmesi alebo premytím zmesi vodou a potom oddestilovaním rozpúšťadla.

Pokiaľ to bolo nutné, získaná zlúčenina 3 sa ďalej prečistila obvyklými metódami, napríklad rekryštalizáciou, prezrážaním, chromatografiou alebo pod.

Krok A-3

Krok A-3 je príprava zlúčeniny 4 odstránením chrániacej skupiny zlúčeniny 3. Reakcia sa môže uskutočniť použitím spôsobov, ktoré sú dobre známe v odbore syntetickej organickej chémie (príklady sú popísané v T.W.Greene a kol., *Protective Groups in Organic Synthesis*, druhé vydanie, John Wiley & Sons, Inc. (1991)).

Napríklad pokiaľ je Pg^1 v zlúčenine 3 metoxybenzylová alebo dimetoxybenzylová skupina, zlúčenina 4 sa môže pripraviť upravením zlúčeniny 3 kyselinou v prítomnosti alebo bez prítomnosti rozpúšťadla.

Použitie rozpúšťadla môže byť napríklad uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, benzén, toluén a pod.; halogenovaný uhl'ovodík ako je dichlórmetán, chloroform a 1,2-dichlóretán; alebo éter ako je anizol; a označuje výhodne uhl'ovodík (najmä toluén).

Kyselina môže byť napríklad minerálna kyselina ako je kyselina chlorovodíková alebo sírová; karboxylová kyselina ako je kyselina trifluóroctová; alebo sulfónová kyselina ako je kyselina trifluórmetánsulfónová; a je výhodne kyselina karboxylová (najmä kyselina trifluóroctová).

Neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie týkajúce sa množstva použitej kyseliny, množstvá sa líšia v závislosti od druhu použitej kyseliny a druhu použitého rozpúšťadla. Napríklad, ak sa použije kyselina trifluóroctová, množstvo kyseliny je zvyčajne 5 molárnych ekvivalentov vzhľadom na množstvo zlúčeniny 3 až do množstva použitého ako rozpúšťadlo, výhodne sa použije od 1/10 až do 1/2 množstva použitého ako rozpúšťadlo.

Reakčná teplota kyseliny pri reakcii sa líši v závislosti od použitého rozpúšťadla a je zvyčajne 0 °C až teplota miestnosti.

Reakčný čas potrebný pre reakciu sa líši v závislosti od druhu chrániacej skupiny, ktorá má byť odstránená a druhu a množstva použitej kyseliny. Pokiaľ je chrániacou skupinou metoxybenzylová skupina, kyselina je trifluóroctová kyselina a množstvo kyseliny je štvrtina použitého rozpúšťadla, je reakčný čas zvyčajne 0,1 h až 24 h (výhodne 0,1 h až 2 h).

Po ukončení reakcie sa zlúčenina 4 môže izolovať z reakčnej zmesi obvyklými metódami. Napríklad sa môže výsledná zlúčenina získať pridaním organického rozpúšťadla nemiešateľného s vodou do reakčnej zmesi alebo k reziduu získanému oddestilovaním rozpúšťadla z reakčnej zmesi, premytím zmesi vodou a potom oddestilovaním rozpúšťadla.

Pokiaľ to bolo nutné, získaná zlúčenina 4 sa ďalej prečistila obvyklými metódami, napríklad rekryštalizáciou, prezrážaním, chromatografiou alebo pod.

Prípadne sa môže zlúčenina 4 pripraviť zavedením skupiny $R^{\#}$ priamo na hydroxylovú skupinu zlúčeniny 1, bez uskutočnenia Kroku A-1 až Kroku A-3. V tomto prípade sa môže zlúčenina 1 výhodne upraviť za rovnakých reakčných podmienok ako v Kroku A-2.

Zlúčenina 4 sa tiež môže získať podľa spôsobu G a H popísaných ďalej.

Krok A-4

Krok A-4 je príprava zlúčeniny Ia predkladaného vynálezu esterifikáciou zlúčeniny 4 alkoholovou zlúčeninou 5. Zlúčenina 4 sa premení na svoj reaktívny derivát a potom sa tento derivát nechá reagovať s alkoholovou zlúčeninou 5 v rozpúšťadle v prítomnosti bázy spôsobom dobre známym v odbore.

Reaktívny derivát zlúčeniny 4 predstavuje zlúčenina vzorca $Z^4-C(=O)-L^1-O-R^{\#}$, ktorá sa pripravila spôsobom dobre známym v odbore s použitím zlúčeniny 4 vzorca $HO-C(=O)-L^1-O-R^{\#}$. $R^{\#}$ a L^1 sú definované vyššie a Z^4 predstavuje atóm halogénu alebo odstupujúcu skupinu.

Množstvo použitého reaktívneho derivátu sú zvyčajne 1 až 3 molárne ekvivalenty vzhľadom na množstvo alkoholovej zlúčeniny 5.

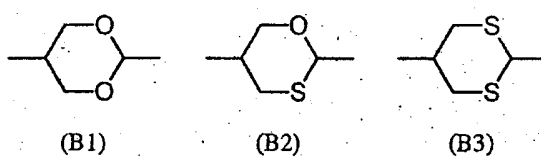
Alkoholová zlúčenina 5 je buď komerčne alebo ľahko dostupná zlúčenina, s použitím rovnakých spôsobom pre jej prípravu ako u komerčne dostupných zlúčenín.

Spôsoby uskutočnenia sú nasledovné.

Napríklad zlúčenina, v ktorej X predstavuje všeobecný vzorec II, sa môže syntetizovať podľa spôsobu popísaného v japonskej patentovej žiadosti Hei 8-333 350, v japonskej patentovej žiadosti číslo Hei 10-279 567, v japonskej patentovej žiadosti číslo Hei 11-80 135 a v japonskej patentovej žiadosti číslo 2001-342 187.

Konkrétne zlúčeniny, kde X predstavuje všeobecný vzorec III, Ar^2 predstavuje fenylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituenty skupiny γ alebo monocyklickú heteroarylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ , E predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-S(O)_{n1}-$ (pričom $n1$ je celé číslo 0 až 2), R^4 predstavuje C_1 až C_4 alkylovú skupinu, R^5 predstavuje atóm vodíka alebo C_1 až C_4 alkylovú skupinu a G predstavuje skupinu vzorca Ga' sa môžu syntetizovať podľa spôsobu popísaného v japonskej patentovej žiadosti číslo Hei 8-333 350.

Zlúčeniny, v ktorých X predstavuje všeobecný vzorec III, E predstavuje metylénovú skupinu, A^1 predstavuje skupinu vybranú zo skupín uvedených nižšie



a G predstavuje skupinu vzorca Ga'' sa môžu syntetizovať podľa spôsobu spôsobu popísaného v japonskej patentovej žiadosti číslo Hei 10-279 567.

Zlúčeniny, kde X predstavuje všeobecný vzorec III, Ar^2 predstavuje naftylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ alebo kondenzovanú bicyklickú heteroarylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ , E predstavuje metylénovú skupinu vzorca $-S(O)_{n1}-$ (pričom $n1$ je celé číslo 0 až 2), R^4 predstavuje C_1 až C_6 alkylovú skupinu, R^5

predstavuje atóm vodíka a G predstavuje skupinu vzorca Ga', sa môžu syntetizovať podľa spôsobu popísaného v japonskej patentovej žiadosti číslo Hei 10-279 567.

Zlúčeniny, kde X predstavuje všeobecný vzorec III, Ar² predstavuje fenylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ alebo naftylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ , E predstavuje metylénovú skupinu alebo atóm síry, R⁵ predstavuje atóm vodíka a G predstavuje skupinu vzorca Gb, sa môžu syntetizovať podľa spôsobu popísaného v japonskej patentovej žiadosti číslo 2001-342 187.

Zlúčeniny, kde X predstavuje všeobecný vzorec VI, sa môžu syntetizovať podľa spôsobu popísaného v japonskej patentovej žiadosti číslo Sho 62-147 66.

Zlúčeniny, kde X predstavuje všeobecný vzorec VII, sa môžu syntetizovať podľa spôsobu popísaného v japonskej patentovej žiadosti číslo Hei 8-53 426.

Zlúčeniny, kde X predstavuje všeobecný vzorec VIII, sa môžu syntetizovať podľa spôsobu popísaného v WO 99/45 008.

Zlúčeniny, kde X predstavuje všeobecný vzorec IX, sa môžu syntetizovať podľa spôsobu popísaného v japonskom patente číslo 2 625 584.

Zlúčeniny, kde X predstavuje všeobecný vzorec X, sa môžu syntetizovať podľa spôsobu popísaného v japonskej patentovej žiadosti číslo Hei 9-183 769.

Zlúčeniny, kde X predstavuje všeobecný vzorec XI, sa môžu syntetizovať podľa spôsobu popísaného v japonskej patentovej žiadosti číslo Hei 11-240 871.

Zlúčeniny, kde X predstavuje všeobecný vzorec XII, sa môžu syntetizovať podľa spôsobu popísaného v WO 98/31 675.

Zlúčeniny, kde X predstavuje všeobecný vzorec XIII, sa môžu syntetizovať podľa spôsobu popísaného v WO 97/05 130.

Zlúčeniny sa môžu tiež syntetizovať podľa spôsobu popísaného v japonskom patente číslo 3 050 982, WO 95/25 107, WO 00/27 852, WO 01/66 551 a WO 01/79 196.

Báza použitá pre esterifikáciu nie je nijako konkrétne limitovaná, za predpokladu, že môže odštiepiť alkoholický aktívny vodík zo zlúčeniny 5. Napríklad to môžu byť organické amíny ako je trietylamin a pod.; aromatické zlúčeniny obsahujúce atóm(y) dusíka ako je pyridín a pod.; hydridy alkalických kovov ako je hydrid lítny, hydrid sodný, hydrid vápenatý a pod., organolítne zlúčeniny ako je butyllítium, fenyllítium a pod.; a výhodne sa použije hydrid kovu (najmä hydrid sodný).

Množstvo použitej bázy je zvyčajne 0,9 až 3,5 molárnych ekvivalentov vzhľadom na množstvo zlúčeniny 5 a sú to výhodne 1 až 2 molárne ekvivalenty vzhľadom na množstvo zlúčeniny 5.

Neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie pre použité rozpúšťadlo, za predpokladu, že nebude mať rušivý efekt na reakciu a že sa v nej rozpustí východisková látka aspoň v nejakom množstve. Príklady vhodných rozpúšťadiel, ktoré sa môžu použiť, zahŕňajú: étery ako je tetrahydrofurán, dioxán a dimetoxetán; a uhľovodíky ako je hexán, cyklohexán, benzén a toluén; sulfoxidy ako je dimetylsulfoxid; amidy ako je N,N-dimetylformamid a hexametylfosforamid; močoviny ako je 1,3-dimetyl-2-imidazolidinón; výhodne éter (najmä tetrahydrofurán), amid (najmä N,N-dimetylformamid).

Reakčná teplota kondenzačnej reakcie sa líši hlavne v závislosti od druhu použitých reagensov a je zvyčajne $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teploty miestnosti, výhodne $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota miestnosti.

Reakčný čas žiaduci pre reakciu sa líši v závislosti od použitého rozpúšťadla a je zvyčajne 0,5 h až 24 h, výhodne 1 h až 5 h.

Po ukončení reakcie sa zlúčenina Ia môže izolovať z reakčnej zmesi obvyklými metódami. Napríklad sa môže získať pridaním organického rozpúšťadla nemiešateľného s vodou do reakčnej zmesi alebo k reziduu získanému oddestilovaním rozpúšťadla z reakčnej zmesi, premytím zmesi vodou a potom oddestilovaním rozpúšťadla.

Pokiaľ to bolo nutné, získaná zlúčenina Ia sa ďalej prečistila obvyklými metódami, napríklad rekryštalizáciou, prezrážaním, chromatografiou alebo pod.

Ďalej, Pg^2 a Pg^3 , ktoré sú chrániace skupiny pre fosforylovú skupinu, sa môžu odstrániť vo vhodnom okamihu po ukončení Kroku A-2 až Kroku A-4. Reakcia odstránenia chrániacej skupiny sa zlúčenina od zlúčeniny líši, v závislosti od druhu použitej chrániacej skupiny. Odstránenie chrániacej skupiny sa môže uskutočniť spôsobmi dobre známymi v odbore. Napríklad, pokiaľ sú Pg^2 a Pg^3 alylové skupiny, reakcia sa môže uskutočniť s použitím nukleofilného (redukčného) činidla a kovového katalyzátora v inertnom rozpúšťadle. Použité inertné rozpúšťadlo môže byť napríklad voda; alkohol ako je metanol, etanol a pod.; uhľovodík ako je hexán a toluén; halogenovaný uhľovodík ako je dichlórmetán; nitril ako je acetonitril; amid ako je N,N-dimetylformamid; alebo éter ako je tetrahydrofurán; a je to výhodne éter (najmä tetrahydrofurán), halogenovaný uhľovodík (konkrétne dichlórmetán) alebo voda. Amín použitý prípadne ako nukleofilné činidlo sa môže tiež použiť ako rozpúšťadlo.

Nukleofilné (redukčné) činidlo môže byť napríklad amín ako je pyrrolidín a morfolín; soli kyseliny mravčej ako je formiát sodný; soli karboxylových kyselín ako je 2-etylhexanoát

draselný; 1,3-dikarbonylová zlúčenina ako je acetylacetón a dimedón; alebo hydrid cínu ako je tributylcín hydrid; a výhodne je nukleofilným činidlom pyrolidín alebo tributylcín hydrid.

Množstvo použitého nukleofilného (redukčného) činidla je zvyčajne 1 až 1000 molárnych ekvivalentov vzhľadom na východiskový materiál. Výhodne, pokiaľ sa amín ako je pyrolidín a pod. použije ako nukleofilné činidlo, množstvo nukleofilného činidla je 1 až 5 molárnych ekvivalentov na jednu chrániacu skupinu východiskovej látky (pokiaľ je východiskový materiál dialyl fosforečná esterová zlúčenina, množstvo nukleofilného (redukčného) činidla je 2 až 10 molárnych ekvivalentov) a pokiaľ sa hydrid cínu ako tributylcín hydrid a pod. použije ako nukleofilné činidlo, množstvo tohto činidla je 1 až 3 molárnych ekvivalentov na jednu chrániacu skupinu východiskovej látky (pokiaľ je východiskový materiál dialyl fosforečná zlúčenina, množstvo nukleofilného (redukčného) činidla je 2 až 6 molárnych ekvivalentov).

Použitý kovový katalyzátor môže byť napríklad komplex paládia ako je tetrakis(trifenylfosfín)paládium (0) a dichlór-bis(trifenylfosfín)paládium (II) a pod.

Množstvo použitého kovového katalyzátora je zvyčajne 0,0001 až 1 molárny ekvivalent vzhľadom na množstvo východiskovej látky, výhodne 0,001 až 0,05 molárneho ekvivalentu vzhľadom na množstvo východiskovej látky.

K reakčnej zmesi sa môžu pridať fosfínové zlúčeniny ako je trifenylfosfín a pod. Maximálne množstvo použitej fosfínovej zlúčeniny je zvyčajne 5 molárnych ekvivalentov vzhľadom na množstvo kovového katalyzátora.

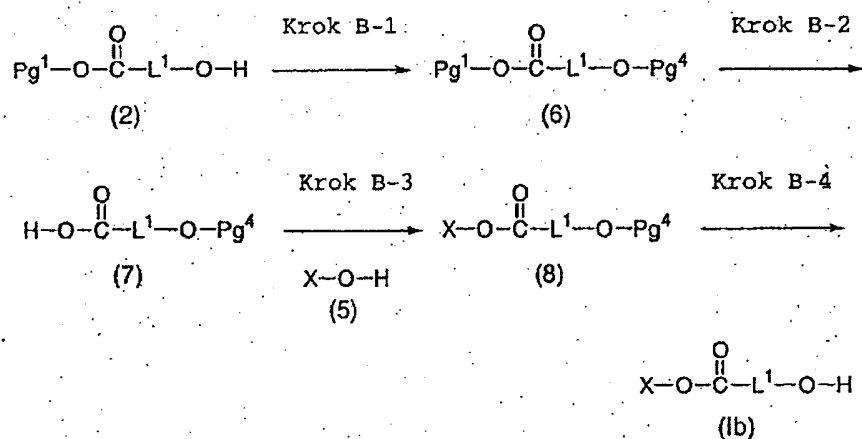
Reakčná teplota je zvyčajne -20°C až 60°C (výhodne 0°C až teplota miestnosti).

Reakčný čas potrebný k ukončeniu reakcie sa líši predovšetkým v závislosti od reakčnej teploty a druhu deprotektčného činidla a je zvyčajne 1 min až 6 h (výhodne 10 min až 2 h).

Spôsob B

Spôsob B je spôsob prípravy zlúčenín Ib (zlúčeniny Ib sú zlúčeniny všeobecného vzorca I predkladaného vynálezu, pričom L^a predstavuje jednoduchú väzbu, C_6 až C_{10} arylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituenty skupiny α , heterocyklickú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituenty skupiny α alebo C_3 až C_7 cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny

zahrňajúcej substituent skupiny α a R predstavuje atóm vodíka) a reakčná schéma je uvedená nižšie.



Vo vyššie uvedenej schéme je X, L^1 a Pg^1 definované vyššie a Pg^4 predstavuje hydroxylovú chrániacu skupinu.

Chrániaca skupina Pg^4 je skupina, ktorá sa zvyčajne používa v organickej syntéze pre chránenie alkoholov (príklady sú popísané v T.W.Greene a kol., *Protective Groups in Organic Synthesis*, druhé vydanie, John Wiley & Sons, Inc. (1991)).

Neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie pre chrániacu skupinu, za predpokladu, že chrániaca skupina Pg^1 zlúčeniny 6 sa odstráni v kroku B-2, chrániaca skupina Pg^4 sa neodstráni a pokiaľ je karboxylová skupina zlúčeniny 7 esterifikovaná v kroku B-3, chrániaca skupina Pg^4 sa neodstráni, ale pokiaľ sa chrániaca skupina Pg^4 zlúčeniny 8 odstráni v Kroku B-4, odstránenie chrániacej skupiny sa môže uskutočniť bez nepriaznivého efektu na zlúčeninu 8. Chrániaca skupina môže byť napríklad C_1 až C_6 alkanoylová skupina, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 atómami halogénu ako je formyl, acetyl, chlóracetyl, dichlóradetyl, trichlóracetyl, fluóracetyl, difluóracetyl, trifluóracetyl, propionyl, butyryl, izobutyryl, valeryl, pivaloyl, hexanoylová skupina a pod.; (C_6 až C_{10} aryl)karbonylová skupina, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 skupinami nezávisle vybranými zo skupiny C_1 až C_6 alkylových skupín, C_1 až C_6 alkoxylových skupín a atómov halogénov, ako je benzoyl, chlórbenzoyl, metoxybenzoyl, dimetoxybenzoyl, metylbenzoyl, naftylová skupina a pod.; silylových skupín, ktoré sú substituované 3 skupinami nezávisle vybranými zo skupiny C_1 až C_6 alkylových skupín a fenylových skupín, ako je trimetylsilyl, trietylsilyl, triizopropylsilyl, t-butyldimetylsilyl, t-butyldifenylsilylová skupina a pod.; C_2 až C_7 alkoxykarbonylových skupín alebo C_3 až C_7 alkenyloxykarbonylových skupín, prípadne

substituovaných 1 až 3 atómami halogénu, ako je metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, trichlóretoxykarbonyl, propoxykarbonyl, alylkarbonyl, butoxykarbonyl, t-butoxykarbonyl, pentoxykarbonyl, hexyloxykarbonyl a pod.; alebo (C_7 až C_{11} aralkyl)oxakarbonylových skupín, ktoré môžu byť prípadne substituované 1 až 3 skupinami vybranými nezávisle zo skupiny C_1 až C_6 alkoxylových skupín a atómov halogénov, ako je benzyloxykarbonyl, metoxybenzyloxykarbonyl, dimetyoxybenzyloxykarbonyl, chlórbenzyloxykarbonyl, naftylmetyloxykarbonylová skupina a pod.; a je to výhodne C_3 až C_7 alkenyloxykarbonylová skupina (najmä alyloxykarbonylová skupina) alebo silylová skupina, ktorá môže byť substituovaná 3 skupinami nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej C_1 až C_6 alkylové skupiny a fenylové skupiny (najmä t-butyldifenylsilylová skupina).

Tento spôsob najprv zahŕňa prípravu zlúčeniny 6 chránením hydroxyskupiny zlúčeniny 2, ktorá je syntetickým medziproduktom Spôsobu A chrániacou skupinou Pg^4 (v Kroku B-1), potom zahŕňa prípravu zlúčeniny 7 selektívnym odstránením karboxylovej chrániacej skupiny Pg^1 zo zlúčeniny 6 (v Kroku B-2) a prípravu zlúčeniny 8 esterifikáciou karboxylovej skupiny zlúčeniny 7 alkoholom 5 (v Kroku B-3). Nakoniec zahŕňa prípravu zlúčeniny Ib odstránením chrániacej skupiny Pg^4 v alkoholovej zlúčenine (v Kroku B-4).

Každý krok je detailnejšie popísaný nižšie.

Krok B-1

Krok B-1 je krokom prípravy zlúčeniny 6 chránením alcoholickej hydroxylovej skupiny zlúčeniny 2, ktorá je syntetickým intermediátom v Spôsobe A.

Tento krok môže byť sprevádzaný chrániacou reakciou alkoholu. Tieto reakcie sú dobre známe v odbore syntetickej organickej chémie (príklady sú popísané v T.W.Greene a kol., *Protective Groups in Organic Synthesis*, tretie vydanie, John Wiley & Sons, Inc. (1991)).

Chránená zlúčenina 6 sa pripravila reakciou zlúčeniny 2 s chrániacim činidlom v rozpúšťadle za bázických podmienok.

Chrániace činidlo je zlúčenina vzorca Z^5-Pg^4 (pričom Pg^4 je definované vyššie a Z^5 predstavuje atóm halogénu alebo odstupujúcu skupinu) a môže to byť napríklad hlaogenid ako je chlorid, bromid, jodid a pod.; alebo sulfonát ako je metánsulfonát, trifluórometánsulfonát, teluénsulfonát a pod.; a je to výhodne halogenid.

Použitie rozpúšťadla môže byť napríklad uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, benzén, toluén a pod.; halogenovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, dichlóretán a pod.; ketón ako je acetón, 2-butanón a pod.; sulfoxid ako je dimetylsulfoxid a pod.; amid ako je N,N-

dimetylformamid a pod.; nitril ako je acetonitril a pod.; alebo éter ako je dietyléter, tetrahydrofurán, 1,4-dioxán, 1,2-dimetyoxyetán a pod.; a výhodne je použitým rozpúšťadlom amid (najmä N,N-dimetylformamid), éter (najmä tetrahydrofurán) alebo halogenovaný uhl'ovodík (najmä dichlórmétán).

Použitá báza nie je konkrétne limitovaná, za predpokladu, že je to jedna z bežne používaných báz v odbore syntetickej organickej chémie a môžu to byť karbonáty alkalických kovov ako je karbonát sodný, karbonát vápenatý, karbonát cézny, hydrogénuhličitan sodný a pod.; organické bázy ako je trietylamín, diizopropyletylamín, dicyklohexylamín, pyridín, lutidín, 4-(N,N-dimetylamino)pyridín, diazobicykloundecén, diazobicyklononén, imidazol a pod.; alkoxidy alkalických kovov ako je metoxid sodný a pod.; výhodne organická báza (najmä 4-(N,N-dimetylamino)pyridín a imidazol).

Reakčná teplota je zvyčajne 0 °C až bod varu rozpúšťadla (výhodne 0°C až teplota miestnosti).

Reakčná doba žiadúca pre reakciu sa líši v závislosti od druhu chrániacej skupiny a je zvyčajne 0,5 h až 24 h (výhodne 0,5 h až 6 h).

Po ukončení reakcie sa zlúčenina 6 môže izolovať z reakčnej zmesi obvyklými metódami. Napríklad sa môže výsledná zlúčenina získať pridaním organického rozpúšťadla nemiešateľného s vodou do reakčnej zmesi alebo k reziduu získanému oddestilovaním rozpúšťadla z reakčnej zmesi, premytím zmesi vodou a potom oddestilovaním rozpúšťadla.

Pokiaľ to bolo nutné, získaná zlúčenina 6 sa ďalej prečistí obvyklými metódami, napríklad rekryštalizáciou, prezrážaním, chromatografiou alebo pod.

Krok B-2

Krok B-2 je krokom prípravy karboxylovej kyseliny zlúčeniny 7 odstránením chrániacej skupiny Pg¹ zo zlúčeniny 6 a tento krok sa môže uskutočniť rovnakým spôsobom ako u reakcie v Kroku A-3.

Zlúčenina 7 sa môže prípadne pripraviť priamo chránením hydroxylovej skupiny zlúčeniny 1 chrániacou skupinou Pg⁴ bez Kroku A-1, Kroku B-1 a Kroku B-2. V tomto prípade sa môže zlúčenina 1 výhodne upraviť rovnakým spôsobom ako v Kroku B-1.

Zlúčenina 7 sa môže tiež získať spôsobom G a spôsobom H popísaným ďalej.

Krok B-3

Krok B-3 je krokom prípravy zlúčeniny 8 esterifikáciou karboxylovej skupiny zlúčeniny 7 alkoholickou zlúčeninou 5 a reakcia sa môže uskutočniť rovnakým spôsobom ako v kroku A-4.

Krok B-4

Krok B-4 je krokom prípravy zlúčeniny Ib odstránením hydroxylovej chrániacej skupiny Pg^4 zlúčeniny 8.

Tento krok môže byť sprevádzaný deprotekčnou reakciou alkoholu, spôsobom dobre známym v oblasti syntetickej organickej chémie (príklady sú popísané v T.W.Greene a kol., *Protective Groups in Organic Synthesis*, druhé vydanie, John Wiley & Sons, Inc. (1991)).

Chrániaca skupina Pg^4 je napríklad alyoxykarbonylová skupina. Reakcia sa môže uskutočniť s použitím nukleofilného (redukčného) činidla a kovového katalyzátora v inertnom rozpúšťadle.

Inertné rozpúšťadlo môže byť napríklad voda; alkohol ako je metanol, etanol a pod.; uhl'ovodík ako je hexán a toluén; halogenovaný uhl'ovodík ako je dichlórmetán; nitril ako je acetonitril; amid ako je N,N-dimetylformamid; alebo éter ako je tetrahydrofurán; a je to výhodne éter (najmä tetrahydrofurán) alebo halogenovaný uhl'ovodík (konkrétne dichlórmetán).

Nukleofilné (redukčné) činidlo môže byť napríklad amín ako je pyrrolidín a morfolín; soli kyseliny mravčej ako je formiát sodný; soli karboxylových kyselín ako je 2-etylhexanoát draselný; 1,3-dikarbonylová zlúčenina ako je acetylacetón a dimedón; alebo hydrid cínu ako je tributylcín hydrid; a výhodne je nukleofilným činidlom pyrrolidín alebo tributylcín hydrid.

Množstvo použitého nukleofilného (redukčného) činidla je zvyčajne 1 až 1000 molárnych ekvivalentov vzhľadom na zlúčeninu 8. Výhodne je množstvo použitého nukleofilného (redukčného) činidla 1 až 3 molárne ekvivalenty vzhľadom na zlúčeninu 8.

Použitý kovový katalyzátor môže byť napríklad komplex paládia ako je tetrakis(trifenylfosfín)paládium (0) a dichlórbis(trifenylfosfín)paládium (II) a pod.

Množstvo použitého kovového katalyzátora je zvyčajne 0,0001 až 1 molárny ekvivalent vzhľadom na množstvo zlúčeniny 8, výhodne 0,001 až 0,05 molárneho ekvivalentu vzhľadom na množstvo zlúčeniny 8.

K reakčnej zmesi sa môžu pridať fosfinové zlúčeniny ako je trifenylfosfín a pod. Maximálne množstvo použitej fosfinovej zlúčeniny je zvyčajne 5 molárnych ekvivalentov vzhľadom na množstvo kovového katalyzátora.

Reakčná teplota pre odstránenie alyloxykarbonylovej skupiny je zvyčajne $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (výhodne $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota miestnosti).

Reakčný čas potrebný k ukončeniu reakcie sa líši predovšetkým v závislosti od reakčnej teploty a druhu deprotektčného činidla a je zvyčajne 1 min až 6 h (výhodne 10 min až 2 h).

Pokiaľ je chrániaca skupina Pg^4 silylová skupina, ktorá je substituovaná 3 skupinami vybranými nezávisle z C_1 až C_6 alkylových a fenylových skupín, ako je t-butyldifenylsilylová skupina, reakcia odstránenia chrániacej skupiny sa môže uskutočniť reakciou zlúčeniny 8 so soľou fluoridu v rozpúšťadle.

Použité rozpúšťadlo môže byť napríklad voda; uhľovodík ako je hexán, cyklohexán, benzén, toluén a pod.; halogenovaný uhľovodík ako je dichlórmétán, dichlóretán a pod.; alkohol ako je metanol, etanol, t-butylalkohol a pod.; ketón ako je acetón, 2-butanón a pod.; ester ako je etylacetát a pod.; sulfoxid ako je dimetylsulfoxid a pod.; amid ako je N,N-dimetylformamid a pod.; nitril ako je acetonitril a pod.; alebo éter ako je dietyléter, tetrahydrofurán, 1,4-dioxán, 1,2-dimetoxyetán a pod.; a výhodne to uhľovodík, halogenovaný uhľovodík alebo éter, výhodnejšie éter (najmä tetrahydrofurán).

Fluoridová soľ môže byť napríklad fluorid alkalického kovu ako je fluorid draselný a pod.; alebo organický fluorid amónia ako je tetrabutylammoniumfluorid a pod.

Reakcia by sa mala uskutočniť úpravou reakčnej zmesi na neutrálnu zmes pridaním kyseliny ako je kyselina octová a pod.

Reakčná teplota disilylácie je zvyčajne $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota miestnosti.

Reakčný čas potrebný pre reakciu je zvyčajne 1 h až 4 h.

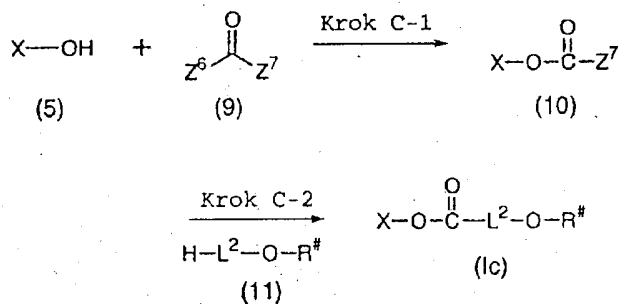
Po ukončení odstránenia chrániacej skupiny Pg^4 sa môže požadovaná zlúčenina Ib izolovať z reakčnej zmesi obvyklými metódami. Napríklad sa môže výsledná zlúčenina získať pridaním organického rozpúšťadla nemiešateľného s vodou do reakčnej zmesi alebo k reziduu získanému oddestilovaním rozpúšťadla z reakčnej zmesi alebo premytím zmesi vodou a potom oddestilovaním rozpúšťadla.

Pokiaľ to bolo nutné, získaná zlúčenina Ib sa ďalej prečistila obvyklými metódami, napríklad rekryštalizáciou, prezrážaním, chromatografiou alebo pod.

Spôsob C

Spôsob C je spôsob prípravy zlúčenín Ic (zlúčeniny Ic sú zlúčeniny všeobecného vzorca I predkladaného vynálezu, pričom L^a predstavuje atóm kyslíka a R predstavuje C_1 až C_6

alkanoylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituenty skupiny β , skupinu vzorca $-C(O)-NR^2R^3$ (pričom R^2 a R^3 nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 až C_6 alkylovú skupinu alebo R^2 a R^3 , spoločne s atómom dusíka, na ktoré sú viazané, tvoria 4- až 7-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúce atóm(y) dusíka alebo $-P(=O)(OH)_2$ skupinu)) a reakčná schéma je uvedená nižšie.



Vo vyššie uvedenej schéme je X a $R^\#$ definované vyššie, L^2 má rovnaký význam ako je vyššie definované pre L (za predpokladu, že L^a je atóm kyslíka) a Z^6 a Z^7 nezávisle predstavujú atóm halogénu alebo odstupujúcu skupinu. Príkladmi odstupujúcich skupín zahŕňajú atómy halogénu ako je atóm chlóru alebo brómu; C_1 až C_6 alkoxylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná atómami halogénu ako je trichlórmetoxylová skupina; C_6 až C_{10} aryloxylovú skupinu ako je fenoxyllová skupina; a 5- až 7-člennú heteroarylovú skupinu zahŕňajúcu 1 až 4 dusíkové atómy ako je imidazolyl, triazolyl alebo tetrazolyllová skupina.

V tejto metóde sa najprv pripraví reaktívna karbonátová zlúčenina 10 reakciou alkoholu 5 so zlúčeninou 9 (v Kroku C-1), potom sa pripraví zlúčenina 1c esterifikáciou zlúčeniny 10 alkoholom 11 (v Kroku C-2).

Zlúčenina 9 je zlúčenina všeobecne známa ako „ekvivalent fosgenu“ v oblasti syntetickej organickej chémie ako je fosgén, trichlórmetylchloroformát, bis(trichlórmetyl)karbonát, 1,1'-karbonyldiimidazol, fenylchloroformát. Komerčne dostupné zlúčeniny sa môžu tiež použiť, z ktorých je uprednostňovaný karbonyldiimidazol.

Alkohol 11 sa môže pripraviť podľa Spôsobu I.

Krok C-1

Krok C-1 je krokom prípravy reaktívnej karbonátovej zlúčeniny 10 reakciou alkoholovej zlúčeniny 5 so zlúčeninou 9 v inertnom rozpúšťadle v prítomnosti bázy.

Neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie pre použité rozpúšťadlo, za predpokladu, že nebude mať rušivý efekt na reakciu a že východisková látka bude v ňom aspoň v určitom rozsahu rozpustná.

Použité rozpúšťadlo môže byť napríklad halogenovaný uhl'ovodík ako je dichlórmetán; éter ako je tetrahydrofurán, dioxán a dimetoxetán; uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, benzén, toluén; dichlórétán a pod.; sulfoxid ako je dimetylsulfoxid; alebo amid ako je N,N-dimetylformamid a hexametylfosformaid; a výhodne je použitým rozpúšťadlom halogenovaný uhl'ovodík (najmä dichlórmetán), éter (najmä tetrahydrofurán) alebo amid (najmä N,N-dimetylformamid).

Použitá báza nie je konkrétne limitovaná, za predpokladu, že odtrhne aktívny vodík z alcoholickej skupiny zlúčeniny 5 a môže to byť napríklad organický amín ako je trietylamin a pod.; aromatická zlúčenina obsahujúca atóm(y) dusíka ako je pyridín a pod.; hydrid alkalického kovu ako je hydrid lítny, hydrid sodný, hydrid draselný a pod.; organolítina zlúčenina ako je butyllítium, fenyllítium a pod.; alebo alkoxid alkalického kovu ako je t-butoxid draselný; a je to výhodne hydrid kovu (najmä hydrid sodný) alebo alkoxid alkalického kovu (najmä t-butoxid draselný).

Množstvo použitej bázy je zvyčajne 0,01 až 5 molárnych ekvivalentov vzhľadom na množstvo zlúčeniny 5 a sú to výhodne 0,011 až 3 molárne ekvivalenty vzhľadom na množstvo zlúčeniny 5.

Reakčná teplota sa líši v závislosti od druhu použitej zlúčeniny 9 a je zvyčajne -78 až 50 °C, výhodne 0 °C až 40 °C.

Reakčná doba žiaduca pre reakciu sa líši v závislosti od reakčnej teploty a druhu použitej zlúčeniny 9 a je zvyčajne 30 min až 24 h, výhodne 1 h až 5 h.

Po ukončení Kroku C-1 sa reaktívna karbonátová zlúčenina 10 použila v nasledujúcom kroku bez ďalšej izolácie. Konkrétne sa môže Krok C-2 uskutočniť pridaním alkoholu 11 do reakčnej zmesi.

Pokiaľ je nutné, môže sa získaná reaktívna zlúčenina 10 izolovať zvyčajnými metódami, napríklad extrakciou do rozpúšťadla, rekryštalizáciou, prezrážaním, chromatografiou alebo pod.

Krok C-2

Krok C-2 je krokom prípravy zlúčeniny 1c esterifikáciou reaktívnej karbonátovej zlúčeniny 10 zlúčeninou 11 v inertnom rozpúšťadle a zvyčajne v prítomnosti bázy.

Druh rozpúšťadla a použitej bázy v reakcii je rovnaký ako v Kroku C-1. Množstvo použitej bázy je rovnaké ako množstvo bázy použitej v Kroku C-1.

Reakčná teplota v Kroku C-2 sa líši predovšetkým v závislosti od druhu použitej zlúčeniny 11 a je zvyčajne $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ až do bodu varu použitého rozpúšťadla, výhodne $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reakčná doba potrebná pre ukončenie reakcie v Kroku C-2 sa líši v závislosti od druhu použitej zlúčeniny 11 a je zvyčajne 10 min až 24 h, výhodne 10 min až 1 h.

Prípadne sa môže tento Spôsob tiež uskutočniť v zmenenom poradí reakciou alkoholovej zlúčeniny 5 a reakciou alkoholovej zlúčeniny 11 so zlúčeninou 9.

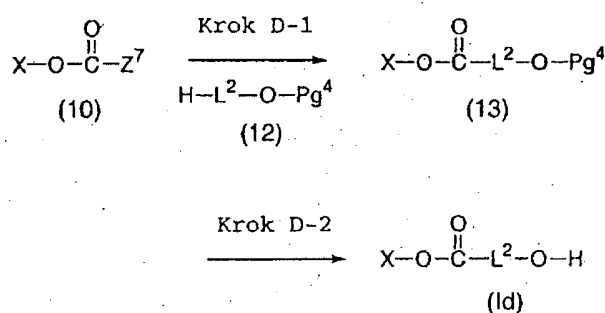
Konkrétne môže byť tento Spôsob sprevádzaný reakciou alkoholu 11 so zlúčeninou 9 v inertnom rozpúšťadle a zvyčajne v prítomnosti bázy s nasledovným pridaním alkoholovej zlúčeniny.

Po ukončení odstránenia chrániacej skupiny Pg^4 sa môže požadovaná zlúčenina Ic izolovať z reakčnej zmesi obvyklými metódami. Napríklad sa môže získať pridaním organického rozpúšťadla nemiešateľného s vodou do reakčnej zmesi alebo k reziduu získanému oddestilovaním rozpúšťadla z reakčnej zmesi, premytím zmesi vodou a potom oddestilovaním rozpúšťadla.

Pokiaľ to je nutné, získaná zlúčenina Ic sa môže ďalej prečistiť obvyklými metódami, napríklad rekryštalizáciou, prezrážaním, chromatografiou a pod.

Spôsob D

Spôsob D je spôsob prípravy zlúčenín Id (zlúčeniny Id sú zlúčeniny všeobecného vzorca I predkladaného vynálezu, pričom L^a predstavuje atóm kyslíka a R predstavuje atóm vodíka) a reakčná schéma je uvedená nižšie.



Vo vyššie uvedenej schéme majú X , Z^7 , Pg^4 a L^2 rovnaký význam ako je uvedené vyššie.

Najprv sa pripravila zlúčenina 13 esterifikáciou syntetického intermediátu zlúčeniny 10 podľa Spôsobu C alkoholovou zlúčeninou 12 (v Kroku D-1), a potom sa pripravila zlúčenina 1d odstránením hydroxylovej chrániacej skupiny Pg^4 zlúčeniny 13 (v Kroku D-2).

Krok D-1

Krok D-1 je krokom prípravy zlúčeniny 13 esterifikáciou zlúčeniny 10 alkoholickou zlúčeninou 12. Tento Krok sa môže uskutočniť rovnakým spôsobom ako je popísané v Kroku C-2. Zlúčenina 12 sa môže tiež pripraviť podľa Spôsobu I popísaného ďalej.

Prípadne sa môže zlúčenina 13 získať zmenou poradia reakciou alkoholu 5 a reakciou alkoholu 12 so zlúčeninou 9, rovnakým spôsobom ako je popísané v Spôsobe C.

Konkrétne môže byť tento spôsob sprevádzaný reakciou alkoholu 12 so zlúčeninou 9 v inertnom rozpúšťadle a zvyčajne v prítomnosti bázy s nasledovným pridaním alkoholu 5.

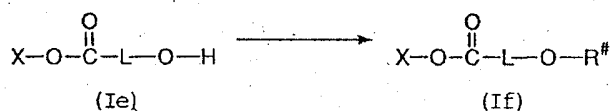
Krok D-2

Krok D-2 môže byť ukončený odstránením chrániacej skupiny alkoholu. Táto reakcia je dobre známa v odbore syntetickej organickej chémie (príklady sú popísané v T.W.Greene a kol., *Protective Groups in Organic Synthesis*, tretie vydanie, John Wiley & Sons, Inc. (1999)).

Reakcia sa môže uskutočniť rovnakým spôsobom ako je popísané v Kroku B-4, ktorý je popísaný ďalej.

Spôsob E

Spôsob E je spôsob prípravy zlúčenín If (zlúčeniny If sú zlúčeniny všeobecného vzorca I predkladaného vynálezu, pričom R predstavuje C_1 až C_6 alkánoylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituenty skupiny β a skupinu všeobecného vzorca $-C(=O)-NR^2R^3$ (pričom R^2 a R^3 nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 až C_6 alkylovú skupinu alebo R^2 a R^3 spoločne s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, tvoria 4- až 7-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm(y) dusíka alebo skupinu $-P(=O)(OH)_2$) a reakčná schéma je uvedená nižšie.



Vo vyššie uvedenej schéme má X, L a R[#] rovnaký význam ako je definované vyššie.

Východisková zlúčenina Ie je zlúčenina všeobecného vzorca I predkladaného vynálezu, pričom R predstavuje atóm vodíka. Konkrétne je to zlúčenina Ib alebo zlúčenina Id a môže sa získať podľa Spôsobu B alebo Spôsobu D ako je popísané vyššie.

Tento spôsob môže byť dokončený esterifikáciou, karbamoyláciou alebo fosforyláciou zlúčeniny Ie použitím rovnakých postupov dobre známych odborníkovi.

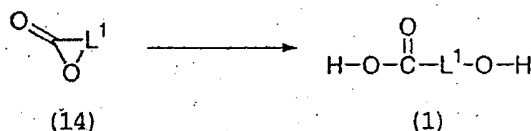
Napríklad sa môže tento spôsob dokončiť rovnakým spôsobom ako u reakcií popísaných v Kroku A-2, reakciou zlúčeniny Ie s reaktívnym alkanoylovým derivátom, karbamoyl derivátom alebo fosforylovým derivátom v rozpúšťadle a zvyčajne v prítomnosti bázy.

Po ukončení sa môže požadovaná zlúčenina If izolovať z reakčnej zmesi obvyklými metódami. Napríklad sa môže získať pridaním organického rozpúšťadla nemiešateľného s vodou do reakčnej zmesi alebo k reziduu získanému oddestilovaním rozpúšťadla z reakčnej zmesi, premytím zmesi vodou a potom oddestilovaním rozpúšťadla.

Pokiaľ to je nutné, získaná zlúčenina If sa môže ďalej prečistiť obvyklými metódami, napríklad rekryštalizáciou, prezrážaním, chromatografiou a pod.

Spôsob F

Spôsob F je spôsob prípravy hydroxykarboxylovej kyseliny zlúčeniny 1 alebo jej soli, ktorá je východiskovou látkou v Spôsobe A a reakčná schéma je uvedená nižšie.



Vo vyššie uvedenej schéme má L¹ rovnaký význam ako je definované vyššie.

Laktónová zlúčenina 14, ktorá je východiskovou látkou, je komerčne dostupná alebo sa môže pripraviť postupom dobre známym odborníkovi alebo inou dobre známou metódou.

Zlúčenina 14 sa môže napríklad pripraviť predložením zodpovedajúceho cyklického ketónu Baeyer-Villigerovou reakciou (v Matsumoto a kol., *Heterocycles*, 24, 2443-2447 (1986)), zodpovedajúceho cyklického éteru oxidačnou reakciou (v H.Firouzabadi a kol., *Synthesis*, 4, 285-288 (1986)), zodpovedajúceho cyklického anhydridu redukčnou reakciou (v D.M.Bailey a kol., *J.Org.Chem.*, 35, 3574-3576 (1970)) a podobnými spôsobmi.

Tento spôsob sa dokončí postupom dobre známym odborníkovi. Hydroxykarboxylová kyselina 1 alebo jej soľ sa môže napríklad pripraviť reakciou laktónu 14 s bázičkou zlúčeninou v rozpúšťadle.

Soľ zlúčeniny 1 je soľ kovu, ktorý sa použije v bázičkej zlúčenine. Príklady zahŕňajú soli alkalických kovov ako je sodná soľ alebo draselná soľ.

Neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie pre použité rozpúšťadlo, za predpokladu, že nebude mať rušivý efekt na reakciu a že východisková látka a bázička zlúčenina bude v ňom dostatočnej miere rozpustná. Použité rozpúšťadlo môže byť napríklad voda; alkohol ako je metanol a etanol, éter ako tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxyetán; uhl'ovodík je ako hexán, cyklohexán, benzén a toluén; sulfoxid ako je dimetylsulfoxid; ketón ako je acetón a 2-butanón; alebo ich zmesi; a je to výhodne zmes vody a alkoholu (najmä metanolu) alebo zmes vody a éteru (najmä tetrahydrofuránu).

Bázička zlúčenina nie je nijako obmedzená, za predpokladu, že dôjde k posunutiu zásaditosti reakčnej zmesi a napríklad to môže hydroxid alkalického kovu ako je hydroxid lítny, hydroxid sodný a hydroxid draselný; hydroxid kovu alkalických zemín ako je hydroxid vápenatý a hydroxid bárnatý; karbonát alkalického kovu ako je karbonát lítny, karbonát sodný a karbonát draselný; alkoxid alkalických kovov ako je metoxid sodný a t-butoxid draselný; tiolát kovu ako je metántiolát sodný; alebo kyanid alkalického kovu ako je kyanid sodný a kyanid draselný; a je to výhodne hydroxid alkalického kovu (najmä hydroxid sodný). Množstvo použitej bázičkej zlúčeniny by malo byť 1 až 5 molárnych ekvivalentov vzhľadom na množstvo východiskového materiálu a je to výhodne 1 až 1,5 molárneho ekvivalentu vzhľadom na množstvo východiskového materiálu.

Reakčná teplota sa líši v závislosti od druhu a množstva použitej bázičkej zlúčeniny a je zvyčajne -10 °C až 70 °C (výhodne 0°C až 50 °C).

Reakčná doba žiaduca pre reakciu sa líši v závislosti od druhu a množstva bázičkej zložky a je zvyčajne 0,3 h až 24 h (výhodne 0,5 h až 3 h).

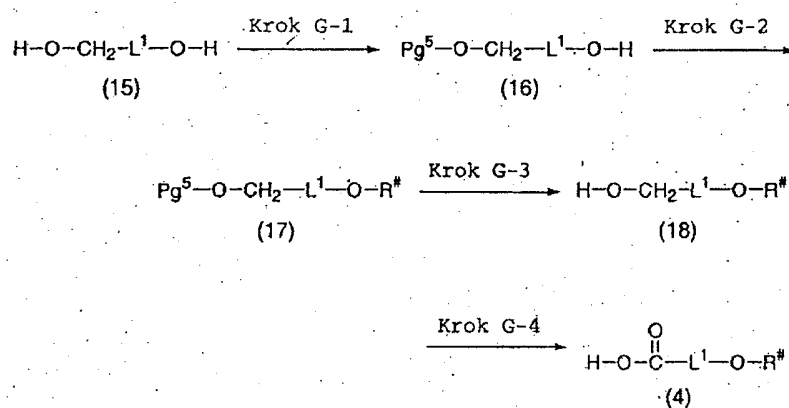
Po ukončení reakcie sa I alebo jej soľ môže izolovať z reakčnej zmesi obvyklými metódami. Napríklad sa môže soľ zlúčeniny I získať pridaním organického rozpúšťadla

nemiešateľného s vodou do reakčnej zmesi oddelením vodnej vrstvy a potom oddestilovaním rozpúšťadla.

Pokiaľ to bolo nutné, získaná zlúčenina 1 alebo jej soľ sa ďalej prečistí obvyklými metódami, napríklad rekryštalizáciou, prezrážaním, chromatografiou alebo pod.

Spôsob G

Tento spôsob je alternatívnou metódou prípravy medziproduktu 4 v Spôsobe A a reakčná schéma je uvedená nižšie.



Vo vyššie uvedenej schéme má L1 a R# rovnaký význam ako je definované vyššie a P5 predstavuje hydroxylovú chrániacu skupinu.

Chrániaca skupina Pg5 je jedna z bežne používaných skupín v organickej syntéze pre chránenie alkoholov (príklady sú popísané v T.W.Greene a kol., *Protective Groups in Organic Synthesis*, tretie vydanie, John Wiley & Sons, Inc. (1999)). Neexistuje žiadne obmedzenie tejto chrániacej skupiny, za predpokladu, že sa táto skupina odstráni zo zlúčeniny 17 v Kroku G-3. Odstránenie chrániacej skupiny sa môže uskutočniť bez nepriaznivých vplyvov na zvyšok zlúčeniny 17. Príklady chrániacich skupín zahŕňajú:

Chrániaca skupina môže byť napríklad 5- až 7-členná heterocyklická skupina obsahujúca atóm kyslíka ako je tetrahydropyranyl, oxolanylová skupina a pod.; (C₁ až C₆ alkoxy)metylová skupina ako je metoxymetylová skupina a pod.; (C₆ až C₁₀ aryl)metylová skupina, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 skupinami nezávisle vybranými zo skupiny C₁ až C₆ alkylových skupín, C₁ až C₆ alkoxylových skupín a atómov halogénov, ako je benzyl, metoxybenzyl dimetoxybenzyl, chlórbenzyl, metylbenzylová skupina a pod.; C₁ až

C₆ alkanoylovej skupiny, ktoré sú substituované 1 až 3 atómami halogénu ako je formyl, acetyl, chlóracetyl, dichlóradetyl, trichlóracetyl, fluóracetyl, difluóracetyl, trifluóracetyl, propionyl, butyryl, izobutyryl, valeryl, pivaloyl, hexanoylová skupina a pod.; (C₆ až C₁₀ aryl)karbonylová skupina, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 skupinami nezávisle vybranými zo skupiny C₁ až C₆ alkylových skupín, C₁ až C₆ alkoxylových skupín a atómov halogénov, ako je benzoyl, chlórbenzoyl, metoxybenzoyl, dimetoxybenzoyl, metylbenzoyl, naftylová skupina a pod.; silylových skupín, ktoré sú substituované 3 skupinami nezávisle vybranými zo skupiny C₁ až C₆ alkylových skupín a fenylových skupín, ako je trimetylsilyl, trietylsilyl, triizopropylsilyl, t-butyldimetylsilyl, t-butyldifenylysilylová skupina a pod.; C₂ až C₇ alkoxykarbonylových skupín alebo C₃ až C₇ alkenyloxykarbonylových skupín, prípadne substituovaných 1 až 3 atómami halogénu, ako je metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, trichlóretoxykarbonyl, propoxykarbonyl, alylkarbonyl, butoxykarbonyl, t-butoxykarbonyl, pentoxykarbonyl, hexyloxykarbonyl a pod.; a (C₇ až C₁₁ aralkyl)oxykarbonylových skupín, ktoré môžu byť prípadne substituované 1 až 3 skupinami vybranými nezávisle zo skupiny C₁ až C₆ alkoxylových skupín a atómov halogénov, ako je benzyloxykarbonyl, metoxybenzyloxykarbonyl, dimetoxybenzyloxykarbonyl, chlórbenzyloxykarbonyl, naftylmetoxykarbonylová skupina a pod.; a je to výhodne silylová skupina, ktorá môže byť substituovaná 3 skupinami nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej C₁ až C₆ alkylové skupiny a fenylové skupiny (najmä t-butyldifenylysilylová skupina).

Podľa tohto spôsobu sa najprv pripravila monochránená zlúčenina 16, chránením jednej hydroxylovej skupiny dvojsýtného alkoholu 15 (v Kroku G-1) a potom sa esterifikáciou, karbamoyláciou alebo fosforyláciou zlúčeniny 16 pripravil ester, uretán alebo fosforylová zlúčenina 17, (v Kroku G-2) a nakoniec sa pripravila zlúčenina 18 odstránením chrániacej skupiny zlúčeniny 17 (v Kroku G-3).

Zlúčenina 18 sa môže pripraviť estrifikáciou alebo karbamoyláciou zlúčeniny 15 priamo bez chránenia. Požadovaná zlúčenina 4 sa môže pripraviť oxidáciou zlúčeniny 18.

Každý krok je detailnejšie popísaný nižšie.

Krok G-1

Krok G-1 je krokom prípravy zlúčeniny 16 chránením hydroxylovej skupiny dvojsýtného alkoholu zlúčeniny 15.

Dvojsýtny alkohol, zlúčenina 15, ktorý je východiskovou zlúčeninou, je komerčne dostupný alebo pokiaľ je to nutné, je ľahko pripraviteľný postupmi známymi odborníkovi.

Tento krok sa môže dokončiť chránením alkoholovej skupiny. Reakcie sú dobre známe v odbore syntetickej organickej chémie (príklady sú popísané v T.W.Greene a kol., *Protective Groups in Organic Synthesis*, tretie vydanie, John Wiley & Sons, Inc. (1999)).

Napríklad hydroxy chránená skupina 16 sa môže pripraviť reakciou zlúčeniny 15 s chrániacím činidlom v rozpúšťadle za základných podmienok.

Chrániace činidlo je zlúčenina vzorca $\text{Pg}^5\text{-Z}^8$ (pričom Pg^5 je definované vyššie a Z^8 predstavuje atóm halogénu alebo odstupujúcu skupinu) a môže to byť napríklad halogenid ako je chlorid, bromid, jodid a pod.; alebo sulfonát ako je metánsulfonát, trifluórmétánsulfonát, toluénsulfonát a pod.; a výhodne to je halogenid.

Použitie rozpúšťadlo môže byť napríklad uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, benzén, toluén a pod.; halogenovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, dichlóretán a pod.; ketón ako je acetón, 2-butanón a pod.; sulfoxid ako je dimetylsulfoxid a pod.; amid ako je N,N-dimetylformamid a pod.; nitril ako je acetonitril a pod.; alebo éter ako je dietyléter, tetrahydrofurán, 1,4-dioxán, 1,2-dimetoxyetán a pod.; a výhodne je to éter, uhl'ovodík, halogenovaný uhl'ovodík alebo amid.

Použitá báza nie je nijako limitovaná, za predpokladu, že je to jedna z bežne používaných báz v odbore syntetickej organickej chémie a môžu to byť karbonáty alkalických kovov ako je karbonát sodný, karbonát draselný, karbonát cézny, hydrogénuhličitan sodný a pod.; organický amín ako je trietylamín, diizopropyletylamín, dicyklohexylamín, pyridín, lutidín, 4-(N,N-dimetylamino)pyridín, diazobicykloundecén, diazobicyklononén, imidazol a pod.; alkoxidy alkalických kovov ako je metoxid sodný a pod.; výhodne je to organický amín.

Reakčná teplota je zvyčajne 0 °C až bod varu použitého rozpúšťadla (výhodne 0 °C až teplota miestnosti).

Reakčná doba žiaduca pre reakciu sa líši v závislosti od zavedenej chrániacej skupiny a je zvyčajne 0,5 h až 24 h (výhodne 0,5 h až 6 h).

Po ukončení reakcie sa zlúčenina 16 môže izolovať z reakčnej zmesi obvyklými metódami, napríklad neutralizáciou reakčnej zmesi, pridaním organického rozpúšťadla nemiešateľného s vodou do reakčnej zmesi alebo k reziduu získanému oddestilovaním rozpúšťadla z reakčnej zmesi, premytím zmesi vodou a potom oddestilovaním rozpúšťadla.

Pokiaľ to bolo nutné, získaná zlúčenina 16 alebo jej soľ sa ďalej prečistí obvyklými metódami, napríklad rekryštalizáciou, prezrážaním, chromatografiou alebo pod.

Prípadne sa môže v tomto kroku získať vedľajší produkt s chránenými obidvoma hydroxyskupinami v spojení s požadovanou zlúčeninou 16. V tomto prípade, pokiaľ je to

žiadúce, sa môže zlúčenina 16 izolovať od vedľajšieho produktu použitím metód ako je rekryštalizácia, prezrážanie alebo chromatografia.

Krok G-2

Krok G-2 je krokom prípravy zlúčeniny 17 predložením hydroxyskupiny mono-chránenej zlúčeniny do esterifikačnej, karbamoylačnej alebo fosforylačnej reakcie.

Tento krok sa môže uskutočniť spôsobom rovnakým ako je popísané v kroku A-2.

Krok G-3

Krok G-3 je krokom prípravy alkoholovej zlúčeniny 18 odstránením chrániacej skupiny zo zlúčeniny 17.

Tento krok sa môže dokončiť odstránením chrániacej skupiny z alkoholu, reakciou dobre známou v odbore organickej syntetickej chémie (príklady sú popísané v T.W.Greene a kol., *Protective Groups in Organic Synthesis*, tretie vydanie, John Wiley & Sons, Inc. (1999)).

Napríklad, pokiaľ je chrániaca skupina Pg^5 silylová skupina, ktorá je substituovaná 3 skupinami vybranými nezávisle z C_1 až C_6 alkylových skupín a fenylových skupín ako je t-butyldimetylsilylová skupina, môže sa reakcia uskutočniť úpravou zlúčeniny 17 fluoridovou soľou v rozpúšťadle.

Použitie rozpúšťadla môže byť napríklad voda; uhľovodík ako je hexán, cyklohexán, benzén, toluén a pod.; halogenovaný uhľovodík ako je dichlórmétán, dichlóretán a pod.; alkohol ako je metanol, etanol, t-butylalkohol a pod.; ketón ako je acetón, 2-butanón a pod.; ester ako je etylacetát a pod.; sulfoxid ako je dimetylsulfoxid a pod.; amid ako je N,N-dimetylformamid a pod.; nitril ako je acetonitril a pod.; alebo éter ako je dietyléter, tetrahydrofurán, 1,4-dioxán, 1,2-dimetoxyetán a pod.; a výhodne to uhľovodík, halogenovaný uhľovodík alebo éter, výhodnejšie éter.

Fluoridová soľ môže byť napríklad fluorid alkalického kovu ako je fluorid draselný a pod.; alebo organický fluorid amónia ako je tetrabutylammoniumfluorid a pod.

Reakcia by sa mala uskutočniť úpravou reakčnej zmesi na neutrálnu zmes pridaním kyseliny ako je kyselina octová a pod.

Reakčná teplota disilylácie je zvyčajne $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až teplota miestnosti.

Reakčný čas potrebný pre reakciu je zvyčajne 1 h až 4 h.

Po ukončení reakcie sa zlúčenina 18 môže izolovať z reakčnej zmesi obvyklými metódami, napríklad neutralizáciou reakčnej zmesi, pridaním organického rozpúšťadla

nemiešateľného s vodou do reakčnej zmesi alebo k reziduu získanému oddestilovaním rozpúšťadla z reakčnej zmesi, premytím zmesi vodou a potom oddestilovaním rozpúšťadla.

Pokiaľ to je nutné, získaná zlúčenina 18 sa ďalej prečistí obvyklými metódami, napríklad rekryštalizáciou, prezrážaním, chromatografiou alebo pod.

Prípadne sa zlúčenina 18 môže pripraviť zavedením skupiny R[#] priamo na hydroxylovú skupinu zlúčeniny 15 bez Kroku G-1 až Kroku G-3. V tomto prípade sa môže zlúčenina 15 upraviť za rovnakých reakčných podmienok ako v Kroku G-2.

Krok G-4

Krok G-4 je krokom prípravy medziproduktu zlúčeniny 4 v Spôsobe A oxidáciou alkoholickkej zlúčeniny 18.

Tento krok môže byť dokončený úpravou zlúčeniny 18 oxidačným činidlom v inertnom rozpúšťadle.

Neexistuje žiadne konkrétne obmedzenie pre použité rozpúšťadlo, za predpokladu, že nebude mať rušivý efekt na reakciu a že východisková látka bude v ňom aspoň v určitom rozsahu rozpustná a že nebude mať na reakciu nepriaznivý efekt. Použité rozpúšťadlo môže byť napríklad voda; uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, benzén, toluén a pod.; halogenovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, dichlóretán a pod.; alkohol ako je metanol, etanol, t-butylalkohol a pod.; ketón ako je acetón, 2-butanón a pod.; ester ako je etylacetát a pod.; sulfoxid ako je dimetylsulfoxid a pod.; amid ako je N,N-dimetylformamid a pod.; nitril ako je acetonitril a pod.; alebo éter ako je dietyléter, tetrahydrofurán, 1,4-dioxán, 1,2-dimetoxyetán a pod.; a výhodne je to voda, uhl'ovodík, halogenovaný uhl'ovodík (najmä dichlórmétán), ketón (najmä acetón) alebo amid (najmä N,N-dimetylformamid).

Oxidačné činidlo použité v oxidačnej reakcii nie je konkrétne obmedzené za predpokladu, že je to činidlo, ktoré sa zvyčajne používa k premene alkoholu na karboxylovú kyselinu oxidáciou v oblasti syntetickej organickej chémie. Napríklad to môže byť aj soľ, oxid alebo komplex chrómu ako je oxid chromový, dichroman draselný, pyridínium chlorochromát, Jonesovo činidlo, Collinsovo činidlo a pod.; soľ, oxid alebo komplex ruténia ako je oxid ruteničelý, tetrapropylammónium perrutenát a pod.; soľ, oxid alebo komplex olova ako je tetraacetát olovnatý a pod.; soľ, oxid alebo komplex draslíka ako je permanganát draselný, oxid horečnatý a pod.; soľ, oxid alebo komplex striebra ako je karbonát strieborný; soľ, oxid alebo komplex wolfrámu ako je kyselina wolfránová a pod.; kyselina molybdénová; voľné radikály ako je 2,2,6,6-tetrametylpiperidinoxy radikál a pod.; halogén ako je chlór, bróm, jód a pod.; halogenovodíkové kyseliny a ich soli ako je chlórnan sodný, chlorečnan

sodný, chloristan sodný a pod.; alebo N-haloimid ako je N-chlórsukcinimid, N-brómsukcinimid, N-jódsukcinimid a pod.; a je to výhodne soľ, oxid alebo komplex chrómu; soľ, oxid alebo komplex ruténia; soľ, oxid alebo komplex mangánu; soľ, oxid alebo komplex striebra; alebo sú to halogénvodíkové kyseliny a ich soli; a výhodnejšie soľ, oxid alebo komplex chrómu.

Množstvo použitého oxidačného činidla je zvyčajne 2 až 10 molárnych ekvivalentov vzhľadom na množstvo alkoholovej zložky 18, a sú to výhodne 2 až 3 molárne ekvivalenty vzhľadom na množstvo zlúčeniny 18.

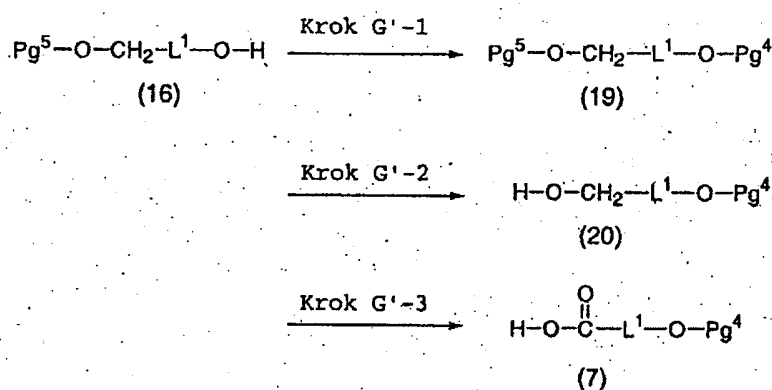
Reakčná teplota sa líši predovšetkým v závislosti od použitého oxidačného činidla a použitej východiskovej látky a je zvyčajne -78°C až bod varu použitého rozpúšťadla (výhodne -20°C až teplota miestnosti).

Reakčná doba žiadúca pre reakciu sa líši v závislosti od oxidačného činidla, použitého východiskového materiálu a je zvyčajne 0,1 h až 24 h, výhodne 0,5 h až 2 h.

Po ukončení reakcie sa zlúčenina 18 môže izolovať z reakčnej zmesi obvyklými metódami. Napríklad sa môže výsledná zlúčenina získať pridaním organického rozpúšťadla nemiešateľného s vodou do reakčnej zmesi alebo k reziduu získanému oddestilovaním rozpúšťadla z reakčnej zmesi, premytím zmesi vodou a potom oddestilovaním rozpúšťadla.

Pokiaľ to je nutné, získaná zlúčenina 18 sa ďalej prečistí obvyklými metódami, napríklad rekryštalizáciou, prezrážaním, chromatografiou alebo pod.

Rovnakým spôsobom sa môže získať intermediát zlúčeniny 7 v Spôsobe B.



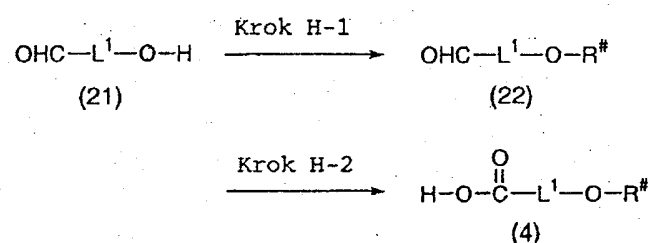
Zlúčenina 19 sa pripravila chránením mono-chránenej zlúčeniny 16 chrániacou skupinou Pg^4 rovnakým spôsobom ako v Kroku G-2 (v Kroku G'-1) a potom sa zlúčenina 20

pripravila odstránením chrániacej skupiny Pg⁵ (v Kroku G'-2). Nakoniec sa zlúčenina 7 pripravila oxidáciou zlúčeniny 20.

Prípadne sa môže zlúčenina 20 pripraviť chránením zlúčeniny 15 chrániacou skupinou Pg4 priamo bez Kroku G-1, Kroku G'-1 a Kroku G'-2. V tomto prípade sa môže zlúčenina 20 pripraviť upravením zlúčeniny 15 za rovnakých podmienok ako v Kroku G'-1.

Spôsob H

Tento spôsob je alternatívou ku Spôsobu prípravy intermediátu zlúčeniny 4 v Spôsobe A a reakčná schéma je uvedená nižšie.



Vo vyššie uvedenej schéme je L¹ a R[#] definované vyššie.

Týmto spôsobom sa najprv pripraví zlúčenina 22 esterifikáciou alebo karbamoyláciou hydroxylovej skupiny aldehydu 21 (v Kroku H-1) a potom sa pripraví zlúčenina 4 oxidáciou zlúčeniny 22.

Každý krok je popísaný detailnejšie ďalej.

Krok H-1

Krok H-1 je krokom prípravy zlúčeniny 22 esterifikáciou alebo karbamoyláciou hydroxylovej skupiny aldehydu 21.

Aldehyd 21, ktorý je východiskovou látkou, je komerčne dostupná alebo sa môže pripraviť postupom dobre známym odborníkovi. Napríklad sa zodpovedajúca laktónová zlúčenina predložila reduktnému štiepeniu (príklady sú popísané v D.Johnston a kol., Tetrahedron Lett., 40, 4913-4916, (1999)).

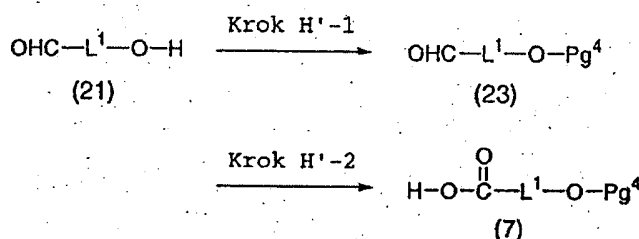
Tento krok sa môže uskutočniť rovnakým spôsobom ako v kroku A-2.

Krok H-2

Krok H-2 je krokom prípravy intermediátu zlúčeniny 4 v Spôsobe A oxidáciou aldehydu 22.

Tento krok môže byť dokončený oxidačnou reakciou aldehydu reakciou dobre známou v odbore organickej syntetickej chémie. Napríklad sa môže tento krok uskutočniť rovnakým spôsobom ako je popísané v Kroku G-4.

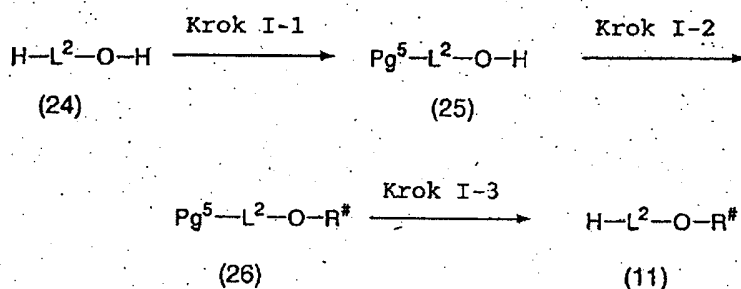
Rovnakým spôsobom sa môže získať syntetický medziprodukt zlúčeniny 7 v spôsobe B.



Zlúčenina 23 sa pripravila chránením hydroxyskupiny zlúčeniny 21 chrániacou skupinou Pg^4 rovnakým spôsobom ako v Kroku B-1 (v Kroku H'-1) a potom sa zlúčenina 7 pripravila oxidáciou aldehydickej skupiny zlúčeniny 23 (v Kroku H'-2)

Spôsob I

Spôsob I je spôsobom prípravy intermediátu zlúčeniny 11 v Spôsobe C a reakčná schéma je uvedená nižšie.



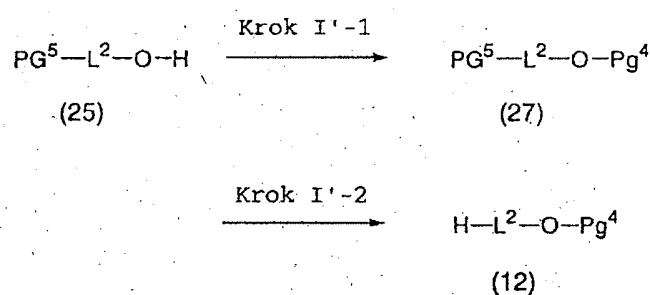
Vo vyššie uvedenej schéme je $\text{R}^\#$, L^2 a Pg^5 definované vyššie.

Týmto spôsobom sa najprv pripraví mono-chránená zlúčenina 25, chránením jednej hydroxylovej skupiny dvojsýtného alkoholu 24 (v Kroku I-1), potom sa pripraví zlúčenina 26 zavedením skupiny $\text{R}^\#$ do zlúčeniny 25 (v Kroku I-2) a nakoniec sa pripraví požadovaná

zlúčenina 11 odstránením chrániacej skupiny v zlúčenine 26 (v Kroku I-3). Spôsob sa môže uskutočniť rovnakým spôsobom ako je popísané v Spôsobe G (Krok G-1 až Krok G-3).

Prípadne sa môže požadovaná zlúčenina 11 pripraviť zavedením skupiny $R^{\#}$ priamo do zlúčeniny 24 bez chránenia.

Rovnakým spôsobom sa môže získať intermediát zlúčeniny 12 v Spôsobe D.



Zlúčenina 27 sa pripravila chránením hydroxylovej skupiny zlúčeniny 25 chrániacou skupinou Pg^4 (v Kroku I'-1), potom sa pripravila zlúčenina 12, odstránila sa chrániaca skupina Pg^5 zo zlúčeniny 27 (v Kroku I'-2). Reakcie sa môžu uskutočniť rovnakým spôsobom ako reakcie popísané v Kroku G'-1 až Kroku G'-2.

Pokiaľ zlúčeniny Ia, Ib, Ic, Id a If predkladaného vynálezu pripravené Spôsobom A, Spôsobom B, Spôsobom , Spôsobom D alebo Spôsobom E zahrňajúce chrániace skupiny L alebo R, môže sa konečná požadovaná zlúčenina získať odstránením chrániacej skupiny s použitím postupov dobre známym odborníkom. Konkrétne sa môže zlúčenina obsahujúca hydroxylovú skupinu, skupinu vzorca ---NH--- , karboxylovú skupinu, ---P(=O)(OH)_2 skupinu alebo skupinu $\text{---SO}_3\text{H}$ pripraviť použitím východiskovej zlúčeniny s chrániacou skupinou, nakoniec dôjde k odstráneniu týchto chrániacich skupín.

Reakcia odstránenia chrániacich skupín môžu byť dokončené reakciami dobre známymi v odbore syntetickej organickej chémie (príklady sú popísané v T.W.Greene a kol., Protective Groups in Organic Synthesis, tretie vydanie, John Wiley & Sons, Inc. (1999)) a podobnými reakciami. Napríklad, v tom prípade, kde je v skupine L alebo R zahrnutá skupina karboxylová alebo ---P(=O)(OH)_2 skupina, môže sa ako chrániaca skupina použiť alylová skupina, ktorá sa môže odstrániť rovnakým spôsobom ako odstránenie Pg^2 a Pg^3 skupín popísaných v Spôsobe A a v postupoch pre odstránenie Pg^4 skupín v Spôsobe B.

Triazolové zlúčeniny a ich farmakologicky prijateľné soli podľa predkladaného vynálezu majú vysokú rozpustnosť, teda sa môžu podávať ako liečivá (najmä do injekcií), sú schopné odštiepenia *in vivo* a vo výsledku majú vynikajúcu protiplesňovú aktivitu proti hubám druhu ako *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Mucor*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*, *Malassezia*, *Pseudallescheria*, *Sporothrix*, *Rhinosporidium*, *Fonsecaea*, *Wangiella*, *Phialophora*, *Exophiala*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aureobasidium*, *Chaetomium*, *Curvularia*, *Drechslera*, *Mycocentrospora*, *Phoma*, *Hendersonula*, *Scytalidium*, *Corynespora*, *Leptosphaeria*, *Madurella*, *Neotestudina*, *Sedosporium*, *Pyrenochaeta*, *Geotrichum*, *Trichosporon*, *Chrysosporium*, *Coprinus*, *Schizophyllum*, *Pneumocystis*, *Conidiobolus*, *Basidiobolus*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, *Acremonium*, *Fusarium*, *Scopulariopsis*, *Saccharomyces*, *Cephalosporium*, *Loboa*, *Rhizopus*, *Rhizomucor* alebo *Absidia*.

Použité množstvo sa líši v závislosti od symptónov pacienta (teplokrvné zvieratá, najmä ľudský objekt), veku, spôsobu podania (intravenózne podanie, intramuskulárne podanie, podkožné podanie a pod.) atď. V prípade intravenózneho podania sa požaduje podať 0,1 mg (výhodne 0,5 mg) ako dolný limit a 600 mg (výhodne 500 mg) ako horný limit na jedno podanie pre dospelého človeka to raz až šesťkrát denne v závislosti od symptónov.

Krátky popis obrázkov

Obrázok 1

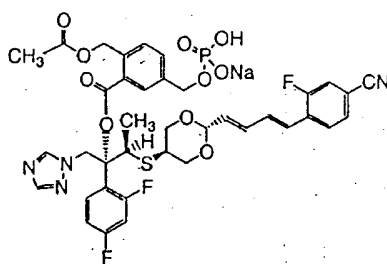
Obrázok znázorňuje graf ukazujúci výsledok Testovacieho príkladu 1. Úsečka znázorňuje inkubačnú dobu a zvislá os znázorňuje percentuálny podiel odolnosti zlúčeniny z Príkladu 5 alebo percentuálny podiel vzniku zlúčeniny A.

Najlepšie uskutočnenie vynálezu

Nasledujúce Príklady, Porovnávacie príklady a Testovacie príklady a Príklady uskutočnenia sú uvedené v ďalšej ilustrácii predkladaného vynálezu a nijako neobmedzujú rozsah predkladaného vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu**Príklad 1**

Hydrogén 4-(acetoxymetyl)-3-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]benzylfosfát sodný (sodná soľ zlučieniny z príkladu číslo 5-34)

**(1) 2-Bróm-1,4-benzéndimetanol**

Rozomletý chlorid vápenatý (14,55 g, 131,1 mmol) sa za miešania pri 0 °C pridal v priebehu 20 min k roztoku borohydridu sodného (6,61 g, 174,8 mmol) v etanole (150 ml) a potom sa k roztoku pridal roztok dimetyl-2-brómtereftalátu (popísaný v J. Med. Chem., 13, 1235 (1970); 11,94 g, 43,7 mmol) v etanole (20 ml). Zmes sa potom miešala pri rovnakej teplote po dobu 30 min a ďalej sa pridával borohydrid sodný (5,3 g, 140 mmol) a chlorid vápenatý (1 g, 9,0 mmol). Výsledná zmes sa miešala 40 min a potom sa pridal 2 M vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej (250 ml). Produkt sa extrahoval etyl acetátom a organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Extrakt sa potom zakoncentroval za zníženého tlaku a získal sa pevné rezíduum. Rezíduum sa premylo malým množstvom etyl acetátu za vzniku titulnej zlučieniny (7,89 g, 84 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky (t.t. 104 °C).

NMR spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,48 (2H, d, J=5 Hz), 4,49 (2H, d, J=6 Hz), 5,27 (1H, t, J=6 Hz), 5,37 (1H, t, J=5 Hz), 7,31 (1H, d, J=7 Hz), 7,46 až 7,50 (2H, m)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 3332, 3244, 1435, 1404, 12001, 1058, 1018, 825

MS m/z (EI): 216, 218 (M^+).

(2) 2-Bróm-1,4-bis[(tetrahydropyrán-2-yl)oxymetyl]benzén

3,4-Dihydro(2H)pyrán (7,22 g, 84,9 mmol) sa po kvapkách pridal za miešanie pri 0 °C k roztoku 2-bróm-1,4-benzéndimetanolu (7,76 g, 35,8 mmol) získanými v Príklade 1-(1)

a monohydrátu kyseliny p-toluénsulfónovej (340,2 mg, 1,80 mmol) v dichlórmetáne (180 ml). Zmes sa miešala 1 h a potom sa k roztoku pridal 3,4-dihydro(2H)pyrán (0,8 g, 9,3 mmol). Potom, čo sa zmes miešala 40 min, sa pridal nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného (100 ml), potom sa výsledná zmes miešala 5 min a produkt sa extrahoval etyl acetátom. Organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Získané rezíduum sa prečistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (250 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 10) za vzniku titulnej zlúčeniny (12,07 g, 88 % výtťažok) ako oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,52 až 1,91 (12H, m), 3,52 až 3,59 (2H, m), 3,85 až 3,93 (2H, m), 4,47 (1H, d, $J=12$ Hz), 4,57 (1H, d, $J=13$ Hz), 4,69 (1H, t, $J=4$ Hz), 4,74 (1H, d, $J=12$ Hz), 4,77 (1H, t, $J=4$ Hz), 4,81 (1H, d, $J=13$ Hz), 7,30 (1H, dd, $J=8,1$ Hz), 7,48 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=1$ Hz)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2947, 1608, 1562, 1388, 1345, 1075, 1032, 973, 906

MS m/z (EI): 385, 387 (M^+).

(3) Kyselina 2,5-bis[(tetrahydropyrán-2-yl)oxymetyl]benzoová

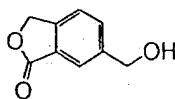
n-Butyllítium (1,57 M roztok v hexáne; 8,33 ml, 13,1 mmol) sa po kvapkách pridal za miešania pri -78 °C k roztoku 2-bróm-1,4-bis[(tetrahydropyrán)-2-yl-oxymetyl]benzénu (3,55 g, 9,22 mmol) získanému v Príklade 1-(2) v tetrahydrofuráne (30 ml). Potom, čo sa zmes sa miešala 20 min pri rovnakej teplote, sa do zmesi zavádzal oxid uhličitý po dobu ďalších 40 min. Výsledná zmes miešala 1 hod pri rovnakej teplote a potom sa reakcia ukončila pridaním nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho. Zmes sa nechala ohriať na 0 °C a potom sa produkt extrahoval etyl acetátom. Organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku rezídua. Získané rezíduum sa prečistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (100 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 3) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,63 g, 50 % výtťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,55 až 1,92 (12H, m), 3,56 až 3,60 (2H, m), 3,88 až 3,95 (2H, m), 4,55 (1H, d, $J=12$ Hz), 4,73 (1H, t, $J=4$ Hz), 4,81 (1H, t, $J=4$ Hz), 4,82 (1H, d, $J=12$ Hz), 4,96 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,15 (1H, d, $J=15$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J=8,1$ Hz), 7,70 (1H, d, $J=8$ Hz), 8,06 (1H, d, $J=1$ Hz)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2947, 1730, 1693, 1261, 1031, 908

MS m/z (FAB): 351 (M^++1).

(4) 6-(Hydroxymetyl)-1(3H)-izobenzofuranón



Monohydrát kyseliny p-toluénsulfónovej (103,0 mg, 0,54 mmol) sa pridal k roztoku kyseliny 2,5-bis[(tetrahydropyrán-2-yl)oxymetyl]benzoovej (1,62 g, 4,64 mmol) získanej v Príklade 1-(3) v metanole (30 ml) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti 2 h. Výsledný roztok sa zakoncentroval za zníženého tlaku za vzniku pevného rezídua. Získané rezíduum sa prečistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 1 ~ 1 : 0) za vzniku titulnej zlúčeniny (587,5 mg, 77 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky (t.t. 107-108 °C).

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,91 (1H, t, $J=5$ Hz), 4,83 (2H, d, $J=5$ Hz), 5,33 (2H, s), 7,49 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,72 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,93 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 3461, 1735, 1048, 996, 771

MS m/z (EI): 164 (M^+).

(5) Metyl 2,5-bis(acetoxymetyl)benzoát

Acetát sodný (10,4 g, 126,8 mmol) sa pridal k roztoku 2,5-bis(bromometyl)benzoátu (popísaný v J. Am. Chem. Soc., 121, 1192 (1999); 12,65 g, 39,3 mmol) v dimetylsulfoxide (80 ml) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h. Potom sa k zmesi pridal nasýtený vodný roztok chloridu amónneho (150 ml) a produkt sa extrahoval etyl acetátom. Organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Získané olejovité rezíduum sa prečistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (200 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 5 ~ 1 : 2) za vzniku titulnej zlúčeniny (7,72 g, 70 % výťažok) ako oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,12 (3H, s), 2,14 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,13 (2H, s), 5,51 (2H, s), 7,49 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7,98 (1H, d, $J=1$ Hz)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 1737, 1255, 1037

MS m/z (FAB): 281 (M^++1).

(6) 6-(Hydroxymetyl)-1(3H)-izobenzofuranón

Karbonát draselný (380,7 mg, 2,7 mmol) sa pridal k roztoku 2,5-bis(acetoxymetyl)benzoátu (7,72 g, 27,5 mmol) získanému v Príklade 1-(5) v metanole (100 ml) a potom, čo sa zmes miešala pri teplote miestnosti 2 h, sa pridal 2 M vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej (10 ml). Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku a získané pevné rezíduum sa rekryštalizovalo z metanolu za vzniku titulnej zlúčeniny (2,20 g) ako bezfarebnej pevnej látky. Hlavný matečný lúh sa zakoncentroval za zníženého tlaku za vzniku pevného rezíduu. Rezíduum sa prečistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (100 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 1 ~ 3 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,05 g) ako bezfarebnej pevnej látky (celkové množstvo; 73,25 g, 76 % výťažok). Hodnoty v spektrách tejto zlúčeniny sú zhodné s dátami pre zlúčeninu v Príklade 1-(4).

(7) 6-[(tert-Butyldimetylsilyl)oxymetyl]-1(3H)-izobenzofuranón

tert-Butylchlórdimetylsilan (647,3 mg, 4,30 mmol) a imidazol (292,3 mg, 4,30 mmol) sa pridali k 6-(Hydroxymetyl)-1(3H)-izobenzofuranónu (587,5 mg, 3,58 mmol) získanému v Príklade 1-(4) alebo v Príklade 1-(6) v N,N-dimetylformamide (10 ml). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h a potom sa k zmesi pridala voda (20 ml) a produkt sa extrahoval zmesou rozpúšťadiel etyl acetát a hexán. Organická vrstva sa premyla vodou a potom nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Získané olejovité rezíduum sa prečistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (25 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 10 ~ 1 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (940,1 mg, 94 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,12 (6H, s), 0,95 (9H, s), 4,83 (2H, s), 5,31 (2H, s), 7,45 (1H, d, J=8 Hz), 7,67 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,88 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2956, 2931, 2958, 1766, 1156, 840

MS m/z (FAB): 279 (M⁺+1).

(8) 4-Metoxybenzyl 2-(acetoxymetyl)-5-[(tert-Butyldimetylsilyl)oxymetyl]benzoát

K vodnému roztoku (1,2 ml) hydroxidu draselného (188,0 mg, 3,35 mmol) sa pridal roztok 6-[(tert-Butyldimetylsilyl)oxymetyl]-1(3H)-izobenzofuranónu (932,9 mg, 3,35 mmol) získaný v Príklade 1-(7) v tetrahydrofuráne (3 ml). Reakčná zmes sa miešala 4 h pri teplote miestnosti a potom sa roztok zakoncentroval za zníženého tlaku a rezíduum sa sušilo na olejovej pumpe za vzniku amorfnej pevnej látky. Pevná látka sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (10 ml) a k nemu sa pridal 4-metoxybenzylchlorid (577,3 mg, 3,69 mmol). Potom sa zmes miešala 1 hod pri 80 °C. Po ochladení reakčnej zmesi sa k roztoku pridal

nasýtený vodný roztok chloridu amónneho produkt sa extrahoval etyl acetátom. Organická vrstva sa premyla vodou a potom nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa rozpustilo v dichlórmetáne (10 ml) a potom sa pridal 4-(N,N-dimetylamino)pyridín (450,3 mg, 3,69 mmol) a acetylchlorid (289,4 mg, 3,69 mmol) pri teplote 0 °C. Zmes sa miešala pri rovnakej teplote 30 min a potom sa k ukončeniu reakcie pridal nasýtený roztok hydrogénuhličitanu sodného. Produkt sa extrahoval etyl acetátom a extrakt sa zakoncentroval za vzniku olejovitého rezídua. Získané rezíduum sa prečistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 10 ~ 1 : 5) za vzniku titulnej zlúčeniny (905,6 mg, 59 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,08 (6H, s), 0,92 (9H, s), 2,08 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,74 (2H, s), 5,28 (2H, s), 5,49 (2H, s), 6,91 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,38 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,43 (1H, d, $J=7$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J=7, 1$ Hz), 7,94 (1H, d, $J=1$ Hz)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2957, 2931, 2858, 1721, 1257, 909, 839

MS m/z (FAB): 457 ($M^+ + 1$).

(9) 4-Metoxybenzyl 2-(acetoxymetyl)-5-(hydroxymetyl)benzoát

Tetrabutylammóniumfluorid (1M roztok v tetrahydrofuráne; 9,9 ml, 9,9 mmol) a kyselina octová (592,9 mg, 9,87 mmol) sa pridal k roztoku 4-Metoxybenzyl 2-(acetoxymetyl)-5-[(tert-Butyldimetylsilyl)oxymetyl]benzoátu (905 mg, 1,97 mmol) získanému v Príklade 1-(8) v tetrahydrofuráne (5 ml). Zmes sa miešala pri teplote 50 °C 1 h a potom sa rozpúšťadlo oddestilovalo za zníženého tlaku. Získané olejovité rezíduum sa prečistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (25 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (500,1 mg, 74 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,09 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,74 (2H, s), 5,29 (2H, s), 5,50 (2H, s), 6,91 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,39 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,47 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7,97 (1H, d, $J=1$ Hz)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 1737, 1714, 1519, 1253, 1039

(10) 4-Metoxybenzyl 2-(acetoxymetyl)-5-[[bis(alyloxy)-fosforyl]oxymetyl] benzoát

Roztok 4-metoxybenzyl 2-(acetoxymetyl)-5-(hydroxymetyl)benzoátu (480,4 mg, 1,40 mmol) získaný v Príklade 1-(9) v dichlórmetáne (10 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa za miešania pridal tetrazol (195,4 mg, 2,79 mmol), bis(alyloxy)(diizopropylamino)fosfin

(Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 444,9 mg, 1,82 mmol) a nasledovalo miešanie zmesi pri rovnakej teplote 15 min. Reakčná zmes sa nechala ohriať na teplotu miestnosti a ďalej sa miešala 1 h. Potom sa pridal metanol (12 kvapiek). Zmes sa miešala 5 min, ochladila sa na 0 °C a potom sa pridal tert-butylhydroperoxid (80 % di-tert-butylperoxidový roztok; Merck; 0,54 g, 4,8 mmol). Zmes sa opäť ohriala na teplotu miestnosti a miešala sa 15 min. Ďalej sa pridal nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a nasýtený vodný roztok tiosulfátu sodného a zmes sa miešala ďalších 10 min a potom sa rozdelila medzi etyl acetát a vodu. Získané organické vrstvy sa kombinovali a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa prečistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (25 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 2 ~ 1 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (398,3 mg, 85 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,10 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,50 až 4,53 (4H, m), 5,08 (2H, d, J=8 Hz), 5,23 (2H, dd, J=11, 1 Hz), 5,29 (2H, s), 5,33 (2H, dd, J=17, 1 Hz), 5,51 (2H, s), 5,90 (2H, ddt, J=17, 11, 5 Hz), 6,91 (2H, d, J=8 Hz), 7,39 (1H, d, J=8 Hz), 7,49 (1H, dd, J=8 Hz), 7,55 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 7,98 (1H, d, J=2 Hz)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 1721, 1516, 1256, 1031, 989

MS m/z (FAB): 505 (M⁺+1).

(11) Kyselina 2-(acetoxymetyl)-5-[[bis(alyloxy)-fosforyl]oxymetyl] benzoová

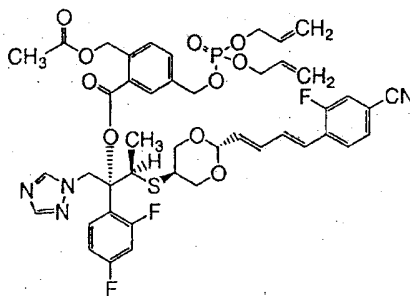
Zmes 4-metoxybenzyl 2-(acetoxymetyl)-5-[[bis(alyloxy)-fosforyl]oxymetyl] benzoátu (590,3 mg, 1,17 mmol) získaného v príklade 1-(10) a anizolu (600 mg, 5,55 mmol) sa ochladila na 0 °C a potom sa za miešania pridala kyselina trifluóroctová (2 ml). Zmes sa nechala ohriať na teplotu miestnosti a nechala sa stáť 20 min. Potom sa zmes zriedila toluénom a zakoncentrovala sa za zníženého tlaku k odstráneniu prchavých látok (opakovalo sa trikrát) a potom sa pridal nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a vodná vrstva sa premyla etyl acetátom. Vodná vrstva sa opatrne pridala k 2 M vodnému roztoku kyseliny chlorovodíkovej (10 ml) a uvoľnená kyselina karboxylová sa extrahovala etyl acetátom. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a potom sa rozpúšťadlo oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku titulnej zlúčeniny (477,5 mg, kvantitatívny výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,17 (3H, s), 4,57 (4H, m), 5,15 (2H, d, J=8 Hz), 5,27 (2H, d, J=10 Hz), 5,36 (2H, dd, J=17, 1 Hz), 5,57 (2H, s), 5,92 (2H, ddt, J=17, 10, 7 Hz), 7,55 (1H, dd, J=8 Hz), 7,61 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,13 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 1738, 1700, 1256, 1167, 1028, 989

MS m/z (FAB): 385 ($M^+ + 1$).

(12) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl-2-(acetoxymetyl)-5-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl] benzoát



Kyselina 2-(acetoxymetyl)-5-[[bis(alyloxy)-fosforyl]oxymetyl] benzoová (475,5 mg, 1,24 mmol) získaná v Príklade 1-(11) sa rozpustila v tetrahydrofuráne (5 ml), roztok sa ochladil na 0 °C a potom sa v priebehu miešania pridal oxalylchlorid (189,2 mg, 1,49 mmol) a N,N-dimetylformamid (15 µl). Zmes sa zahriala na teplotu miestnosti a potom sa miešala 40 min. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku surového 2-(acetoxymetyl)-5-[[bis(alyloxy)-fosforyl]oxymetyl] benzoyl chloridu.

K zmesi 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitrilu (544,6 mg, 1,00 mmol) popísanému nižšie v Porovnávacom príklade 1 a tetrahydrofuránu (5 ml) sa pridal hydrid sodný (55 % disperzie v minerálnom oleji; 56,9 mg, 1,31 mmol) a zmes sa vystavila ultrazvukovým vlnám po dobu 30 min s použitím komerčne dostupného zariadenia. Zmes sa vybrala z ultrazvukového zariadenia a ochladila sa na 0 °C a všetok surový 2-(acetoxymetyl)-5-[[bis(alyloxy)-fosforyl]oxymetyl] benzoyl chlorid získaný vyššie sa za miešania pridal k zmesi. Výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 40 min. Po ochladení sa reakčná zmes rozdelila medzi etyl acetát a vodný roztok chloridu amónneho a organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za nižného tlaku. Olejovité rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (30 g) (eluent; etylacetát : hexán = 2 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (368,3 mg, 41 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (3H, dd, $J=7,2$ Hz), 2,15 (3H, s), 3,04 (1H, tt, $J=11,5$ Hz), 3,53 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,54 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,02 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,11 až 4,20

(2H, m), 4,49 až 4,57 (4H, m), 5,01 (1H, d, J=4 Hz), 5,11 (2H, d, J=8 Hz), 5,23 (2H, dd, J=10, 5 Hz), 5,33 (2H, ddd, J=17, 6, 1 Hz), 5,43 (1H, d, J=14 Hz), 5,47 až 5,55 (3H, m), 5,83 až 5,96 (3H, m), 6,56 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,73 (1H, d J=16 Hz), 6,89 až 6,97 (3H, m), 7,33 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7,40 (1H, dd, J= 8, 1 Hz), 7,42 až 7,46 (1H, m), 7,56 až 7,60 (2H, m), 7,62 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7,85 (1H, d, J=1 Hz), 7,89 (1H, s), 7,96 (1H, s)

IR spektrum v max kvapalný film cm^{-1} : 2232, 1731, 1504, 1276, 1258, 1026, 733

MS m/z (FAB): 909 ($\text{M}^+ + 1$).

(13) Hydrogén 4-(acetoxymetyl)-3-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]benzylhydrogénsulfonát (titulná cieľová zlúčenina)

K roztoku (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl-2-(acetoxymetyl)-5-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl] benzoátu (368,3 mg, 0,41 mmol) získanému v Príklade 1-(12) v dichlórmetáne (5 ml) sa pridalo bis(trifenylfosfín)dichlórpaládium (14,7 mg, 0,02 mmol) a tributylcínhydrid (240,1 mg, 0,83 mmol) a zmes sa zakoncentrovala za zníženého tlaku a k rezíduu sa pridal hexn (30 ml) a nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (30 ml). Potom sa výsledná zmes miešala pri teplote miestnosti 30 min. K zmesi sa pridal metanol a vodná metanolicná vrstva sa oddelila a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku rezídua. K rezíduu sa na premytie pevnej látky pridal metanol (30 ml) a kombinované vrstvy sa koncentrovali za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa prečistilo reverznou kolónovou chromatografiou na kolóne so stacionárnou fázou Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 20 g) (eluent; voda : metanol = 4 : 6 ~ 3 : 7). Získané frakcie sa koncentrovali a rezíduum sa lyofilizovalo za vzniku titulnej zlúčeniny (368,3 mg, 41 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

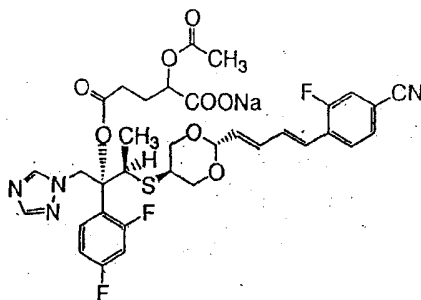
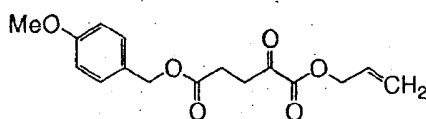
NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,44 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2,152 (3H, s), 2,97 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,54 (1H, t, J=11 Hz), 3,55 (1H, t, J=11 Hz), 4,04 (1H, q, J=7 Hz), 4,08 až 4,16 (2H, m), 4,96 (2H, d, J=5 Hz), 5,03 (1H, d, J=5 Hz), 5,39 (1H, d, J=14 Hz), 5,48 (1H, d, J=14 Hz), 5,55 (1H, d, J=15 Hz), 5,61 (1H, dd, J=15, 2 Hz), 5,87 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6,57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,78 (1H, d J=16 Hz), 7,02 až 7,09 (2H, m), 7,10 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7,49 až 7,66 (4H, m), 7,79 (1H, 7, J=8 Hz), 7,86 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7,92 (1H, s), 7,94 (1H, d, J=1 Hz), 8,28 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 3433, 2231, 1733, 1503, 1384, 1141, 1120, 975, 543

MS m/z (FAB): 851 ($\text{M}^+ + 1$).

Príklad 2

2-(Acetoxymetyl)-5-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-5-oxopentanoát sodný (sodná soľ zlučieniny z príkladu číslo 4-20)

**(1) Alyl 5-[(4-metoxybenzyl)oxy]-2,5-dioxopentanoát**

Kyselina 2-oxoglutárová (2,92 g, 20,0 mmol), dicyklohexylamín (3,63 g, 20,0 mmol) a alyljodid (2,01 ml, 22,0 mmol) sa rozpustili v N,N-dimetylformamide (30 ml) a zmes sa ohriala na 60 °C a miešala sa 30 min. Dicyklohexylamín (3,63 g, 20,0 mmol) a 4-metoxybenzylchlorid (3,13 g, 20,0 mmol) sa pridali k zmesi sa výsledná reakčná zmes sa miešala pri rovnakej teplote 30 min. Po ochladení sa zmes rozdelila medzi vodu a etyl acetát. kombinované organické vrstvy sa premyli vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa prečistilo chromatografiou na silikagéli (85 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 5 ~ 9 : 25) za vzniku titulnej zlučieniny (1,48 g, 24 % výtťažok) ako svetlo žltý olej.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,70 (2H, t, J=7 Hz), 3,17 (2H, t, J=7 Hz), 3,81 (3H, s), 4,75 (2H, dd, J=6, 1 Hz), 5,06 (2H, s), 5,33 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 5,41 (1H, dd, J=17, 1 Hz), 5,95 (1H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 6,89 (2H, d, J=9 Hz), 7,28 (2H, d, J=9 Hz)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 1732, 1516, 1252, 1173, 1080, 1036

MS m/z (EI): 306 (M⁺).

(2) Ayl 2-hydroxy-5-[(4-metoxibezyl)oxy]-5-oxopentanoát

Chlorid zinočnatý (1M roztok v dietyléteri; 8,8 ml, 8,8 mmol) sa pridal k tetrahydrofuránu (5 ml) a za miešania pri 0 °C sa k zmesi pridal borohydrid sodný (605,3 mg, 16,0 mmol). Zmes sa vystavila ultrazvukovým vlnám po dobu 10 min s použitím komerčne dostupného zariadenia. Zmes sa vybrala z ultrazvukového zariadenia a ochladila sa na -5 °C a v priebehu periódy 10 min sa k zmesi pridal roztok ayl 5-[(4-metoxibezyl)oxy]-2,5-dioxopentanoátu (1,84 g, 6,0 mmol) získaného v Príklade 2-(1) v tetrahydrofuráne (5 ml). Výsledná zmes sa miešala 30 min a potom sa pridal nasýtený vodný roztok chloridu amónneho pre ukončenie reakcie. Nasledovala extrakcia produktu etyl acetátom. Organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa prečistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (65 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 3 : 10 ~ 2 : 5) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,26 g, 68 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,91 až 2,05 (1H, m), 2,16 až 2,24 (1H, m), 2,43 až 3,58 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,23 až 4,27 (1H, m), 4,67 (2H, dt, J=6, 1 Hz), 5,06 (2H, s), 5,28 (1H, dt, J=10, 1 Hz), 5,34 (1H, dq, J=18, 1 Hz), 5,91 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6,89 (2H, d, J=9 Hz), 7,29 (2H, d, J=9 Hz)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 3322, 1743, 1252, 1171

MS m/z (FAB): 309 (M⁺+1).

(3) Ayl 2-acetoxi-5-[(4-metoxibezyl)oxy]-5-oxopentanoát

Ayl 2-hydroxy-5-[(4-metoxibezyl)oxy]-5-oxopentanoát (1,26 g, 4,09 mmol) získaný v Príklade 2-(2) sa rozpustil v pyridíne (15 ml) pri 0 °C a k nemu sa pridal acetylchlorid (481,2 mg, 6,13 mmol). Zmes sa zohrial na teplotu miestnosti a miešala sa 30 min. Po ochladení na 0 °C sa k roztoku pridal nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a nasledovala extrakcia produktu etyl acetátom. Organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua.. Rezíduum sa prečistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (60 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 5) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,36 g, 95 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

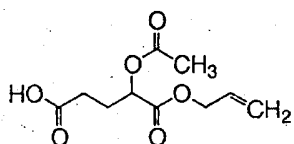
NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,11 (3H, s), 2,12 až 2,30 (2H, m), 2,41 až 2,52 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,63 (2H, d, J=6 Hz), 5,04 až 5,07 (1H, m), 5,06 (2H, s), 5,25 (1H, dd,

$J=10$, 1 Hz), 5,33 (1H, dd, $J=18$, 1 Hz), 5,89 (1H, ddt, $J=18$, 10, 6 Hz), 6,89 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,29 (2H, d, $J=9$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 1742, 1614, 1516, 1252, 1170, 1036

MS m/z (FAB): 351 (M^++1).

(4) Kyselina 4-acetoxy-5-allyloxy-oxopentánová



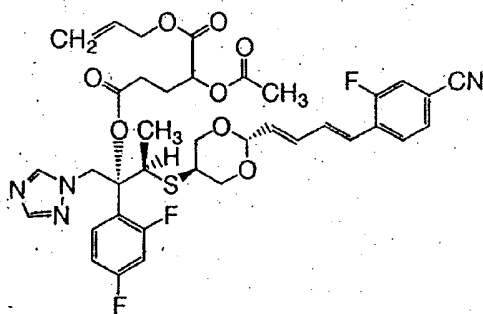
Podľa rovnakého postupu, ktorá je popísaná v Príklade 1-(11) sa nechal reagovať allyl 2-acetoxy-5-[(4-metoxybenzyl)oxy]-5-oxopentanoát (1,36 g, 3,88 mmol) získaný v Príklade 2-(3), anizol (1,50 g, 13,87 mmol) a kyselina trifluóroctová (3 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku titulnej zlúčeniny (1,04 g, kantitatívny výťažok).

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,15 (3H, s), 2,18 (1H, ddd, $J=16$, 8, 1 Hz), 2,23 až 2,30 (1H, m), 2,45 až 2,59 (2H, m), 4,65 (2H, dt, $J=6$, 1 Hz), 5,09 (1H, dd, $J=8$, 5 Hz), 5,27 (1H, dt, $J=17$, 1 Hz), 5,35 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 5,91 (1H, ddt, $J=17$, 10, 6 Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 1746, 1714, 1375, 1276, 1248, 1184, 1077

MS m/z (FAB): 231 (M^++1).

(5) Allyl 2-acetoxy-5-[(1R,2R)-2-[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-5-oxopentanoát



Podľa rovnakého postupu, popísaného v Príklade 1-(12), sa nechala reagovať kyselina 4-acetoxy-5-alyloxy-5-oxopentánová (345,3 mg, 1,50 mmol) získaná v Príklade 2-(4) a oxalylchlorid (209,4 mg, 1,65 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku 4-acetoxy-5-alyloxy-5-oxopentanoyl chloridu ako surového produktu.

Podľa rovnakého postupu, popísaného v Príklade 1-(12) sa nechal reagovať 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzo-nitril (542,6 mg, 1,00 mmol) popísaný v Porovnávacom Príklade 1, hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 96,0 mg, 2,20 mmol) a surový 4-acetoxy-5-alyloxy-5-oxo-pentanoylchlorid získaný vyššie v tetrahydrofuráne (7 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa predložil na kolonovú chromatografiu na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 1) za vzniku zmesi (567,4 mg, zodpovedajúcej 283 mg titulnej zlúčeniny) titulnej zlúčeniny a východiskového materiálu 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórobenzonitrilu.

- (6) 2-Acetoxy-5-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-5-oxopentanát sodný
(titulná cieľová zlúčenina)

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(13), sa nechal reagovať alyl 2-acetoxy-5-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-5-oxopentanoát a 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R, 2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórobenzonitril (celé množstvo získané z Príkladu 2-(5)), bis(trifenylfosfin)dichlórpaládium (12,9 mg, 0,018 mmol) a tributylcín hydrid (116,4 mg, 0,40 mmol). Reakčná zmes sa spracovala za vzniku titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa prečistil kolónovou chromatografiou s použitím reverznej fázy, kolóna Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 20 g) (eluent; voda : metanol = 4 : 6 ~ 3 : 7). Získané frakcie sa zakoncentrovali a rezíduum sa lyofilizovalo za vzniku titulnej zlúčeniny (86,0 mg, 12 % celkový výtťažok Príkladu 2-(5)) ako bezfarebnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,31 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 2,11 (3H, s), 2,04 až 2,27 (2H, m), 2,45 až 2,62 (2H, m), 3,01 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,52 (1H, t, J=11 Hz), 3,53 (1H, t, J=11 Hz), 3,82 ((1/2)H, q, J=7 Hz), 3,84 ((1/2)H, q, J=7 Hz), 4,11 až 4,21 (2H, m), 4,86 až

4,91 (1H, m), 5,04 (1H, d, J=4 Hz), 5,41 (1H, d, J=15 Hz), 5,46 (1H, dd, J=15, 2 Hz), 5,87 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,59 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,79 (1H, d, J=15 Hz), 6,97 až 7,05 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7,50 až 7,55 (3H, m), 7,78 (1H, t, J=8 Hz), 7,98 ((1/2)H, s), 7,99 ((1/2)H, s), 8,31 ((1/2)H, s), 8,33 ((1/2)H, s)

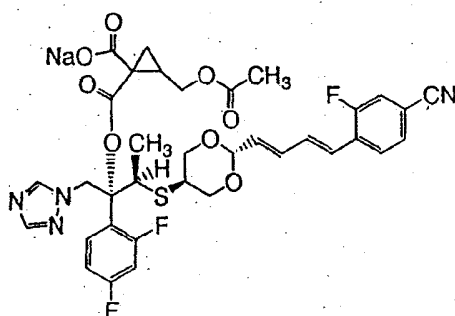
IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 3436, 2231, 1734, 1615, 1417, 1385, 1257, 1142, 1051

MS m/z (FAB) : 737 ($M^+ + 1$).

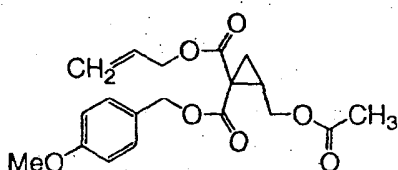
Príklad 3

[(1R, 2R)-2-[[Trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl] trans-2-(acetoxymetyl)-1,1-cyklopropándikarboxylát sodný

(sodná soľ zlučieniny z Príkladu číslo 6-2)



(1) Allyl 4-metoxybenzyl cis-2-(acetoxymetyl)-1,1-cyklopropándikarboxylát



Allyl 2-oxo-3-oxabicyclo[3,1,0]hexán-1-karboxylát (popísaný v J. Org. Chem., 54, 5684 (1989); 644,2 mg, 3,54 mmol) sa rozpustil v alylalkohole a pridal sa hydroxid draselný (178,6 mg, 3,18 mmol) a nasledovalo miešanie pri teplote miestnosti po dobu 20 min. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku a rezíduum sa sušilo na olejovej pumpe za vzniku amorfnej pevnej látky. Pevná látka sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (3 ml), potom sa pridal 4-metoxybenzylchlorid (664,0 mg, 4,11 mmol) a nasledovalo miešanie pri 80

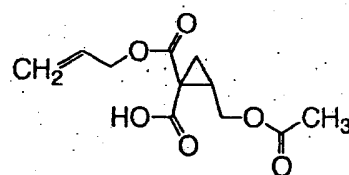
°C po dobu 20 min. Po ochladení zmesi sa pridal nasýtený vodný roztok chloridu amónneho a produkt sa extrahoval etyl acetátom. Organická vrstva sa premyla vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa rozpustilo v dichlórmetáne (10 ml) a k zmesi sa pridali 4-(N,N-dimethylamino)pyridín (432,0 mg, 3,54 mmol) a acetyl chlorid (277,6 mg, 3,54 mmol) pri 0 °C. Výsledná zmes sa miešala pri rovnakej teplote po dobu 1 h a potom sa na ukončenie reakcie pridala voda. Produkt reakcie sa extrahoval dichlórmetánom a extrakt sa zakoncentroval za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (35 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 4 ~ 1 : 2) za vzniku titulnej zlúčeniny (521,9 mg, 41% výtťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,48 (1H, dd, J=9, 5 Hz), 1,57 (1H, dd, J=8, 5 Hz), 1,95 (3H, s), 2,25 až 2,32 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,93 (1H, dd, J=12, 8 Hz), 4,19 (1H, dd, J=12, 6 Hz), 4,55 až 4,66 (2H, m), 5,11 (1H, d, J=12 Hz), 5,15 (1H, d, J=12 Hz), 5,21 (1H, d, J=11 Hz), 5,29 (1H, dt, J=17, 1 Hz), 5,83 (1H, ddt, J=17, 11, 5 Hz), 6,88 (2H, d, J=8 Hz), 7,30 (2H, d, J=8 Hz)

IR spektrum v max CHCl₃ cm⁻¹: 1730, 1516, 1321, 1255, 1132, 1035, 909

MS m/z (FAB): 363 (M⁺+1).

(2) Alyl hydrogén trans-2-(acetoxymetyl)-1,1-cyklopropándikarboxylát



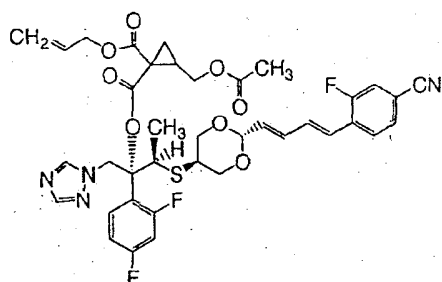
Podľa rovnakého postupu, popísaného v Príklade 1-(11), sa nechal reagovať alyl 4-metoxybenzyl cis-2-(acetoxymetyl)-1,1-cyklopropándikarboxylát (521,9 mg, 1,44 mmol) získaný v Príklade 3-(1), anizol (600 mg, 5,55 mmol), kyselina trifluóroctová (3 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku titulnej zlúčeniny (340,1 mg, 97 % výtťažok).

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,99 (1H, dd, J=9, 4 Hz), 2,02 (1H, dd, J=9, 5 Hz), 2,05 (3H, s), 2,40 až 2,48 (1H, m), 4,17 (1H, dd, J=12, 9 Hz), 4,58 (1H, dd, J=12, 5 Hz), 4,64 až 4,75 (2H, m), 5,34 (1H, d, J=10 Hz), 5,35 (1H, d, J=17 Hz), 5,88 (1H, ddt, J=17, 10, 5 Hz)

IR spektrum v max CHCl₃ cm⁻¹: 1758, 1679, 1410, 1373, 1153, 1036

MS m/z (FAB): 243 (M⁺+1).

- (3) Alyl (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl cis-2-(acetoxymetyl)-1,1-cyklopropándikarboxylát



Podľa rovnakého postupu, popísaného v Príklade 1-(12), sa nechal reagovať alyl hydrogén trans-2-(acetoxymetyl)-1,1-cyklopropándikarboxylát (333,8 mg, 1,38 mmol) získaný v Príklade 3-(2), oxalyl chlorid (159,5 mg, 1,26 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku cis-2-(acetoxymetyl)-1-[(alyloxy)karbonyl]cyklopropánkarbonylchloridu ako surového produktu.

Podľa rovnakého postupu, ktorý je popísaný v Príklade 1-(12), sa nechal reagovať 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (547,0 mg, 1,01 mmol) popísaný v Porovnávacom príklade 1, hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 57,2 mg, 1,31 mmol) a surový cis-2-(acetoxymetyl)-1-[(alyloxy)karbonyl]cyklopropánkarbonylchlorid (množstvo získané vyššie) v tetrahydrofuráne (5 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa prečistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 1) za vzniku zmesi (669,3 mg, zodpovedajúce 270,5 mg titulnej zlúčeniny) titulnej zlúčeniny a 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitrilu.

- (4) (1R,2R)-2-[[Trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl trans-2-(acetoxymetyl)-1,1-cyklopropándikarboxylát sodný
(titulná cieľová zlúčenina)

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(13), sa nechal reagovať alyl (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]-tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl] cis-2-(acetoxymetyl)-1,1-cyklopropán-dikarboxylát, 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (množstvo získané v Príklade 3-(3)), bis(trifenylfosfín)dichlórpaládium (12,4 mg, 0,018 mmol), tributylcín hydrid (112,9 mg, 0,39 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou s reverznou fázou, kolóna Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 50 g) (eluent; voda : metanol = 1 : 1 ~ 3 : 7). Získané frakcie sa zakoncentrovali a rezíduum sa lyofilizovalo za vzniku titulnej zlúčeniny (100,1 mg, 38 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky.

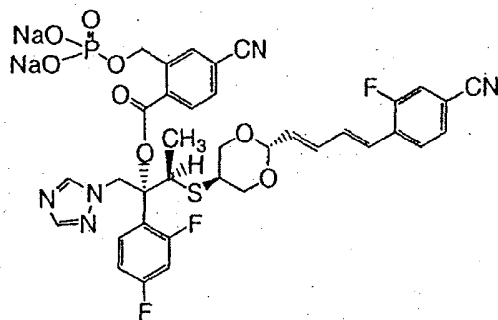
NMR spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,06 ((1/2)H, dd, J=6, 4 Hz), 1,27 až 1,31 ((1/2)H, prekryté), 1,29 (3/2)H, dd, J=7, 2 Hz), 1,32 ((3/2)H, J=7, 1 Hz), 1,43 ((1/2)H, dd, J=9, 4 Hz), 1,44 ((1/2)H, dd, J=9, 4 Hz), 1,86 až 1,94 ((1/2)H, m), 2,03 ((3/2)H, s), 2,05 ((3/2)H, s), 2,99 ((1/2)H, tt, J=11, 5 Hz), 3,09 ((1/2)H, tt, J=11, 5 Hz), 3,51 ((1/2)H, t, J=11 Hz), 3,53 ((1/2)H, t, J=11 Hz), 3,54 ((1/2)H, t, J=11 Hz), 3,55 ((1/2)H, t, J=11 Hz), 3,68 ((1/2)H, q, J=7 Hz), 3,73 ((1/2)H, q, J=7 Hz), 4,04 až 4,30 (4H, m), 5,02((1/2)H, d, H=5 Hz), 5,35 ((1/2)H, d, J=15 Hz), 5,41 ((1/2)H, d, J=15 Hz), 5,48 ((1/2)H, dd, J=15, 2 Hz), 5,53((1/2)H, d, J=15 Hz), 5,87 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6,59 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,76 (1H, d, J=16 Hz), 6,90 až 7,02 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7,49 až 7,54 (2H, m), 7,78 (1H, t, J=8 Hz), 7,86 ((1 (1/2)H, s), 7,93 ((1/2)H, dt, J=9, 7 Hz), 7,97 ((1/2)H, s), 8,39 ((1/2)H, dt, J=9, 7 Hz), 8,58 ((1/2)H, s), 8,68 ((1/2)H, s)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 3430, 2231, 1733, 1612, 1504, 1370, 1243, 1140, 1051, 972

MS m/z (FAB): 749 (M⁺+1)

Príklad 4

5-Kyano-2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]-benzyl fosfát disodná soľ (disodná soľ zlúčeniny z Príkladu číslo 5-17)



(1) Metyl 2,4-bis(acetoxymetyl)benzoát

Podľa rovnakého postupu, popísaného v Príklade 1-(5), sa nechal reagovať metyl 2,4-bis(brómmetyl)benzoát (popísaný v Chem. Ber., 127, 2081 (1994); 13,3 g, 41,3 mmol), acetát sodný (16,4 g, 200 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, titulnej zlúčeniny ako surového produktu. Surový produkt sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (200 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 3 : 17 ~ 3 : 5) za vzniku titulnej zlúčeniny (6,35 g, 55 % výťažok) ako oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,14 (3H, s), 2,16 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,15 (2H, s), 5,52 (2H, s), 7,37 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,46 (1H, s), 7,99 (1H, d, $J=8$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 1737, 1255, 1056

MS m/z (FAB): 281 ($M^+ + 1$)

(2) 5-(Hydroxymetyl)-1(3H)-izobenzofuranón

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(6), sa nechal reagovať metyl 2,4-bis(acetoxymetyl)-benzoát (6,35 g, 22,7 mmol) získaný v Príklade 4-(1), karbonát draselný (373,2 mg, 2,7 mmol) a reakčná zmes sa potom spracovala za vzniku, po extrakcii, titulnej zlúčeniny ako surového produktu. Surový produkt sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (200 g) (eluent; etyl acetát : dichlórmétán = 0 : 1 ~ 1 : 10) za vzniku titulnej zlúčeniny (2,94 g, 79 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky (t.t. 126 °C).

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,87 (2H, s), 5,33 (2H, s), 7,51 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,92 (1H, d, $J=8$ Hz)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 3422, 1738, 1138, 1076, 768

MS m/z (EI) : 164 (M^+).

(3) 1-Oxo-1,3-dihydroizobenzofuran-5-karbaldehyd

5-(Hydroxymetyl)-1(3H)-izobenzofuranón (2,94 g, 17,9 mmol) získaný v Príklade 4-(2) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (100 ml) a potom sa pridal aktivovaný oxid manganičitý (31 g). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 30 min a potom sa pridal aktivovaný oxid horečnatý (3 g). Výsledná zmes sa ďalej miešala 30 min a potom sa filtrovala. Pevná látka sa premyla tetrahydrofuránom a kombinované matečné lúhy sa spojili s filtrátom. Potom sa výsledný roztok zakoncentroval za zníženého tlaku za vzniku pevného rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (150 g) (eluent; etyl acetát : dichlórmetán = 0 : 1 ~ 1 : 10). Eluát sa zakoncentroval za zníženého tlaku za vzniku pevnej zlúčeniny, ktorá sa premyla zmesou rozpúšťadla etyl acetát:hexán (1 : 2) za vzniku titulnej zlúčeniny (t.t. 160 °C).

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 5,43 (2H, s), 8,03 (1H, s), 8,06 (1H, d, $J=8$ Hz), 8,11 (1H, d, $J=8$ Hz), 10,18 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 1758, 1699, 1355, 1323, 1049, 993

MS m/z (EI): 162 (M^+).

(4) 1-Oxo-1, 3-dihydroizobenzofurán-5-karbonitril

1-Oxo-1,3-dihydroizobenzofurán-5-karbaldehyd (2,01 g, 12,4 mmol) získaný v Príklade 4-(3) sa suspendoval v tetrahydrofuráne (50 ml) a potom sa suspenzia ochladila na 0 °C a pri tejto teplote sa pridal hydroxylamín hydrochlorid (1,04 g, 14,9 mmol) vo vodnom roztoku hydroxidu sodného (1,0 M; 14,8 ml, 14,8 mmol). Výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti po dobu 1 h a potom sa zakoncentrovala na tretinu objemu za zníženého tlaku. Koncentrovaný roztok sa pridal k vode a produkt sa extrahoval etyl acetátom. Kombinované organické vrstvy sa premyli nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku surového 1-oxo-1,3-dihydroizobenzofurán-5-karbaldehydaxímu ako pevnej látky. Surový produkt sa rozpustil v tetrahydrofuráne (50 ml) a potom sa roztok ochladil na 0 °C. Pri tejto teplote sa pridal trietylamín (3,04 g, 30 mmol) a bezvodá kyselina trifluóroctová (3,13 g, 14,9 mmol). Výsledná zmes sa miešala pri rovnakej teplote 30 min a potom sa zohriala na teplotu miestnosti. Nasledovalo miešanie po dobu 30 min. Reakčná zmes sa ochladila na 0 °C a potom sa pridal nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného. Produkt reakcie sa extrahoval etyl acetátom a kombinované organické vrstvy sa premyli nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Extrakt sa zakoncentroval za zníženého tlaku za vzniku pevného rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (150 g) (eluent; etyl

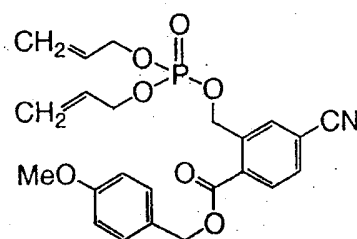
acetát : dichlórmetán = 0 : 1 ~ 1 : 10) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,57 g, 79 % výťažok) ako pevnej látky (t.t. 200 až 201 °C).

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5,40 (2H, s), 7,84 (1H, s), 7,85 (1H, d, J=9 Hz), 8,12 (1H, d, J=9 Hz)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 1760, 1055, 1003, 681

MS m/z (EI) : 159 (M⁺).

(5) 4-Metoxybenzyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-4-kyanobenzoát



1-Oxo-1,3-dihydroizobenzofurán-5-karbonitril (1,56 g, 9,78 mmol) získaný v Príklade 4-(4) sa suspendoval v tetrahydrofuráne (15 ml) a k suspenzii sa pridal vodný roztok hydroxidu sodného (1,008 M; 9,70 ml, 9,78 mmol). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti po dobu 15 min a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa sušilo na vákuovej pumpe za vzniku amorfnej pevnej látky. Pevná látka sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (30 ml) a potom sa pridal 4-metoxy-benzylchlorid (1,53 g, 9,78 mmol). Zmes sa miešala pri 80 °C 5 min. Potom sa zmes ochladila na 0 °C a pridal sa nasýtený vodný roztok chloridu amónneho. Produkt sa extrahoval etyl acetátom. Organická vrstva sa premyla vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa rozpustilo v dichlórmetáne (50 ml) a tetrazole (1,40 g, 20 mmol) a pri 0 °C sa pridal bis(alyloxy)(diizopropylamino)fosfín (Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,43 g, 14 mmol). Výsledná zmes sa miešala pri rovnakej teplote 5 min. Zmes sa zohriala na teplotu miestnosti, miešala sa po dobu 20 min a potom sa pridal metanol (0,5 ml). Zmes sa miešala 10 min a potom sa ochladila na 0 °C a pridal sa tert-butyl hydroperoxid (80% di-tert-butyl peroxidový roztok; Merck; 2,7 g, 24 mmol). Potom sa reakčná zmes opäť zohriala na teplotu miestnosti a nasledovalo miešanie po dobu 20 min. Potom sa k zmesi pridal nasýtený roztok hydrogénuhlčitanu sodného a vodný roztok tiosulfátu sodného a výsledná zmes sa miešala 10 min. Výsledná zmes sa rozdelila medzi etyl

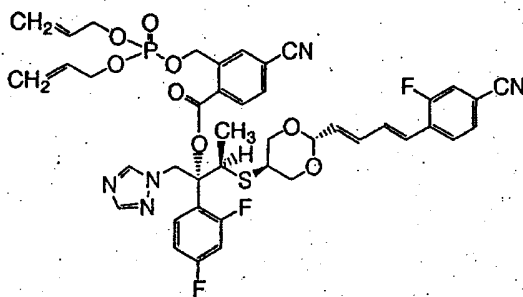
acetát a vodu. Organické vrstvy sa spojili a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (120 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 3) za vzniku zmesi pevnej látky a oleja. Zmes sa premyla zmesou rozpúšťadiel etyl acetát:hexán a zakoncentrovala sa za vzniku rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 3) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,18 g, 26 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,82 (3H, s), 4,58 až 4,62 (4H, m), 5,29 (2H, dd, $J=10$, 1 Hz), 5,29 (2H, s), 5,39 (2H, dd, $J=17$, 1 Hz), 5,53 (2H, d, $J=7$ Hz), 5,96 (2H, ddt, $J=17$, 10, 5 Hz), 6,92 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,37 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,65 (1H, dd, $J=8$, 2 Hz), 8,00 (1H, br s), 8,09 (1H, d, $J=8$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2237, 1721, 1613, 1516, 1266, 1031, 990

MS m/z (FAB): 458 ($M^+ + 1$).

- (6) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis-(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-4-kyanobenzoát



Zmes 4-metoxybenzyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-4-kyanobenzoátu (949,1 mg, 2,07 mmol) získaného v Príklade 4-(5) a anizolu (1,0 g, 9,2 mmol) sa ochladila na 0 °C a potom sa pridala kyselina trifluóroctová (5 ml). Výsledná zmes sa zohriala na teplotu miestnosti a nechala sa stáť 15 min, zriedila sa toluénom a potom sa zakoncentrovala za zníženého tlaku pre odstránenie prchavých zložiek (opakovalo sa trikrát). K rezíduu sa pridal hexán a potom sa roztok odstránil za vzniku surovej kyseliny 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-4-kyanobenzoovej. Surový produkt sa rozpustil v dichlórmetáne (20 ml) a pri 0 °C sa pridal oxalyl chlorid (1,27 g, 10 mmol) a N,N-dimetylformamid (15 μ l). Zmes sa nechala zohriať na teplotu miestnosti a miešala sa 30 min.

Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa zriedilo toluénom a roztok sa zakoncentroval za zníženého tlaku pre odstránenie prchavých zložiek (opakovalo sa trikrát). Získal sa surový 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-4-kyanobenzoylchlorid.

Podľa rovnakého postupu, popísaného v Príklade 1-(12), sa nechal reagovať 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (759,6 mg, 1,40 mmol) popísaný v Porovnávacom Príklade 1, hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 73,3 mg, 1,68 mmol) a surový 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-4-kyanobenzoylchlorid získaný vyššie v tetrahydrofuráne (8 ml). Reakčná zmes sa spracovala. Po extrakcii sa získala titulná zlúčenina ako surový olej. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (60 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 1 ~ 5 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (656,9 mg, 54 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (403 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,43 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3,01 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,48 (1H, t, J=11 Hz), 3,52 (1H, t, J=11 Hz), 4,01 (1H, q, J=7 Hz), 4,09 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,17 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,56 až 4,62 (4H, m), 4,99 (1H, d, J=4 Hz), 5,29 (2H, d, J=11 Hz), 5,38 (2H, ad, J=17, 1 Hz), 5,45 až 5,50 (4H, m), 5,83 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5,95 (2H, ddt, J=17, 11, 5 Hz), 6,56 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6,75 (1H, d, J=16 Hz), 6,93 až 6,96 (2H, m), 6,94 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 7,33 až 7,39 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7,58 (1H, t, J=8 Hz), 7,69 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7,82 (1H, d, J=8 Hz), 7,87 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,03 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl₃ cm⁻¹: 2235, 1729, 1616, 1504, 127,7, 1141, 1028, 991

MS m/z (FAB) : 862 (M⁺+1)

(7) 5-Kyano-2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-metyl]propoxy]karbonyl]benzylfosfát disodný
(titulná cieľová zlúčenina)

Podľa rovnakého postupu, popísaného v Príklade 1-(13), sa nechal reagovať (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]propyl 2-[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-4-kyanobenzoát (643,1 mg, 0,75 mmol) získaný v Príklade 4-(6), bis(trifenylfosfin)dichlórpalládium (26,2 mg, 0,037 mmol) a tributylcín hydrid (534 mg, 1,83 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou s reverznou fázou, kolóna Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai

Tesque, Inc.; 25 g) (eluent; voda : metanol = 4 : 6 ~ 3 7). Získané frakcie sa zakoncentrovali a rezíduum sa lyofilizovalo za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (488,3 mg, 79 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,40 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3,02 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,45 (1H, t, J=11 Hz), 3,53 (1H, t, J=11 Hz), 4,00 (1H, q, J=7 Hz), 4,02 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,16 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5,01 (1H, d, J=4 Hz), 5,21 (1H, dd, J=17, 5 Hz), 5,36 (1H, dd, J=17; 6 Hz), 5,55 (2H, s), 5,86 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,80 (1H, d, J=15 Hz), 7,02 až 7,08 (2H, m), 7,10 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7,49 až 7,58 (3H, m), 7,66 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7,80 (1H, t, J=8 Hz), 7,83 (1H, d, J=8 Hz), 7,96 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,50 (1H, s)

IR spectrum v max KBr cm⁻¹: 3422, 2232, 1731, 1615, 1503, 1276, 1257, 1140, 1053, 977

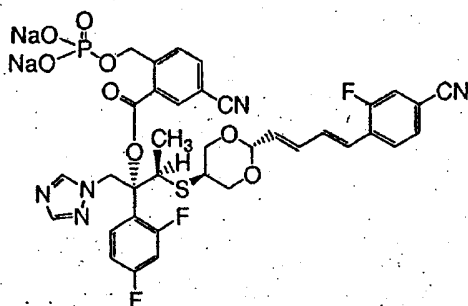
MS m/z (FAB) : 826 (M⁺+1).

Špecifická rotácia [α]_D²⁵ +31,7° (c=0,97; MeOH)

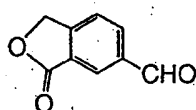
Príklad 5

4-Kyano-2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]-propoxy]karbonyl]-benzylfosfát disodný

(disodná soľ zlúčeniny z Príkladu číslo 5-16)



(1) 1-Oxo-1,3-dihydroizobenzofurán-6-karbaldehyd



Podľa rovnakého postupu, popísaného v Príklade 4-(3), sa nechal reagovať 6-(hydroxymetyl)- (3H)-izobenzofuranón (3,25 g, 20,8 mmol) získaný v Príklade 1-(4) alebo v Príklade 1-(6) a aktivovaný oxid manganičitý (33 g) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku titulnej zlúčeniny ako surovej pevnej látky. Surová pevná látka sa čistila kolónovou chromatografiou na silikagéli (40 g) (eluent; etyl acetát) za vzniku titulnej zlúčeniny (2,45 g, 76 % výťažok) ako pevnej látky (t.t. 134 °C).

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5,42 (2H, s), 7,69 (1H, d, J=8 Hz), 8,25 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 8,42 (1H, s), 10,14 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 1764, 1707, 1154, 1120, 1000, 770

MS m/z (EI) : 162 (M⁺).

(2) 1-Oxo-1,3-dihydroizobenzofurán-6-karbonitril

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(4), sa nechal reagovať 1-oxo-1,3-dihydroizobenzofurán-6-karbaldehyd (2,42 g, 14,9 mmol) získaný v Príklade 5-(1), hydroxylamín hydrochlorid (1,35 g, 19,4 mmol), vodný roztok hydroxidu sodného (1,0 M; 19,3 ml, 19,3 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku 1-oxo-1,3-dihydroizobenzofurán-6-karbaldehydoxidu ako surovej pevnej látky. Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(4) sa surový produkt získaný vyššie nechal reagovať s trietylamínom (3,92 g, 39 mmol) a bezvodou kyselinou trifluóroctovou (4,08 g, 19,4 mmol). Reakčná zmes sa spracovala a po extrakcii sa získalo pevné rezíduum. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : dichlórmetán = 0 : 1 ~ 1 : 10) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,67 g, 70 % výťažok) ako pevnej látky (t.t. 195 až 196 °C).

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5,42 (2H, s), 7,67 (1H, d, J=8 Hz), 7,97 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 8,24 (1H, brs)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2238, 1765, 1464, 1134, 1056, 1006, 771

MS m/z (EI): 159 (M⁺).

(3) 4-Metoxybenzyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-5-kyanobenzoát

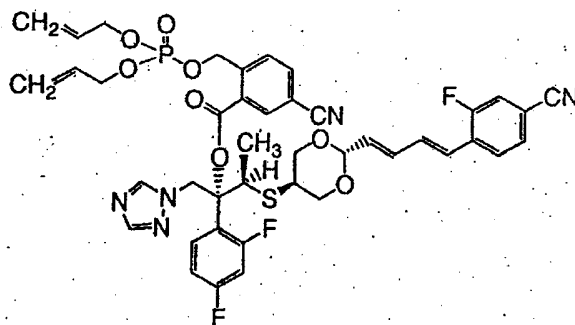
Podľa rovnakého postupu, popísaného v Príklade 4-(5), sa nechal reagovať 1-oxo-1,3-dihydroizobenzofurán-6-karbonitril (1,66 g, 10,5 mmol) získaný v Príklade 5-(2) s vodným roztokom hydroxidu sodného (1,008 M; 10,38 ml, 10,46 mmol), 4-metoxybenzyl chloridom (1,64 g, 10,5 mmol), tetrazolom (1,47 g, 20,9 mmol), bis(alyloxy)(diizopropylamino)fosfínom (Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,68 g, 15 mmol) a tert-butyl hydroperoxidom (80% di-tert-butyl peroxidový roztok; Merck; 2,7 g, 24 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku,

po extrakcii, rezídua ako zmesi pevnej látky (v~chozí látka) a oleja. Rezíduum sa premylo zmesou etyl acetát:hexán a kvapalina sa zakoncentrovala za vzniku rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (40 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 1 ~ 3 : 2) za vzniku zmesi pevnej látky a olejovitého materiálu. Zmes sa ďalej premyla zmesou rozpúšťadiel: etyl acetát - hexán a kvapalná časť sa zakoncentrovala za vzniku rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (40 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 3) za vzniku titulnej zlúčeniny (737,9 mg, 15 % výťažok) ako bezfarebného oleja. NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,83 (3H, s), 4,57 až 4,61 (4H, m), 5,27 (2H, dd, J=11, 1 Hz), 5,29 (2H, s), 5,37 (2H, dd, J=17, 1 Hz), 5,58 (2H, d, J=7 Hz), 5,94 (2H, ddt, J=17, 11, 5 Hz), 6,94 (2H, d, J=9 Hz), 7,38 (2H, d, J=9 Hz), 7,83 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7,87 (1H, d, J=8 Hz), 8,30 (1H, d, J=1 Hz)

IR spektrum v max CHCl₃ cm⁻¹: 2236, 1722, 1516, 1255, 1175, 1031

MS m/z (FAB): 458 (M⁺+1).

(4) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis(alyloxy)-fosforyl]oxymetyl]-5-kyanobenzoát



Podľa rovnakého postupu, popísaného v Príklade 4-(6), sa nechal reagovať 4-metoxybenzyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-5-kyanobenzoát (737 mg, 1,61 mmol) získaný v Príklade 5-(3), anizol (1,0 g, 9,2 mmol) a kyselina trifluóroctová (5 ml). Reakčná zmes sa spracovala za vzniku kyseliny 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-5-kyanobenzoovej ako surového produktu. Podľa rovnakého postupu, popísaného v Príklade 4-(6), sa nechal reagovať surový produkt získaný vyššie, oxalyl chlorid (1,27 g, 10 mmol) a N,N-

dimetylformamid (15 μ l) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-5-kyanobenzoyl-chloridu ako surového produktu.

Podľa rovnakého postupu, popísaného v Príklade 1-(12), sa nechal reagovať 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (651,1 mg, 1,20 mmol) popísaný v Porovnávacom Príklade 1, hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 62,8 mg, 1,44 mmol) a surový 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-5-kyanobenzoylchlorid (získaný vyššie) v tetrahydrofuráne (8 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (60 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 1 ~ 3 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (237,5 mg, 23 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,45 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3,02 (1H, tt, $J=12, 5$ Hz), 3,54 (1H, t, $J=12$ Hz), 3,55 (1H, t, $J=12$ Hz), 4,00 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,14 až 4,19 (2H, m), 4,58 až 4,61 (4H, m), 5,01 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,26 (2H, dd, $J=10, 1$ Hz), 5,36 (2H, d, $J=17$ Hz), 5,47 (2H, s), 5,52 (2H, d, $J=7$ Hz), 5,87 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5,94 (2H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz), 6,58 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6,73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6,90 až 7,00 (3H, m), 7,31 až 7,37 (2H, m), 7,40 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7,57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,88 až 7,92 (4H, m), 8,18 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2232, 1731, 1615, 1504, 1276, 1142, 1027

MS m/z (FAB) : 862 ($M^+ + 1$).

(5) 4-Kyano-2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]-benzylfosfát disodný
(titulná cieľová zlúčenina)

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(13), sa nechal reagovať (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-5-kyanobenzoát (230,5 mg, 0,27 mmol) získaný v Príklade 5-(4), bis(trifenylfosf9n)dichlórpalládium (9,4 mg, 0,013 mmol) a tributylcín hydrid (155,4 mg, 0,53 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny ako oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou použitím kolóny s reverznou fázou Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 25 g) (eluent; voda : metanol = 4 : 6 ~ 3 : 7). Získané frakcie sa zakoncentrovali a rezíduum sa lyofilizovalo za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (86,0 mg, 39 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,41 (3H, dd, J=7,1 Hz), 3,04 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,48 (1H, t, J=11 Hz), 3,54 (1H, t, J=11 Hz), 4,01 (1H, q, J=7 Hz), 4,05 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,18 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5,01 (1H, d, J=4 Hz), 5,25 (1H, dd, J=18, 6 Hz), 5,39 (1H, dd, J=18, 5 Hz), 5,52 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5,58 (1H, d, J=15 Hz), 5,90 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,79 (1H, d, J=16 Hz), 7,02 až 7,12 (3H, m), 7,50 až 7,54 (3H, m), 7,78 (1H, t, J=8 Hz), 7,93 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 8,01 (2H, s), 8,31 (1H, d, J=8 Hz), 8,40 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 3423, 2232, 1729, 1615, 1504, 1141, 1054, 976

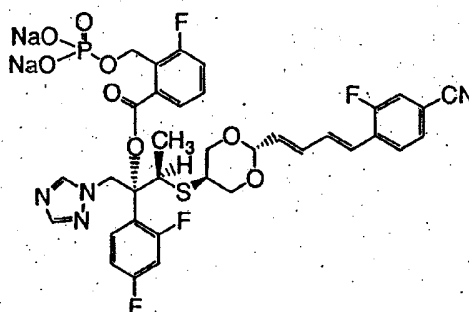
MS m/z (FAB) 826: (M⁺+1).

Špecifická rotácia $[\alpha]_D^{25} +31,2^\circ$ (c=0,73, MeOH).

Príklad 6

2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]-6-fluórbenzyl fosfát disodný

(disodná soľ zlučieniny z Príkladu číslo 5-22)



(1) 4-Metoxybenzyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-fluórbenzoát

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(5), sa nechal reagovať 4-fluór-1(3H)-izobenzofuranón (popísaný v Tetrahedrone, 54, 7485 (1998); 1,52 g, 10 mmol) s vodným roztokom hydroxidu sodného (1,008 N; 10 ml, 10 mmol), 4-metoxybenzyl chlorid (1,57 g, 10 mmol), tetrazol (1,40 g, 20 mmol), bis(alyloxy)(diizopropylamino)fosfín (popísaný v Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,43 g, 14 mmol) a tert-butyl hydroperoxid (80% di-tert-butyl peroxidový roztok; Merck; 2,7 g, 24 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (100 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 3) za vzniku olejovitej zmesi. Zmes sa

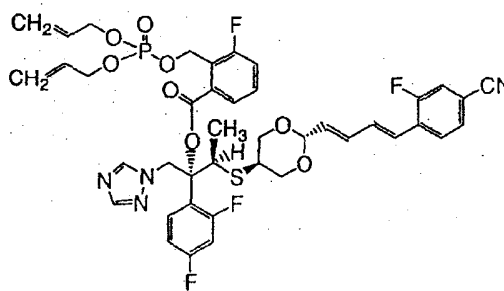
ďalej čistila kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 2) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,40 g, 31 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,82 (3H, s), 4,49 až 4,53 (4H, m), 5,22 (2H, d, $J=10$, 1 Hz), 5,31 (2H, s), 5,33 (2H, d, $J=17$, 1 Hz), 5,52 (2H, dd, $J=7$, 1 Hz), 5,91 (2H, ddt, $J=17$, 10, 5 Hz), 6,91 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,25 (1H, dt, $J=1,8$ Hz), 7,37 až 7,42 (1H, m), 7,39 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,72 (1H, d, $J=8$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 1724, 1516, 1462, 1272, 1171, 1029

MS m/z (FAB) : 451 ($M^+ + 1$).

(2) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis-(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-fluórbenzoát



Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(6), sa nechal reagovať 4-metoxybenzyl 2-[[bis(alyloxy)-fosforyl]oxymetyl]-3-fluórbenzoát (1,40 g, 3,12 mmol) získaný v Príklade 6-(1) s anizolom (1,4 g, 12,9 mmol) a kyselinou trifluóroctovou (5 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku kyseliny 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-fluórbenzoové ako surového produktu. Podľa rovnakého postupu, popísaného v Príklade 4-(6) sa surový produkt získaný vyššie nechal reagovať s oxalyl chloridom (1,98 g, 15,6 mmol) a N,N-dimetylformamidom (15 μl) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-fluór-benzoylchloridu ako surového produktu.

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(12), sa nechal reagovať 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (1,09 g, 2,0 mmol) popísaný v Porovnávacom Príklade 1, hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 104,7 mg, 2,4 mmol) a surový 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-fluórbenzoyl-chlorid získaný vyššie v tetrahydrofuráne (10 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po

extrakcii, titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (75 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 1 ~ 3 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (876,0 mg, 51 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,44 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 3,03 (1H, tt, $J=12$, 5 Hz), 3,46 (1H, t, $J=12$ Hz), 3,51 (1H, t, $J=12$ Hz), 3,99 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,09 (1H, ddd, $J=12$, 5, 2 Hz), 4,18 (1H, ddd, $J=12$, 5, 2 Hz), 4,44 až 4,56 (4H, m), 4,97 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,21 (2H, d, $J=10$ Hz), 5,31 (2H, d, $J=17$ Hz), 5,43 až 5,54 (4H, m), 5,83 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 5,89 (2H, ddt, $J=17$, 10, 5 Hz), 6,55 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6,73 (1H, d, $J=15$ Hz), 6,87 až 6,93 (3H, m), 7,29 až 7,35 (2H, m), 7,39 až 7,49 (4H, m), 7,57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,93 (1H, s), 8,00 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1732, 1504, 1462, 1276, 1141, 1023, 991

MS m/z (FAB): 855 ($M^+ + 1$).

- (3) 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]-6-fluórbenzyl-fosfát disodný
(titulná cieľová zlúčenina)

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(13), sa nechal reagovať (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-metyl]propyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-fluórbenzoát (860 mg, 1,0 mmol) získaný v Príklade 6-(2) s bis(trifenylfosfin)dichlórpaládiom (35,1 mg, 0,05 mmol) a tributylcín hydridom (786,2 mg, 2,70 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou s reverznou fázou Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 40 g) (eluent; voda : metanol = 4 : 6 ~ 3 : 7). Získané frakcie sa zakoncentrovali a rezíduum sa lyofilizovalo za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (614,2 mg, 75 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,43 (3H, dd, $J=7$, 1 Hz), 2,98 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3,48 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,53 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,03 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,05 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4,14 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 5,00 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,25 (1H, dd, $J=12$, 5 Hz), 5,32 (1H, ddd, $J=12$, 5, 2 Hz), 5,52 (1H, dd, $J=15$, 3 Hz), 5,69 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,84 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6,56 (1H, dd, $J=15$, 10 Hz), 6,78 (1H, d, $J=15$ Hz), 7,00 až 7,13 (2H, m), 7,09 (1H, dd, $J=15$, 10 Hz), 7,34 (1H, t, $J=9$ Hz), 7,42 (1H, td, $J=8$, 5 Hz), 7,49 až 7,54 (2H, m), 7,62 až 7,70 (2H, m), 7,78 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,96 (1H, s), 8,70 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2230, 1731, 1614, 1504, 1275, 1142, 1048, 975

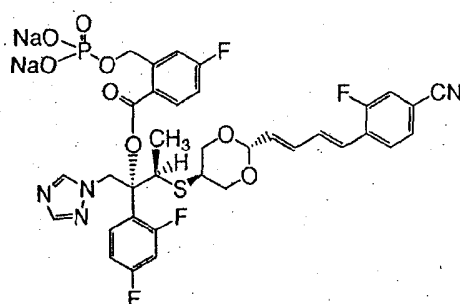
MS m/z (FAB): 819 ($M^+ + 1$)

Špecifická rotácia $[\alpha]_D^{25} +5,4^\circ$ ($c=0,91$, MeOH)

Príklad 7

2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]thio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]-5-fluórbenzylfosfát disodný

(disodná soľ zlúčeniny z Príkladu číslo 5-21)



(1) 4-Metoxybenzyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymethyl]-4-fluórbenzoát

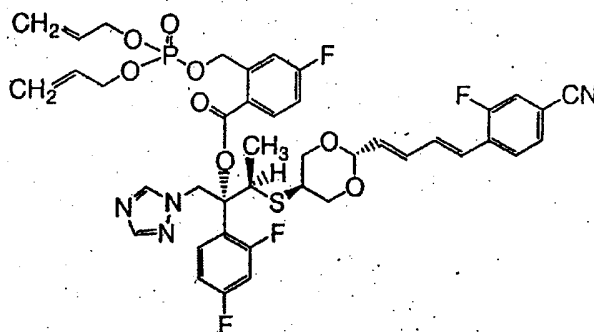
Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(5), sa nechal reagovať 5-fluór-1(3H)-izobenzofuranón (popísaný v Tetrahedrone, 44, 4591 (1988); 1,52 g, 10 mmol) s vodným roztokom hydroxidu sodného (1,008 M; 10 ml, 10 mmol), 4-metoxybenzyl chloridom (1,57 g, 10 mmol), tetrazolem (1,40 g, 20 mmol), bis(alyloxy)(diizopropyl-amino)fosfinom (popísaný v Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,05 g, 12,4 mmol) a tert-butylhydroperoxidem (80% di-tert-butyl peroxidový roztok; Merck; 2,7 g, 24 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (75 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 1 ~ 3 : 1) za vzniku olejovitej zmesi. Zmes sa ďalej čistila kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 4 ~ 1 : 2) za vzniku titulnej zlúčeniny (2,07 g, 46 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3,82 (3H, s), 4,58 až 4,61 (4H, m), 5,26 (2H, s), 5,26 (2H, dq, $J=11$, 1 Hz), 5,38 (2H, dq, $J=17$, 1 Hz), 5,54 (2H, d, $J=7$ Hz), 5,95 (2H, ddt, $J=17$, 11, 5 Hz), 6,91 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,02 (1H, td, $J=9,2$ Hz), 7,37 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J=10$, 2 Hz), 8,06 (1H, dd, $J=9$, 6 Hz)

IR spektrum v max $CHCl_3$ cm^{-1} : 1714, 1613, 1590, 1516, 1261, 1120, 1031

MS m/z (FAB): 451 ($M^+ + 1$).

(2) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis-(alyloxy)fosforyl]-oxymetyl]-4-fluórbenzoát



Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(6), sa nechal reagovať 4-metoxybenzyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-4-fluórbenzoát (1,41 g, 3,12 mmol) získaný v Príklade 7-(1) s anizolom (2 g, 18,5 mmol) a kyselinou trifluóroctovou (5 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku kyseliny 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]-oxymetyl]-4-fluórbenzoové ako surového produktu. Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(6), sa nechal reagovať surový produkt získaný vyššie s oxalylchloridom (1,98 g, 15,6 mmol) a N,N-dimetylformamidom (15 μ l) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-4-fluórbenzoyl chloridu ako surového produktu.

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(12), sa nechal reagovať 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (1,09 g, 2,0 mmol) popísaný v Porovnávacom Príklade 1, hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 104,7 mg, 2,4 mmol) a surový 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-4-fluórbenzoyl-chlorid (získaný vyššie) v tetrahydrofuráne (10 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový produkt sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (60 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 1 ~ 3 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (948,1 mg, 55 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,45 (3H, dd, $J=7,2$ Hz), 3,03 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3,50 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,53 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,01 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,10 až 4,20 (2H, m), 4,57 až 5,61 (4H, m), 4,99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,26 (2H, dt, $J=10, 1$ Hz), 5,37 (2H, dE, $J=17, 1$ Hz),

5,41 až 5,52 (4H, m), 5,84 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 5,95 (2H, ddt, $J=17$, 10, 5 Hz), 6,57 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6,74 (1H, d, $J=15$ Hz), 6,89 až 6,94 (2H, m), 6,94 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 7,06 (1H, td, $J=8$, 3 Hz), 7,26 až 7,41 (3H, m), 7,46 (1H, dd, $J=10$, 3 Hz), 7,57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,81 (1H, dd, $J=8$, 6 Hz), 7,89 (1H, s), 7,89 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2232, 1721, 1614, 1590, 1504, 1275, 1140, 1028

MS m/z (FAB): 855 ($M^+ + 1$).

(3) 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]-5-fluórbenzylfosfát disodný
(titulná cieľová zlúčenina)

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(13), sa nechal reagovať (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-4-fluórbenzoát (940 mg, 1,1 mmol) získaný z Príkladu 7-(2), bis(trifenylfosfín)dichlórpaládium (38,6 mg, 0,055 mmol) a tributylcín hydrid (640,1 mg, 2,20 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou s reverznou fázou Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 75 g) (eluent; voda : metanol = 4 : 6 ~ 3 : 7). Získané frakcie sa zakoncentrovali a reziduum sa lyofilizovalo za vzniku titulnej zlúčeniny (574,5 mg, 64 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,41 (3H, dd, $J=7,1$ Hz), 3,04 (1H, tt, $J=11$, 4 Hz), 3,48 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,54 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,05 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,08 (1H, ddd, $J=11$, 4, 2 Hz), 4,17 (1H, ddd, $J=11$, 4, 2 Hz), 5,03 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,20 (1H, dd, $J=17$, 5 Hz), 5,34 (1H, dd, $J=17$, 5 Hz), 5,50 (1H, dd, $J=15$, 3 Hz), 5,58 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,87 (1H, dd, $J=15$, 5 Hz), 6,58 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6,80 (1H, dd, $J=15$ Hz), 6,98 až 7,05 (3H, m), 7,10 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 7,48 až 7,54 (3H, m), 7,77 až 7,81 (2H, m), 7,87 (1H, dd, $J=10$, 3 Hz), 7,96 (1H, s), 8,31 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2231, 1724, 1613, 1503, 1256, 1140, 1117, 1051, 977

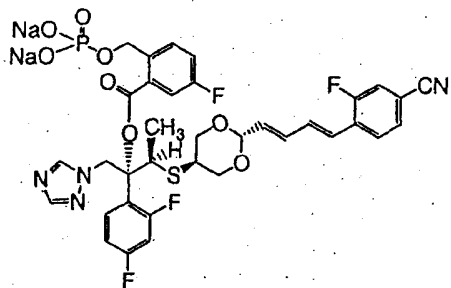
MS m/z (FAB): 819 ($M^+ + 1$).

Špecifická rotácia $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +28,3^\circ$ ($c=0,86$; MeOH).

Príklad 8

2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-karbonyl]-4-fluórbenzyl fosfát disodný

(disodná soľ zlučieniny príkladu číslo 5-20)



(1) 4-Metoxybenzyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-5-fluórbenzoát

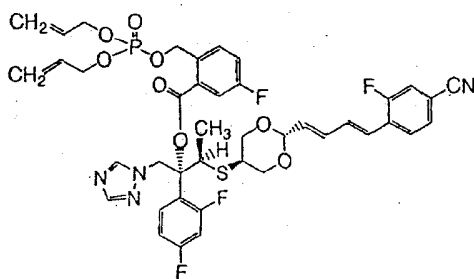
Podľa postupu popísaného v Príklade 4-(5), sa nechal reagovať 6-fluór-1(3H)-izobenzofuranón (popísaný v Tetrahedrone, 44, 4591 (1988); 1,52 g, 10 mmol) s vodným roztokom hydroxidu sodného (1,008 M; 10 ml, 10 mmol), 4-metoxybenzyl chloridom (1,57 g, 10 mmol), tetrazolom (1,40 g, 20 mmol), bis(alyloxy)(diizopropylamino)fosfinom (popísaný v Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,0 g, 12,2 mmol) a tert-butylhydroperoxidom (80% di-tert-butyl peroxidový roztok; Merck; 2,7 g, 24 mmol) a reakčná zmes sa spracovávala za vzniku, po extrakcii, olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (90 g) (etyl acetát : hexán = 1 : 4 - 1 : 2) za vzniku olejovitej zmesi. Zmes sa ďalej čistila kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 4 ~ 1 : 2) za vzniku titulnej zlučieniny (1,22 g, 27 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,82 (3H, s), 4,53 až 4,58 (4H, m), 5,25 (2H, dq, J=10, 1 Hz), 5,28 (2H, s), 5,35 (2H, dq, J=17, 1 Hz), 5,49 (2H, d, J=7 Hz), 5,93 (2H, ddt, J=17, 10, 5 Hz), 6,92 (2H, d, J=8 Hz), 7,25 (1H, td, J=8, 3 Hz), 7,38 (2H, d, J=8 Hz), 7,66 (1H, dd, J=8, 5 Hz), 7,69 (1H, dd, J=9, 3 Hz)

IR spektrum v max CHCl₃ cm⁻¹: 1719, 1516, 1272, 1031, 989

MS m/z (FAB): 451 (M⁺+1).

(2) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis(alyloxy)-fosforyl]oxymetyl]-5-fluórbenzoát



Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(6), sa nechal reagovať 4-metoxybenzyl 2-[[bis(allyloxy)-fosforyl]oxymetyl]-5-fluórbenzoát (1,19 g, 2,64 mmol) získaný v Príklade 8-(1) s anizolom (1,5 g, 13,9 mmol) a kyselinou trifluóroctovou (5 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku kyseliny 2-[[bis(allyloxy)fosforyl]oxymetyl]-5-fluórbenzoovej ako surového produktu. Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(6), sa surový produkt získaný vyššie nechal reagovať s oxalyl chloridom (1,68 g, 13,2 mmol) a N,N-dimetylformamidom (15 μ l) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku 2-[[bis(allyloxy)fosforyl]oxymetyl]-5-fluórbenzoyl chloridu ako surového produktu.

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(12), sa nechal reagovať 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (955,7 mg, 1,76 mmol) popísaný v Porovnávacom Príklade 1, hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 84,5 mg, 1,94 mmol) a surový 2-[[bis(allyloxy)fosforyl]oxymetyl]-5-fluórbenzoylchlorid získaný vyššie v tetrahydrofuráne (10 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (75 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 1 ~ 4 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (839,7 mg, 56 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,45 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3,03 (1H, tt, $J=11, 4$ Hz), 3,53 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,53 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,00 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,15 až 4,20 (2H, m), 4,54 až 4,58 (4H, m), 5,00 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,24 (2H, dd, $J=10, 1$ Hz), 5,35 (2H, dd, $J=18, 1$ Hz), 5,40 až 5,49 (4H, m), 5,85 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5,92 (2H, ddt, $J=18, 10, 5$ Hz), 6,58 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6,73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6,90 až 7,00 (3H, m), 7,29 až 7,38 (3H, m), 7,40 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7,53 až 7,60 (2H, m), 7,69 (1H, dd, $J=9, 6$ Hz), 7,90 (1H, s), 7,93 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1728, 1615, 1504, 1276, 1139, 1025

MS m/z (FAB): 855 (M^++1).

- (3) 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]-4-fluórbenzyl fosfát disodný
(titulná cieľová zlúčenina)

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(13), sa nechal reagovať (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-metyl]propyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-5-fluórbenzoát (805,1 mg, 0,94 mmol) získaný v Príklade 8-(2), bis(trifenylfosfin)dichlórpalládium (19,8 mg, 0,028 mmol) a tributylcín hydrid (903,1 mg, 3,10 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou s reverznou fázou Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 40 g) (eluent; voda : metanol = 4 : 6 ~ 3 7). Získané frakcie sa koncentrovali a lyofilizovali za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (103,1 mg, 13 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,41 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3,02 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,49 (1H, t, J=11 Hz), 3,54 (1H, t, J=11 Hz), 4,04 (1H, q, J=7 Hz), 4,08 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,17 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5,02 (1H, d, J=5 Hz), 5,18 (1H, dd, J=16, 6 Hz), 5,30 (1H, dd, J=16, 6 Hz), 5,51 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5,59 (1H, d, J=15 Hz), 5,86 (1H, ad, J=15, 5 Hz), 6,58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,79 (1H, d, J=15 Hz), 7,03 až 7,13 (3H, m), 7,33 (1H, td, J=9, 3 Hz), 7,43 (1H, dd, J=10, 3 Hz), 7,49 až 7,58 (3H, m), 7,79 (1H, t, J=8 Hz), 7,99 (1H, s), 8,10 (1H, dd, J=9, 6 Hz), 8,36 (1H, s)

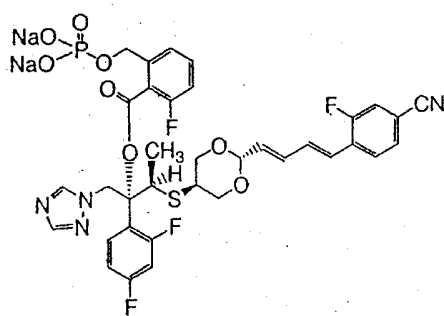
IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2231, 1727, 1614, 1503, 1275, 1199, 1140, 1052, 975

MS m/z (FAB): 819 (M⁺+1)

Špecifická rotácia $[\alpha]_D^{25} +22,8^\circ$ (c=0,94, MeOH).

Príklad 9

2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-karbonyl]-3-fluórbenzyl fosfát disodný
(disodná soľ zlúčeniny z Príkladu číslo 5-19)



(1) 4-Metoxybenzyl 2-[[bis(allyloxy)fosforyl]oxymetyl]-6-fluórbenzoát

Podľa rovnakého postupu popísaného v Priklade 4-(5), sa nechal reagovať 7-fluór-1(3H)-izobenzofuranón (popísaný v Tetrahedron, 54, 7485 (1998); 1,67 g, 11 mmol) s vodným roztokom hydroxidu sodného (1,008 M; 10,9 ml, 11 mmol), 4-metoxybenzylchloridom (1,57 g, 10 mmol), tetrazolom (1,40 g, 20 mmol), bis(allyloxy)-(diizopropylamino)fosfínom (popísaný v Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,1 g, 12,6 mmol) a tert-butylhydroperoxidom (80% di-tert-butyl peroxidový roztok; Merck; 2,7 g, 24 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, olejovitého rezídua.

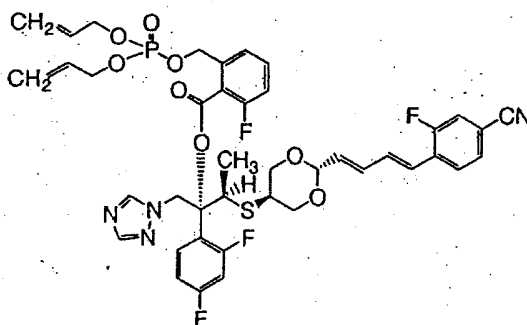
Olejovité rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (100 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 3) za vzniku zmesi pevnej látky a olejovitého materiálu. Zmes sa premyla zmesou rozpúšťadiel etyl acetát a hexán, filtráty sa zakoncentrovali za zníženého tlaku za vzniku rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 4 ~ 1 : 2) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,08 g, 24 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,81 (3H, s), 4,49 až 4,54 (4H, m), 5,22 až 5,35 (6H, m), 5,33 (2H, dd, J=17, 1 Hz), 5,90 (2H, ddt, J=17, 11, 5 Hz), 6,91 (2H, d, J=9 Hz), 7,10 (1H, t, J=8 Hz), 7,32 (1H, d, J=8 Hz), 7,39 (2H, d, J=9 Hz), 7,43 (1H, td, J=8,6 Hz)

IR spektrum v max CHCl₃ cm⁻¹: 1727, 1614, 1516, 1465, 1268, 1114, 1034

MS m/z (FAB): 451 (M⁺+1).

(2) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis(allyloxy)fosforyl]-oxymetyl]-6-fluórbenzoát



Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(6), sa nechal reagovať 4-metoxybenzyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-6-fluórbenzoát (1,07 g, 2,39 mmol) získaný v Príklade 9-(1) s anizolom (1,8 g, 16,6 mmol) a kyselinou trifluóroctovou (5 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku kyseliny 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-6-fluórbenzoovej ako surového produktu.

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(6), sa surový produkt získaný vyššie nechal reagovať s oxalyl chloridom (1,52 g, 11,8 mmol) a N,N-dimetylformamidom (15 μ l) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-6-fluórbenzoyl chloridu ako surového produktu.

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(12), sa nechal reagovať 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluórphenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (864,1 mg, 1,59 mmol) popísaný v Porovnávacom Príklade 1, hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 83,4 mg, 1,91 mmol) a surový 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-6-fluórbenzoylchlorid získaný vyššie v tetrahydrofuráne (8 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (75 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 1 ~ 3 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (698,7 mg, 51 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,43 (3H, dd, $J=7$, 1 Hz), 3,05 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3,44 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,51 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,98 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,08 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4,18 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4,53 až 4,59 (4H, m), 4,96 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,24 (2H, dt, $J=10$, 1 Hz), 5,31 až 5,40 (4H, m), 5,44 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,56 (1H, dd, $J=15$, 3 Hz), 5,83 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 5,93 (2H, ddt, $J=16$, 10, 6 Hz), 6,55 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6,73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6,88 až 6,98 (2H, m), 6,93 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 7,11 (1H, td, $J=8$, 1 Hz), 7,34 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 7,40 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7,48 až 7,59 (4H, m), 7,88 (1H, s), 7,89 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1727, 1614, 1504, 1277, 1140, 1034

MS m/z (FAB): 855 ($M^+ + 1$).

(3) 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-karbonyl]-3-fluórbenzyl fosfát disodný
(titulná cieľová zlúčenina)

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(13), sa nechal reagovať (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-6-fluórbenzoát (650 mg, 0,76 mmol) získaný v Príklade 9-(2), bis(trifenylfosfín)dichlórpaládium (16,0 mg, 0,023 mmol) a tributylcín hydrid (786,7 mg, 2,70 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou s reverznou fázou Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 40 g) (eluent; voda : metanol = 4 : 6 ~ 3 : 7). Získané frakcie sa koncentrovali a rezíduum sa lyofilizovalo za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (440,5 mg, 71 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky.

NMR spektrum.(400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,39 (3H, dd, $J=7$, 1 Hz), 3,06 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3,25 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,49 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,94 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4,10 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,15 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4,95 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,03 (1H, dd, $J=15$, 5 Hz), 5,27 (1H, dd, $J=15$, 5 Hz), 5,52 (1H, dd, $J=15$, 3 Hz), 5,62 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,83 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6,54 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6,79 (1H, d, $J=16$ Hz), 6,99 až 7,15 (4H, m), 7,50 až 7,58 (3H, m), 7,62 (1H, td, $J=8$, 6 Hz), 7,79 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,88 (1H, d, $J=8$ Hz), 8,00 (1H, s), 8,33 (1H, s)

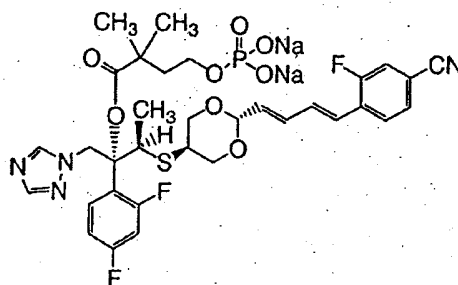
IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2231, 1724, 1614, 1504, 1278, 1257, 1140, 1113, 1055, 975

MS m/z (FAB): 819 ($M^+ + 1$)

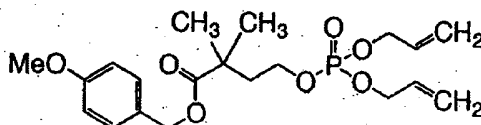
Špecifická rotácia $[\alpha]_D^{25}$ +56,4° ($c=1,02$, MeOH).

Príklad 10

4-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-4-oxo-3,3-dimetylbutyl fosfát disodný
(disodná soľ zlúčeniny z Príkladu 4-18)



(1) 4-Metoxybenzyl 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxy]-2,2-dimetylbutyrát



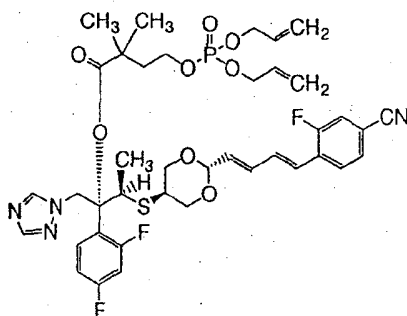
Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(5), sa nechal reagovať 2,2-dimetyl-5-pentanolid (popísaný v Tetrahedrone, 22, 285 (1966); 1,14 g, 10 mmol) s vodným roztokom hydroxidu sodného (1,008 N; 10 ml, 10 mmol), 4-metoxybenzylchloridom (1,57 g, 10 mmol), tetrazolom (1,40 g, 20 mmol), bis(alyloxy)(diizopropylamino)fosfínom (popísaný v Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,1 g, 12.6 mmol) a tert-butylhydroperoxidom (80% di-tert-butyl peroxidový roztok; Merck; 3,6 g, 32 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, olejovitého rezídua. Olejovité rezídium sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (60 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 2) za vzniku olejovitej zmesi. Zmes sa čistila chromatografiou na silikagéli (75 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 3 ~ 3 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,86 g) ako bezfarebného oleja spoločne s niekoľkými nečistými frakciami. Nečisté frakcie sa ďalej čistili kolónovou chromatografiou na silikagéli (20 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 2 ~ 1 : 0) za vzniku titulnej zlúčeniny (0,52 g, celkové množstvo 2,38g. 58 % výťažok).

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,22 (6H, s), 1,97 (2H, t, $J=7$ Hz), 3,81 (3H, s), 4,08 (2H, q, $J=7$ Hz), 4,50 až 4,53 (4H, m), 5,03 (2H, s), 5,24 (2H, dd, $J=11$, 1 Hz), 5,35 (2H, dq, $J=17$, 1 Hz), 5,92 (2H, ddt, $J=17$, 11, 5 Hz), 6,88 (2H, U, $J=9$ Hz), 7,27 (2H, U, $J=9$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 1723, 1516, 1255, 1148, 1029, 990

MS m/z (FAB): 41.3 ($\text{M}^+ + 1$).

(2) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxy]-2,2-dimetylbutyrát



Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(6), sa nechal reagovať 4-metoxymetyl 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxy]-2,2-dimetylbutyrát (1,24 g, 3,0 mmol) získaný v Príklade 10-(1) s anizolom (1,8 g, 16,6 mmol) a kyselinou trifluóroctovou (5 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku kyseliny 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxy]-2,2-dimetylbutánovej ako surového produktu. Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(6), sa surový produkt získaný vyššie nechal reagovať s oxalylchloridom (1,98 g, 15,6 mmol) a N,N-dimetylformamidom (15 μ l) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxy]-2,2-dimetylbutylchloridu ako surového produktu.

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(12), sa nechal reagovať 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (1,09 g, 2,0 mmol) posaný v Porovnávacom Príklade 1, hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 104,7 mg, 2,4 mmol) a 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxy]-2,2-dimetylbutylchlorid v tetrahydrofuráne (10 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (75 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 1 ~ 3 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (238,8 mg, 15 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,17 (3H, s), 1,22 (3H, s), 1,38 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 2,01 (2H, t, $J=7$ Hz), 3,03 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3,54 (2H, t, $J=11$ Hz), 4,04 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,12 až 4,24 (4H, m), 4,51 až 4,56 (4H, m), 5,02 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,26 (2H, d, $J=10$ Hz), 5,30 až 5,40 (4H, m), 5,86 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5,94 (2H, ddt, $J=17, 10, 5$ Hz), 6,59 (1H, dd,

$J=15, 10 \text{ Hz}$), 6,74 (1H, d, $J=15 \text{ Hz}$), 6,86 až 6,97 (3H, m), 7,31 až 7,38 (2H, m), 7,40 (1H, dd, $J=8, 2 \text{ Hz}$), 7,57 (1H, t, $J=8 \text{ Hz}$), 7,87 (1H, s), 7,90 (1H, s)

IR spektrum v max $\text{CHCl}_3 \text{ cm}^{-1}$: 2233, 1734, 1504, 1275, 1139, 1027, 991

MS m/z (FAB): 817 ($M^+ + 1$).

(3) 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-4-oxo-3, 3-dimetylbutyl fosfát disodný
(titulná cieľová zlúčenina)

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(13), sa nechal reagovať (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxy]-2,2-dimetylbutyrát (230,7 mg, 0,28 mmol) získaný v Príklade 10-(2) s bis(trifenylfosfín)dichlórpaládiom (6,0 mg, 0,0085 mmol) a tributylcín hydridom (280,9 mg, 0,97 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou s reverznou fázou, fázou Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 50 g) (eluent; voda : metanol = 4 : 6 ~ 3 : 7). Získané frakcie sa koncentrovali a rezíduum sa lyofilizovalo za vzniku titulnej zlúčeniny (84,0 mg, 38 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky.

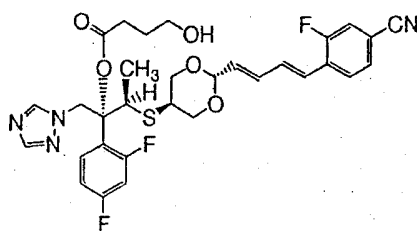
NMR spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,17 (3H, s), 1,22 (3H, s), 1,37 (3H, dd, $J=7, 2 \text{ Hz}$), 1,97 (2H, t, $J=7 \text{ Hz}$), 3,00 (1H, tt, $J=11, 5 \text{ Hz}$), 3,55 (1H, t, $J=11 \text{ Hz}$), 3,56 (1H, t, $J=11 \text{ Hz}$), 3,92 až 3,98 (2H, m), 4,08 (1H, q, $J=7 \text{ Hz}$), 4,14 až 4,19 (2H, m), 5,06 (1H, d, $J=4 \text{ Hz}$), 5,44 (2H, s), 5,88 (1H, dd, $J=15, 4 \text{ Hz}$), 6,60 (1H, dd, $J=15, 11 \text{ Hz}$), 6,80 (1H, d, $J=16 \text{ Hz}$), 7,01 až 7,08 (2H, m), 7,10 (1H, dd, $J=16, 11 \text{ Hz}$), 7,49 až 7,55 (3H, m), 7,79 (1H, t, $J=8 \text{ Hz}$), 7,98 (1H, s), 8,25 (1H, s)

MS m/z (FAB): 781 ($M^+ + 1$)

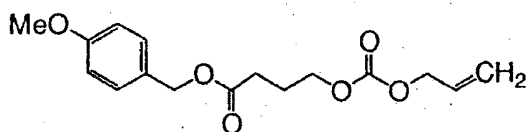
IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2231, 1731, 1615, 1503, 1276, 1140, 1049, 974.

Príklad 11

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 4-hydroxy-butyrát
(zlúčenina z Príkladu číslo 4-1)



(1) 4-Metoxybenzyl 4-(alyloxykarbonyloxy)butyrát



K suspenzi komerčne dostupného 4-hydroxybutyrátu sodného (10,3 g, 81,7 mmol) v N,N-dimetylformamide (80 ml) sa pridal 4-metoxybenzylchlorid (12,8 g, 81,7 mmol) a zmes sa zahrievala pri 100 °C 1 h. Po ochladení sa reakčná zmes zriedila etyl acetátom a výsledný roztok sa trikrát premyl vodou s jedenkrát vodným roztokom chloridu sodného, sušil sa bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku bezfarebného olejovitého rezídua. Rezíduum sa rozpustilo v dichlórmetáne (150 ml) a 4-(N,N-dimetylamino)pyridín (11,0 g, 90 mmol) a alylchloroformát (9,85 g, 81,7 mmol) sa pridali pri 0 °C. Výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 16 h. Zmes sa zriedila etyl acetátom, potom sa postupne premyla vodou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu amónneho a vodným roztokom chloridu sodného. Extrakt sa sušil bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Residum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (600 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 4 : 1 ~ 2 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (15,61 g, 62 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,95 až 2,05 (2H, m), 2,45 (2H, t, J=7 Hz), 3,81 (3H, s), 4,18 (2H, t, J=6 Hz), 4,61 (2H, dt, J=6, 2 Hz), 5,06 (2H, s), 5,27 (1H, dt, J=10, 2 Hz), 5,36 (1H, dt, J=18, 2 Hz), 5,93 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6,89 (2H, d, J=9 Hz), 7,22 (2H, d, J=9 Hz)

IR spektrum v max neat cm⁻¹: 1745, 1614, 1516, 1463, 1255

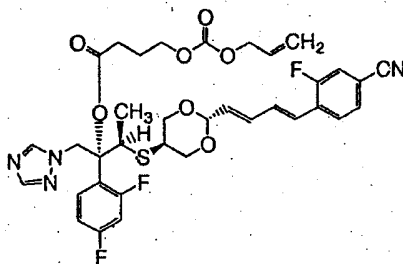
MS m/z (FAB): 308 (M⁺).

(2) 4-(Alyloxykarbonyloxy)butyrylchlorid

Kyselina trifluóroctová (30 ml) sa pri teplote miestnosti pridala k zmesi 4-metoxybenzyl 4-(alyloxykarbonyloxy)butyrátu (5,61 g, 18,2 mmol) získanému v Príklade 11-(1) a anizolu (6 ml). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 10 min a potom sa zriedila toluénom a výsledný roztok sa zakoncentroval za zníženého tlaku. Rezíduum sa rozpustilo v toluéne a potom sa rozpúšťadlo odparilo za zníženého tlaku. Získané resium sa suspendovalo vo vodnom roztoku hydrogénuhlčitanu sodného a suspenzia sa premyla hexánom. K vodnej suspenzii sa pomaly pridala 1 M vodný roztok kyseliny chlór vodíkovej k úprave pH roztoku na 2 a uvoľnená karboxylová kyselina sa trikrát extrahovala etyl acetátom. Kombinované organické vrstvy sa premyli vodným roztokom chloridu sodného, sušili bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku. Získaný bezfarebný olej (3,50 g) sa rozpustil v dichlórmetáne (17 ml) a potom sa pridala N,N-dimetylformamid (0,05 ml) a oxalylchlorid (3 g). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h, potom sa pridala toluén a výsledná zmes sa zakoncentrovala za zníženého tlaku. Rezíduum sa prečíslo jednoduchou destiláciou za zníženého tlaku za vzniku titulnej zlúčeniny (2,90 g, 77 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,08 (2H, m), 3,04 (2H, t, $J=7$ Hz), 4,20 (2H, t, $J=6$ Hz), 4,64 (2H, dt, $J=6, 2$ Hz), 5,29 (1H, dt, $J=10, 2$ Hz), 5,37 (1H, dt, $J=18, 2$ Hz), 5,94 (1H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz).

(3) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl-4-(alyloxykarbonyloxy)-butyrát



4-[(1E,3E) -4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-Difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (570 mg,

1,05 mmol) získaný v Porovnávacom Príklade 1, sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (3 ml) a potom sa pri teplote miestnosti pridal hydrid sodný (cca. 30 mg, 1,3 mmol). Reakčná zmes sa miešala 1 h a potom sa pridal 4- (alyloxykarbonyl-oxy)butyrylchlorid (250 mg, 1,21 mmol) získaný v Príklade 11-(2) a zmes sa miešala ďalej hodinu. Zmes sa zriedila etyl acetátom a naliala sa na nasýtený vodný roztok chloridu amónneho. Organická vrstva sa oddelila a premyla nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila sa bezvodým síranom horečnatým a potom sa rozpúšťadlo odparilo za zníženého tlaku. Rezíduum sa prečistilo preparatívnou HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600 mm) spojené pre sériové použitie; rozpúšťadlo, chloroform] za vzniku titulnej zlúčeniny (562 mg, 75 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,35 (3H, dd, $J=7,2$ Hz), 1,90 až 2,10 (2H, m), 2,40 až 2,60 (2H, m), 3,04 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3,52 (2H, t, $J=11$ Hz), 3,90 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,15 až 4,25 (4H, m), 4,65 (2H, d, $J=6$ Hz), 5,00 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,28 (1H, br d, $J=18$ Hz), 5,35 (2H, s), 5,37 (1H, br d, $J=18$ Hz), 5,86 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5,95 (1H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz), 6,59 (1H, dd, $J=16, 11$ Hz), 6,74 (1H, d, $J=16$ Hz), 6,85 až 6,95 (3H, m), 7,25 až 7,45 (3H, m), 7,57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,90 (1H, s), 7,91 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2233, 1743, 1616, 1504

MS m/z (FAB): 713 (M^++1).

(4) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 4-hydroxybutyrát
(titulná cieľová zlúčenina)

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 4-(alyloxykarbonyloxy)-butyrát (352 mg, $4,94 \times 10^{-4}$ mol) získaný v Príklade 11-(3) a bis(trifenylfosfin)dichlórpaládium (2 mg) sa rozpustili v dichlórmetáne (3 ml). Pomaly sa v priebehu 5 min pridal tributylcín hydrid (215 mg, $7,39 \times 10^{-4}$ mol) pri teplote miestnosti. Zmes sa miešala pri teplote miestnosti po dobu ďalších 15 min a potom sa pridal k reakčnej zmesi hexán. Nerozpustný uvoľnený olejovitý materiál sa oddelil pomalým odstránením kvapaliny. Nerozpustné rezíduum sa ďalej dvakrát premylo hexánem. Olejovité rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (15 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 3 : 1 ~ 1 : 0) za vzniku titulnej zlúčeniny (289 mg, 93 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

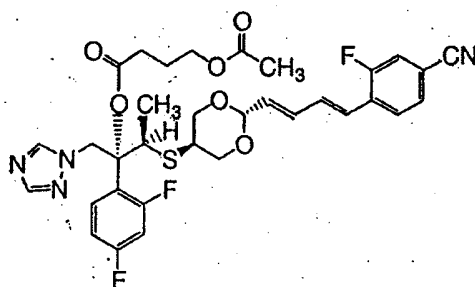
NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,34 (3H, dd, $J=7,2$ Hz), 1,75 až 1,90 (2H, m), 1,90 (1H, t, $J=6$ Hz), 2,50 (2H, t, $J=7$ Hz), 3,10 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3,52 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,53 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,68 (2H, m), 3,96 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,15 až 4,25 (2H, m), 5,01 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,30 až 5,40 (2H, m), 5,85 (1H, dd, $J=16, 4$ Hz), 6,58 (1H, dd, $J=16, 11$ Hz), 6,74 (1H, d, $J=16$ Hz), 6,85 až 6,95 (3H, m), 7,25 až 7,45 (3H, m), 7,57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,94 (1H, s), 7,195 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 3403, 2231, 1741, 1616, 1504

MS m/z (FAB): 629 ($M^+ + 1$).

Príklad 12

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 4-acetoxy-butyrát
(zlúčenina z Príkladu číslo 4-2)



(1) 4-Chlór-4-oxobutylacetát

Kyselina 4-Acetoxybutánová (Tetrahedron, 45, 7783 (1989); 2,00 g, 13,7 mmol) sa rozpustila v dichlórmetáne (10 ml) a N,N-dimetylformamide (0,05 ml) a potom sa pridal oxalylchlorid (2,5 g). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h a potom sa pridal toluén. Výsledná zmes sa zakoncentrovala za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo jednoduchou destiláciou za zníženého tlaku za vzniku titulnej zlúčeniny (1,57 g, 70 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,05 (2H, m), 2,07 (3H, s), 3,00 (2H, t, $J=7$ Hz), 4,12 (2H, t, $J=6$ Hz).

(2) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl-4-acetoxybutyrát

(titulná cieľová zlúčenina)

4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-Difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (1,10 g, 2,03 mmol) získaný v Porovnávacom Príklade 1 sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (5 ml) a potom sa k zmesi pri teplote miestnosti pridal hydrid sodný (cca 50mg, 2,1 mmol). Zmes sa miešala 15 min a potom sa pridal 4-chlóroxobutylacetát (330 mg, 2,0 mmol) získaný v Príklade 12-(1). Výsledná zmes sa miešala ďalej 1 h. Zmes sa zriedila etyl acetátom a do zmesi sa nalial nasýtený vodný roztok chloridu amónneho. Organická vrstva sa oddelila a potom sa postupne premyla vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, sušila sa bezvodým síranom horečnatým a potom sa rozpúšťadlo oddestilovalo za zníženého tlaku. Získaná surová zlúčenina sa čistila preparatívnou HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600 mm) spojené pre použitie v sérii; rozpúšťadlo, chloroform] za vzniku titulnej zlúčeniny (662 mg, 49 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,35 (3H, dd, J=7,2 Hz), 1,85 až 2,05 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,35 až 2,55 (2H, m), 3,06 (1H, tt, J=11, 5 Hz.), 3,52 (1H, t, J=11 Hz), 3,53 (1H, t, J=11 Hz), 3,93 (1H, q, J=7 Hz), 4,12 (2H, t, J=7 Hz) 4,15 až 4,25 (2H, m), 5,00 (1H, d, J=4 Hz), 5,36 (2H, s), 5,86 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,59 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6,73 (1H, d, J=15 Hz), 6,85 až 6,95 (3H, m), 7,30 až 7,45 (3H, m), 7,57 (1H, t, J=8 Hz), 7,90 (1H, s), 7,93 (1H, s)

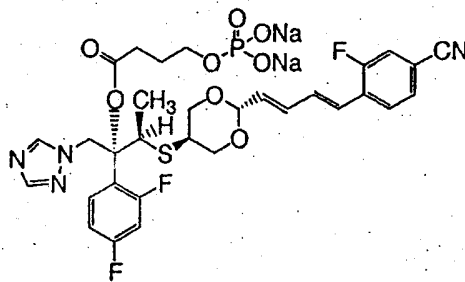
IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2231, 1739, 1616, 1504

MS m/z (FAB): 671 (M⁺+1).

Príklad 13

4-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-4-oxobutylfosfát disodný

(disodná soľ zlúčeniny z Príkladu 4-16)



(1) 4-Metoxybenzyl 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxy]butyrát

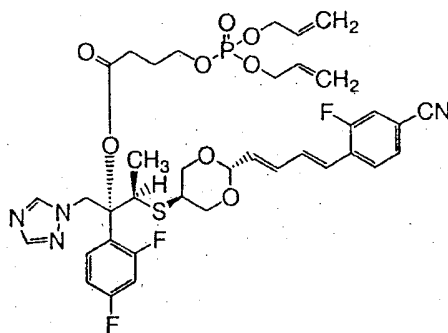
K suspenzii komerčne dostupného 4-hydroxybutyrátu sodného (630 mg, 5,00 mmol) v N,N-dimetylformamide (3,5 ml) sa pridal 4-metoxybenzylchlorid (783 mg, 5,00 mmol) a zmes sa zahrievala na 100 °C po dobu 3 h. Zmes sa ochladila, zriedila etyl acetátom a zriedená zmes sa postupne premyla vodou a dvakrát vodným roztokom chloridu sodného. Roztok sa sušil bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku bezfarebného olejovitého rezídua. Rezíduum sa rozpustilo v dichlórmetáne (5 ml) a potom sa pridal tetrazol (700 mg, 10 mmol) a bis(alyloxy)(diizopropylamino)fosfin (Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 1,5g, 6,1 mmol) pri 0 °C. Zmes sa miešala pri rovnakej teplote 5 min. Zmes sa nechala ohriať na teplotu miestnosti a potom sa miešala ďalších 30 min a potom sa pridal metanol (0,1 ml). Zmes sa miešala ďalších 5 min a pri 0 °C sa pridal tert-butylhydroperoxid (cca. 5 M roztok v nonáne, 1,5 ml, cca. 7,5 mmol) a nasledovalo miešanie zmesi pri teplote miestnosti 30 min. K zmesi sa nakoniec pridal nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a vodný roztok tiosulfátu sodného a zmes sa miešala 10 min a potom sa rozdelila medzi etyl acetát a vodu. Organická vrstva sa postupne premyla nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu amónneho a potom sa sušila bezvodým síranom sodným a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (30 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 3 ~ 1 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,55 g, 81 % výt'azok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,01 (2H, kvint, J=7 Hz), 2,47 (2H, t, J=7 Hz), 3,81 (3H, s), 4,10 (2H, q, J=7 Hz), 4,50 až 4,55 (4H, m), 5,06 (2H, s), 5,25 (2H, br d, J=10 Hz), 5,36 (2H, br d, J=17 Hz), 5,93 (2H, ddt, J=17, 10, 5 Hz), 6,84 (2H, d, J=9 Hz), 7,29 (2H, d, J=9 Hz)

IR spektrum v max neat cm⁻¹: 1731, 1613, 1516, 1464, 1254

MS m/z (FAB): 385 (M⁺+1).

- (2) Dialyl 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-4-oxobutyl fosfát



K zmesi 4-metoxybenzyl4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxy]butyrátu (700 mg, 1,82 mmol) získaného v Príklade 13-(1) a anizolu (0,7 ml) sa pri teplote miestnosti pridala kyselina trifluóroctová (3 ml). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 15 min a potom sa zriedila toluénom a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa znovu rozpustilo v toluéne a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku surovej kyseliny 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxy]butánovej ako svetlo žltého oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,03 (2H, kvint, $J=7$ Hz), 2,51 (2H, t, $J=7$ Hz), 4,16 (2H, q, $J=7$ Hz), 4,55 až 4,60 (4H, m), 5,29 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5,39 (2H, br d, $J=17$ Hz), 5,94 (2H, ddt, $J=17, 10, 5$ Hz), 11,29 (1H, brs).

Získaná surová kyselina 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxy]butánová sa rozpustila v dichlórmetáne (3,5 ml) a N,N-dimetylformamide (0,05 ml) a k zmesi sa pridal oxalylchlorid (350 mg). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h a potom sa pridal toluén a výsledný roztok sa zakoncentroval za zníženého tlaku za vzniku surového 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxy]butylchloridu.

4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-Difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (936 mg, 1,73 mmol) získaný v Porovnávacom Príklade 1 sa rozpustil v tetrahydrofuráne (10 ml) a pri teplote miestnosti sa pridal hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 80 mg, 1,83 mmol). Zmes sa miešala 3 h. Získaná suspenzia sa ochladila na 0°C a surový 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxy]butylchlorid (získaný vyššie) sa za miešania pridal k zmesi. Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 30 min. Po ochladení sa zmes rozdelila medzi etyl acetát a vodný roztok chloridu amónneho a organická vrstva sa premyla nasýteným vodným

roztokom chloridu sodného, sušila sa bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Olejovité rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (30 g) (eluent; etyl acetát : metanol = 1 : 0 ~ 10 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (862 mg, 63 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,35 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 1,90 až 2,10 (2H, m), 2,46 (1H, dt, J=17, 7 Hz), 2,57 (1H, dt, J=17, 7 Hz), 3,04 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,52 (2H, t, J=11 Hz), 3,90 (1H, q, J=7 Hz), 4,12 (2H, q, J=7 Hz), 4,15 až 4,25 (2H, m), 4,55 až 4,60 (4H, m), 5,00 (1H, d, J=4 Hz), 5,27 (2H, d, J=11 Hz), 5,35 (2H, s), 5,38 (2H, d, J=17 Hz), 5,85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5,90 až 6,00 (2H, m), 6,58 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6,74 (1H, d, J=15 Hz), 6,85 až 6,95 (3H, m), 7,30 až 7,45 (3H, m), 7,57 (1H, t, J=8 Hz), 7,90 (1H, s), 7,92 (1H, s)

IR spektrum ν max KBr cm⁻¹: 2233, 1741, 1615, 1609, 1504

MS m/z (FAB) : 789 (M⁺+1).

(3) 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-4-oxobutylfosfát disodný
(titulná cieľová zlúčenina)

Dialyl 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-4-oxobutylfosfát (350 mg, 4,53 x 10⁻⁴ mol) získaný v Príklade 13-(2), tetrakis(trifenylfosfín)palácium (5 mg) a trifenylfosfín (5 mg) sa rozpustili v dichlórmetáne (3 ml). K zmesi sa pridal pri teplote miestnosti pyrolidín (644 mg, 9,06 x 10⁻³ mol) a výsledná zmes sa miešala 1 h a potom sa zriedila toluénom a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou s reverznou fázou, fáza Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 15 g) (eluent; voda : metanol = 1 : 0 ~ 4 : 6). Získané frakcie sa koncentrovali a rezíduum sa čistilo na kationovom iónomeniči (Dowex 50W-8X, na typ pripravený použitím 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného; 5 ml) (eluent; voda). Zozbierané frakcie sa zakoncentrovali za zníženého tlaku a lyofilizovali sa za vzniku titulnej zlúčeniny (233 mg, 64 % výťažok) ako amorfnej bezfarebnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1,13 (3H, d, J=7 Hz), 1,68 (2H, kvint, J=7 Hz), 2,35 až 2,50 (2H, m), 2,87 (1H, m), 3,43 (1H, t, J=12 Hz), 3,46 (1H, t, J=12 Hz), 3,55 až 3,65 (3H, m), 3,95 až 4,05 (2H, m), 4,97 (1H, d, J=4 Hz), 5,13 (1H, d, J=15 Hz), 5,26 (1H, d, J=15 Hz),

5,65 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6,42 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6,64 (1H, d, J=16 Hz), 6,80 až 6,90 (3H, m), 7,25 až 7,35 (3H, m), 7,51 (1H, t, J=7 Hz), 7,82 (1H s), 8,13 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 3432, 2231, 1740, 1615, 1599, 1503, 1418, 1387, 1276, 1257, 1142

MS m/z (FAB): 753 ($\text{M}^+ + 1$).

Elementárna analýza pre $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8\text{PSNa}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$:

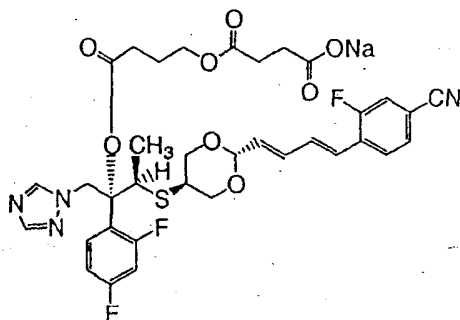
Vypočítané: C:46,16; H:4,50; N:6,95; Na:5,70

Nájdene: C:46,41; H:4,83; N:7,04; Na:5,37.

Príklad 14

4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluorfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-4-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-4-oxo-butyljantaran sodný

(sodná soľ zlučieniny z Príklade 4-6)



(1) Ayl 4-chlór-4-oxobutyrát

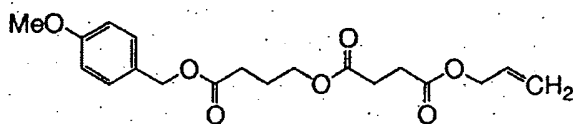
K roztoku komerčne dostupného anhydridu kyseliny jantárovej (2,00 g, 20,0 mmol) v dichlórmetáne (10 ml) sa pri teplote miestnosti pridal alylalkohol (1,75 g, 30,1 mmol), N,N-diizopropyletylamín (3,88 g, 30,1 mmol) a 4-(N,N-dimetylamino)pyridín (10 mg). Zmes sa miešala 1 h a potom sa pridala 1 M kyselina chlór vodiková a výsledná zmes sa extrahovala etyl acetátom. Extrakt sa premyl vodným roztokom chloridu sodného, sušil sa bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku surového alylhydrogén sukcinátu.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,65 až 2,75 (4H, m), 4,61 (2H, d, J=6 Hz), 5,24 (1H, dd, J=10, 2 Hz), 5,33 (1H, dd, J=17, 1 Hz), 5,91 (1H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 11,05 (1H, br s).

Získaný surový alylhydrogén sukcinát sa rozpustil v dichlórmetáne (10 ml) a N,N-dimetylformamide (0,05 ml) a ďalej sa pridal oxalylchlorid (3,8 g). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 2 h a potom sa pridal toluén a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa prečistilo jednoduchou destiláciou za zníženého tlaku za vzniku titulnej zlúčeniny (2,89 g, 82 % výťažok) ako svetlo žltého oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,72 (2H, t, $J=7$ Hz), 3,23 (2H, t, $J=7$ Hz), 4,62 (2H, d, $J=5$ Hz), 5,26 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 5,33 (1H, dd, $J=17, 1$ Hz), 5,90 (1H, ddt, $J=17, 10, 5$ Hz).

(2) Alyl 4-[(4-metoxybenzyl) oxy] -4-oxobutyl sukcinát



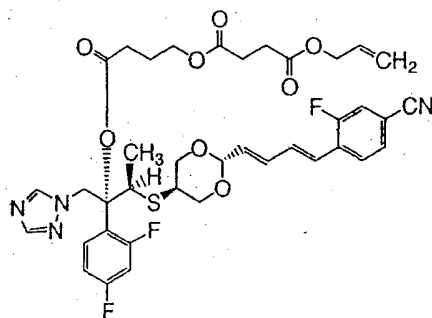
K suspenzii komerčne dostupného 4-hydroxybutyrátu (756 mg, 6,00 mmol) v N,N-dimetylformamide (10 ml) sa pridal 4-metoxybenzylchlorid (987 mg, 6,30 mmol) a zmes sa zahrieva pri 100 °C 3 h. Reakčná zmes sa ochladila a potom sa pridal pri 0 °C alyl 4-chlór-4-oxobutyrát (1,06 g, 6,02 mmol) získaný v Príklade 14-(1), trietylamin (920 μl , 6,60 mmol) a 4-(N,N-dimetylamino)pyridín (10 mg). Zmes sa potom miešala pri teplote miestnosti 18 h a potom sa získaná zmes zriedila etyl acetátom. Výsledná zmes sa premyla postupne vodou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného. Roztok sa sušil síranom sodným a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; hexán : etyl acetát = 3 : 1 ~ 2 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,52 g, 70 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,47 (2H, kvint, $J=7$ Hz), 2,42 (2H, t, $J=7$ Hz), 2,55 až 2,70 (4H, m), 3,81 (3H, s), 4,13 (2H, t, $J=7$ Hz), 4,59 (2H, dt, $J=6, 2$ Hz), 5,06 (2H, s), 5,23 (1H, br d, $J=11$ Hz), 5,30 (1H, br d, $J=18, 2$ Hz), 5,89 (1H, ddt, $J=18, 11, 6$ Hz), 6,89 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,29 (2H, d, $J=8$ Hz)

IR spektrum v max neat cm^{-1} : 1735, 1614, 1516, 1249 1163

MS m/z (EI) 364 (M^+).

- (3) Ayl 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-4-oxobutyl-sukcinát



Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 13-(2), sa nechal reagovať ayl 4-[(4-metoxymetyl)oxy]-4-oxobutylsukcinát (546 mg, 1,50 mmol) získaný v Príklade 14-(4) s anizolom (0,50 ml) a kyselinou trifluóroctovou (5 ml) za vzniku kyseliny 4-[4-(alyloxy)-4-oxobutyryloxy]butyrovej. Kyselina sa nechala reagovať s oxalylchloridom (290 mg) za vzniku surového ayl 4-chlór-4-oxobutylsukcinátu.

Surový ayl 4-chlór-4-oxobutylsukcinát sa nechal reagovať s 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitrilom (814 mg, 1,50 mmol) popísaným v Porovnávacom Príklade 1 a hydridom sodným (55 % disperzia v minerálnom oleji; 70 mg, 1,6 mmol) podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 13-(2). Získaná surová titulóva zlúčenina sa čistila preparatívnou HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600 mm) spojené pre sériové použitie; rozpúšťadlo, chloroform] za vzniku titúlnej zlúčeniny (459 mg, 40 % výťažok) ako bezfarebný viskózný materiál.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,35 (3H, dd, $J=7,2$ Hz), 1,85 až 2,05 (2H, m), 2,35 až 2,55 (2H, m), 2,60 až 2,75 (4H, m), 3,05 (1H, tt, $J=12, 5$ Hz), 3,52 (2H, t, $J=11$ Hz), 3,92 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,15 až 4,25 (4H, m), 4,60 (2H, br d, $J=6$ Hz), 5,00 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,23 (1H, br d, $J=11$ Hz), 5,31 (1H, br d, $J=17$ Hz), 5,35 (2H, s), 5,85 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5,90 (1H, ddt, $J=17, 11, 6$ Hz), 6,58 (1H, dd, $J=16, 11$ Hz), 6,74 (1H, d, $J=16$ Hz), 6,85 až 6,95 (3H, m), 7,30 až 7,45 (3H, m), 7,57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,90 (1H, s), 7,92 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1737, 1616, 1598, 1504

MS m/z (FAB): 769 ($M^+ + 1$).

(4) 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-4-oxobutyl sukcinát sodný

(titulná cieľová zlúčenina)

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(13), sa nechal reagovať alyl 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-4-oxobutyl sukcinát (180 mg, $2,35 \times 10^{-4}$ mmol) získaný v Príklade 14-(3), bis(trifenyľfosfín)dichlórpalládium (3 mg) a tributylcín hydrid (100 mg, $3,44 \times 10^{-4}$ mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou s reverznou fázou, fáza Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 20 g) (eluent; voda : metanol = 4 : 6 ~ 3 : 7). Získané frakcie sa koncentrovali a rezíduum sa lyofilizovalo za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (64 mg, 36 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky.

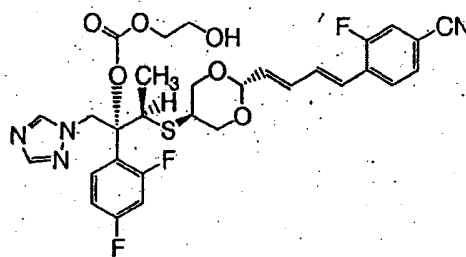
NMR spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,31 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 1,90 až 2,00 (2H, m), 2,40 až 2,65 (6H, m), 3,03 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3,52 (2H, t, J=11 Hz), 3,85 (1H, q, J=7 Hz), 4,05 až 4,25 (4H, m), 5,04 (1H, d, J=5 Hz), 5,44 (2H, m), 5,85 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6,59 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6,80 (1H, d, J=15 Hz), 6,95 až 7,05 (2H, m), 7,10 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 7,45 až 7,55 (3H, m), 7,80 (1H, t, J=8 Hz), 8,00 (1H, s), 8,32 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl₃ cm⁻¹: 3438, 2231, 1737, 1614, 1595, 1504, 1419

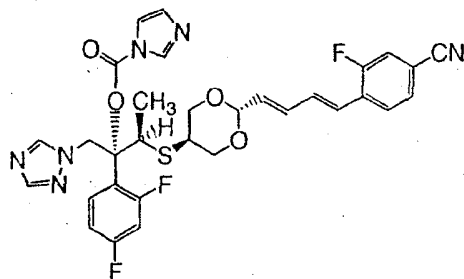
MS m/z (FAB) : 751 (M⁺+1).

Príklad 15

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl (2-hydroxyetyl) karbonát (zlúčenina z Príkladu číslo 4-31)



(1) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl-imidazol-1-karboxylát



4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-Difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluór-benzonitril (4,90 g, 9,03 mmol) popísaný v Porovnávacom Príklade 1 a 1,1'-karbonyldiimidazol (1,53 g, 9,44 mmol) sa rozpustili v dichlórometáne (20 ml). K zmesi sa pridal hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 10 mg, $2,3 \times 10^{-4}$ mol) a reakčná zmes sa zahrievala k varu za miešania po dobu 3 h. Po ochladení sa pridal fosfátový tlmivý roztok (pH 7,4) a produkt sa extrahoval etyl acetátom. Organická vrstva sa premyla vodným roztokom chloridu sodného, sušila sa bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (120 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 1 ~ 1 : 0) za vzniku titulnej zlúčeniny (4,00 g, 70 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,46 (3H, dd, $J=7,2$ Hz), 3,01 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3,51 (1H, t, $J=12$ Hz), 3,52 (1H, t, $J=12$ Hz), 4,01 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,10 až 4,20 (2H, m), 5,00 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,28 (1H, br d, $J=18$ Hz), 5,48 (2H, s), 5,85 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 6,58 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6,90 až 7,00 (3H, m), 7,13 (1H, br s), 7,30 až 7,45 (4H, m), 7,57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,84 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,11 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2230, 1763, 1615, 1504, 1418, 1390

MS m/z (FAB): 637 ($M^+ + 1$).

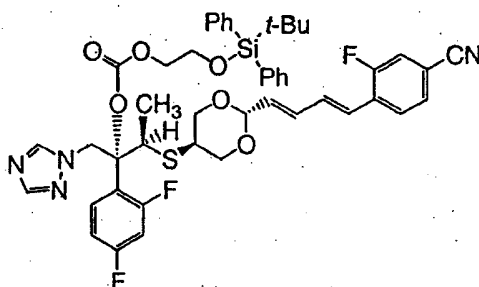
(2) 2-[(tert-Butyldifenylsilyl)oxy]etanol

Komerčne dostupný 2-hydroxyetyl acetát (3,12 g, 30,0 mmol), trietylamín (4,6 ml, 33 mmol) a 4-(N,N-dimetylamino)pyridín (100 mg) sa rozpustili v dichlórometáne (20 ml), potom sa pridal tert-butyl-chlórdifenylsilán (8,65 g, 31,5 mmol) pri teplote miestnosti a zmes sa miešala 20 h. Získaný roztok sa zriedil zmesou rozpúšťadiel hexán:etyl acetát (1 : 1) a potom

sa výsledný roztok premyl vodou a vodným roztokom chloridu sodného. Roztok sa sušil bezvodým síranom sodným a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa rozpustilo v metanole (100 ml) a potom sa pri teplote miestnosti pridal 28 % metoxid sodný v metanole (3 ml) a nasledovalo miešanie 2 h. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku a rezíduum sa rozdelilo medzi etyl acetát a fosfátový tlmivý roztok (pH 7). Organická vrstva sa premyla vodným roztokom chloridu sodného a sušila sa bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku surovej titulnej zlúčeniny (5,18 g, 57 % hrubý výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,07 (9H, s), 2,11 (1H, t, J=6 Hz), 3,65 až 3,70 (2H, m), 3,77 (2H, t, J=5 Hz), 7,35 až 7,50 (6H, m), 7,65 až 7,70 (4H, m).

(3) 2-[(tert-Butyldifenylsilyl)oxy]etyl (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-4(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]-propyl karbonát



(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl imidazol-1-karboxylát (637 mg, 1,00 mmol) získaný v Príklade 15-(1) a surový 2-[(tert-butyldifenylsilyl)oxy]etanol (315 mg, cca. 1,05 mmol) získaný v Príklade 15-(2) sa rozpustili v dichlórmetáne (3 ml) a k roztoku sa pridal tert-butoxid draselný (5 mg). Zmes sa zahrieva k varu za miešania po dobu 15 min. Po ochladení sa do zmesi pridal fosfátový tlmivý roztok (pH 7) a reakčný produkt sa extrahoval etyl acetátom. Organická vrstva sa sušila bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo preparatívnou HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600 mm) pre použitie spojené v sérii; rozpúšťadlo,

chloroform] za vzniku titulnej zlúčeniny (631,4 mg, 73 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,07 (9H, s), 1,35 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3,04 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,48 (1H, t, J=11 Hz), 3,50 (1H, t, J=11 Hz), 3,80 až 3,95 (3H, m), 4,15 až 4,20 (2H, m), 4,30 až 4,35 (2H, m), 4,94 (1H, d, J=5 Hz), 5,36 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5,41 (1H, d, J=15 Hz), 5,84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,55 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,71 (1H, d, J=16 Hz), 6,75 až 6,95 (3H, m), 7,30 až 7,50 (9H, m), 7,56 (1H, t, J=8 Hz), 7,65 až 7,75 (4H, m), 7,90 (1H, s), 7,95 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2230, 1750, 1615, 1503

MS m/z (FAB): 869 (M⁺+1).

(4) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl (2-hydroxyetyl) karbonát

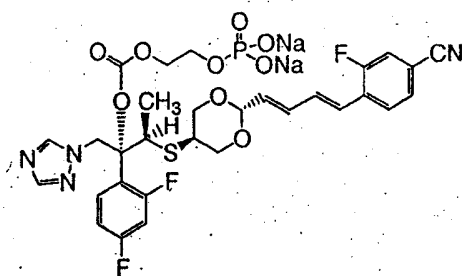
(titulná cieľová zlúčenina)

K roztoku 2-[(tert-butyldifenylsilyl)oxy]etyl-(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl karbonátu (470 mg, 5,41 x 10⁻⁴ mol) získaného v Príklade 15-(3) v tetrahydrofuráne (1,5 ml) sa postupne pridala kyselina octová (33 mg, 5,5 x 10⁻⁴ mol) a tetrabutylammónium fluorid (1 M roztok v tetrahydrofuráne; 0,55 ml, 5,5 x 10⁻⁴ mol). Zmes sa miešala pri rovnakej teplote 1 h a potom sa pridali etyl acetát a fosfátový tlmivý roztok (pH 7) a organická vrstva sa oddelila. Organická vrstva sa premyla vodným roztokom chloridu sodného, sušila sa bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo preparatívnou HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600 mm) pre použitie v sérii; rozpúšťadlo, chloroform] za vzniku titulnej zlúčeniny (186 mg, 55 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

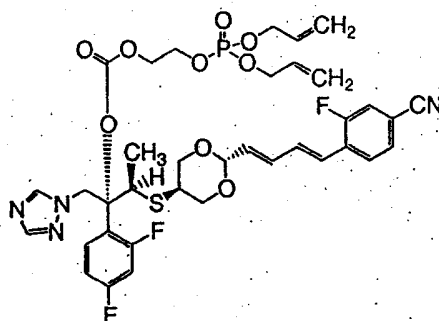
NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,34 (3M, dd, J=7, 3 Hz), 1,90 (1H, br s), 2,95 až 3,10 (1H, m), 3,49 (1H, t, J=11 Hz), 3,51 (1H, t, J=11 Hz), 3,80 až 3,90 (3H, m), 4,19 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,25 až 4,40 (3H, m), 4,94 (1H, d, J=5 Hz), 5,39 (2H, m), 5,85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,73 (1H, d, J=16 Hz), 6,85 až 7,00 (3H, m), 7,33 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7,40 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7,45 (1H, td, J=9, 6 Hz), 7,57 (1H, t, J=8 Hz), 7,96 (1H, s), 8,04 (1H, s).

Príklad 16

2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyloxy]etyl fosfát disodný
(disodná soľ zlučieniny z Príkladu 4-45)



(1) 2-[[Bis(alyloxy)fosforyl]oxy]etyl (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl karbonát



K roztoku (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]-propyl(2-hydroxyetyl) karbonátu (180 mg, $2,85 \times 10^{-4}$ mol) získanému v Príklade 15 v dichlórmetáne (2 ml) sa pridal pri teplote miestnosti tetrazol (40 mg, $5,7 \times 10^{-4}$ mol) a bis(alyloxy)(diizopropylamino)fosfín (Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 105 mg, $4,28 \times 10^{-4}$ mol) a reakčná zmes sa miešala 30 min. K zmesi sa pri rovnakej teplote pridal alylalkohol (0,1 ml) a výsledná zmes sa miešala ďalších 20 min. Zmes sa potom ochladila na 0 °C a potom sa pridal tert-butylhydroperoxid (cca. 5 M roztok v nonáne; 1,5 ml, cca. 7,5 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 30 min. K zmesi sa pridal nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a

vodný roztok tiosulfátu sodného, výsledná zmes sa miešala 10 min a potom sa rozdelila medzi etyl acetát a vodu. Organická vrstva sa premyla postupne nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila sa bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Získané rezíduum sa čistilo preparatívnou HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600 mm) pre použitie spojené v sérii; rozpúšťadlo, chloroform] za vzniku titulnej zlúčeniny (124 mg, 55 % výťažok) ako bezfarebného viskózneho materiálu.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,35 (3H, dd, $J=7,2$ Hz), 3,01 (1H, tt, $J=12, 5$ Hz), 3,48 (1H, t, $J=12$ Hz), 3,50 (1H, t, $J=12$ Hz), 3,84 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,17 (1H, ddd, $J=12, 5, 2$ Hz), 4,25 až 4,35 (4H, m), 4,40 až 4,50 (1H, m), 4,55 až 4,60 (4H, m), 4,97 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,26 (2H, dt, $J=12, 1$ Hz), 5,35 až 5,40 (4H, m), 5,84 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5,85 až 6,00 (2H, m), 6,57 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6,73 (1H, d, $J=15$ Hz), 6,85 až 7,00 (3H, m), 7,33 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 7,40 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7,46 (1H, td, $J=9, 6$ Hz), 7,57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,94 (1H, s), 7,98 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1753, 1616, 1504, 1276, 1140

MS m/z (FAB): 791 (M^++1).

(2) 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyloxy]etoxy fosfát disodný
(titulná cieľová zlúčenina)

2-[[Bis(alyloxy)fosforyl]oxy]etyl (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-metyl]-propyl karbonát (120 mg, $1,52 \times 10^{-4}$ mol) získaný v Príklade 16-(1) a tetrakis-(trifenyfosfín)paládium (2 mg) sa rozpustili v dichlórmetáne (1,2 ml). K zmesi sa pridal pri teplote miestnosti pyrolidín (215 mg, 3,04 mmol) a reakčná zmes sa miešala 1 h. Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 13-(3) sa získala titulnej zlúčenina (87,5 mg, 76 % výťažok) ako amorfná svetlo žltá pevná látka.

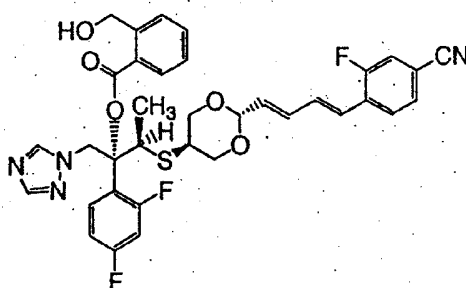
NMR spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,18 (3H, d, $J=7$ Hz), 2,81 (1H, m), 3,43 (1H, br t, $J=12$ Hz), 3,46 (1H, br t, $J=12$ Hz), 3,59 (1H, m), 3,85 (2H, m), 3,95 až 4,15 (2H, m), 4,22 (2H, m), 4,97 (1H, br d, $J=4$ Hz), 5,21 (1H, br d, $J=15$ Hz), 5,34 (1H, br d, $J=15$ Hz), 5,65 (1H, br dd, $J=15, 5$ Hz), 6,41 (1H, m), 6,63 (1H, br d, $J=16$ Hz), 6,80 až 6,95 (3H, m), 7,25 až 7,60 (4H, m), 7,88 (1H, s), 8,26 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 3418, 2231, 1749, 1615, 1600, 1504, 1418, 1385, 1276, 1257, 1141

MS m/z (FAB): 755 ($M^+ + 1$).

Příklad 17

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-(hydroxymetyl) benzoát
(zlúčenina z Příkladu číslo 5-1)



(1) 4-Metoxybenzyl 2-[(alyloxykarbonyl) oxymetyl]benzoát

Komerčne dostupný 1(3H)-izobenzofuranón (740 mg, 5,52 mmol) a hydroxid draselný (310 mg, 5,52 mmol) sa suspendovali v zmesi rozpúšťadiel (10 ml) metanol:voda (2 : 1) a nasledovalo miešanie 3 h v priebehu zahrievania na 70 °C. Po ochladení sa rozpúšťadlo oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa sušilo na vákuovej pumpe v priebehu zahrievania rezídua na 40 °C. Získaná pevná látka sa suspendovala v N,N-dimetylformamide (10 ml) a potom sa pridal 4-metoxybenzylchlorid (865 mg, 5,52 mmol). Zmes sa miešala pri 100 °C 1 h. Zmes sa ochladila a zriedila etyl acetátom a výsledná zmes sa premyla vodou a potom vodným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa sušila bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku bezfarebného olejovitého rezídua. Rezíduum sa rozpustilo v dichlórmetáne (10 ml) a potom sa pri 0 °C pridal 4-(N,N-dimetylamino)pyridín (673 mg, 5,51 mmol) a alyl chloroformát (644 mg, 5,51 mmol) a nasledovalo miešanie pri teplote miestnosti 1 h. Zmes sa zriedila etyl acetátom a potom sa postupne premyla vodou a vodným roztokom chloridu sodného. Výsledná zmes sa sušila bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo chromatografiou na silikagéli (60 g) (eluent; hexán : etyl acetát = 5 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (905 mg, 46 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,82 (3H, s), 4,66 (2H, dt, $J=6$, 1 Hz), 5,28 (1H, br d, $J=10$ Hz), 5,29 (2H, s), 5,38 (1H, br d, $J=18$ Hz), 5,61 (2H, s), 5,95 (1H, ddt, $J=18$, 10, 6 Hz), 6,91 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,35 až 7,40 (1H, m), 7,39 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,50 až 7,55 (2H, m), 8,02 (1H, d, $J=7$ Hz)

IR spektrum v max neat cm^{-1} : 1750, 1716, 1614, 1516, 1248

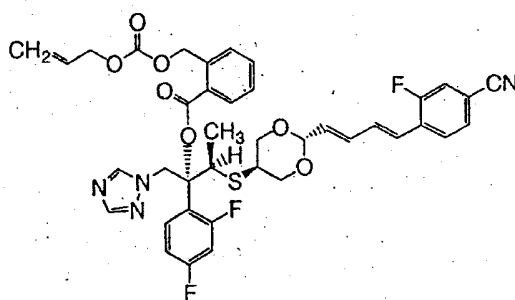
MS m/z (FAB): 356 (M^+).

(2) Kyselina 2-[(alyloxykarbonyl)oxymetyl]benzoová

Zmes 4-metoxybenzyl 2-[(alyloxykarbonyl)oxymetyl]benzoátu (6,80 g, 19,1 mmol) získaného v Príklade 17-(1) a anizolu (5 g) sa rozpustila v kyseline trifluóroctovej (10 ml) pri teplote miestnosti. Zmes sa miešala 15 min a potom sa zriedila toluénom a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa premylo hexánom za vzniku titulnej surovej zlúčeniny (3,87 g, 86 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,68 (2H, dt, $J=6$, 1 Hz), 5,29 (1H, br d, $J=10$ Hz), 5,39 (1H, br d, $J=17$ Hz), 5,67 (2H, s), 5,94 (1H, ddt, $J=17$, 10, 6 Hz), 7,40 až 7,50 (1H, m), 7,60 až 7,65 (2H, m), 8,15 (1H, d, $J=8$ Hz), 11,5 (1H, hr s).

(3) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[(alyloxykarbonyl)oxymetyl]benzoát



Kyselina 2-[(alyloxykarbonyl)oxymetyl]benzoová (850 mg, 3,60 mmol) získaná v Príklade 17-(2) sa rozpustila v dichlórmetáne (5 ml) a N,N -dimetylformamide (0,05 ml) a potom sa pridal oxalylchlorid (570 mg). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h a potom sa pridal toluén. Roztok sa zakoncentroval za zníženého tlaku za vzniku surového 2-[(alyloxykarbonyl)oxymetyl]berizoylchloridu.

Chemická reakcia sa uskutočnila podľa postupu popísaného v Príklade 13-(2) použitím 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2, 4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitrilu (1,63 g, 3,00 mmol) popísaného v Porovnávacom príklade, hydridu sodného (55 % disperzia v minerálnom oleji; 144 mg, 3,3 mmol) a surového 2-[(alyloxykarbonyl)oxymetyl]benzoylchloridu získaného vyššie. Získaný surový produkt sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 1 ~ 4 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,68 g, 74 % výtťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3,05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,50 (1H, t, J=11 Hz), 3,52 (1H, t, J=11 Hz), 4,00 (1H, q, J=7 Hz), 4,10 až 4,20 (2H, m), 4,60 až 4,70 (2H, m), 4,98 (1H, d, J=4 Hz), 5,28 (1H, br d, J=10 Hz), 5,37 (1H, br d, J=18 Hz), 5,45 až 5,55 (4H, m), 5,84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5,94 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6,57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,73 (1H, d, J=15 Hz), 6,85 až 6,95 (3H, m), 7,34 (1H, d, J=9 Hz), 7,35 až 7,45 (3H, m), 7,55 až 7,65 (3H, m), 7,76 (1H, t, J=7 Hz), 7,91 (1H, s), 7,98 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2231, 1748, 1728, 1615, 1504

MS m/z (FAB): 761 (M⁺+1).

(4) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-(hydroxymetyl)-benzoát
(titulná cieľová zlúčenina)

Chemická reakcia sa uskutočnila podľa postupu popísaného v Príklade 11-(4) s použitím (1R,2R)-2-[[trans-2-4(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-2-[(alyloxykarbonyl)oxymetyl]benzoátu (1,52 g, 2,00 mmol), bis(trifenylfosfín)-dichlórpaládia (5 mg) a tributylcín hydridu (620 mg, 2,13 mmol). Získaný surový produkt sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 1 ~ 1 : 0) za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (1,096 g, 81 % výtťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3,06 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3,31 (1H, t, J=7 Hz), 3,50 (1H, t, J=11 Hz), 3,53 (1H, t, J=11 Hz), 4,04 (1H, q, J=7 Hz), 4,10 až 4,25 (2H, m), 4,73 (1H, dd, J=13, 7 Hz), 4,80 (1H, dd, J=13,7 Hz), 4,98 (1H, d, J=4 Hz), 5,52 (2H, m), 5,84 (1H, dd, J=16,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,73 (1H, d, J=15 Hz), 6,85 až 7,00 (3H, m), 7,33 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7,35 až 7,45 (3H, m), 7,50 až 7,60 (3H, m), 7,79 (1H, dd, J=8, 1Hz), 7,89 (1H, s), 7,94 (1H, s)

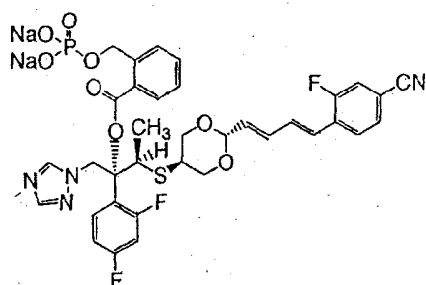
IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 3402, 2231, 1722, 1616, 1504

MS m/z (FAB): 677 ($M^+ + 1$).

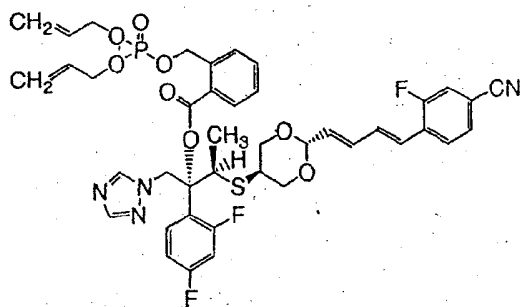
Príklad 18

2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]benzyl fosfát disodný

(disodná soľ zlučieniny Príkladu 5-15)



(1) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis-(alyoxy)fosforyl]-oxymetyl]benzoát



(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-(hydroxymetyl)benzoát (540 mg, $7,89 \times 10^{-4}$ mol) získaný v Príklade 17-(4) sa rozpustil v zmesi rozpúšťadiel (3 ml) dichlórmétán:acetonitril (1 : 1). Pri 0 °C sa pridal tetrazol (112 mg, 1,6 mmol) a bis(alyoxy)(diizopropylamino)fosfín (Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 250 mg, $1,0 \times 10^{-3}$ mol) a zmes sa miešala pri rovnakej teplote 5 min. Zmes sa nechala ohriať na teplotu

miestnosti a potom sa miešala 30 min. Potom sa pridal alylalkohol (0,1 ml). Zmes sa miešala ďalších 5 min a potom sa pri 0 °C pridal tert-butylhydroperoxid (cca. 5 M roztok v nonáne, 1,5 ml, cca. 7,5 mmol) a výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 30 min. Ďalej sa pridal nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a vodný roztok chloridu sodného a zmes sa miešala 10 min. Zmes sa rozdelila medzi etyl acetát a vodu. Organická vrstva sa postupne premyla nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila sa bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku oljeovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (15 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 1 ~ 1 : 0) a ďalej sa rezíduum čistilo preparatívnou HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600 mm) pre použitie spojené do série; rozpúšťadlo, chloroform] za vzniku titulnej zlúčeniny (363 mg, 54 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3,05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,50 (1H, t, J=11 Hz), 3,53 (1H, t, J=11 Hz), 4,01 (1H, q, J=7 Hz), 4,10 až 4,20 (2H, m), 4,50 až 4,60 (4H, m), 4,99 (1H, d, J=4 Hz), 5,24 (2H, br d, J=10 Hz), 5,34 (2H, br d, J=18 Hz), 5,40 až 5,55 (4H, m), 5,71 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5,85 až 6,00 (2H, m), 6,57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,73 (1H, d, J=15 Hz), 6,85 až 6,95 (3H, m), 7,34 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7,35 až 7,45 (3H, m), 7,57 (1H, t, J=8 Hz), 7,62 (1H, td, J=7, 1 Hz), 7,72 (1H, d, J=8 Hz), 7,76 (1H, d, J=9 Hz), 7,90 (1H, s), 7,91 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2231, 1724, 1615, 1504

MS m/z (FAB): 837 (M⁺+1).

(2) 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tiol-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]benzyl fosfát disodný
(titulná cieľová zlúčenina)

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]-oxymetyl]benzoát (1,55 g, 1,85 mmol) získaný v Príklade 18-(1) a tetrakis(trifenylfosfin)-paládium (20 mg) sa rozpustili v dichlórmetáne (13 ml). K zmesi sa pridal pyrolidín (2,63 g, 37,0 mmol) a zmes sa miešala 0,5 h. Titulná zlúčenina (1,22 g, 76 % výťažok) sa získala ako bezfarebná amorfná pevná látka podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 13-(3).

NMR spektrum (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1,27 (3H, d, J=7 Hz), 2,95 (1H, m), 3,40 (1H, t, J=11 Hz), 3,45 (1H, t, J=11 Hz), 3,79 (1H, q, J=7 Hz), 3,93 (1H, m), 4,05 (1H, m), 4,90 (1H, ad, J=16, 7 Hz), 4,95 (1H, a, J=s Hz), 5,03 (1H, dd, J=16, 7 Hz), 5,35 (1H, d, J=15 Hz), 5,44 (1H, br d, J=15 Hz), 5,67 (1H, m), 6,34 (1H, m), 6,68 (1H, br d, J=15 Hz), 6,85 až 7,00 (3H, m), 7,20 až 7,30 (1H, m), 7,30 až 7,45 (3H, m), 7,50 až 7,65 (3H, m), 7,76 (2H, d, J=8 Hz), 7,84 (1H, s), 8,23 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 3414, 2231, 1722, 1615, 1503, 1418, 1387, 1275, 1257, 1205, 1139

MS m/z (FAB): 801 (M⁺+1)

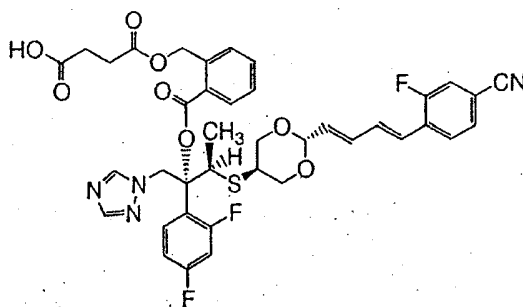
Elementárna analýza pre C₃₅H₃₀F₃N₄O₈PSNa₂ 4H₂O:

Vypočítané: C:48,17; H:4,39; N:6,24; Na:5,27

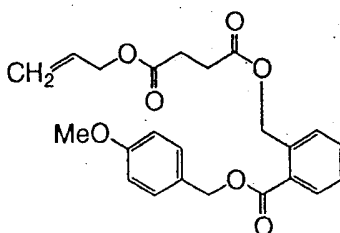
Nájsené: C:47,94; H:4,31; N:6,39; Na:5,07.

Príklad 19

2-1[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]benzyl
hydrogénsukcinát
(zlúčenina Príkladu číslo 5-5)



(1) Allyl [2-(metoxybenzyloxy)karbonyl]benzyl sukcinát



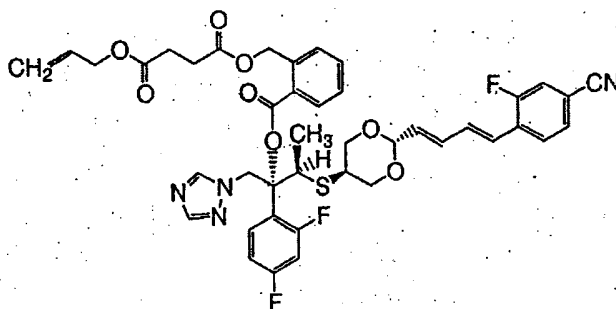
Komerčne dostupný 1(3H)-izobenzofuranón (805 mg, 6,00 mmol) a hydroxid draselný (0,34 g, 5,9 mmol) sa suspendovali v zmesi rozpúšťadiel metanol-voda (2 l) a suspenzia sa miešala pri 70 °C 3 h. Po ochladení reakčnej zmesi sa rozpúšťadlo oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa sušilo na vákuovej pumpe pri 40 °C. Získaná pevná látka sa suspendovala v N,N-dimetylformamide (10 ml) a k zmesi sa pridal 4-metoxybenzylchlorid (987 mg, 6,30 mmol). Zmes sa miešala pri 100 °C 1 h. Získaná zmes sa ochladila, zriedila etyl acetátom, premyla vodou a potom vodným roztokom chloridu sodného, sušila sa bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku bezfarebného olejovitého rezídua. Rezíduum sa rozpustilo v dichlórmetáne (10 ml) a postupne sa pri 0 °C pridal trietylamin (976 µl, 7,00 mmol), 4-(N,N-dimetylamino)pyridín (10 mg) a alyl 4-chlór-4-oxobutyrát (1,06 g, 6,00 mmol) získaný v Príklade 14-(1). Výsledný roztok sa miešal pri teplote miestnosti 1 h. Zmes sa zriedila etyl acetátom a potom sa premyla vodným roztokom chloridu sodného a roztok sa sušil sa bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (60 g) (eluent; hexán : etyl acetát = 4 : 1 ~ 3 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,00 g, 40 % výťažok) ako svetlo žltého oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,68 (4H, m), 3,82 (3H, s), 4,59 (2H, br d, J=6 Hz), 5,23 (1H, br d, J=10 Hz), 5,28 (2H, s), 5,31 (1H, br d, J=18 Hz), 5,54 (2H, s), 5,90 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6,91 (2H, d, J=9 Hz), 7,35 až 7,40 (1H, m), 7,39 (2H, d, J=9 Hz), 7,45 až 7,55 (2H, m), 8,00 (1H, dd, J=8, 1 Hz)

IR spektrum v max neat cm⁻¹: 1737, 1614, 1516, 1249

MS m/z (FAB): 413 (M⁺+1)

- (2) Alyl 2-[[[(1R,2R)-2-[[[(trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]-benzyl sukcinát



Alyl [2-(4-metoxibenzyloxy)karbonyl]benzyl sukcinát (620 mg, 1,50 mmol) získaný v Príklade 19-(1) a anizol (600 mg) sa rozpustili v kyseline trifluóroctovej a nasledovalo miešanie pri teplote miestnosti 30 min. Zmes sa zriedila toluénom a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Získané rezíduum sa rozpustilo v dichlórmetáne (3 ml) a N,N-dimetylformamide (0,02 ml) a potom sa pridal oxalylchlorid (300 mg). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h. Potom sa pridal toluén a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku surového alyl 2-(chlórkarbonyl)benzyl sukcinátu.

Chemická reakcia sa uskutočnila podľa postupu popísaného v Príklade 13-(2) použitím 4-[(1E,3E)-4-trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluór-benzonitrilu (814 mg, 1,50 mmol) popísaného v Porovnávacom príklade 1, hydridu sodného (55 % disperzia v minerálnom oleji; 74 mg, 1,7 mmol) a surového alyl 2-(chlórkarbonyl)benzyl sukcinátu, získaného vyššie. Získaný surový produkt sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (35 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 1 ~ 4 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (368 mg, 30 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2,60 až 2,80 (4H, m), 3,05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,51 (1H, t, J=11 Hz), 3,53 (1H, t, J=11 Hz), 4,02 (1H, q, J=7 Hz), 4,10 až 4,20 (2H, m), 4,59 (2H, d, J=6 Hz), 4,99 (1H, d, J=4 Hz), 5,23 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 5,31 (1H, dd, J=18, 1 Hz), 5,45 až 5,55 (4H, m), 5,85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5,90 (1H, ddt, J=18, 10, 6 Hz), 6,57 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6,74 (1H, d, J=15 Hz), 6,85 až 6,95 (3H, m), 7,34 (1H, d, J=9 Hz), 7,35 až 7,45 (3H, m), 7,55. až 7,65 (3H, m), 7,79 (1H, t, J=7 Hz), 7,90 (1H, s), 7,95 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2231, 1734, 1615, 1504

MS m/z (FAB): 817 (M⁺+1).

(3) 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]benzyl hydrogénsukcinát
(titulná cieľová zlúčenina)

Alyl 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]benzyl sukcinát (150 mg, 1,84 x 10⁻⁴ mol) získaný v Príklade 19-(2) a bis(trifenylfosfín)-dichlórpaládium (2 mg) sa rozpustili v dichlórmetáne (1,5 ml). K zmesi sa pridala voda (0,1

ml) a tributylcín hydrid (80 mg, $2,7 \times 10^{-4}$ mol) sa pomaly pridal v priebehu 5 min pri teplote miestnosti. Výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti ďalších 15 min a potom sa pridal hexán. Uvoľnený olejovitý materiál sa oddelil pomalým odstránením kvapaliny. Nerozpustný materiál sa ďalej dvakrát premyl hexánom. Olejovité rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (8 g) (eluent; etyl acetát) a potom sa čistilo preparatívnou HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600 mm) pre použitie spojené v sérii; rozpúšťadlo, chloroform] za vzniku titulnej zlúčeniny (123,9 mg, 87 % výtťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

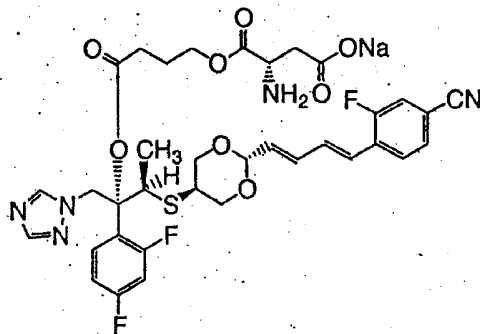
NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,47 (3H, dd, $J=7$, 2Hz), 2,65 až 2,75 (4H, m), 3,06 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3,52 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,54 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,05 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,10 až 4,20 (2H, m), 4,99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,43 (1H, d, $J=13$ Hz), 5,49 (1H, br dd, $J=15$, 3 Hz), 5,56 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,59 (1H, d, $J=13$ Hz), 5,84 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6,57 (1H, dd, $J=15$, 10 Hz), 6,73 (1H, d, $J=15$ Hz), 6,85 až 7,00 (3H, m), 7,33 (1H, d, $J=10$, 1 Hz), 7,35 až 7,45 (3H, m), 7,55 až 7,60 (3H, m), 7,89 (1H, t, $J=7$ Hz), 7,90 (1H, s), 8,09 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2232, 1729, 1616, 1504

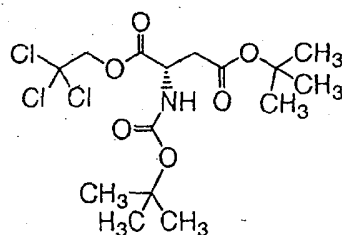
MS m/z (FAB): 777 ($M^+ + 1$).

Príklad 20

(S)-3-amino-4-[4-[(1R, 2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-4-oxobutoxy]-4-oxobutyrát sodný
(sodná soľ zlúčeniny Príkladu 4-12)



(1) tert-Butyl (S)-3-[(tert-butyl)oxykarbonylamino]-4-oxo-4-(2,2,2-trichlóretoxy)butyrát



Komerčne dostupná dicyklohexylammóniová soľ β -t-butylesteru kyseliny N-(t-butoxykarbonyl)-L-asparágovej (1,90 g, 2,12 mmol) sa naniesla na kolónovú chromatografiu na silikagél s použitím iónomeniča (Dowex 50W-SX, na typ pripravený použitím 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného; 5 ml) (eluent; metanol). Spojené frakcie sa zakoncentrovali za zníženého tlaku a rezíduum sa rozpustilo vo vode (50 ml). K vodnému roztoku sa pridal 1 M vodný roztok kyseliny chlór vodíkovej (22 ml) k úprave na pH 4 a uvoľnená karboxylová kyselina sa extrahovala etyl acetátom. Organická vrstva sa sušila bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Získaný bezfarebný olej sa rozpustil v dichlórmetáne (10 ml) a pri teplote miestnosti sa v priebehu miešania po dobu 1 h pridal trietylamin (420 μ l, 3,0 mmol) a 2,2,2-trichlóretyl formát (466 mg, 2,20 mmol). Zmes sa zakoncentrovala za zníženého tlaku a získané rezíduum sa rozpustilo v etyl acetáte a organická vrstva sa premyla postupne vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu amónneho a vodným roztokom síranu sodného. Roztok sa sušil bezvodým síranom horečnatým a potom sa rozpúšťadlo oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (15 g) (eluent; hexán : etyl acetát = 2 : 1) za vzniku titúlnej zlúčeniny (627 mg, 73 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,44 (9H, s), 1,46 (9H, s), 2,79 (1H, dd, $J=17, 4$ Hz), 3,01 (1H, dd, $J=17, 5$ Hz), 4,68 (1H, m), 4,86 (2H, s), 5,54 (1H, br d, $J=9$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 3439, 2982, 2934, 1769, 1717, 1498

MS m/z (FAB): 420 ($M^+ + 1$).

(2) Ayl (S)-3-(alyloxykarbonylamino)-4-oxo-4-(2,2,2-trichlóretoxy) butyrát

tert-Butyl (S) -3-[(tert-butyl)oxykarbonylamino]-4-oxo-4-(2,2,2-trichlóretoxy)butyrát (605 mg, 1,48 mmol) získaný v Príklade 20-(1) sa rozpustil v kyseline trifluóroctovej (2,5 ml) a zmes sa miešala 1 h. Zmes sa potom zriedila toluénom a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Získaný biely prášok sa suspendoval v dichlórmetáne (5 ml) a potom sa pridal pri teplote miestnosti diizopropyletylamin (1,8 ml, 10 mmol) a alyl-chloroformát (624

mg, 5,18 mmol). Zmes sa miešala 1 h a potom sa pridal nasýtený vodný roztok chloridu amónneho a produkt sa extrahoval etyl acetátom. Organická vrstva sa postupne premyla vodou a vodným roztokom chloridu sodného a potom sa sušila bezvodým síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (25 g) (eluent; hexán : etyl acetát = 4 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (384 mg, 67 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,95 (1H, dd, $J=18, 4$ Hz), 3,16 (1H, dd, $J=18, 4$ Hz), 4,55 až 4,65 (4H, m), 4,73 (1H, d, $J=12$ Hz), 4,79 (1H, m), 4,82 (1H, d, $J=12$ Hz), 5,23 (1H, br d, $J=10$ Hz), 5,26 (1H, br d, $J=10$ Hz), 5,32 (2H, br d, $J=18$ Hz), 5,77 (1H, br d, $J=9$ Hz), 5,85 až 6,00 (2H, m)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 3356, 1767, 1732, 1512

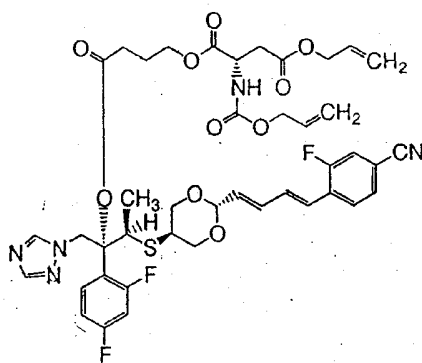
MS m/z (FAB): 388 ($M^+ + 1$).

(3) Kyselina (S) -4-Alyloxy-2-(alyloxykarbonylamino)-4-oxobutyrová

Alyl (S)-3-(alyloxykarbonylamino)-4-oxo-4-(2,2,2-trichlóretoxy)butyrát (350 mg, $9,02 \times 10^{-4}$ mol) získaný v Príklade 20-(2) sa rozpustil v kyseline octovej (1,8 ml), potom sa k zmesi pridal zinočnatý prášok (350 mg) a výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h. Nerozpustný materiál sa odfiltroval a premyl etyl acetátom. Filtráty sa spojili a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa rozpustilo v etyl acetáte a roztok sa premyl postupne 0,2 M vodným roztokom kyseliny chlór vodíkovej a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Výsledný roztok sa sušil sa bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku surovej titulnej zlúčeniny (180 mg, 78 % výťažok) ako svetlo žltého oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,91 (1H, dd, $J=17, 5$ Hz), 3,10 (1H, dd, $J=17, 4$ Hz), 4,55 až 4,65 (4H, m), 4,68 (1H, m), 5,23 (1H, dd, $J=11, 1$ Hz), 5,27 (1H, d, $J=10$ Hz), 5,32 (2H, br d, $J=17$ Hz), 5,79 (1H, br d, $J=9$ Hz), 5,85 až 6,00 (2H, m).

(4) Alyl (S)-3-(alyloxykarbonylamino)-4-[4-(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-4-oxobutoxy]-4-oxobutyrát



Surová kyselina (S) -4-alyloxy-2-(alyloxykarbonylamino)-4-oxo-butyrová (180 mg, $7,0 \times 10^{-4}$ mol) získaná v Príklade 20-(3), (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 4-hydroxybutyrát (364 mg, $5,79 \times 10^{-4}$ mol) získaný v Príklade 11 a 4-(N,N-dimethylamino)pyridín (183 mg, $1,50 \times 10^{-4}$ mol) sa rozpustili v dichlórmetáne (2 ml) a 2-chlór-1,3-di-metylimidazolium chlorid (118 mg, $6,98 \times 10^{-4}$ mol) sa pridal pri teplote miestnosti a nasledovalo miešanie zmesi po dobu 30 min. Zmes sa zriedila etyl acetátom a potom sa premyla postupne vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, sušila sa bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (13 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 1 ~ 1 : 0) za vzniku titulnej zlúčeniny (386 mg, 77 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,35 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 1,90 až 2,00 (2H, m), 2,35 až 2,55 (2H, m), 2,90 (1H, dd, $J=17, 5$ Hz), 3,00 až 3,10 (2H, m), 3,52 (2H, t, $J=11$ Hz), 3,92 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,10 až 4,25 (4H, m), 4,55 až 4,65 (4H, m), 4,65 (1H, m), 5,00 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,20 až 5,35 (6H, m), 5,80 až 5,95 (4H, m), 6,58 (1H, dd, $J=15, 10$ Hz), 6,74 (1H, d, $J=15$ Hz), 6,85 až 7,00 (3H, m), 7,30 až 7,35 (2H, m), 7,40 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7,57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,90 (1H, s), 7,92 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 3359, 2231, 1737, 1615, 1503

MS m/z (FAB) : 868 ($M^+ + 1$).

- (5) (S)-3-amino-4-[4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-4-oxobutoxy]-4-oxobutyrate
(titulná cieľová zlúčenina)

Alyl (S)-3-(alyloxykarbonylamino)-4-[4-(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-4-oxobutoxy]-4-oxobutyrát (200 mg, $2,30 \times 10^{-4}$ mol) získaný v Príklade 20-(4) a bis(trifenylfosfín)dichlórpalládium (5 mg) sa rozpustili v dichlórmétáne (1 ml). K zmesi sa pridal pyrolidín (65 mg, $9,4 \times 10^{-4}$ mol) a tributylcín hydrid (67 mg, $2,3 \times 10^{-4}$ mol) a výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 10 min. Zmes sa zriedila toluénom a potom sa rozpúšťadlo oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa suspendovalo v zmesi rozpúšťadiel metanol-voda (3 : 1) a suspenzia sa naniesla na kationový iónomenič (Dowex 50W-8X, na typ pripravený s použitím 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného; 10 ml) (eluent; voda). Spojené frakcie sa koncentrovali za zníženého tlaku a získané rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou s reverznou fázou, fáza Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 10 g) (eluent; voda : metanol = 1 : 1 ~ 3 : 7). Získané frakcie sa koncentrovali a rezíduum sa lyofilizovalo za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (96,3 mg, 55 % výtťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

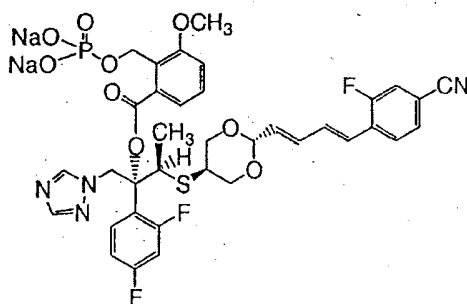
NMR spektrum (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,24 (3H, d, J=7 Hz), 1,82 (2H, kvint, J=7 Hz), 2,12 (1H, dd, J=15, 8 Hz), 2,22 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 2,30 až 2,50 (2H, m), 2,98 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,40 až 3,50 (3H, m), 3,59 (1H, q, J=7 Hz), 4,00-4,10 (4H, m), 5,06 (1H, d, J=5 Hz), 5,24 (1H, d, J=15 Hz), 5,40 (1H, br d, J=15 Hz), 5,90 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,59 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6,83 (1H, d, J=15 Hz), 7,10 až 7,20 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7,25 až 7,35 (1H, m), 7,45 až 7,55 (1H, m), 7,67 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7,84 (1H, dd, J=11, 1 Hz), 7,89 (1H, t, J=7 Hz), 8,05 (1H, s), 8,42 (1H, s)

MS m/z (FAB): 766 (M⁺+1).

Príklad 21

2-[1(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tiol-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]-6-metoxibenzyl fosfát disodná soľ

(disodná soľ zlúčeniny Príkladu 5-24)



(1) 3-Metoxy-1,2-benzéndimetanol

K roztoku 4-metoxy-1-(3H)-izobenzofuranónu (popísaný v J. Org. Chem., 52, 129 (1987); 1,64 g, 10,0 mmol) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa pridal v priebehu miešania pri 0 °C borohydrid lítny (652,2 mg, 30 mmol) a zmes sa zahrievala k refluxu po dobu 2,5 h za miešania. Po ochladení zmesi na teplotu miestnosti sa pridal 2 M vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej (20 ml). Produkt sa extrahoval etyl acetátom a organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Filtrát sa koncentroval za zníženého tlaku za vzniku pevného rezídua. Rezíduum čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (30 g) (eluent; etyl acetát hexán = 2 : 1 ~ 4 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,31 g, 78 % výťažok) ako bezfarebnej pevne látky

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,6 (2H, br), 3,87 (3H, s), 4,75 (2H, s), 4,86 (2H, s), 6,91 (1H, d, J=8 Hz), 6,98 (1H, d, J=8 Hz), 7,28 (1H, t, J=8 Hz)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 3275, 1588, 1262, 1043, 1010, 787

MS m/z (EI) : 168 (M⁺)

(2) 2-[(tert-Butyldimetylsilyl)oxymetyl]-6-metoxybenzylalkohol

3-Metoxy-1,2-benzéndimetanol (1,30 g, 7,73 mmol) získaný v Príklade 21-(1) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (15 ml) a pri 0 °C sa pridal v priebehu miešania imidazol (526,2 mg, 7,73 mmol) a tert-butyldimetylsilán (1,165 g, 7,73 mmol). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 2 h a potom sa pridala voda a produkt sa extrahoval etyl acetátom. Organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (60 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 4) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,156 g, 53 % výťažok) ako oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,11 (6H, s), 0,91 (9H, s), 3,03 (1H, br), 3,86 (3H, s), 4,77 (2H, s), 4,79 (2H, s), 6,88 (1H, d, J=8 Hz), 6,94 (1H, d, J=8 Hz), 7,24 (1H, t, J=8 Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2957, 2931, 1588, 1472, 1463, 1264

MS m/z (FAB): 283 ($M^+ + 1$).

(3) Dialyl 2-[(tert-butyldimetylsilyl)oxymetyl]-6-metoxybenzyl fosfát

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(10) sa nechal reagovať 2-[(tert-butyldimetylsilyl)oxymetyl]-6-metoxybenzylalkohol (1,13 g, 4,00 mmol) získaný v Príklade 21-(2), tetrazol (672,3 mg, 9,6 mmol), bis(alyloxy)(diizopropylamino)fosfin (popísaný v Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 1,37 g, 5,6 mmol) a tert-butyl hydroperoxid (80% di-tert-butyl peroxidový roztok; Merck; 0,9 g, 8 mmol) a reakčná zmes sa spracovála za vzniku, po extrakcii, olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (60 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 6 ~ 1 : 2) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,07 g, 60 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,10 (6H, s), 0,93 (9H, s), 3,84 (3H, s), 4,49 až 4,52 (4H, m), 4,86 (2H, s), 5,22 (2H, dd, $J=10$, 1 Hz), 5,25 (2H, d, $J=6$ Hz), 5,33 (2H, dd, $J=17$, 1 Hz), 5,91 (2H, ddt, $J=17$, 10, 5 Hz), 6,83 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,12 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,33 (1H, t, $J=8$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2956, 2931, 1591, 1472, 1270, 1015

MS m/z (FAB): 443 ($M^+ + 1$).

(4) Dialyl 2-(hydroxymetyl)-6-metoxybenzyl fosfát

K roztoku dialyl 2-[(tert-butyldimetylsilyl)oxymetyl]-6-metoxybenzyl fosfátu (1,03 g, 2,33 mmol) získanému v Príklade 21(3) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridal tetrabutylamónium fluorid (1 M roztok v tetrahydrofuráne; 2,5 ml, 2,5 mmol) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h. K reakčnej zmesi sa pridala voda a produkt sa extrahoval etyl acetátom. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 3 : 1 ~ 1 : 0) za vzniku titulnej zlúčeniny (715,0 mg, 93 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,3 (1H, br), 3,86 (3H, s), 4,42 až 4,50 (4H, m), 4,75 (2H, s), 5,22 (2H, d, $J=10$ Hz), 5,32 (2H, d-like, $J=17$ Hz), 5,34 (2H, d, $J=10$ Hz), 5,89 (2H, ddt, $J=17$, 10, 6 Hz), 6,88 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,35 (1H, t, $J=8$ Hz)

IR spektrum v max $\text{CHCl}_3 \cdot \text{cm}^{-1}$: 3385, 1473, 1463, 1271, 1021, 989

MS m/z (FAB): 329 ($M^+ + 1$).

(5) Kyselina 2-[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-metoxybenzoová

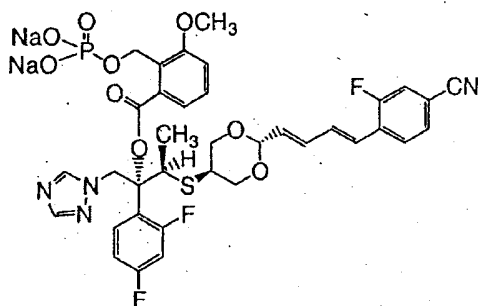
Dialyl 2-(hydroxymetyl)-6-metoxybenzyl fosfát (715,0 mg, 2,18 mmol) získaný v Príklade 21-(4) sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (8 ml) a potom sa pridal pyridínium dichromát (2,87 g, 7,63 mmol). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 12 h. Pridala sa voda (60 ml) a produkt sa extrahoval dietyléterom. Organická vrstva sa postupne premyla vodou a 2 M vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa rozpustilo v acetóne (5 ml) a potom sa pridal Jonesovo činidlo (zmes anhydridu kyseliny chromitej (5,34 g, 4 mmol) a koncentrovanej kyseliny sírovej (4,6 ml) zriedenej vodou na celkový objem 20 ml; 1,5 ml) Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1,5 h a potom sa pridal k ukončeniu reakcie 2-propanol (1 ml) Pevný nerozpustný materiál sa filtroval a zakoncentroval za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa sušilo na vákuovej pumpe a potom sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (25 g) (eluent; etyl acetát : dichlórmetán = 1 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (447,0 mg, 60 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,89 (3H, s), 4,47 až 4,57 (4H, m), 5,21 (2H, d, $J=10$ Hz), 5,32 (2H, d, $J=17$ Hz), 5,53 (2H, d, $J=8$ Hz), 5,90 (2H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7,41 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,48 (1H, d, $J=8$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 1725, 1587, 1461, 1272, 1021, 989

MS m/z (FAB): 343 ($M^+ + 1$).

(6) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]-oxymetyl]-3-metoxybenzoát



Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(12), sa nechala reagovať kyselina 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-metoxybenzoová (440 mg, 1,29 mmol) získaná v Príklade 21-(5) a oxalylchlorid (815,8 mg, 6,4 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-metoxybenzoyl chloridu ako surového produktu.

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(12), sa nechal reagovať 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (542,6 mg, 1,00 mmol) popísaný v Porovnávacom príklade 1, hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 52,4 mg, 1,20 mmol) a surový 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-metoxybenzoyl chlorid v tetrahydrofuráne (7 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (30 g) (eluent;etyl acetát : hexán = 2 : 1 ~ 4 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (425,5 mg, 49 % výťažok).

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,44 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3,04 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3,45 (1H, t, J=12 Hz), 3,51 (1H, t, J=12 Hz), 3,89 (3H, s), 3,98 (1H, q, J=7 Hz), 4,09 (1H, ddd, J=12, 5, 2 Hz), 4,18 (1H, ddd, J=12, 5, 2 Hz), 4,43 až 4,55 (4H, m), 4,96 (1H, d, J=4 Hz), 5,19 (2H, dd, J=10, 1 Hz), 5,31 (2H, dq, J=17, 1 Hz), 5,43 až 5,55 (4H, m), 5,83 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5,84 až 5,94 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6,73 (1H, d, J=16 Hz), 6,93 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 6,86 až 7,00 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=8 Hz), 7,16 (1H, d, J=8 Hz), 7,34 (1H, dd, J=9, 1 Hz), 7,39 (2H, t, J=8 Hz), 7,48 (1H, td, J=9, 6 Hz), 7,57 (1H, t, J=8 Hz), 7,93 (1H, s), 8,00 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl₃ cm⁻¹: 2233, 1731, 1504, 1462, 1277, 1141, 1059, 1018, 991

MS m/z (FAB): 867 (M⁺+1).

(7) 2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]-6-metoxybenzyl fosfát disodný

(titulná cieľová zlúčenina)

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(13), sa nechal reagovať (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-metoxybenzoát (400 mg, 0,46 mmol) získaný v Príklade 21-(6) s bis(trifenylfosfín)-dichlórpaládiom (16,2 mg, 0,023 mmol) a tributylcín hydridom (308,9 mg, 1,06 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa

čistil kolónovou chromatografiou na reverznej fáze Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 30 g) (eluent; voda : metanol = 4 : 6 ~ 3 : 7). Získané frakcie sa koncentrovali a lyofilizovali za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (93,5 mg, 24 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,42 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3,00 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,46 (1H, t, J=11 Hz), 3,52 (1H, t, J=11 Hz), 3,88 (3H, s), 4,01 až 4,77 (2H, m), 4,15 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5,00 (1H, d, J=4 Hz), 5,28 (1H, dd, J=10, 4 Hz), 5,32 (1H, dd, J=10, 4 Hz), 5,58 (1H, dd, J=15, 3 Hz), 5,68 (1H, d J=15 Hz), 5,84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,56 (1H, dd, J=11, 15 Hz), 6,78 (1H, d, J=15 Hz), 6,99 až 7,13 (2H, m), 7,08 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7,21 (1H, d, J=7 Hz), 7,30 (1H, d, J=7 Hz), 7,36 (1H, t, J=8 Hz), 7,51 (1H, t, J=8 Hz), 7,52 (1H, t, J=8 Hz), 7,62 až 7,70 (1H, m), 7,78 (1H, t, J=8 Hz), 7,97 (1H, s), 8,62 (1H, s)

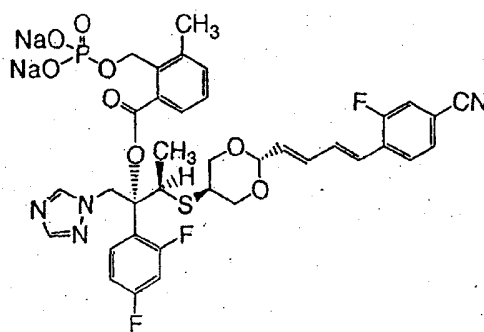
IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2231, 1730, 1615, 1503, 1278, 1142, 1054

MS m/z (FAB): 831 (M⁺+1)

Špecifická rotácia $[\alpha]_D^{25} +15,40^\circ$ (c=0,84, MeOH).

Príklad 22

2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxylkarbonyl]-6-metyl-benzyl fosfát disodný
(disodná soľ zlúčeniny Príkladu 5-23)



(1) 3-Metyl-1, 2-benzendimetanol

K roztoku metyl 2,6-dimetylbenzoátu (popísaného v J. Am. Chem. Soc., 99, 6405 (1977); 23,4 g, 143 mmol) v dichlóreténe (200 ml) sa pridal N-bromsukcínimid (25,46 g, 143 mmol) a α,α' -azobisisobutyronitril (234,8 mg, 1,43 mmol) a zmes sa ožiarila viditeľným svetlom (wolfrámová lampa, 375 W) 1 h. Po ochladení reakčnej zmesi sa vyzrážaný materiál

odfiltroval a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Získané olejovité rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (20.0 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 10) za vzniku olejovitého rezídua obsahujúceho cca 50 % metyl 2-(brómmetyl)-6-metylbenzoátu. Zmes sa rozpustila v dimetylsulfoxide (150 ml) a potom sa pridal acetát sodný (16,4 g, 0,2 mol). Výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 2 h a potom sa pridal nasýtený vodný roztok chloridu amónneho a produkt sa extrahoval etyl acetátom. Organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (200 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 10 ~ 1 : 3) za vzniku metyl 2-(acetoxymetyl)-6-metylbenzoátu (8,09 g, viac než 80 % obsahu) ako bezfarebného oleja. Získaný metyl 2-(acetoxymetyl)-6-metylbenzoát sa použil do nasledujúcej reakcie bez ďalšieho prečistenia.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,07 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,92 (3H, s), 5,15 (2H s), 6,99 až 7,12 (3H, m).

Metyl 2-(acetoxymetyl)-6-metylbenzoát získaný vyššie sa rozpustil v metanole (80 ml) a k zmesi sa pridal karbonát draselný (251,5 mg, 1,8 mmol). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 2 h a potom sa pridal 2 M vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej (3 ml) a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Získané pevné rezíduum sa rozpustilo v etyl acetáte a roztok sa premyl nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Pevné rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (100 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 2) za vzniku 7-metyl-1(3H)-izobenzofuranónu (5,18 g, viac než 80 % obsahu). Získaný 7-metyl-1(3H)-izobenzofuranón sa použil do ďalšej reakcie bez ďalšieho prečistenia.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,71 (3H, s), 5,23 (2H, s), 7,25 až 7,30 (2H, m), 7,56 (1H, t, $J=8$ Hz).

Roztok 7-metyl-1(3H)-izobenzofuranónu získaného vyššie v tetrahydrofuráne (80 ml) sa ochladil na 0 °C a pri tejto teplote sa pridal borohydrid lítny (1,90 g, 87,2 mmol). Zmes sa miešala pri 60 °C 2 h a potom sa ochladila na 0 °C a pri tejto teplote sa pridal po kvapkách 2 M vodný roztok kyseliny chlorovodíkovej (50 ml). Produkt sa extrahoval etyl acetátom a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (75 g) (eluent; etyl acetát hexán = 2 : 1 ~ 1 : 0) za vzniku titulnej zlúčeniny (4,17 g, 19 % celkový výtťažok z metyl 2,6-dimetylbenzoátu) ako oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,45 (3H, s), 4,76 (2H, s), 4,79 (2H, s), 7,17 až 7,22 (3H, m)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 3605, 1469, 1380, 1002

MS m/z (EI) : 152 (M^+)

(2) 2-[(tert-Butyldimetylsilyl)oxymetyl]-6-metylbenzyl alkohol

Roztok 3-metyl-1,2-benzéndimetanolu (4,16 g, 27,3 mmol) získaný v Príklade 22-(1) v tetrahydrofuráne (50 ml) sa ochladil na 0 °C a pri tejto teplote sa pridal imidazol (1,86 g, 27,3 mmol) a tert-butyldimetylsilán (4,12 g, 27,3 mmol). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 3 h a potom sa pridala voda a produkt sa extrahoval etyl acetátom. Organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, potom sa rozpúšťadlo oddestilovalo za zníženého tlaku a rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (120 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 4) za vzniku titulnej zlúčeniny (4,93 g, 68 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,13 (6H, s), 0,92 (9H, s), 2,46 (3H, s), 3,04 (1H, t, $J=6$ Hz), 4,72 (2H, d, $J=6$ Hz), 4,80 (2H, s), 7,11 (1H, dd, $J=6, 2$ Hz), 7,15 až 7,19 (2H, m)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 3459, 1732, 1599, 1471, 1257, 1061, 1038, 1005, 840

MS m/z (FAB): 267 (M^++1).

(3) Dialyl 2-[(tert-butyldimetylsilyl)oxymetyl]-6-metylbenzyl fosfát

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(10), sa nechal reagovať 2-[(tert-butyldimetylsilyl)oxymetyl]-6-metylbenzylalkohol (4,92 g, 18,5 mmol) získaný v Príklade 22-(2), tetrazol (3,23 g, 46,2 mmol), bis(alyloxy)-(diizopropylamino)fosfín (popísaný v Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 5,43 g, 22,2 mmol) a tert-butyl hydroperoxid (80% di-tert-butyl peroxidový roztok; Merck; 1,8 g, 16 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (200 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 4 ~ 2 : 3) za vzniku titulnej zlúčeniny (6,03 g, 74 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,09 (6H, s), 0,93 (9H, s), 2,44 (3H, s), 4,45 až 4,51 (4H, m), 4,86 (2H, s), 5,20 až 5,25 (4H, m), 5,32 (2H, dq, $J=17, 1$ Hz), 5,89 (2H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz), 7,13 (1H, d, $J=7$ Hz), 7,25 (1H, t, $J=7$ Hz), 7,32 (1H, d, $J=7$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 1598, 1732, 1471, 1464, 1258, 1005

MS m/z (FAB): 427 (M^++1).

(4) Dialyl 2-(hydroxymetyl)-6-metylbenzyl fosfát

K roztoku dialyl 2-[(tert-butyldimethylsilyl)oxymetyl]-6-metylbenzyl fosfátu (6,02 g, 14,1 mmol) získanému v Príklade 22-(3) v tetrahydrofuráne (50 ml) sa pridal tetrabutylammónium fluorid (1 mol/l roztoku v tetrahydrofuráne; 17,6 ml, 17,6 mmol) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti 3 h. Potom sa pridala voda a produkt sa extrahoval etyl acetátom. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (75 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 3 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (3,84 g, 87 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,46 (3H, s), 3,33 (1H, t, $J=6$ Hz), 4,36 až 4,49 (4H, m), 4,75 (2H, d, $J=6$ Hz), 5,22 (2H, br d, $J=11$ Hz), 5,30 (2H, dq, $J=17, 1$ Hz), 5,32 (2H, d, $J=10$ Hz), 5,86 (2H, ddt, $J=17, 11, 5$ Hz), 7,18 (1H, t, $J=4$ Hz), 7,26 až 7,28 (2H, m)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 3607, 1732, 1598, 1466, 1266, 1006

MS m/z (FAB): 313 ($M^+ + 1$).

(5) Kyselina 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-metylbenzoová

Roztok dialyl 2-(hydroxymetyl)-6-metylbenzyl fosfátu (1,22 g, 4,02 mmol) získaného v Príklade 22-(4) v acetóne (25 ml) sa ochladil na 0 °C a pri tejto teplote sa pridalo Jonesovo činidlo (zmes anhydridu kyseliny chromitej (5,34 g) a koncentrovanej kyseliny sírovej (4,6 ml) zriedenej vodou na celkový objem 20 ml; 6 ml, cca. 16 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 2 h a potom sa k ukončeniu reakcie pridal 2-propanol (1 ml) Nerozpustný materiál sa filtroval a filtrát sa zakoncentroval za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa sušilo na vákuovej pumpe a potom sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : dichlórmetán = 1 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (905,3 mg, 71 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,49 (3H, s), 4,43 až 4,55 (4H, m), 5,22 (2H, dd, $J=10, 1$ Hz), 5,32 (2H, dq, $J=17, 1$ Hz), 5,53 (2H, d, $J=8$ Hz), 5,88 (2H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz), 7,34 (1H, t, $J=7$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7,72 (1H, d, $J=8$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2960, 1725, 1271, 1012

MS m/z (FAB): 327 ($M^+ + 1$).

(6) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-metylbenzoát

Roztok kyseliny 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-metylbenzoovej (880 mg, 2,70 mmol) získanej v Príklade 22-(5) v dichlórmetáne (15 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa pridal N,N-dimetylformaamid (15 ml) a oxalylchlorid (1,71 g, 13,5 mmol). Potom sa reakčná zmes miešala 30 min a surový 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-metylbenzoylchlorid sa získal podľa postupu popísaného v Príklade 1-(12).

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(12), sa nechal reagovať 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (976,6 mg, 1,80 mmol) popísaný v Porovnávacom príklade 1, hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 94,2 mg, 1,96 mmol) a 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-metylbenzoylchlorid získaný vyššie v tetrahydrofuráne (10 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (100 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 3 : 2 ~ 4 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,0641 g, 69 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,44 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2,51 (3H, s), 3,04 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,45 (1H, t, J=11 Hz), 3,51 (1H, t, J=11 Hz), 4,00 (1H, q, J=7 Hz), 4,09 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,19 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,42 až 4,55 (4H, m), 4,96 (1H, d, J=5 Hz), 5,19 (2H, br d, J=10 Hz), 5,30 (2H, br d, J=18 Hz), 5,43 až 5,56 (4H, m), 5,83 (1H, dd, J=16, 5 Hz), 5,82 až 5,92 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6,73 (1H, d, J=16 Hz), 6,86 až 6,99 (3H, m), 7,30 až 7,35 (2H, m), 7,39 až 7,43 (3H, m), 7,48 (1H, td, J=9, 6 Hz), 7,57 (1H, t, J=8 Hz), 7,94 (1H, s), 8,00 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl₃ cm⁻¹: 2233, 1727, 1616, 1504, 1419, 1387, 1276, 1141, 1211

MS m/z (FAB): 851 (M⁺+1).

(7) Disodná soľ 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]-6-metylbenzyl fosfát
(titulná cieľová zlúčenina)

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(13), sa nechal reagovať (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-metylbenzoát (592,2 mg, 0,70 mmol) získaný v Príklade 22-(6) s bis(trifenylfosfín)-dichlórpaládiom (24,4 mg, 0,035 mmol) a tributylcín hydridom (706 mg, 2,43 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku surovej titulnej zlúčeniny ako oleja. Surový olej sa

čistil kolónovou chromatografiou s reverznou fázou Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 30 g) (eluent; voda : metanol = 4 : 6 ~ 3 : 7). Získané frakcie sa koncentrovali a lyofilizovali za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (323,2 mg, 57 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,41 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2,58 (3H, s), 2,99 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,45 (1H, t, J=11 Hz), 3,52 (1H, t, J=11 Hz), 4,03 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,08 (1H, q, J=7 Hz), 4,14 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,99 (1H, d, J=5 Hz), 5,15 (1H, dd, J=11, 4 Hz), 5,30 (1H, dd, J=11, 4 Hz), 5,51 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5,69 (1H, d, J=15 Hz), 5,83 (1H, dd, J=16, 5 Hz), 6,55 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,77 (1H, d, J=15 Hz), 7,01 až 7,11 (3H, m), 7,27 (1H, t, J=8 Hz), 7,41 (1H, d, J=7 Hz), 7,49 až 7,54 (3H, m), 7,64 (1H, td, J=9, 6 Hz), 7,77 (1H, t, J=8 Hz), 7,98 (1H, s), 8,60 (1H, s)

IR spektrum ν max KBr cm⁻¹: 2231, 1725, 1615, 1503, 1276, 1141, 1048, 974

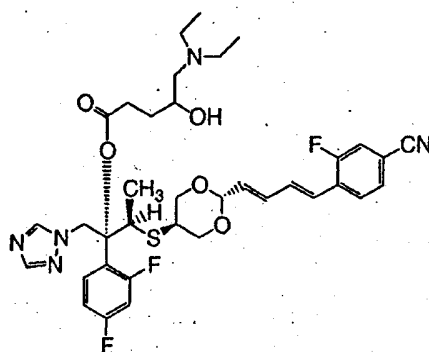
MS m/z (FAB): 815 (M⁺+1)

Špecifická rotácia $[\alpha]_D^{25} +16,3^\circ$ (c=1,01, MeOH).

Príklad 23

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 5-(N,N-dietylamin)-4-hydroxyvalerát

(zlúčenina Príkladu 4-48)



(1) 4-Methoxybenzyl 4-(alyloxykarbonyloxy)-5-(N,N-dietylamin)valerát

5-(N,N-Dimetylaminometyl)-tetrahydrofurán-2-on (popísaný v Bull. Soc. Chim. Fr., str. 401 (1953); 500 mg, 2,94 mmol) sa rozpustil v 1 M vodnom roztoku hydroxidu draselného (3 ml) a nasledovalo miešanie pri teplote miestnosti 30 min. Zmes sa sušila pod vakuom a rezíduum (670 mg) sa získalo vo forme bezfarebného oleja. Časť získaného oleja

(139 mg, $6,11 \times 10^{-4}$ mol) sa rozpustila v dimetylformamide (0,8 ml) a potom sa pridal 4-metoxibenzylchlorid (100 mg, $6,49 \times 10^{-4}$ mol) a nasledovalo miešanie pri 100 °C po dobu 30 min. Zmes sa ochladila na 0 °C a potom sa pridal alyl chloroformát (80 mg, $6,6 \times 10^{-4}$ mol) a 4-(N,N-dimetylamo)pyridín (5 mg). Získaná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 2 h a potom sa zriedila etyl acetátom a premyla postupne nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa sušila bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Získané rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (5 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 3 : 2) za vzniku titulnej zlúčeniny (125 mg, 52 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,98 (6H, t, $J=7$ Hz), 1,80 až 1,90 (1H, m), 2,05 až 2,15 (1H, m), 2,40 až 2,60 (8H, m), 3,81 (3H, s), 4,55 až 4,65 (2H, m), 4,75 až 4,85 (1H, m), 5,05 (2H, s), 5,25 (1H, d, $J=10$ Hz), 5,34 (1H, d, $J=18$ Hz), 5,92 (1H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz), 6,88 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,29 (2H, d, $J=9$ Hz)

IR spektrum v max neat cm^{-1} : 1743, 1614, 1516, 1257

MS m/z (FAB): 394 ($M^+ + 1$).

(2) (1R,2R)-2-[[trans-2-E(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl] 4-(alyloxykarbonyloxy)-5-(N,N-dietylamo)valerát

K zmesi 4-metoxibenzyl 4-(alyloxykarbonyloxy)-5-(N,N-dietylamo)valerátu (120 mg, $3,05 \times 10^{-4}$ mol) získaného v Príklade 23-(1) a anizolu (0,1 ml) sa pri teplote miestnosti pridala kyselina trifluóroctová (1,2 ml) Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h a potom sa zriedila toluénom a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa rozpustilo v dichlórmetáne (0,6 ml) a potom sa pridal N,N-dimetylformamid (0,02 ml) a oxalylchlorid (100 mg). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h a potom sa pridal toluén a výsledný roztok sa zakoncentroval za zníženého tlaku za vzniku surového 4-(alyloxykarbonyloxy)-5-(N,N-dietylamo) valerylchloridu.

4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-Difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (346 mg, $6,38 \times 10^{-4}$ mol) popísaného v Porovnávacom príklade 1 sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (2 ml) a pri teplote miestnosti sa pridal hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 30 mg, $6,9 \times 10^{-4}$ mol). Nasledovalo miešanie po dobu 1 h. Získaná suspenzia sa ochladila na 0 °C a za miešania sa pridalo celkové množstvo surového 4-(alyloxykarbonyloxy)-5-(N,N-dietylamo)valeryl chloridu získaného vyššie. Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 30 min.

Po ochladení sa zmes rozdelila medzi etyl acetát a vodný roztok chloridu amónneho, potom sa organická vrstva premyla vodným roztokom chloridu sodného, sušila sa bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (6 g) (eluent; etyl acetát : metanol = 1 : 0 ~ 9 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (101 mg, 20 % výtťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,98 (3H, t, $J=7$ Hz), 0,99 (3H, t, $J=7$ Hz), 1,35 (3H, br d, $J=7$ Hz), 1,75 až 1,90 (1H, m), 2,00 až 2,20 (1H, m), 2,40 až 2,65 (8H, m), 3,03 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3,45 až 3,55 (2H, m), 3,85 až 3,95 (1H, m), 4,15 až 4,25 (2H, m), 4,60 až 4,70 (2H, m), 4,70 až 4,85 (1H, m), 4,99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,26 (1H, d-like, $J=10$ Hz), 5,35 (2H, s), 5,37 (1H, d-like, $J=18$ Hz), 5,85 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5,94 (1H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz), 6,58 (1H, dd, $J=16, 11$ Hz), 6,74 (1H, d, $J=16$ Hz), 6,80 až 6,95 (3H, m), 7,30 až 7,45 (3H, m), 7,57 (1H, t, $J=7$ Hz), 7,90 (1/2H, s), 7,906 (1/2H, s), 7,91 (1/2H, s), 7,92 (1/2H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2232, 1744, 1616, 1504

MS m/z (FAB): 798 ($M^+ + 1$).

(3) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tiol-1-(2,4-difluórfenyl)-1-amino)-4-hydroxyvalerát
(titulná cieľová zlúčenina)

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 4-(alyloxykarbonyloxy)-5-(N,N-dietylamino)valerát (95 mg, $1,2 \times 10^{-4}$ mol) získaný v Príklade 23-(2) a bis(trifenylfosfín)dichlórpalládium (1 mg) sa rozpustili v dichlórmétáne (1,5 ml). K zmesi sa pomaly pridal tributylcín hydrid (52 mg, $1,8 \times 10^{-4}$ mol) pri teplote miestnosti v priebehu 5 min. Zmes sa miešala pri teplote miestnosti ďalších 10 min a potom sa pridal hexán. Uvoľnený nerozpustný olejovitý materiál sa oddelil pomalým odstránením kvapaliny. Nerozpustné rezíduum sa dvakrát premylo hexánom. Získané olejovité rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (3 g) (eluent; etyl acetát : metanol = 1 : 0 ~ 7 : 3) a ďalej sa prečistilo preparatívnou HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600 mm) pre použitie spojené v sérii; rozpúšťadlo, chloroform] za vzniku titulnej zlúčeniny (78 mg, 92 % výtťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,03 (6H, t, $J=7$ Hz), 1,35 (3H, br d, $J=7$ Hz), 1,50 až 1,80 (2H, m), 2,25 až 2,70 (8H, m), 3,06 (1H, tt, $J=12, 4$ Hz), 3,35 až 3,50 (1H, m), 3,52

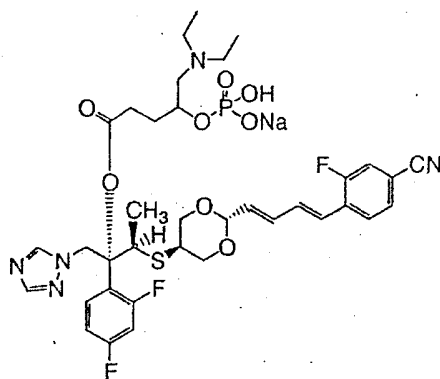
(2H, t, J=12 Hz), 3,55 až 3,65 (1H, m), 3,80 až 3,95 (1H, m), 4,10 až 4,30 (2H, m), 4,99 (1H, d, J=4 Hz), 5,30 až 5,40 (2H, m), 5,85 (1H, dd, J=16, 4 Hz), 6,58 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 6,74 (1H, d, J=16 Hz), 6,80 až 7,00 (3H, m), 7,30 až 7,45 (3H, m), 7,57 (1H, t, J=8 Hz), 7,91 až 7,96 (2H, m)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 3430, 2232, 1742, 1616, 1504

MS m/z (FAB): 714 ($\text{M}^+ + 1$).

Príklad 24

Hydrogén 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-1-(N,N-dietylaminometyl)-4-oxobutyl fosfát sodný
(zlúčenina Príkladu 4-50)



(1) 4-Metoxybenzyl 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxy]-5-(N,N-di-etylamo) valerát

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 23-(1), sa rozpustil 5-(N,N-dimetylaminometyl)tetrahydrofurán-2-ón (popísaný v Bull. Soc. Chim. Fr., str. 401 (1953); 200 mg, 1,17 mmol) v 1 M vodnom roztoku hydroxidu sodného (1,17 mmol) a nasledovalo miešanie pri teplote miestnosti 30 min. Zmes sa sušila za zníženého tlaku a potom sa získané rezíduum rozpustilo v dimetylformamide (1 ml) a potom sa pridal 4-metoxybenzylchlorid (200 mg, 1,28 mmol) a nasledovalo miešanie pri 90 °C po dobu 30 min. Zmes sa ochladila na 0 °C a potom sa pri teplote miestnosti pridal tetrazol (420 mg, 6,0 mmol) a bis(alyloxy)(diizopropylamino)fosfín (Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 368 mg, 1,5 mmol) a nasledovalo miešanie po dobu 30 min. K výslednej zmesi sa pridal alylalkohol (0,1 ml). Výsledná zmes sa miešala ďalšiu 1 h a potom sa pridal tert-butyl hydroperoxid (cca. 5 M roztok v nonáne, 0,4 ml, cca. 2 mmol) pri 0 °C a zmes sa ďalej miešala pri teplote miestnosti

30 min. Nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a vodný roztok tiosulfátu sodného sa pridali k reakčnej zmesi a zmes sa ďalej miešala 10 min. Potom sa zmes rozdelila na organickú a vodnú vrstvu. Organická vrstva sa postupne premyla nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, sušila sa bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (6 g) (eluent; etyl acetát metanol = 1 : 0 ~ 9 : 1) a ďalej sa čistilo preparatívnou HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600 mm) pre použitie spojené v sérii; rozpúšťadlo, chloroform] za vzniku titulnej zlúčeniny (286 mg, 61 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,98 (6H, t, $J=7$ Hz), 1,80 až 1,95 (1H, m), 2,10 až 2,25 (1H, m), 2,40 až 2,55 (7H, m), 2,67 (1H, dd, $J=13, 6$ Hz), 3,81 (3H, s), 4,40 až 4,60 (5H, m), 5,00 až 5,10 (2H, m), 5,22 (2H, d, $J=10$ Hz), 5,34 (2H, d, $J=18$ Hz), 5,92 (2H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz), 6,88 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,29 (2H, d, $J=9$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 1730, 1613, 1516, 1254

MS m/z (FAB): 470 ($M^+ + 1$).

(2) Dialyl 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-1-(N,N-dietylaminometyl)-4-oxobutyl fosfát

K zmesi 4-metoxybenzyl 4-[[bis(alyloxy) fosforyl]oxy]-5-(N,N-dietylamino)valerátu (275 mg, $5,75 \times 10^{-4}$ mol) a anizolu (0,2 ml) sa pri teplote miestnosti pridala kyselina trifluóroctová (2,7 ml). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 30 min, zriedila sa toluénom a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa rozpustilo v dichlórmetáne (2 ml) a potom sa pridal N,N-dimetylformamid (0,02 ml) a oxalylchlorid (200 mg). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h a potom sa pridal toluén a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku surového 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxy]-5-(N,N-dietylamino)valeryl chloridu.

4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-Difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (624 mg, 1,15 mmol) získaný v Porovnávacom príklade 1 sa rozpustil v N,N-dimetylformamide (4 ml) a potom sa pridal hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 52 mg, 1,2 mmol) a zmes sa miešala 1 h. Získaná suspenzia sa ochladila na 0°C a za miešania sa pridalo celé množstvo surového 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxy]-5-(N,N-dietylaminometyl)valeryl chloridu, získaného

vyššie. Výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 30 min. Po ochladení sa reakčná zmes rozdelila medzi etyl acetát a vodný roztok chloridu amónneho a organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila sa bezvodým síranom horečnatým a potom sa rozpúšťadlo oddestilovalo za zníženého tlaku. Olejovité rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (12 g) (eluent; etyl acetát : metanol = 1 : 0 ~ 9 : 1) a ďalej sa čistilo preparatívnou HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600 mm) pre použitie v sérii; rozpúšťadlo, chloroform] za vzniku titulnej zlúčeniny (210 mg, 21 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,99 (3H, t, $J=7$ Hz), 1,00 (3H, t, $J=7$ Hz), 1,35 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 1,75 až 1,95 (1H, m), 2,05 až 2,15 (1H, m), 2,40 až 2,75 (8H, m), 2,95 až 3,10 (1H, m), 3,45 až 3,55 (2H, m), 3,85 až 3,95 (1H, m), 4,10 až 4,30 (2H, m), 4,35 až 4,50 (1H, m), 4,50 až 4,65 (4H, m), 4,99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,26 (2H, d-like, $J=10$ Hz), 5,25 až 5,45 (4H, m), 5,85 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5,95 (2H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz), 6,58 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6,74 (1H, d, $J=16$ Hz), 6,80 až 6,95 (3H, m), 7,30 až 7,50 (3H, m), 7,57 (1H, t, $J=7$ Hz), 7,90 až 7,92 (2H, m)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1742, 1616, 1504

MS m/z (FAB): 874 ($M^+ + 1$).

- (3) Hydrogén 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-1-(N,N-diethylaminometyl)-4-oxobutyl fosfát sodný
(titulná cieľová zlúčenina)

Dialyl 4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-1-(N,N-diethylaminometyl)-4-oxobutyl fosfát (175 mg, $2,00 \times 10^{-4}$ mol) získaný v Príklade 24-(2) a bis(trifenylfosfín)dichlórpalládium (2 mg) sa rozpustili v dichlórmétáne (2 ml). K zmesi sa pomaly pri teplote miestnosti v priebehu 15 min pridal tributylcín hydrid (145 mg, $5,0 \times 10^{-4}$ mol). Zmes sa miešala ďalších 10 min a potom sa k zmesi pridal hexán. Nerozpustný uvoľnený olejovitý materiál sa oddelil pomalým odstránením kvapaliny. Nerozpustné rezíduum sa ďalej dvakrát premylo hexánom. Olejovité rezíduum sa rozpustilo v metanole (2 ml) a potom sa pridal nasýtený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (0,5 ml) a výsledná suspenzia sa miešala pri teplote miestnosti 15 h. Výsledná homogénna zmes sa koncentrovala za zníženého tlaku. Rezíduum sa rozpustilo v metanole a nerozpustný materiál sa odstránil.

Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku a rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou s reverznou fázou Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 10 g) (eluent; voda : metanol = 1 : 1 ~ 3 : 7). Získané frakcie sa zakoncentrovali a rezíduum sa lyofilizovalo za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (80,2 mg, 46 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,95 až 1,20 (9H, m), 1,50 až 1,70 (2H, m), 2,05 až 2,30 (1H, m), 2,35 až 2,50 (1H, m), 2,50 až 3,45 (9H, m), 3,45 až 3,60 (1H, m), 3,80 až 4,05 (2H, m), 4,15 až 4,40 (1H, m), 4,95 až 5,50 (4H, m), 6,05 až 6,20 (1H, m), 6,20 až 6,35 (1H, m), 6,50 až 6,90 (3H, m), 7,05 až 7,50 (4H, m), 7,85 až 7,95 (1H, m), 8,00 až 8,15 (1H, m)

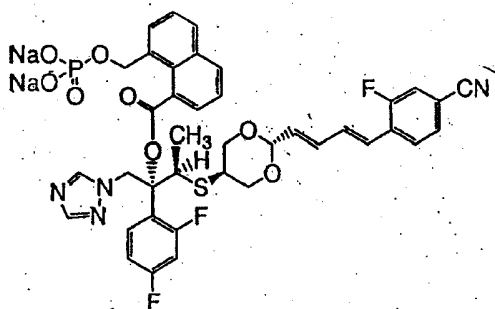
IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 3411, 2232, 1741, 1616, 1504

MS m/z (FAB): 816 (M⁺+1).

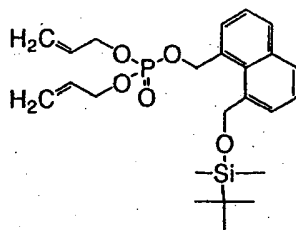
Príklad 25

[8-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]propoxy]karbonyl]-1-naftyl]-metyl fosfát disodný

(disodná soľ zlúčeniny Príkladu 5-41)



(1) Dialyl [8-[(tert-butyldimetylsilyl)oxymetyl]-1-naftyl]-metyl fosfát



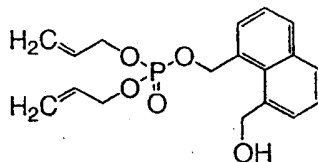
Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(10), sa nechal reagovať [8-[(tert-butyldimetylsilyl)oxymetyl]-1-naftyl]metanol (popísaný v Aust. J. Chem., 49, 793 (1996); 4,04 g, 13,4 mmol), tetrazol (2,34 g, 33,4 mmol), bis(alyloxy)(diizopropylamino) fosfin (popísaný v Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,93 g, 16,0 mmol) a tert-butyl hydroperoxid (80% di-tert-butyl peroxidový roztok; Merck; 1,8 g, 16 mmol) za vzniku, po extrakcii, olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (120 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 5 ~ 1 : 2) za vzniku titulnej zlúčeniny (5,02 g, 81 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,03 (6H, s), 0,87 (9H, s), 4,37 až 4,45 (4H, m), 5,16 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5,24 (2H, dq, $J=18, 1$ Hz), 5,25 (2H, s), 5,80 (2H, d, $J=10$ Hz), 5,77 až 5,86 (2H, m), 7,44 až 7,48 (2H, m), 7,61 (1H; dd, $J=7, 1$ Hz), 7,69 (1H, dd, $J=7, 1$ Hz), 7,84 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J=7, 1$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 1732, 1471, 1464, 1259, 1027, 999

MS m/z (FAB): 463 ($M^+ + 1$)

(2) Dialyl [8-(hydroxymetyl)-1-naftyl]metyl fosfát



K roztoku dialyl [8-[(tert-butyldimetylsilyl)oxymetyl]-1-naftyl]metyl fosfátu (5,01 g, 10,8 mol) získanému v Príklade 25-(1) v tetrahydrofuráne (50 ml) sa pridal tetrabutylammónium fluorid (1 mol/l roztok v tetrahydrofuráne; 13,5 ml, 13,5 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h. Potom sa pridala voda a produkt sa extrahoval etyl acetátom. Organická vrstva sa koncentrovala za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (75 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 3 : 1 ~ 4 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (2,22 g, 59 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

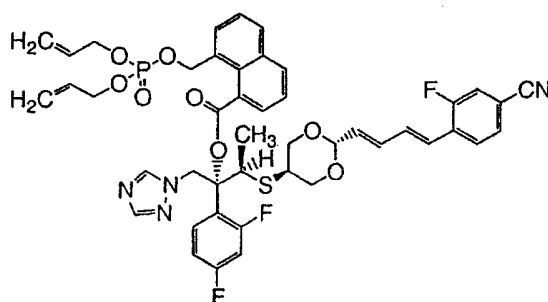
NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,41 až 4,46 (4H, m), 5,18 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5,19 (2H, s), 5,26 (2H, br d, $J=17$ Hz), 5,82 (2H, d, $J=9$ Hz), 5,84 (2H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz),

7,47 (1H, t, J=7 Hz), 7,49 (1H, t, J=7 Hz), 7,61 (1H, dd, J=7, 1 Hz), 7,71 (1H, dd, J=7, 1 Hz), 7,88 (1H, d, J=7 Hz), 7,92 (1H, d, J=7 Hz)

IR spektrum v max CHCl₃ cm⁻¹: 3603, 1732, 1270, 1028, 990

MS m/z (FAB): 349 (M⁺+1).

(3) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 8-[[bis-(alyloxy)fosforyl]-oxymetyl]-1-naftenát



K roztoku dialyl [8-(hydroxymetyl)-1-naftyl]metyl fosfátu (1,1492 g, 3,30 mmol) v acetóne (20 ml) získaného v Príklade 25-(2) sa pridalo Jonesovo činidlo (zmes anhydridu kyseliny chromitej (5,34 g) a koncentrovanej kyseliny sírovej (4,6 ml) zriedené vodou na 20 ml celkový objem; 5 ml, cca. 13,2 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 90 min a potom sa ochladila na 0 °C a potom sa k ukončeniu reakcie pridal 2-propanol (0,5 ml). Nerozpustný materiál sa odfiltraval a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa potom sušilo použitím vákuovej pumpy a potom sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (30 g) (eluent; etyl acetát : dichlórmetán = 1 : 10 ~ 3 : 10) za vzniku surovej kyseliny 8-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-1-naftoovej ako oleja. Produkt sa rozpustil v dichlórmetáne (10 ml) a potom sa pridal oxalylchlorid (1 g, 7,88 mmol) a N,N-dimetylformamid (15 µl). Po miešaní zmesi pri teplote miestnosti po dobu 30 min sa surový 8-[[bis(alyloxy)-fosforyl]oxymetyl]-1-naftoylchlorid získal podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(12). Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(12), sa nechal reagovať 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (542,7 mg, 1,0 mmol) popísaný v Porovnávacom príklade 1, hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 43 mg, 1,0 mmol) a surový 8-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-1-

naftoylchlorid získaný vyššie v tetrahydrofuráne (5 ml). Reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 1 ~ 5 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (459,2 mg, 52 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej zlúčeniny.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,47 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 3,18 (1H, it, $J=11$, 5 Hz), 3,46 (1H, L, $J=11$ Hz), 3,55 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,20 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4,22 až 4,42 (6H, m), 4,94 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,13 (2H, br d, $J=11$ Hz), 5,20 (2H, br d, $J=18$ Hz), 5,34 (1H, dd, $J=14$, 10 Hz), 5,43 až 5,56 (3H, m), 5,70 až 5,82 (3H, m), 6,50 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6,70 (1H, d, $J=15$ Hz), 6,90 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6,90 až 6,95 (1H, m), 7,14 (1H, td, $J=8$, 3 Hz), 7,33 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 7,38 až 7,44 (3H, m), 7,56 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,58 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,83 až 7,89 (3H, m), 8,01 (1H, s), 8,05 (1H, dd, $J=6$, 3 Hz)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 3431, 2230, 1718, 1615, 1503, 1274, 1143, 1039, 1011

MS m/z (FAB): 887 ($M^+ + 1$).

- (4) [8-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl]-1-naftyl]-metyl fosfát disodný
(titulná cieľová zlúčenina)

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(13), sa nechal reagovať (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-di-(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-1-naftenát (450,3 mg, 0,51 mmol) získaný v Príklade 25-(3) s bis(trifenylfosfín)dichlórpaládiom (17,9 mg, 0,026 mmol) a tributyleín hydridom (443 mg, 1,52 mmol). Reakčná zmes sa spracovala za vzniku titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový produkt sa čistil kolónovou chromatografiou s reverznou fázou Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 30 g) (eluent; voda : metanol = 4 : 6 ~ 3 : 7). Získané frakcie sa koncentrovali a rezíduum sa lyofilizovalo za vzniku titulnej zlúčeniny (117,7 mg, 27 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,48 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 3,15 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3,49 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,58 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,17 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4,24 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4,34 (1H, q, $J=7$ Hz), 5,00 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,21 (1H, dd, $J=15$, 8 Hz), 5,26 (1H, dd, $J=15$, 8 Hz), 5,59 (1H, dd, $J=15$, 3 Hz), 5,69 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,82 (1H, dd, $J=16$, 4 Hz), 6,54 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 6,77 (1H, d, $J=16$ Hz), 7,02 (1H, ddd, $J=13$, 9, 3 Hz), 7,07 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 7,30 (1H, td, $J=8$, 3 Hz), 7,42 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,49 až 7,54 (2H, m), 7,58 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,70 (1H, d, $J=7$ Hz), 7,77 (1H, t, $J=7$ Hz), 7,84 (1H, d, $J=8$

Hz), 7,96 (1H, td, J=9, 6 Hz), 8,05 (1H, s), 8,09 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 8,19 (1H, d, J=7 Hz), 8,39 (1H, s)

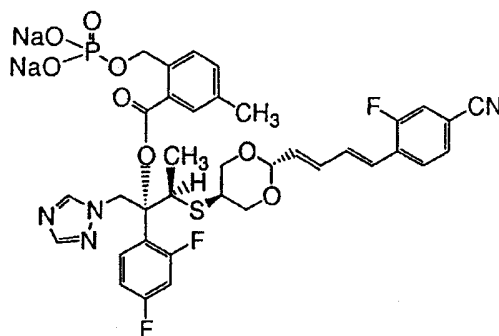
Hmotnostné spektrum m/z (FAB): 851 ($M^+ + 1$)

Špecifická rotácia $[\alpha]_D^{25} +63,0^\circ$ ($c=0,61$, MeOH).

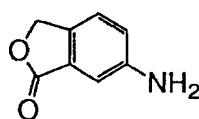
Príklad 26

Disodná soľ 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]karbonyl-4-metylbenzyl fosfátu

(disodná soľ zlučieniny Príkladu 5B-92)



(1) 6-Amino-1(3H)-izobenzofuranón



Komerčne dostupný 6-nitro-1(3H)-izobenzofuranón (9,9 g, 55 mmol) sa rozpustil v zmesi rozpúšťadiel tetrahydrofurán (20 ml)-metanol (60 ml) a potom sa pridalo 5% paládia na aktívnom uhlí (katalyzátor) (1,5 g) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti 20 h pod vodíkovou atmosférou. Reakčná zmes sa filtrovala a pevná látka sa postupne premyla etyl acetátom a metanolom. Filtráty sa spojili a výsledný roztok sa zakoncentroval za zníženého tlaku. Získaná pevná látka sa premyla etyl acetátom za vzniku titulnej zlučieniny (6,21 g) ako kryštalickej pevnej látky. Kvapalina sa po premytí koncentrovala a rezíduum sa zo zmesi rozpúšťadiel etyl acetát-hexán kryštalizovalo za vzniku ďalšieho množstva titulnej zlučieniny (0,95 g, celkový výťažok 87 %)

NMR spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 5,225 (2H, s), 7,060 (1H, d, J=2 Hz), 7,071 (1H, dd, J=9, 2 Hz), 7,288 (1H, d, J=9 Hz)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 3473, 3372, 3278, 1735, 1631, 1504, 1330, 1059, 992.

(2) 6-Bróm-1(3H)-izobenzofuranón

6-Amino-1(3H)-izobenzofuranón (3,0 g, 20 mmol) získaný v Príklade 26-(1) sa rozpustil v zmesi 47 % vodnej kyseliny bromovodíkovej (15 ml) a vody (15 ml) a potom sa zmes ochladila na °C. Potom sa pomaly pridal roztok nitritu sodného (1,45 g, 21 mmol) vo vode (7 ml). Ďalej sa k reakčnej zmesi pridal roztok bromidu meďného (3,6 g, 25 mmol) rozpusteného v 47 % vodnej kyseline bromovodíkovej (10 ml) a výsledná zmes sa miešala pri 80 °C 20 min. Po ochladení reakčnej zmesi sa uvoľnený produkt filtroval a premyl vodou. Získaná svetlo hnedá pevná látka sa rozpustila v etyl acetáte, nerozpustný materiál sa odstránil filtráciou a filtrát sa premyl postupne 1 M vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej, vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného. Potom sa roztok sušil bezvodým síranom horečnatým. Po filtrácii sa filtrát zakoncentroval za vzniku titulnej zlúčeniny (3,57 g, 84 % výtťažok) ako kryštalickej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5,289 (2H, s), 7,391 (1H, d, J=8 Hz), 7,808 (1H, dd, J=8, 2 Hz), 8,068 (1H, d, J=2 Hz)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 1778, 1458, 1359, 1191, 1046, 998, 768

MS m/z (EI): 214, 212 (M⁺), 185, 183, 157, 155.

(3) 6-Metyl-1(3H)-izobenzofuranón

Tris(dibenzylidénacetón)dipaládium (0) (30 mg, 0,033 mmol), tri-*o*-tolylfosfín (40 mg, 0,13 mmol) a tetrametylcín (600 mg, 3,35 mmol) sa rozpustili v hexametylfosforamide (0,6 ml) a pridal sa 6-bróm-1(3H)-izobenzofuranón (144 mg, 0,676 mmol), získaný v Príklade 26-(2) a potom sa zmes zahrieva na 50 °C 2 h. Po ochladení reakčnej zmesi sa zmes zriedila etyl acetátom a premyla postupne vodou a dvakrát vodným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa sušila bezvodým síranom horečnatým, filtrovala sa a zakoncentrovala. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (5 g) (eluent; hexán : etyl acetát = 3 : 1). Frakcie obsahujúce cieľovú zlúčeninu sa koncentrovali a získaná pevná látka sa rekryštalizovala za vzniku titulnej zlúčeniny (88,3 mg, 88 % výtťažok) ako kryštalickej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,472 (3H, s), 5,284 (2H, s), 7,376 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,497 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,721 (1H, s)

(4) Kyselina 2-[[Bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-5-metylbenzoová

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(5), sa postupne nechal reagovať 6-metyl-1(3H)-izobenzofuranón (2,22 g, 14,98 mmol) získaný v Príklade 26-(3) s hydroxidom sodným (1 M vodný roztok; 14 ml, 14 mmol), 4-metoxybenzyl chloridom (2,58 g, 16,5 mmol), tetrazolom (2,10 g, 30 mmol), bis(alyloxy)(diizopropylamino)fosfinom (5,52 g, 22,5 mmol) a tert-butyl hydroperoxidom za vzniku, po čistení kolónovou chromatografiou (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 2 ~ 2 : 1), 4-metoxybenzyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-5-metylbenzoátu. Ďalej sa produkt nechal reagovať s kyselinou trifluóroctovou podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(6) za vzniku, po premytí hexánom, titulnej zlúčeniny (2,37 g, 48 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,396 (3H, s), 4,69 (4H, dd, $J=7, 6$ Hz), 5,246 (2H, dd, $J=10, 1,5$ Hz), 5,364 (2H, dd, $J=17, 1,5$ Hz), 5,590 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 5,938 (2H, ddt, $J=17, 10, 7$ Hz), 7,391 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,545 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,803 (1H, brs)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 1695, 1267, 1167, 1030

MS m/z (FAB): 327 ($M^+ + 1$).

(5) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]-oxymetyl]-5-metylbenzoát.

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(6), sa nechal reagovať 4-metoxybenzyl 2-[[bis(alyloxy) fosforyl]oxymetyl]-5-metylbenzoát (690 mg, 1,54 mmol) s kyselinou trifluóroctovou a kyselinou 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-5-metylbenzoovou ako surovým produktom. Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 4-(6), sa vyššie získaný produkt nechal reagovať s oxalylchloridom a N,N-dimetylformamidom za vzniku 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]-oxymetyl]-5-metylbenzoylchloridu ako surového produktu. Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(12), sa nechal reagovať 4-[(1E,3E)-4-trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-bubadienyl]-3-fluórbenzonitril (670 mg, 1,23 mmol) popísaný v Porovnávacom príklade 1 s hydridom sodným a potom so surovým 2-[[bis(alyloxy)-fosforyl]oxymetyl]-5-metylbenzoyl chloridom (s celým množstvom) získaným vyššie za

vzniku, po čistení kolónovou chromatografiou, titulnej zlúčeniny (448 mg, 43 % výťažok) ako svetlo žltého materiálu.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,452 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 2,382 (3H, s), 3,092 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3,481 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,537 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,016 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,132 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,221 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,47 až 4,6 (4H, m), 4,981 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,208 (2H, d, $J=11, 1$ Hz), 5,26 až 5,46 (5H, m), 5,543 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,836 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5,912 (1H, ddt, $J=16, 11, 5$ Hz), 5,917 (1H, ddt, $J=16, 11, 5$ Hz), 6,559 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6,728 (1H, d, $J=16$ Hz), 6,86 až 6,97 (3H, m), 7,335 (1H, dd, $J=10, 1,5$ Hz), 7,34 až 7,44 (1H, m), 7,402 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,513 (1H, br s), 7,561 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,571 (1H, t, $J=10$ Hz), 7,925 (1H, s), 7,932 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1764, 1721, 1616, 1504, 1276

MS m/z (FAB): 851 ($M^+ + 1$).

(6) Disodná soľ 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-karbonyl]-4-metylbenzyl fosfátu
(titulná cieľová zlúčenina)

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]-oxymetyl]-5-metylbenzoát (420 mg, 0,494 mmol) získaný v Príklade 26-(5) sa nechal reagovať s tetrakis(trifenylfosfín)paládiom, trifenylfosfínom a pyrrolidínom v dichlórmetáne podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 18-(2). Reakčná zmes sa spracovala podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 18-(2) a rezíduum získané po extrakcii sa čistilo kolónovou chromatografiou s reverznou fázou Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, 1Hc.) (eluent; voda : metanol = 1 : 0 ~ 7 : 3). Získané frakcie sa koncentrovali a rezíduum sa čistilo na kationovom iónomeniči (Dowex 50W-8X, na typ) (eluent; voda). Spojené frakcie sa koncentrovali za zníženého tlaku a lyofilizovali za vzniku titulnej zlúčeniny (298 mg, 74 % výťažok) ako amorfnej bezfarebnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, D_2O) δ ppm: 1,404 (3H, d, $J=7$ Hz), 2,327 (3H, s), 3,150 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3,446 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,565 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,06 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,120 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,22 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 5,015 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,100 (1H, dd, $J=16, 5$ Hz), 5,302 (1H, dd, $J=16, 5$ Hz), 5,45 (1H, dd, $J=14, 2$ Hz), 5,625 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,850 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 6,565 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6,788 (1H, d, $J=15$ Hz), 7,024 (2H,

t, $J = ca,9$ Hz), 7,092 (1H, dd, $J = 15, 11$ Hz), 7,35 až 7,40 (2H, m), 7,45 až 7,6 (3M, m), 7,785 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7,955 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,028 (1H, s), 8,330 (1H, s)

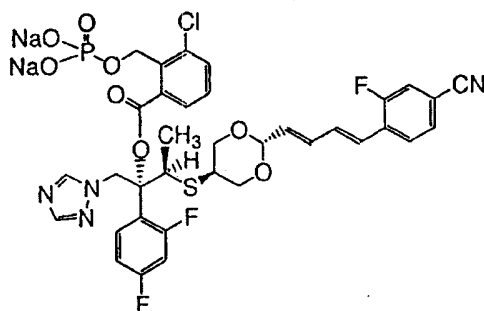
IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 3422, 2231, 1721, 1615, 1503, 1276, 1141, 1053, 975

MS m/z (FAB): 815 ($M^+ + 1$)

MS s vysokým rozlíšením m/z (FAB): Vypočítané pre $C_{36}H_{33}F_3N_4O_8PSNa_2$ ($M^+ + 1$) 815,1504, Nájdené: 815,1506.

Príklad 27

Disodná soľ 2-chlór-6-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-karbonyl] benzyl fosfát
(disodná soľ zlúčeniny Príkladu 5-45)



(1) 2-[(tert-Butyldimetylsilyl)oxymetyl]-6-chlórbenzyl alkohol

Roztok 3-chlór-1,2-benzendimetanolu (popísaného v J. Chem. Soc., str. 5050 (1952); 3,02 g, 17,5 mmol) v tetrahydrofuráne (40 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa pridal imidazol (1,19 g, 17,5 mmol) a tert-butylchlórdimetylsilán (2,64 g, 17,5 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h a potom sa pridala voda a produkt sa extrahoval etyl acetátom. Organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (100 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 5) za vzniku titulnej zlúčeniny (3,69 g, 73 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0,13 (6H, s), 0,92 (9H, s), 2,93 (1H, t, $J = 7$ Hz), 4,83 (2H, s), 4,86 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7,19 až 7,25 (2H, m), 7,37 (1H, dd, $J = 8, 2$ Hz)

IR spektrum v max $CHCl_3$ cm^{-1} : 2959, 2931, 1732, 1257, 1049, 839

MS m/z (FAB): 287 ($M^+ + 1$).

(2) Dialyl 2-[(tert-butyldimetylsilyl)oxymetyl]-6-chlórbenzyl fosfát

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(10), sa nechal reagovať 2-[(tert-butyldimetylsilyl)oxymetyl]-6-chlórbenzyl alkohol (3,66 g, 12,8 mmol) získaný v Príklade 27-(1), tetrazol (2,23 g, 31,9 mmol), bis(alyloxy)(diizopropylamino)fosfín (popísaný v Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989); 3,91 g, 16,0 mmol) a tert-butyl hydroperoxid (cca. 80% di-tert-butyl peroxidový roztok; Merck; 1,8 g, cca. 16 mmol) a reakčná zmes sa spracovala, po extrakcii, za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou silikagéli (200 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 5 ~ 2 : 3) za vzniku titulnej zlúčeniny (4,52 g, 79 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,11 (6H, s), 0,94 (9H, s), 4,51 až 4,55 (4H, m), 4,88 (2H, s), 5,23 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5,30 (2H, d, $J=7$ Hz), 5,34 (2H, dq, $J=17, 1$ Hz), 5,91 (2H, ddt, $J=17, 10, 5$ Hz), 7,28 až 7,34 (2H, m), 7,44 (1H, d, $J=7$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2956, 2931, 1259, 1018, 989, 839

MS m/z (FAB): 447 ($\text{M}^+ + 1$).

(3) Dialyl 2-chlór-6- (hydroxymetyl)benzyl fosfát

K roztoku dialyl 2-[(tert-butyldimetylsilyl)oxymetyl]-6-chlórbenzyl fosfátu (4,41 g, 9,87 mmol) získaného v Príklade 27-(2) v tetrahydrofuráne (50 ml) sa pridal tetrabutylammónium fluorid (1 M roztok v tetrahydrofuráne; 10 ml, 10 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 40 min. K zmesi sa pridala voda a produkt sa extrahoval etyl acetátom a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 1 ~ 3 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (2,71 g, 83 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,49 (1H, t, $J=6$ Hz), 4,47 až 4,51 (4H, m), 4,78 (2H, d, $J=6$ Hz), 5,23 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5,33 (2H, br d, $J=18$ Hz), 5,40 (2H, d, $J=9$ Hz), 5,89 (2H, ddt, $J=18, 10, 6$ Hz), 7,32 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,37 až 7,40 (2H, m)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 3608, 1732, 1268, 1028, 987

MS m/z (FAB): 333 ($\text{M}^+ + 1$).

(4) Kyselina 2-[[bis (alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-chlórbenzoová

Roztok dialyl 2-chlór-6-(hydroxymetyl)benzyl fosfátu (2,62 g, 7,88 mmol) získaného v Príklade 27-(3) v acetóne (25 ml) sa ochladil na 0 °C a pridalo sa Jonesovo činidlo (zmes anhydridu kyseliny chromitej (5,34 g) a koncentrovanej kyseliny sírovej (4,6 ml) zriedené na

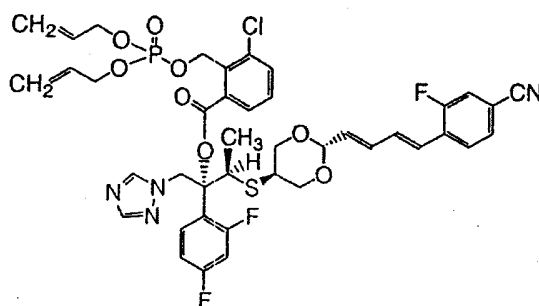
20 ml celkového objemu; 12 ml, cca. 32 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h a potom sa pridal 2-propanol (1 ml) k ukončeniu reakcie. Nerozpustný materiál sa odfiltroval a potom sa filtrát zakoncentroval za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa sušilo na vákuovej pumpe a potom sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (40 g) (eluent; etyl acetát : dichlórmetán 1 : 10 ~ 1 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (2,065 g, 76 % výťažok) ako svetlo hnedého oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,50 až 4,62 (4H, m), 5,23 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5,34 (2H, dq, $J=17$, 1 Hz), 5,64 (2H, dd, $J=7$, 2 Hz), 5,91 (2H, ddt, $J=17$, 10, 6 Hz), 7,39 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,57 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,81 (1H, d, $J=8$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2951, 1727, 1267, 1025

MS m/z (FAB): 347 ($M^+ + 1$).

(5) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]-oxymetyl]-3-chlórbenzoát



Roztok kyseliny 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-chlór-benzoovej (936,1 mg, 2,7 mmol) získaný v Príklade 27-(4) v dichlórmetáne (15 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa pridal N,N-dimetylformamid (15 μ l) a oxalylchlorid (1,71 g, 13,5 mmol). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 30 min a potom sa spracovala podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(12) za vzniku surového 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-chlórbenzoyl chloridu.

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(12), sa nechal reagovať 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-4[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (976,7 mg, 1,80 mmol) popísaný v Porovnávacom príklade 1, hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 78,5

mg, 1,8 mmol) a surový 2-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-chlórbenzoylchlorid získaný vyššie v tetrahydrofuráne (10 ml). Reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (100 g) (eluent; etyl acetát hexán = 1 : 1 ~ 5 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (1136 mg, 72 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,44 (3H, ad, $J=7$, 2 Hz), 3,02 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3,45 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,51 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,00 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,07 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4,18 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4,45 až 4,58 (4H, m), 4,96 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,20 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5,31 (2H, br d, $J=17$ Hz), 5,45 (1H, dd, $J=15$, 3 Hz), 5,51 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,56 (1H, dd, $J=10$, 6 Hz), 5,59 (1H, dd, $J=10$, 6 Hz), 5,82 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 5,85 až 5,94 (2H, m), 6,55 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6,73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6,95 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 6,87 až 7,03 (2H, m), 7,32 až 7,50 (5H, m), 7,57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7,94 (1H, s), 8,00 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1732, 1504, 1276, 1140, 1019, 991

MS m/z (FAB): 871 ($M^+ + 1$).

(6) Disodná soľ 6-chlór-2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-karbonyl]benzyl fosfát (titulná cieľová zlúčenina)

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(13), sa nechal reagovať (1R,2R)-2-[[trans-2-(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[bis-(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-chlórbenzoát (598,8 mg, 0,69 mmol) získaný v Príklade 27-(5) s bis(trifenylfosfín)dichlórpalládium (24,1 mg, 0,034 mmol) a tributylcín hydridom (429,9 mg, 1,51 mmol) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku, po extrakcii, titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový olej sa čistil kolónovou chromatografiou s reverznou fázou Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 30 g) (eluent; voda metanol = 4 : 6 ~ 3 : 7). Získané frakcie sa koncentrovali a rezíduum sa koncentrovalo a lyofilizovalo za vzniku titulnej zlúčeniny (174,8 mg, 30 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,42 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 2,98 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3,46 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,52 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,00 - 4,06 (2H, m), 4,14 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 5,00 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,35 (1H, dd, $J=11$, 4 Hz), 5,42 (1H, dd, $J=11$, 4 Hz), 5,53 (1H, dd, $J=15$, 3 Hz), 5,67 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,83 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6,55 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz),

6,78 (1H, d, J=15 Hz), 7,00 až 7,16 (3H, m), 7,38 (1H, t, J=8 Hz), 7,49 až 7,54 (2H, m), 7,62 až 7,71 (3H, m), 7,78 (1H, t, J=8 Hz), 7,98 (1H, s), 8,63 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2231, 1732, 1615, 1503, 1275, 1257, 1142, 1105, 1048, 974

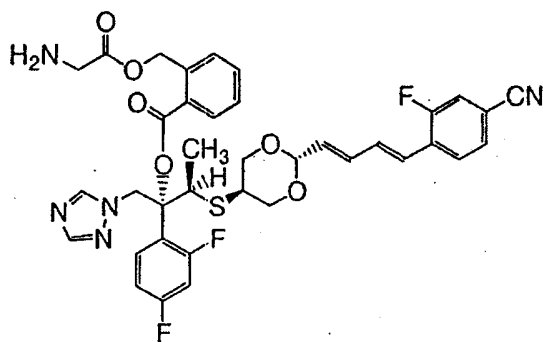
MS m/z (FAB): 835 ($M^+ + 1$)

Špecifická rotácia $[\alpha]_D^{25} +7,7^\circ$ ($c=1,20$, MeOH)

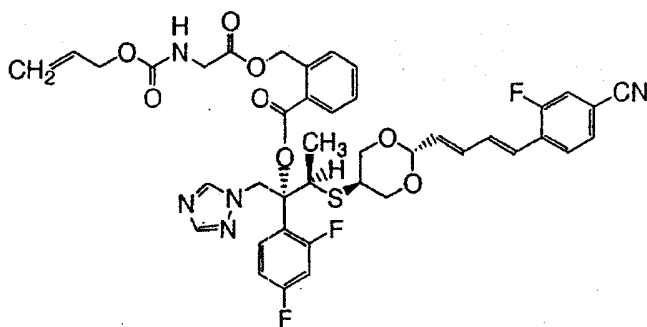
Príklad 28

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[(2-aminoacetoxy)metyl] benzoát

(zlúčenina Príkladu číslo 5-2)



(1) (1R,2R)-2-[[trans-2[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[2-(alyloxy-karbonylamino)acetoxy]metyl] benzoát



Roztok N-(allyloxykarbonyl)glycínu (popísaný v Pharm. Bull., 48, 716 (2000); 600 mg, 3,77 mmol) v dichlórmetáne (15 ml) sa ochladil na 0 °C a pridali sa N,N-

dimetylformamid (0,03 ml) a oxalyl chlorid (0,6 g, 4,7 mmol). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h a potom sa pridal toluén a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku surového 2-(alyloxykarbonylamino)acetyl chloridu.

Roztok (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]thio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-(hydroxymetyl)benzoátu (800 mg, 1,18 mmol) získaného v Príklade 17-(4) v dichlórmetáne (20 ml) sa ochladil na 0 °C a pri tejto teplote sa pridal 4-(N,N-dimetylamino)pyridín (366,5 mg, 3 mmol) a surový 2-(alyloxykarbonylamino)acetylchlorid získaný vyššie. Zmes sa miešala pri rovnakej teplote 1 h a potom sa zriedila dichlórmetánom a organická vrstva sa postupne premyla nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodou. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a rezíduum sa zakoncentrovalo za zníženého tlaku. Získané rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (40 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 3 : 2) za vzniku titulnej zlúčeniny (777,0 mg, 80 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,47 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3,06 (1H, tb, J=11, 5 Hz), 3,50 (1H, t, J=11 Hz), 3,53 (1H, t, J=11 Hz), 4,03 až 4,10 (3H, m), 4,13 až 4,21 (2H, m), 4,59 (2H, d, J=5 Hz), 4,99 (1H, d, J=4 Hz), 5,21 (1H, dd, J=10,1 Hz), 5,30 (1H, dd, J=18, 1 Hz), 5,46 až 5,56 (3H, m), 5,60 (1H, d, J=14 Hz), 5,84 (1H, dd, J=16, 4 Hz), 5,87 až 5,96 (1H, m), 6,57 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6,73 (1H, d, J=16 Hz), 6,88 až 7,00 (3H, m), 7,33 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7,39 až 7,46 (3H, m), 7,54 až 7,62 (3H, m), 7,84 (1H, d, J=7 Hz), 7,89 (1H, s), 7,96 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2230, 1724, 1504, 1274, 1258, 1140, 1051

MS m/z (ESI): 818 (M⁺+1).

(2) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[(2-amino-acetoxy)metyl] benzoát
(titulná cieľová zlúčenina)

K roztoku (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-di-(alyloxykarbonylamino)acetoxy)metyl]benzoátu (366,9 mg, 0,449 mmol) získaného v Príklade 28-(1) v dichlórmetáne (10 ml) sa pridal bis(trifenylfosfín)dichlórpaládium (15,7 mg, 0,022 mmol) pri teplote miestnosti a potom sa po kvapkách pridal tributylcín hydrid (156,8 mg, 0,54 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 30 min a potom sa zakoncentrovala a získané olejovité rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (10 g) (eluent; etyl acetát = metanol = 4 : 1) za

vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (282,5 mg, 86 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 3,05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,51 (1H, t, J=11 Hz), 3,53 (1H, t, J=11 Hz), 3,53 (2H, s), 4,02 (1H, q, J=7 Hz), 4,10 až 4,21 (2H, m), 4,99 (1H, d, J=4 Hz), 5,47 až 5,57 (4H, m), 5,85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,73 (1H, d, J=16 Hz), 6,89 až 6,96 (3H, m), 7,34 (1H, d, J=10 Hz), 7,39 až 7,46 (3H, m), 7,53 až 7,59 (3H, m), 7,81 (1H, d, J=8 Hz), 7,89 (1H, s), 7,95 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2230, 1726, 1503, 1274, 1257, 1140, 1051, 973

MS m/z (ESI): 734 (M⁺+1).

Špecifická rotácia [α]_D²⁵ -5,2° (c=1,11, CHCl₃).

K roztoku (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[(2-aminoacetoxymetyl]benzoátu (219,0 mg, 0,299 mmol) získanému vyššie v etyl acetáte (5 ml) sa pridal chlorovodík (4 H roztok v etyl acetáte; 67 p1, 0,27 mmol) a zmes sa miešala pri 0 °C 5 min. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku hydrochloridu titulnej cieľovej zlúčeniny (230 mg, kvantitatívny výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45 (3H, d, J=7 Hz), 3,03 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3,51 (1H, t, J=12 Hz), 3,52 (1H, t, J=12 Hz), 3,93 (2H, s), 4,05 (1H, q, J=7 Hz), 4,10 až 4,18 (2H, m), 4,99 (1H, d, J=4 Hz), 5,38 (1H, d, J=14 Hz), 5,42 (1H, d, J=14 Hz), 5,51 (1H, d, J=14 Hz), 5,67 (1H, d, J=14 Hz), 5,84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,56 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6,72 (1H, d, J=16 Hz), 6,86 až 7,00 (3H, m), 7,32 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7,37 až 7,43 (3H, m), 7,52 až 7,58 (3H, m), 7,85 (1H, s), 7,91 (1H, d, J=7 Hz), 8,09 (1H, s)

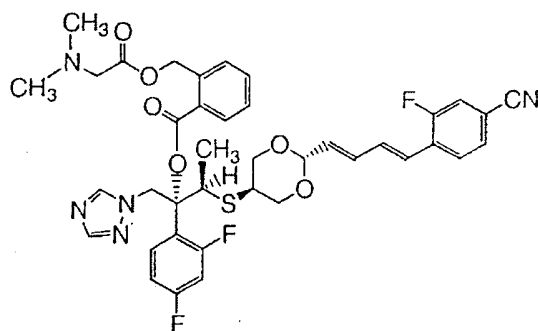
IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2231, 1724, 1503, 1274, 1257, 1140, 1051, 973

MS m/z (FAB): 734 [M⁺ (voľná báza)+1]

Špecifická rotácia [α]_D²⁵ -16,1° (c=1,13, CHCl₃)

Príklad 29

(1R,2R)-2-[[trans-2-(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-amino)acetoxymetyl] benzoát
(zlúčenina Príkladu číslo 5A-2)



K roztoku (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-(hydroxymetyl)-benzoátu (640,7 mg, 0,95 mmol) získanému v Príklade 17-(4) v dichlórmetáne (20 ml) ochladenému na 0 °C sa pridal 4-(N,N-dimetylamino)pyridín (254,5 mg, 2,1 mmol), N,N-dimetylglycín (117,2 mg, 1,14 mmol) a 2-chlór-1,3-di-metylimidazolíniumchlorid (256,1 mg, 1,52 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 3 h a potom sa zmes zriedila etyl acetátom a organická vrstva sa premyla postupne nasýteným vodným roztokom chloridu amónneho a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku a rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (40 g) (eluent; etyl acetát : metanol = 100 : 3) za vzniku zmesi titulnej zlúčeniny a 1,3-dimetyl-2-imidazolidinónu. Zmes sa čistila preparatívnou HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600 mm) pre použitie spojené do série; rozpúšťadlo, chloroform] za vzniku titulnej zlúčeniny (368,1 mg, 51 % výtťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,46 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 2,79 (6H, s), 3,05 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3,27 (2H, s), 3,51 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,53 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,02 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,12 až 4,21 (2H, m), 4,99 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,48 (1H, dd, $J=15, 3$ Hz), 5,51 (2H, s), 5,54 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,85 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 6,57 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6,73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6,89 až 6,96 (3H, m), 7,34 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 7,38 až 7,42 (2H, m), 7,44 (1H, td, $J=9, 7$ Hz), 7,52 až 7,61 (3H, m), 7,79 (1H, d, $J=7$ Hz), 7,90 (1H, s), 7,96 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2230, 1726, 1503, 1275, 1257, 1140, 1052, 973

MS m/z (ESI): 762 ($M^+ + 1$).

K roztoku (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[2-(N,N-dimetylamino)acetoxymetyl]benzoátu (215,0 mg, 0,28 mmol) získanému vyššie v etyl

acetáte (5 ml) sa pridal chlorovodík (4 M roztok v etyl acetáte; 66 μ l, 0,27 mmol) a zmes sa miešala pri 0 °C 5 min. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku a rezíduum sa sušilo vo vákuu za vzniku hydrochloridu titulnej cieľovej zlúčeniny (230 mg, kvantitatívny výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,46 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 2,60 (6H, s), 3,05 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3,48 až 3,57 (4H, m), 4,03 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,13 až 4,22 (2H, m), 4,99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,45 až 5,53 (3H, m), 5,58 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,85 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6,57 (1H, dd, $J=45$, 10 Hz), 6,74 (1H, d, $J=16$ Hz), 6,89 až 7,00 (3H, m), 7,34 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 7,39 až 7,47 (3H, m), 7,52 až 7,63 (3H, m), 7,84 (1H, d, $J=9$ Hz), 7,90 (1H, s), 7,96 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2230, 1726, 1503, 1275, 1257, 1140, 1051, 973

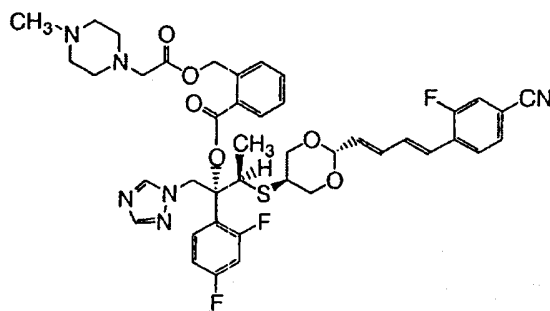
MS m/z (ESI): 762 [M^+ (voľná báza)+1]

Špecifická rotácia $[\alpha]_D^{25} -1,1^\circ$ ($c=1,07$, CHCl_3).

Príklad 30

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[2-(4-metyl-1-piperaziny)-acetoxy]metyl] benzoát

(zlúčenina Príkladu číslo 5A-9)



Roztok (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-(hydroxymetyl)benzoátu (1,104 g, 1,63 mmol) získaného v Príklade 17-(4) v dichlórmetáne (25 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa pridal 4-(N,N-dimetylamino)pyridín (299,1 mg, 2,45 mmol), 2-kyselina (4-metyl-1-piperaziny)octová (popísaná v J. Med. Chem., 43, 1493 (2000); 387,3 mg, 2,45 mmol) a 1-etyl-3-[3-(N,N-dimetylamino)propyl]karbodiimid (625,5 mg, 3,26 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 4 h, zriedila sa dichlórmetánom a

organická vrstva sa premyla postupne vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Rozpúšťadlo sa odparilo za zníženého tlaku a rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (40 g) (eluent; etyl acetát : metanol = 4 : 1) za vzniku zmesi cieľovej zlúčeniny a 4-(N,N-dimetylamino)pyridínu. Zmes sa čistila preparatívnu HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600 mm) pre použitie spojené do série; rozpúšťadlo, chloroform] za vzniku titulnej zlúčeniny (865,2 mg, 65 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2,29 (3H, s), 2,4 až 2,5 (4H, br s), 2,6 až 2,7 (4H, br s), 3,05 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3,31 (2H, s), 3,50 (1H, t, J=12 Hz), 3,53 (1H, t, J=12 Hz), 4,01 (1H, q, J=7 Hz), 4,12 až 4,21 (2H, m), 4,99 (1H, d, J=4 Hz), 5,45 až 5,55 (4H, m), 5,84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,57 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6,73 (1H, d, J=16 Hz), 6,93 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 6,88 až 7,00 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J=11, 1 Hz), 7,27 až 7,46 (3H, m), 7,53 až 7,60 (3H, m), 7,79 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7,90 (1H, s), 7,95 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2230, 1726, 1503, 1275, 1257, 1051, 1140, 973

MS m/z (FAB): 817 (M⁺+1)

Špecifická rotácia [α]_D²⁵ +0.4° (c=0,99, CHCl₃).

Roztok (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[2-(4-metylpiperazín-1-yl)acetoxy]metyl]benzoátu (280 mg, 0,343 mmol) získaného vyššie v etyl acetáte (5 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa pridal chlorovodík (4 M roztok v etyl acetáte; 95 μ l, 0,38 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri 0 °C 5 min. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku a rezíduum sa sušilo na vákuovej pumpe za vzniku monohydrochloridu cieľovej zlúčeniny (298 mg, kvantitatívny výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,43 (3H, dd J=7, 1 Hz), 2,87 (3H, s), 2,8 až 3,4 (8H, br), 3,04 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,48 (1H, t, J=11 Hz), 3,53 (2H, s), 3,54 (1H, t, J=11 Hz), 4,06 (1H, q, J=7 Hz), 4,04 až 4,08 (2H, m), 4,17 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 5,20 (1H, d, J=4 Hz), 5,46 (1H, d, J=14 Hz), 5,53 (1H, d, J=14 Hz), 5,58 (2H, s), 5,85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,57 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6,79 (1H, d, J=16 Hz), 7,01 až 7,11 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 7,46 (1H, td, J=8, 1 Hz), 7,50 až 7,61 (3H, m), 7,63 (1H, qd, J=7, 1 Hz), 7,78 (1H, t, J=8 Hz), 7,86 (1H, dd, J=7, 1 Hz), 7,95 (1H, s), 8,34 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2230, 1726, 1503, 1274, 1257, 1140, 1050, 973

MS m/z (FAB): 817 [M⁺(voľná báza)+1]

Špecifická rotácia $[\alpha]_D^{25} -1,9^\circ$ ($c=0,97$, CHCl_3)

Roztok (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[2-(4-metylpiperazín-1-yl)acetoxy]metyl]benzoátu (338,5 mg, 0,41 mmol) získaného vyššie v etyl acetáte (5 ml) sa ochladil na 0°C a potom sa pridal chlorovodík (4 M roztok v etyl acetáte; 207 μl , 0,83 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri 0°C 5 min. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a rezíduum sa sušilo vo vákuu za vzniku bishydrochloridu cieľovej zlúčeniny (354 mg, kvantitatívny výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1,35 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 2,76 (3H, s), 2,82 až 2,92 (2H, br), 2,99 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3,06 až 3,16 (4H, br), 3,41 (2H, br d, $J=15$ Hz), 3,46 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,47 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,65 až 3,75 (2H, br), 3,79 (1H, q, $J=7$ Hz), 3,96 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,07 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 5,05 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,39 (1H, d, $J=13$ Hz), 5,40 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,49 (1H, d, $J=13$ Hz), 5,56 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,88 (1H, dd, $J=15, 5$ Hz), 6,56 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6,82 (1H, d, $J=16$ Hz), 7,16 až 7,20 (1H, m), 7,19 (1H, dd, $J=16, 11$ Hz), 7,31 až 7,37 (1H, m), 7,49 až 7,55 (1H, m), 7,55 (1H, td, $J=9, 6$ Hz), 7,60 (1H, d, $J=7$ Hz), 7,67 až 7,71 (2H, m), 7,84 až 7,89 (3H, m), 7,96 (1H, s), 8,44 (1H, s)

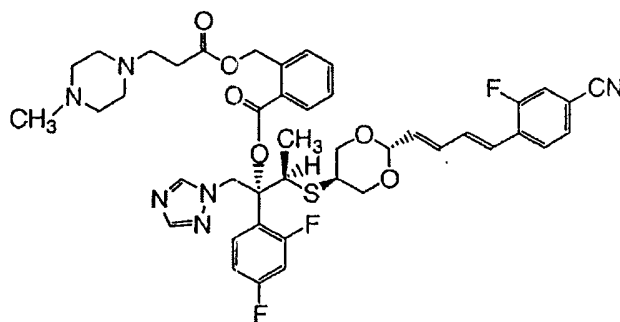
MS m/z (FAB): 817 $[\text{M}^+(\text{voľná báza})+1]$

Špecifická rotácia $[\alpha]_D^{25} -3,1^\circ$ ($c=1,87$, CHCl_3).

Príklad 31

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[3-(4-metyl-1-piperaziny)-propionyl]oxymetyl] benzoát

(zlúčenina Príkladu 49slo 5A-19)



Roztok (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2- (hydroxymetyl)benzoátu (993,3 mg, 1,47 mmol) získaného v Príklade 17-(4) v dichlórmetáne (20 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa pridal 4-(N,N-dimetylamino)pyridín (358,7 mg, 2,94 mmol), kyselina 3-(4-metyl-1-piperaziny)propionová (popísaná v J. Med. Chem., 43, 1493 (2000); 454,8 mg, 2,64 mmol) a 1-etyl-3-[3-(N,N-dimetylamino)propyl]karbodiimid (619,0 mg, 3,23 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 2 h a potom sa zriedila dichlórmetánom a organická vrstva sa premyla postupne vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku a rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : metanol = 4 : 1) za vzniku zmesi cieľovej zlúčeniny a 4-(N,N-dimetylamino)pyridínu. Zmes sa čistila kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : metanol = 4 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (576,1 mg, 47 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2,3 až 2,5 (4H, br), 2,28 (3H, s), 2,4 až 2,6 (4H, br), 2,61 (2H, t, J=7 Hz), 2,75 (2H, t, J=7 Hz), 3,05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,50 (1H, t, J=11 Hz), 3,53 (1H, tt, J=11 Hz), 4,01 (1H, q, J=7 Hz), 4,04 až 4,20 (2H, m), 4,98 (1H, d, J=4 Hz), 5,43 až 5,56 (4H, m), 5,84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,73 (1H, d, J=15 Hz), 6,88 až 7,00 (3H, m), 7,32 až 7,46 (4H, m), 7,52 až 7,61 (3H, m), 7,79 (1H, d, J=8 Hz), 7,90 (1H, s), 7,94 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2230, 1729, 1615, 1503, 1275, 1257, 1140, 1051, 973

MS m/z (ESI): 831 (M⁺+1)

Špecifická rotácia [α]_D²⁵ -1,4° (c=0,91, CHCl₃)

Roztok (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyaflo-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[3-(4-metyl-1-piperaziny)propionyl]oxymetyl]benzoátu (288,9 mg, 0,35 mmol) získaného vyššie v etyl acetáte (5 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa pridal chlorovodík (4 M roztok v etyl acetáte; 87 µl, 0,35 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri 0 °C 5 min. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku a rezíduum sa sušilo vo vákuu za vzniku hydrochloridu titulnej zlúčeniny (289, mg, 95 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,47 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2,68 (6H, br), 2,90 (9H, br), 3,05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,51 (1H, t, J=11 Hz), 3,54 (1H, t, J=11 Hz), 4,03 (1H, q, J=7 Hz), 4,15 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,19 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,99 (1H, d, J=4 Hz), 5,44 až 5,57 (4H, m), 5,84 (1H, dd, J=16, 4 Hz), 6,57 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6,74 (1H, d, J=16

Hz), 6,89 až 6,95 (2H, m), 6,94 (1H, dd, $J=16, 11$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 7,39 až 7,47 (3H, m), 7,55 až 7,62 (3H, m), 7,85 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,89 (1H, s), 7,97 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2230, 1729, 1614, 1503, 1273, 1257, 1139, 1050, 973

MS m/z (ESI): 831 $[M^+(\text{voľná báza})+1]$

Špecifická rotácia $[\alpha]_D^{25} -4,2^\circ$ ($c=1,08$, CHCl_3).

Roztok (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl] 2-[[3-(4-metyl-1-piperaziny]propionyl]oxymetyl]benzoátu (260 mg, 0,31 mmol) získaného vyššie v etyl acetáte (5 ml) sa ochladil na 0°C a potom sa pridal chlorovodík (4 N roztok v etyl acetáte; 156 μl , 0,63 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri 0°C 5 min. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku a rezíduum sa sušilo vo vákuu za vzniku bishydrochloridu titulnej zlúčeniny (277 mg, 98 % výtťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,35 (3H, dd, $J=7, 1$ Hz), 2,76 (4H, br), 2,98 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3,38 (12H, br), 3,43 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,47 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,80 (1H, q, $J=7$ Hz), 3,95 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 4,08 (1H, ddd, $J=11, 5, 2$ Hz), 5,05 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,37 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,40 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,46 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,55 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,88 (1H, dd, $J=15, 5$ Hz), 6,56 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6,82 (1H, d, $J=16$ Hz), 7,16 až 7,20 (1H, m), 7,19 (1H, dd, $J=16, 11$ Hz), 7,33 až 7,39 (1H, m), 7,50 až 7,59 (2H, m), 7,60 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,67 až 7,71 (2H, m), 7,83 až 7,89 (3H, m), 7,96 (1H, s), 8,43 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2230, 1729, 1615, 1503, 1273, 1257, 1139, 1050, 972

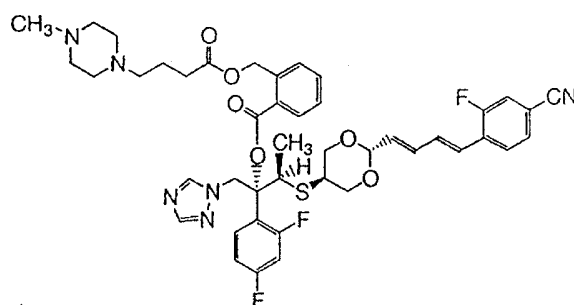
MS m/z (ESI): 831 $[M(\text{voľná báza})^++1]$

Špecifická rotácia $[\alpha]_D^{25}$ ($c=1,07$, CHCl_3)

Príklad 32

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E, 3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl] 2-[[4-(4-methyl-1-piperaziny]butyryl]oxymetyl] benzoát

(zlúčenina Príkladu číslo 5A-29)



Roztok (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-(hydroxymetyl)benzoátu (1,07 g, 1,58 mmol) získaného v Príklade 17-(4) v dichlórmetáne (20 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa pridal 4-(N,N-dimetylamino)pyridín (386,1 mg, 3,16 mmol), kyselina 4-(4-metyl-1-piperaziny)butánová (popísaná v J. Med. Chem., 43, 1493 (2000); 529,5 mg, 2,84 mmol) a 1-etyl-3-[3-(N,N-dimetylamino)propyl]karbodiimid (666,8 mg, 3,48 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 2 h a potom sa zriedila dichlórmetánom a organická vrstva sa premyla postupne vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku a rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : metanol = 4 : 1) za vzniku zmesi cieľovej zlúčeniny a 4-(N,N-dimetylamino)pyridínu. Zmes sa čistila preparatívnou HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600 mm) pre použili spojené do série; rozpúšťadlo, chloroform] za vzniku titulnej zlúčeniny (901,1 mg, 67 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 1,85 (2H, kvint, J=7 Hz), 2,27 (3H, s), 2,3 až 2,6 (8H, br), 2,37 (2H, t, J=7 Hz), 2,45 (2H, t, J=7 Hz), 3,05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,51 (1H, t, J=11 Hz), 3,53 (1H, t, J=11 Hz), 4,01 (1H, q, J=7 Hz), 4,10 až 4,20 (2H, m), 4,99 (1H, d, J=4 Hz), 5,30 až 5,56 (4H, m), 5,85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,57 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6,73 (1H, d, J=15 Hz), 6,88 až 7,00 (3H, m), 7,34 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7,37 až 7,46 (3H, m), 7,52 až 7,60 (3H, m), 7,79 (1H, d, J=8 Hz), 7,90 (1H, s), 7,95 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2230, 1729, 1503, 1357, 1257, 1139, 1051, 973

MS m/z (ESI): 845 (M⁺+1)

Špecifická rotácia [α]_D²⁵ -1,8° (c=1,06, CHCl₃)

Roztok (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl] 2-[[4-(4-metyl-1-piperazinyl)butyryl]oxymetyl]benzoátu (290,5 mg, 0,34 mmol) získaného vyššie v etyl acetáte (5 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa pridal chlorovodík (4 M roztok v etyl acetáte; 86 µl, 0,35 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri 0 °C 5 min. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku hydrochloridu titulnej zlúčeniny (305,1 mg, kvantitatívny výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 1,90 (2H, br), 2,47 (2H, t, J=7 Hz), 2,6 až 2,8 (13H, br d), 3,05 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,51 (1H, t, J=11 Hz), 3,53 (1H, t, J=11 Hz), 4,01 (1H, q, J=7 Hz), 4,10 až 4,15 (1H, m), 4,18 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,99 (1H, d, J=4 Hz), 5,44 (1H, d, J=14 Hz), 5,46 až 5,53 (2H, m), 5,55 (1H, d, J=15 Hz), 5,85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,74 (1H, d, J=15 Hz), 6,89 až 6,93 (2H, m), 6,94 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7,34 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7,40 až 7,47 (3H, m), 7,54 až 7,62 (3H, m), 7,84 (1H, d, J=7 Hz), 7,89 (1H, s), 7,97 (1H, s)

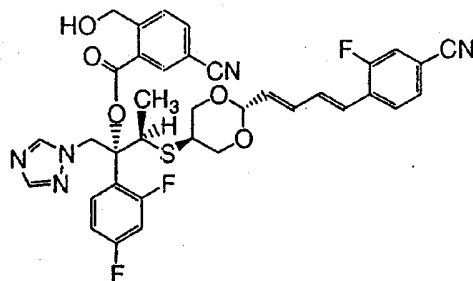
IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2230, 1729, 1503, 1274, 1256, 1139, 1051, 973

MS m/z (ESI) : 845 [M(vol'ná báza)⁺+1]

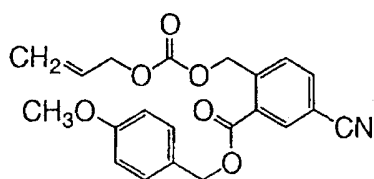
Špecifická rotácia [α]_D²⁵ -4,5°(c=0,89, CHCl₃)

Príklad 33

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl] 5-kyano-2-(hydroxymetyl)benzoát
benzoát
(zlúčenina Príkladu číslo 5A-75)



(1) 4-Metoxybenzyl 2-[(alyloxykarbonyl)oxymetyl]-5-kyanobenzoát



1-Oxo-1,3-dihydroizobenzofurán-6-karbonitril (3,01 g, 18,9 mmol) získaný v Príklade 5-(2) sa rozpustil v zmesi (200 ml) tetrahydrofurán - metanol (3 : 1) a potom sa v priebehu 10 min pridal vodný roztok hydroxidu sodného (1,004 M; 17,4 ml, 17,4 mmol) Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 30 min a potom sa rozpúšťadlo oddestilovalo za zníženého tlaku. Výsledné rezíduum sa sušilo na vákuovej pumpe. Získaná pevná látka sa rozpustila v N,N-dimetylformamide (40 ml) a potom sa pridal 4-metoxybenzylchlorid (2,96 g, 18,9 mmol). Zmes sa zahrieva na 70 až 80 °C 1 h. Po ochladení reakčnej zmesi na 0 °C sa pridal dichlórmetán (40 ml), 4-(N,N-dimetylamino)pyridín (5,78 g, 47,3 mmol) a alylchloroformát (4,56 g, 3719 mmol) a potom sa zmes miešala pri teplote miestnosti 30 min. Zmes sa zriedila etyl acetátom, postupne sa premyla vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila sa bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (100 g) (eluent; hexán : etyl acetát = 3 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (3,11 g, 43 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,83 (3H, s), 4,67 (2H, br d, J=6 Hz), 5,31 (2H, s), 5,31 (1H, d, J=10 Hz), 5,39 (1H, dd, J=17, 1 Hz), 5,66 (2H, s), 5,96 (1H, ddt, J=17, 10, 6 Hz), 6,93 (2H, d, J=9 Hz), 7,39 (2H, d, J=9 Hz), 7,70 (1H, d, J=8 Hz), 7,81 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 8,30 (1H, d, J=1 Hz)

IR spektrum v max CHCl₃ cm⁻¹: 2236, 1725, 1296, 1256

MS m/z (FAB): 381 (M⁺).

(2) Kyselina 2-[(alyloxykarbonyl)oxymetyl]-5-kyanobenzoová

Zmes 4-metoxybenzyl 2-[(alyloxykarbonyl)oxymetyl]-5-kyanobenzoátu (3 g, 7,9 mmol) a anizolu (3,5 g) sa ochladila na 0 °C a potom sa pridala kyselina trifluóroctová (10 ml) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti 15 min. Reakčná zmes sa zriedila toluénom a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (35 g) (eluent; dichlórmetán : etyl acetát = 1 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,95 g, 95 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky (t.t. 81 až 83 °C).

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,70 (2H, dt, $J=6$, 1 Hz), 5,32 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 5,41 (1H, dd, $J=17$, 1 Hz), 5,71 (2H, s), 5,97 (1H, ddt, $J=17$, 10, 6 Hz), 7,89 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 8,44 (1H, d, $J=1$ Hz)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2236, 1754, 1700, 1278, 1251

MS m/z (FAB): 262 ($M^+ + 1$).

(3) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl] 2-[(alyloxykarbonyl)-oxymetyl]-5-kyanobenzoát

Kyselina 2-[(Alyloxykarbonyl)oxymetyl]-5-kyanobenzoová (1,6 g, 6,12 mmol) získaná v Príklade 33-(2) sa rozpustila v dichlórmetáne (40 ml) a pridali sa N,N-dimetylformamid (0,05 ml) a oxalyl chlorid (2 g). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h a potom sa zriedila toluénom a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku surového 2-[(alyloxykarbonyl)oxymetyl]-5-kyanobenzoylchloridu.

Reakcia sa uskutočnila podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 13-(2) s použitím 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluór-benzonitrilu (2,56 g, 4,7 mmol) popísaného v Porovnávacom príklade 1, hydridu sodného (55 % disperzia v minerálnom oleji; 246,7 mg, 5,65 mmol) a 2-[(alyloxykarbonyl)oxymetyl]-5-kyanobenzoylchloridu získaného vyššie. Získaný surový produkt sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 1 ~ 4 : 1) za vzniku zmesi (2,67 g) titulnej zlúčeniny a 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluór-benzonitrilu (východiskovej látky). Podiel titulnej zlúčeniny bol cca 80 %.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3 , vybrané signály spojené s cieľovou zlúčeninou) δ ppm: 1,45 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 3,02 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3,54 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,00 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,10 až 4,19 (2H, m), 4,67 (2H, m), 5,01 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,31 (1H, br d, $J=10$ Hz), 5,29 (1H, dd, $J=17$, 1 Hz), 5,49 (2H, s), 5,55 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,62 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,87 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 5,95 (1H, ddt, $J=17$, 10, 6 Hz), 6,58 (1H, dt, $J=15$, 11 Hz), 6,73 (1H, d, $J=15$ Hz), 6,90 až 6,96 (3H, m), 7,32 až 7,60 (3H, m), 7,77 (1H, t, $J=9$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J=8$, 2 Hz), 7,90 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,18 (1H, d, $J=1$ Hz)

MS m/z (FAB): 786 ($M^+ + 1$).

(4) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl] 5-kyano-2-(hydroxymetyl) benzoát
(titulná cieľová zlúčenina)

Rovnakým spôsobom popísaným v Príklade 11-(4) sa uskutočnila reakcie s použitím zmesi (583,2 mg, pomer zložiek cca. 8 : 2) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl] 2-[(alyloxykarbonyl)oxymetyl]-5-kyanobenzoátu a 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluór-benzonitrilu získaného v Príklade 33-(3), bis(trifenylfosfin)dichlórpaládia (13 mg) a tributylcín hydridu (184 mg, 0,63 mmol). Surový produkt sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 1 ~ 4 : 0) za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (293,6 mg, 56 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 3,03 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3,09 (1H, t, J=7 Hz), 3,55 (2H, t, J=12 Hz), 4,02 (1H, q, J=7 Hz), 4,14 až 4,21 (2H, m), 4,91 (2H, t, J=7 Hz), 5,01 (1H, d, J=5 Hz), 5,50 (1H, d, J=14 Hz), 5,51 (1H, d, J=14 Hz), 5,86 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6,58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,73 (1H, d, J=16 Hz), 6,90 až 6,97 (3H, m), 7,33 (1H, dd, J=7, 1 Hz), 7,37 (1H, td, J=9, 6 Hz), 7,57 (1H, t, J=8 Hz), 7,77 (1H, d, J=8 Hz), 7,86 až 7,88 (2H, m), 7,96 (1H, s), 8,18 (1H, s)

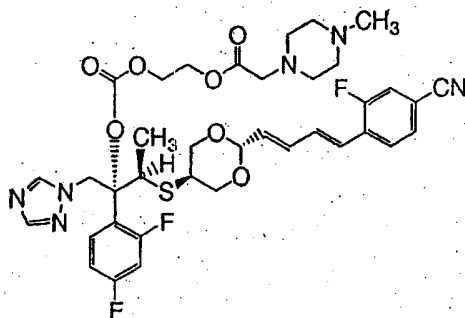
IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2232, 1730, 1504, 1276, 1142, 1049

MS m/z (FAB): 702 (M⁺+1)

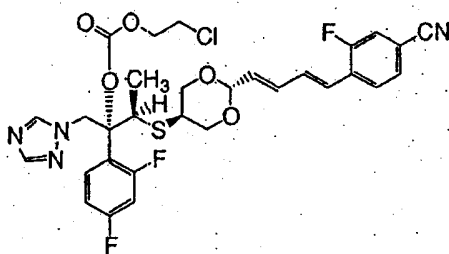
Špecifická rotácia [α]_D²⁵ -21,9° (c=0,98, CHCl₃)

Príklad 34

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[(4-metyl-1-piperaziny)-acetoxy]etyl karbonát
(zlúčenina Príkladu číslo 4A-13)



(1) 2-Chlóretyl (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tiol-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl karbonát



Zmes hydridu draselného (30% disperzia v minerálnom oleji; 739 mg, 5,53 mmol) a tetrahydrofuránu (8 ml) sa ochladila na 0 °C a za miešania sa pridal 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (1,00 g, 1,84 mmol) popísaný v Porovnávacom príklade 1. Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 30 min. Potom sa zmes ochladila na 0 °C a za miešania sa potom pridala zmes 2-chlóretyl chloroformátu (315 mg, 2,21 mmol) a tetrahydrofuránu (1,5 ml). Výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 18 h. Po ochladení sa zmes rozdelila medzi etyl acetát a vodu a organická vrstva sa postupne premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,06 g, 88 % výtťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,35 (3H, dd, J=7, 2 Hz); 3,04 (1H, m), 3,50 (1H, t, J=11 Hz), 3,51 (1H, t, J=11 Hz), 3,73 (2H, t, J=6 Hz), 3,88 (1H, q, J=7 Hz), 4,19 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 4,32 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 4,33-4,81 (2H, m), 4,98 (1H, d, J=5 Hz), 5,36 (1H, d, J=15 Hz), 5,40 (1H, d, J=15 Hz), 5,86 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,58 (1H, dd, J=15, 11

Hz), 6,72 (1H, d, J=15 Hz), 6,76-6,96 (3H, m), 7,33 (1H, dd, J=11, 2 Hz), 7,39 (1H, d, J=8 Hz), 7,44-7,50 (1H, m), 7,57 (1H, t, J=8 Hz), 7,95 (1H, s), 7,97 (1H, s)

MS m/z (FAB): 649 ($M^+ + 1$)

MS s vysokým rozlíšením m/z (FAB; prídavok vodného roztoku jodidu sodného): Vypočítané pre $C_{30}H_{28}O_5N_4ClF_3SNa$ ($M^+ + Na$): 671,1318, Nájdené: 671,1329.

(2) 2-(4-Metyl-1-piperaziny)acetát cézny

Roztok kyseliny 2-(4-metyl-1-piperaziny)octovej (popísaný v J. Med. Chem., 43, 1493 (2000); 2,5 g, 16 mmol) vo vode (30 ml) sa ochladil na 0 °C a za miešania sa pridal uhličitan cézny (2,6 g, 7,9 mmol). Reakčná zmes sa potom miešala teplote miestnosti 1 h. Zmes sa zakoncentrovala za zníženého tlaku za vzniku titulnej zlúčeniny (4,49 g, 98 % výťažok) ako svetlo žltej pevnej látky.

(3) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[(4-metyl-1-piperaziny)-acetoxymetyl]karbonát
(titulná cieľová zlúčenina)

Roztok 2-(4-metyl-1-piperaziny)acetátu cézneho (939 mg, 6,0 mmol) získaného v Príklade 34-(2) v N,N-dimetylformamide (5 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa pridal roztok 2-chlóretyl (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl]karbonátu (700 mg, 1,1 mmol) získaného v Príklade 34-(1) v N,N-dimetylformamide (5 ml). 18-Crown-6 (910 mg, 3,2 mmol) sa pridal v priebehu miešania. Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h a potom sa ohriala na 40 °C a miešala sa 3 h. Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 34-(1), sa reakčná zmes spracovala za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo preparatívnou HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600 mm) pre použitie spojené do série; rozpúšťadlo, chloroform] za vzniku titulnej zlúčeniny (568 mg, 68 % výťažok) ako svetlo žltého amorfneho oleja.

NMR spektrum (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,34 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2,28 (3H, s), 2,48 (4H, bs), 2,61 (4H, bs), 3,02 (1H, m), 3,24 (1H, d, J=16 Hz), 3,27 (1H, d, J=16 Hz), 3,48 (1H, t, J=11 Hz), 3,49 (1H, t, J=11 Hz), 3,85 (1H, q, J=7 Hz), 4,17 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,27 až 4,44 (5H, m), 4,97 (1H, d, J=5 Hz), 5,36 (1H, d, J=15 Hz), 5,39 (1H, d, J=15 Hz), 5,84 (1H,

dd, $J=15$, 4 Hz), 6,57 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 6,74 (1H, d, $J=17$ Hz), 6,86 až 7,00 (3H, m), 7,33 (1H, dd, $J=10$, 2 Hz), 7,39 až 7,48 (2H, m), 7,57 (1H, t, $J=7$ Hz), 7,95 (1H, s), 7,99 (1H, s)

MS m/z (FAB): 771 ($M^+ + 1$)

MS s vysokým rozlíšením m/z (FAB): Vypočítané pre $C_{37}H_{42}O_7N_6F_3S$ ($M^+ + 1$): 771,2788, Nájdené: 771,2751.

Zlúčenina (565 mg, 0,73 mmol) získaná vyššie sa rozpustila v etyl acetáte (12 ml) a roztok sa ochladil na 0 °C a potom sa v priebehu miešania pridal chlorovodík (4 M roztok v etyl acetáte; 183 μ l, 0,73 mmol). Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa rozpustilo vo vode (18 ml) pri 0 °C a roztok sa lyofilizoval za vzniku hydrochloridu titulnej cieľovej zlúčeniny (590 mg, 92 % výťažok) ako svetlo žltej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,24 (3H, d, $J=7$ Hz), 2,25 až 3,20 (11H, m), 2,91 (1H, m), 3,28 až 3,36 (2H, m), 3,42 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,44 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,57 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,04 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4,13 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4,28 (2H, t, $J=3$ Hz), 4,35 (2H, t, $J=3$ Hz), 5,03 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,27 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,45 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,87 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz), 6,57 (1H, dd, $J=15$, 10 Hz), 6,82 (1H, d, $J=16$ Hz), 7,16 až 7,22 (2H, m), 7,33 (1H, ddd, $J=13$, 6, 2 Hz), 7,45 až 7,51 (1H, m), 7,68 (1H, dd, $J=8$, 2 Hz), 7,84 až 7,90 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,45 (1H, s), 9,71 (1H, bs)

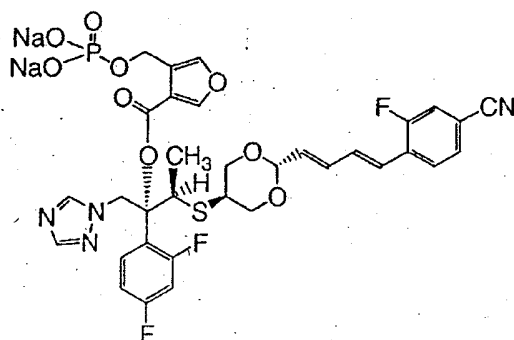
IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2230, 1751, 1615, 1504

MS m/z (FAB): 771 ($M^+ + 1$).

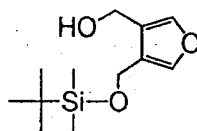
Príklad 35

Disodná soľ [4-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-karbonyl]-3-furyl]metyl fosfátu

(disodná soľ zlúčeniny Príkladu 5C-18)



(1) [4-[(tert-Butyldimetylsilyl)oxymetyl]-3-furyl]metanol



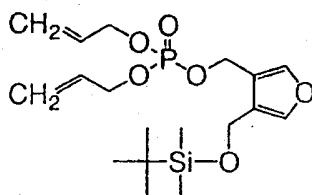
Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 21-(2), sa nechal reagovať 3,4-furándimetanol (popísaný v J. Org. Chem., 65, 6153 (2000); 3,4 g, 26,5 mmol) s imidazolom (1,80 g, 26,4 mmol) a tert-butylchlórdimetylsilánom (4,00 g, 26,5 mmol) v tetrahydrofuráne (50 ml) a reakčná zmes sa spracovala za vzniku titulnej zlúčeniny 3,4-furándimethaxiolu a 3,4-bis[(tert-butyldimetylsilyl)oxymetyl]furánu. Zmes sa kolónovou chromatografiou na silikagéli (50 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 3 : 17 ~ 4 : 16) za vzniku titulnej zlúčeniny (3,20 g, 50. % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,125 (6H, s), 0,916 (9H, s), 3,177 (1H, t, $J=6$ Hz), 4,522 (2H, d, $J=6$ Hz), 4,640 (2H, s), 7,317 (1H, s), 7,371 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 3449, 2956, 2931, 2859, 1471, 1258, 1040

MS m/z (FAB): 243 ($M^+ + 1$).

(2) Dialyl [4-[(tert-butyldimetylsilyl)oxymetyl]-3-furyl]metyl fosfát



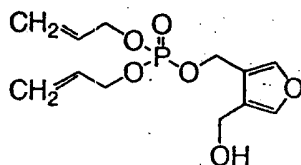
[4-[(tert-Butyldimetylsilyl)oxymetyl]-3-furyl]metanol (174 mg, 0,72 mmol) získaný v Príklade 35-(1) sa nechal reagovať v dichlórmetáne (3 ml) s tetrazolom (61 mg, 0,87 mmol), bis(alyloxy)(diizopropylamino)fosfinom (265 mg, 1,08 mmol) a tert-butyl hydroperoxidom (80% di-tert-butyl peroxidový roztok; Merck; 135 mg, 1,2 mmol) podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(10). Olejovité rezíduum sa získalo extrakciou a ďalej sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (5 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 4) za vzniku titulnej zlúčeniny (273 mg, 93 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,083 (6H, s), 0,908 (9H, s), 4,55 až 4,55 (4H, m), 4,627 (2H, s), 5,003 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 5,328 (2H, dd, $J=10,4$, 1,2 Hz), 5,340 (1H, dddd, $J=17$, 1,5, 1,5, 1,2 Hz), 5,912 (2H, ddt, $J=17$, 10, 5 Hz), 7,328 (1H, s), 7,447 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2956, 2931, 1258, 1010

MS m/z (FAB): 403 ($M^+ + 1$).

(3) Dialyl [4-[(hydroxymetyl)-3-furyl]metyl fosfát



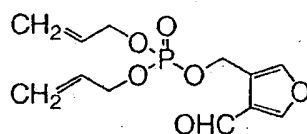
Dialyl [4-[(tert-butyldimetylsilyl)oxymetyl]-3-furyl]metyl fosfát získaný v Príklade 35-(2) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (3 ml) a zmes tetrabutylammónium fluoridu (1 M roztok v tetrahydrofuráne; 1,34 ml, 1,34 mmol) a kyselina octová (48 mg, 0,80 mmol) sa pridali za miešania reakčnej zmesi v ľadovom kúpeli. Reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 2 h a potom sa rozdelila medzi etyl acetát a vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného. Organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila sa bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (5 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 3 : 2 ~ 1 : 0) za vzniku titulnej zlúčeniny (148 mg, 76 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,168 (1H, t, $J \approx 6$ Hz), 4,523 (4H, td, $J=7$, 1,2 Hz), 4,580 (2H, d, $J=6$ Hz), 5,050 (2H, d, $J=9,5$ Hz), 5,255 (2H, dd, $J=10$, ca, 1,2 Hz), 5,350 (2H, dt, $J=17$, cca. 1,2 Hz), 5,917 (2H, ddt, $J=17$, 10, 6 Hz), 7,414 (1H, s), 7,483 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 3401, 1602, 1554, 1462, 1424, 1267, 1022

MS m/z (FAB): 289 ($M^+ + 1$).

(4) Dialyl (4-formyl-3-furyl)metyl fosfát



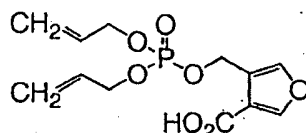
Dialyl [4-[(hydroxymetyl)-3-furyl]metyl fosfát (113 mg, 0,39 mmol) získaný v Príklade 35-(3) sa rozpustil v dichlórmetáne (2 ml) a potom sa za chladenia ľadom pridal aktivovaný oxid manganičitý (0,52 g, 6,0 mmol) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti 8 h. Výsledná zmes sa nechala stáť cez noc (14 h) a potom sa pridal ďalší aktivovaný oxid manganičitý (40 mg, 0,46 mmol). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1,5 h, zriedila sa etyl acetátom a potom sa odfiltroval pevný materiál. Filtrát sa koncentroval za zníženého tlaku a získané rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (3 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 3 : 2 ~ 1 : 0) za vzniku titulnej zlúčeniny (101 mg, 90 % výtťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,569 (4H, dd, $J=7, 6$ Hz), 5,245 (2H, dd, $J=6, 1$ Hz), 5,259 (2H, dd, $J=11, 1$ Hz), 5,369 (2H, dd, $J=17, 1$ Hz), 5,943 (2H, d, $J=17, 11, 6$ Hz), 7,569 (1H, br s), 8,046 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 9,971 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 1689, 1544, 1273, 1147, 1027

MS m/z (EI): 287 ($M^+ + 1$).

(5) Kyselina 4-[[Bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-pyroslizová



Dialyl (4-formyl-3-furyl)metyl fosfát (97 mg, 0,34 mmol) získaný v Príklade 35-(4) a 2-metyl-2-butén (1,18 g, 19,9 mmol) sa rozpustili v tert-butyl alkohole (2,70 ml) a potom sa pridal roztok chloridu sodného (122 mg, 1,35 mmol) a dihydrát dihydrogénfosfátu sodného

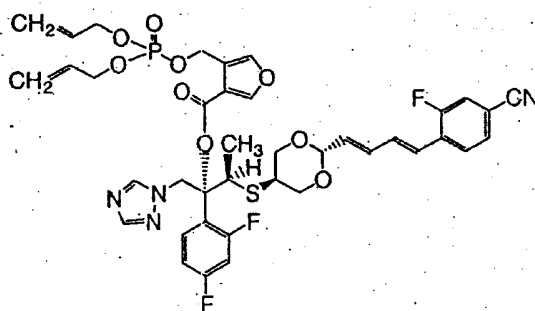
(1,034 g, 6,76 mmol) rozpusteného vo vode (1,2 ml) sa pridal za miešania v ľadovom kúpeli. Zmes sa miešala 2 h, v priebehu ktorých sa zohriala na teplotu miestnosti a potom sa rozdelila medzi etyl acetát a vodný roztok chloridu sodného. Potom sa sušila bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (2 g) (eluent; etyl acetát) za vzniku titulnej zlúčeniny (74 mg, 72 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,572 (4H, dd, $J=7,6$ Hz), 5,25 (4H, d, $J=9$ Hz), 5,367 (2H, dd, $J=17, 1,4$ Hz), 5,940 (2H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz), 7,533 (1H, d, $J=\text{cca. } 1,4$ Hz), 8,059 (1H, d, $J=\text{cca. } 1,7$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 1736, 1697, 1549, 1269, 1149, 1029

MS m/z (EI): 303 ($M^+ + 1$)

(6) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 4-[[bis(alyloxy)-fosforyl]-oxymetyl]-3-furoát



Kyselina 4-[[Bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-pyroslizová (509 mg, 1,65 mmol) získaná v Príklade 35-(5) sa rozpustila v dichlórmetáne (10 ml) a N,N-dimetylformamide (0,03 ml) a potom sa pridal oxalylchlorid (0,7 g, 5,5 mmol). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h a potom sa pridal toluén a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za vzniku surového 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-fuoryl chloridu.

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 13-(2) sa nechal reagovať 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril (690,5 mg, 1,27 mmol) popísaný v Porovnávacom príklade 1, hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 66,5 mg, 1,52 mmol) a surový 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-3-fuorylchlorid a reakčná zmes

sa spracovala za vzniku, po extrakcii, titulnej zlúčeniny ako surového oleja. Surový produkt sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (30 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 2 : 1 ~ 9 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (740,8 mg, 70 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,43 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 3,05 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3,53 (2H, t, $J=11$ Hz), 3,96 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,14 až 4,22 (2H, m), 4,53 (4H, br t, $J=7$ Hz), 5,01 (1H, d, $J=5$ Hz), 5,10 až 5,18 (2H, m), 5,25 (2H, d, $J=10$ Hz), 5,35 (2H, dd, $J=17$, 1 Hz), 5,40 (1H, dd, $J=15$, 3 Hz), 5,47 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,85 (1H, dd, $J=15$, 5 Hz), 5,92 (2H, ddt, $J=17$, 10, 5 Hz), 6,58 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6,74 (1H, d, $J=16$ Hz), 6,88 až 6,93 (2H, m), 6,93 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 7,32 až 7,37 (2H, m), 7,40 (1H, dd, $J=8$, 1 Hz), 7,56 až 7,59 (2H, m), 7,89 (1H, s), 7,92 (2H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2230, 1727, 1615, 1504, 1276, 1258, 1143, 1051, 1021, 973

MS m/z (FAB): 827 ($M^+ + 1$).

(7) Disodná soľ [4-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-karbonyl]-3-furyl]metyl fosfát
(titulná cieľová zlúčenina)

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 4-[[bis(alyloxy)fosforyl]-oxymetyl]-3-furoát (740 mg, 0,895 mmol) získaný v Príklade 35-(6) sa rozpustil v dichlórmetáne (20 ml) a potom sa v priebehu miešania pri 0 °C pridalo tetrakis(trifenylfosfin)paládium (31 mg, 0,027 mmol) a pyrrolidín (1,27 g, 17,9 mmol) pod dusíkovou atmosférou. Zmes sa nechala ohriať na teplotu miestnosti, miešala sa 1 h a potom sa zriedila toluénom a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli s reverznou fázou Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 30 g) (eluent; voda : acetonitril = 3 : 1 ~ 7 : 3). Získané frakcie sa koncentrovali a rezíduum sa čistilo na kationovom iónomeniči (Dowex 50W-8X, na typ pripravený použitím 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného; 5 ml) (eluent; voda). Spojené frakcie sa koncentrovali za zníženého tlaku a lyofilizovali sa za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (618,5 mg, 87 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,38 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 3,07 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3,54 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,55 (1H, t, $J=11$ Hz), 4,00 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,16 (2H, dd, $J=11$, 5 Hz), 4,98 (1H, ddd, $J=15$, 6, 1 Hz), 5,03 (1H, ddd, $J=15$, 6, 1 Hz), 5,05 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,51 (2H,

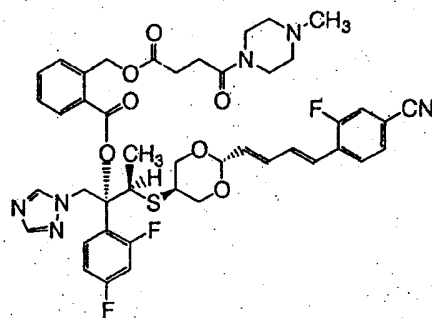
s), 5,88 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,59 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,79 (1H, d, J=15 Hz), 6,97 až 7,06 (2H, m), 7,01 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7,48 až 7,54 (3H, m), 7,69 (1H, q, J=2 Hz), 7,78 (1H, t, J=8 Hz), 7,92 (1H, s), 7,99 (1H, d, J=1 Hz), 8,27 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2231, 1726, 1615, 1503, 1143, 1101, 1052, 975

MS m/z (ESI): 745 [M(časť bez sodíka)+1]⁺.

Príklad 36

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[4-(4-metyl-1-piperaziny)-4-oxobutyryl]oxymetyl]benzoát
(zlúčenina Príkladu číslo 5A-20)



Roztok (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-(hydroxymetyl)benzoátu (1,11 g, 1,64 mmol) získaný v Príklade 17 v dichlórmetáne (20 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa pridal 4-(N,N-dimetylamino)pyridín (400,7 mg, 3,28 mmol), kyselina 4-(4-metyl-1-piperaziny)-4-oxobutanová (popísaná v Bioorg. Med. Chem., 8, 2693 (2000); 590,4 mg, 2,95 mmol) a 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid hydrochlorid (691,8 mg, 3,61 mmol). Reakčná zmes sa miešala 1 h a potom sa zriedila dichlórmetánom a organická vrstva sa premyla postupne vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a potom sa rozpúšťadlo oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (25 g) (eluent; etyl acetát : metanol = 4 : 1) za vzniku zmesi (cca. 1,4 g) titulnej cieľovej zlúčeniny 4-(N,N-dimetylamino)pyridínu. Časť (0,95 g) zmesi sa čistila preparatívnou HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600

mm) pre použitie spojené do série; rozpúšťadlo , chloroform] za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (796,0 mg, 55 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,46 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 2,31 (3H, s), 2,36 (2H, t, $J=5$ Hz), 2,40 (2H, t, $J=5$ Hz), 2,65 až 2,68 (2H, m), 2,76 až 2,78 (2H, m), 3,05 (1H, tt, $J=11$, 5, Hz), 3,48 až 3,56 (4H, m), 3,63 (2H, t, $J=5$ Hz), 4,01 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,15 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2 Hz), 4,18 (1H, ddd, $J=11$, 5, 2, Hz), 4,99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,46 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,47 (1H, dd, $J=15$, 3 Hz), 5,54 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,55 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,85 (1H, dd, $J=15$, 4 Hz); 6,57 (1H, dd, $J=15$, 11 Hz), 6,73 (1H, d, $J=16$ Hz), 6,88 až 6,93 (2H, m), 6,93 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 7,34 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 7,36 až 7,45 (3H, m), 7,56 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,57-7,60 (2H, m), 7,79 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,90 (1H, s), 7,97 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2230, 1729, 1645, 1503, 1274, 1257, 1141, 1051

MS m/z (FAB): 859 (M^+ +1).

Roztok (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-[[4-(4-metyl-1-piperaziny)-4-oxobutyryl]oxymetyl]benzoátu (288,6 mg, 0,34 mmol) získaný vyššie v etyl acetáte (5 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa pridal chlorovodík (4 mmol roztok v etyl acetáte; 74 μl , 0,30 mmol) a nasledovalo miešanie pri 0 °C po dobu 5 min. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku a rezíduum sa sušilo na vákuovej pumpe za vzniku hydrochloridu titulnej zlúčeniny (296,6 mg, 99 % výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,46 (3H, dd, $J=7$, 2 Hz), 2,6 až 3,1 (13H, br), 3,05 (1H, tt, $J=11$, 5 Hz), 3,51 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,53 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,9 až 4,0 (2H, br), 4,00 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,14 až 4,21 (2H, m), 4,99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,41 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,48 (1H, dd, $J=15$, 3 Hz), 5,55 (1H, d, $J=15$ Hz), 5,57 (1H, d, $J=14$ Hz), 5,84 (1H, dd, $J=16$, 4 Hz), 6,57 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 6,74 (1H, d, $J=15$ Hz), 6,88 až 6,94 (2H, m), 6,94 (1H, dd, $J=16$, 11 Hz), 7,34 (1H, dd, $J=10$, 1 Hz), 7,39 až 7,46 (3H, m), 7,56 až 7,62 (3H, m), 7,86 (1H, d, $J=7$ Hz), 7,88 (1H, s), 7,99 (1H, s)

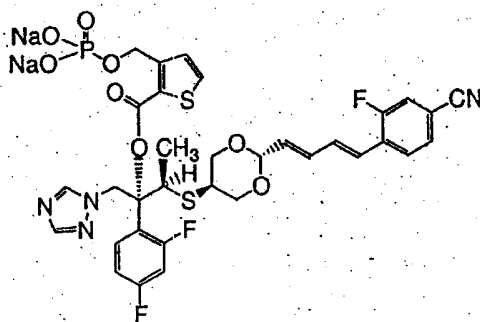
IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2230, 1729, 1652, 1503, 1419, 1274, 1257, 1140, 1051, 974

MS m/z (FAB): 859 [M^+ (voľná báza)+1].

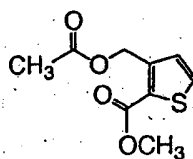
Príklad 37

Disodná soľ [2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-karbonyl]-3-thienyl]metyl fosfát

(disodná soľ zlúčeniny Príkladu 5C-48)



(1) Metylester kyseliny 3-(acetoxymetyl)-2-tienylkarboxylovej



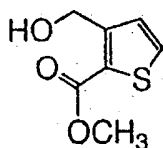
K roztoku metylesteru kyseliny 3-(brómmetyl)-2-tionylkarboxylovej (popísaného v Tetrahedron Lett., 22, 5097-5100, (1981); 6,80g, 28,9 mmol) v N,N-dimetylformamide (80 ml) sa pridal acetát sodný (7,12 g, 86,8 mmol). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 24 h a potom sa miešala pri 40 °C 1 h. Fosfátový tlmivý roztok (pH 7, 100 ml) sa pridal do reakčnej zmesi a produkt sa extrahoval etyl acetátom. Organická vrstva sa trikrát premyla vodou a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (150 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 10 ~ 1 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (4,89 g, 79 % výťažok) ako bezfarebnej pevnej látky (t.t. 42 až 43 °C).

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,13 (3H, s), 3,89 (3H, s), 5,49 (2H, s), 7,14 (1H, d, J=5 Hz), 7,48 (1H, d, J=5 Hz)

NMR spektrum v max KBr cm⁻¹: 1742, 1707, 1439, 1416, 1353, 1261, 1249, 1229

MS m/z (EI): 214 (M⁺)

(2) Metylester kyseliny 3-(hydroxymetyl)-2-tienylkarboxylovej



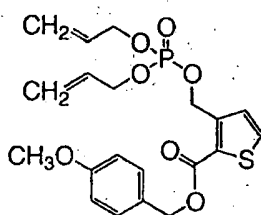
K roztoku metylesteru kyseliny 3-(acetoxymetyl)-2-tienylkarboxylovej (4,89 g, 22,8 mmol) získanému v Príklade 37-(1) v metanole (60 ml) sa pridal uhličitan draselný (157,7 mg, 1,14 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h. Potom sa k reakčnej zmesi pridal fosfátový tlmivý roztok (pH 7, 20 ml) a metanol sa oddestiloval za zníženého tlaku. Produkt sa extrahoval etyl acetátom a potom sa rozpúšťadlo oddestilovalo za zníženého tlaku. Získané olejovité rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (90 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 2) za vzniku titulej zlúčeniny (3,94 g, kvantitatívny výťažok) ako ihličkovitých kryštálov (t.t. 35 až 36 °C).

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,78 (1H, t, J=7 Hz), 3,91 (3H, s), 4,84 (2H, d, J=7 Hz), 7,10 (1H, d, J=5 Hz), 7,47 (1H, d, J=5 Hz)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 1710, 1536, 1438, 1417, 1269, 1080

MS m/z (EI): 172 (M⁺).

(3) 4-Metoxybenzylester kyseliny 3-[[bis(allyloxy)fostoryl]-oxymetyl]-2-tienylkarboxylovej



Metylester kyseliny 3-(hydroxymetyl)-2-tienylkarboxylovej (3,03 g, 17,6 mmol) získaný v Príklade 37-(2) sa rozpustil v zmesi rozpúšťadiel tetrahydrofurán (20 ml) a metanol (5 ml) a potom sa k roztoku pridal hydroxid sodný (1,004 M vodný roztok; 16,1 ml, 16,2 mmol). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 1 h, potom sa zmes ohriala na 50 °C a miešala sa ďalej 1 h. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku pevného rezídua. Rezíduum sa rozpustilo v N,N-dimetylformamide (30 ml) a k roztoku sa pridal 4-metoxybenzyl chlorid (2,75 g, 17,6 mmol). Zmes sa miešala pri 70 °C 1,5 h a potom sa

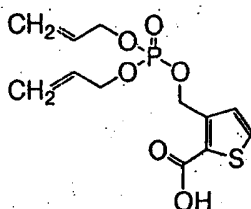
ochladila na 0 °C a potom sa pridal dichlórmetán (30 ml). K zmesi sa pridal tetrazol (3,08 g, 44,0 mmol) a bis(alyloxy) (diizopropylamino)fosfín (popísaný v Tetrahedron Lett., 30, 4219 (1989);. 6,47 g, 26,4 mmol) a výsledná zmes sa miešala pri rovnakej teplote 30 min. Potom sa pridal metanol (0,5 ml) a nasledovalo miešanie po dobu ďalších 5 min. K reakčnej zmesi sa pridal tert-butyl hydroperoxid (80% di-tert-butyl peroxidový roztok; Merck; 2,7 g, 24 mmol) a zmes sa miešala 30 min a potom sa pridal vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a vodný roztok tiosulfátu sodného a produkt sa extrahoval etyl acetátom. Organická vrstva sa premyla trikrát vodou a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Získané olejovité rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (100 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 1 : 2 = 3 : 2) za vzniku titulnej zlúčeniny (2,8 g, 36 % výťažok) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,81 (3H, s), 4,55 (4H, t, J=7 Hz), 5,23 až 5,28 (2H, m), 5,25 (2H, s), 5,33 až 5,40 (2H, m), 5,47 (2H, d, J=8 Hz), 5,92 (2H, ddt, J=17, 11, 6 Hz), 6,90 (2H, d, J=9 Hz), 7,27. (1H, d, J=5 Hz), 7,37 (2H, d, J=9 Hz), 7,48 (1H, d, J=5 Hz)

IR spektrum v max CHCl₃ cm⁻¹: 1705, 1613, 1516, 1424, 1267, 1250, 1035, 989

MS m/z (FAB): 439 (M⁺+1).

(4) Kyselina 3-[bis (alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-2-tienylkarboxylová



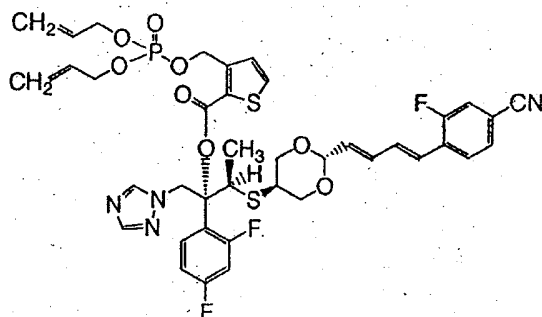
Zmes 4-metoxymetylesteru kyseliny 3-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-2-tienylkarboxylovej (2,79 g, 6,36 mmol) získaného v Príklade 37-(3) a anizolu (4 g) sa ochladila na 0 °C a potom sa pridal kyselina trifluóroctová (10 ml). Zmes sa nechala ohriať na teplotu miestnosti a ďalej sa nechala stát' 20 min a potom sa pridal toluén a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Olejovité rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (25 g) (eluent; etyl acetát : dichlórmetán = 1 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,57 g, 78 % výťažok) ako oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,59 (4H, m), 5,26 (2H, br d, $J=10$ Hz), 5,37 (2H, br d, $J=17$ Hz), 5,53 (2H, d, $J=8$ Hz), 5,94 (2H, ddt, $J=17, 10, 6$ Hz), 7,28 (1H, d, $J=5$ Hz), 7,54 (1H, d, $J=5$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 1679, 1543, 1432, 1273, 1033, 989

MS m/z (FAB): 319 (M^++1).

(5) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propylester kyseliny 3-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-2-tienokarboxylovej



K roztoku kyseliny 3-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-2-tienokarboxylovej (533 mg, 1,68 mmol) získanej v Príklade 37-(4) v dichlórmetáne (10 ml) sa pridal N,N-dimetylformamid (0,02 ml) a oxalylchlorid (0,7 g). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 30 min a potom sa pridal toluén a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku surového chloridu kyseliny 3-[[bis(alyloxy)fosforyl]-oxymetyl]-2-tienokarboxylovej.

Roztok 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitrilu (699,1 mg, 1,29 mmol) popísaného v Porovnávacom príklade 1 v 1,2-dimetoxyetáne (10 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa pridal hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 67,5 mg, 1,55 mmol) a výsledná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 3 h. K zmesi sa pridal roztok surového chloridu kyseliny 3-[[bis(alyloxy)-fosforyl]oxymetyl]-2-tienokarboxylovej získaného vyššie v 1,2-dimetoxyetáne (2 ml) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti 20 min a potom sa ochladila na 0 °C a potom sa k reakčnej zmesi k ukončeniu reakcie pridal fosfátový tlmivý roztok (pH 7) a produkt sa extrahoval etyl acetátom. Surový produkt sa čistil kolónovou chromatografiou na silikagéli (40 g) (eluent; etyl acetát : hexán = 3 : 2 ~ 5 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (520,6 mg, 48. % výtťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,45 (3H, dd, $J=7,2$ Hz), 3,12 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3,53 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,55 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,92 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,19 až 4,28 (2H, m), 4,55 až 4,59 (4H, m), 5,02 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,25 (2H, dd, $J=10, 1$ Hz), 5,34 až 5,48 (6H, m), 5,87 (1H, dd, $J=16, 4$ Hz), 5,94 (2H, ddt, $J=17, 11, 5$ Hz), 6,59 (1H, dd, $J=16, 11$ Hz), 6,74 (1H, d, $J=15$ Hz), 6,88 až 6,93 (2H, m), 6,94 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 7,33 (1H, d, $J=15$ Hz), 7,33 až 7,35 (1H, m), 7,39 až 7,46 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=5$ Hz), 7,57 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,86 (1H, s), 7,91 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2233, 1711., 1616, 1504, 1420, 1276, 1259, 1140, 1035, 991

MS m/z (FAB): 843 ($M^+ + 1$).

(6) Disodná soľ 2-[[[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]-tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-metyl]propoxy]-karbonyl]-3-tienyl]metyl fosfátu
(titulná cieľová zlúčenina)

Roztok (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propylesteru kyseliny 3-[[bis(alyloxy)fosforyl]oxymetyl]-2-tienokarboxylovej (500 mg, 0,593 mmol) získaný v Príklade 37-(5) v dichlórmetáne (20 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa pridal tetrakis(trifenylfosfin)paládium (20,6 mg, $1,78 \times 10^{-2}$ mmol) a pyrolidín (0,84 g, 11,9 mmol) pod dusíkovou atmosférou. Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 30 min a potom sa pridal toluén a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Olejovité rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou s reverznou fázou Cosmosil 75 C_{18} -PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 35 g)• (eluent; voda : acetonitril = 3 : 1 ~ 7 : 3). Získané frakcie sa koncentrovali a rezíduum sa čistilo na kationovom iónomeniči (Dowex 50W-8X, na typ pripravený použitím 1 M vodného roztoku hydroxidu sodného; 8 ml) (eluent; voda). Spojené frakcie sa koncentrovali za zníženého tlaku a lyofilizovali za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (335,6 mg, 70 % výťažok) ako amorfnej bezfarebnej pevnej látky.

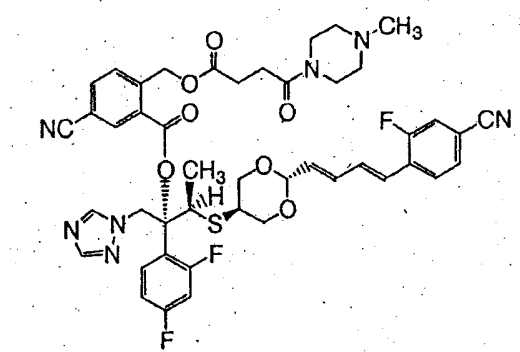
NMR spektrum (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,41 (3H, dd, $J=7, 2$ Hz), 3,13 (1H, tt, $J=12, 5$ Hz), 3,52 (1H, t, $J=12$ Hz), 3,57 (1H, t, $J=42$ Hz), 3,99 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,17 až 4,23 (2H, m), 5,05 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,22 (1H, dd, $J=16, 5$ Hz), 5,27 (1H, dd, $J=16, 6$ Hz), 5,52 (1H, d, $J=16$ Hz), 5,56 (1H, d, $J=16$ Hz), 5,88 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 6,60 (1H, dd, $J=15, 11$ Hz), 6,80 (1H, d, $J=16$ Hz), 6,96 až 7,06 (2H, m), 7,10 (1H, dd, $J=16, 11$ Hz), 7,50 až 7,56 (3H., m), 7,59 (1H, d, $J=5$ Hz), 7,62 (1H, d, $J=5$ Hz), 7,79 (1H, t, $J=8$ Hz), 7,90 (1H, s), 8,26 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2231, 1708, 1615, 1503, 1419, 1276, 1256, 1141, 1101, 1071, 1053, 975

MS m/z (FAB): 807 ($M^+ + 1$).

Príklad 38

(1R,2R)-2-[[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 5-kyano-2-[[4-(4-metyl-1-piperaziny)-4-oxobutyryl]oxymetyl]benzoát
(zlúčenina Príkladu číslo 5A-105)



Roztok (1R,2R)-2-[[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 5-kyano-2-(hydroxymetyl)benzoátu (1,38 g, 1,97 mmol) získaného v Príklade 33 v dichlórmetáne (40 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa pridal 4-(N,N-dimetylamino)pyridín (481,3 mg, 3,94 mmol), kyselina 4-(4-metyl-1-piperaziny)-4-oxobutanová (popísaná v Bioorg. Med. Chem., 8, 2693 (2000); 708,0 mg, 3,54 mmol) a 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propylkarbodiimid hydrochlorid (830,8 mg, 4,33 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri rovnakej teplote 2 h a potom sa zmes zriedila dichlórmetánom a organická vrstva sa premyla postupne vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku a rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (30 g) (eluent; etyl acetát : metanol = 4 : 1) za vzniku zmesi titulnej zlúčeniny a 4-(N,N-dimetylamino)pyridínu (pomer zložiek; 6 : 1, 1,33 g). Časť zmesi (790,8 mg) sa oddelila preparatívnou HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600 mm) pre použitie spojené do série; rozpúšťadlo, chloroform] za vzniku titulnej zlúčeniny (763,0 mg, 44 % výtťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,45 (3H, dd, J=7,2 Hz), 2,30 (3H, s); 2,37 (2H, t, J=5 Hz), 2,30 (2H, t, J=5 Hz), 2,67 až 2,71 (2H, m), 2,77 až 2,80 (2H, m), 3,02 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3,50 (2H, t, J=5 Hz), 3,54 (1H, t, J=12 Hz), 3,55 (1H, t, J=12 Hz), 3,63 (2H, t, J=5 Hz), 4,02 (1H, q, J=7 Hz), 4,14 až 4,19 (2H, m), 5,01 (1H, d, J=4 Hz), 5,46 (1H, dd, J=15, 2 Hz), 5,51 (1H, d, J=15 Hz), 5,53 (1H, d, J=15 Hz), 5,60 (1H, d, J=15 Hz), 5,87 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,58 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6,73 (1H, d, J=16 Hz), 6,90 až 6,96 (2H, m), 6,93 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 7,32 až 7,37 (2H, m), 7,40 (1H, d, J=8 Hz), 7,57 (1H, L, J=8 Hz), 7,82 až 7,88 (2H, m), 7,89 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,18 (1H, d, J=1 Hz)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2232, 1736, 1644, 1616, 1503, 1418, 1258, 1143

MS m/z (FAB): 884 (M⁺+1).

Roztok (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 5-kyano-2-[[4-(4-metyl-1-piperaziny)-4-oxobutyryl]oxymetyl]benzoát (264,3 mg, 0,30 mmol) získaný vyššie v etyl acetáte (5 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa pridal chlorovodík (4 mol/l roztok v etyl acetáte; 68,8 μ l, 0,27 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri teplote 0 °C 5 min. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku a rezíduum sa sušilo a potom znovu rozpustilo vo vode (5 ml), potom sa lyofilizovalo za vzniku hydrochloridu titulnej zlúčeniny (238,3 mg, 87 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

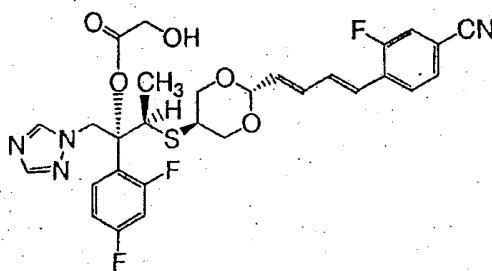
NMR spektrum (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 1,42 (3H, dd, J=7, 1 Hz), 2,79 (4H, s), 2,82 (3H, s), 3,01 (1H, tt, J=11, 4 Hz), 3,08 až 3,12 (2H br), 3,16 až 3,20 (2H, br), 3,47 (1H, t, J=11 Hz), 3,53 (1H, t, J=11 Hz), 3,76 až 3,86 (4H, br), 3,95 (1H, q, J=7 Hz), 4,02 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 4,16 (1H, ddd, J=11, 4, 2 Hz), 5,01 (1H, d, J=5 Hz), 5,47 (1H, d, J=16 Hz), 5,58 (2H, s), 5,59 (2H, d, J=16 Hz), 5,88 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6,57 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,78 (1H, d, J=16 Hz), 7,08 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7,02 až 7,12 (2H, m), 7,49 až 7,54 (2H, m), 7,58 (1H, td, J=9, 6 Hz), 7,77 (1H, t, J=8 Hz), 7,84 (1H, d, J=8 Hz), 7,97 až 7,99 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,19 (1H, d, J=1 Hz), 8,44 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2232, 1734, 1653, 1503, 1419, 1275, 1256, 1144, 1051

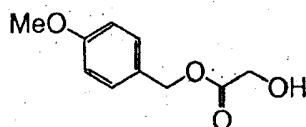
MS m/z (FAB): 884 [M⁺(voľná báza)+1].

Príklad 39

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-hydroxyacetát
(zlúčenina z Príkladu číslo 4A-1)



(1) 4-Metoxybenzyl 2-hydroxyacetát



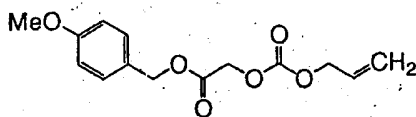
Kyselina glykolová (15,21 g, 0,2 mmol) sa rozpustila vo vode (20 ml) a potom sa pridal hydrogénuhličitan sodný (16,8 g, 0,2 mmol) a výsledná zmes sa nechala stáť cez noc. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku a rezíduum sa sušilo za vzniku surovej sodnej soli kyseliny glykolovej (19,62 g). K roztoku surovej soli glykolátu (13,5 g, 0,08 mmol) v N,N-dimetylformamide (70 ml) sa pridal 4-metoxybenzyl chlorid (21,6 g, 0,138 mmol) a zmes sa miešala pri teplote 100 °C 1 h. Po ochladení reakčnej zmesi sa produkt extrahoval etyl acetátom. Organická vrstva sa premyla vodou a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (200 g; eluent, etyl acetát : hexán = 2 : 3) za vzniku titulnej zlúčeniny (16,17 g, výťažok 60 %) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,82 (3H, s), 4,17 (2H, d, J=5 Hz), 5,17 (2H, s), 6,90 (2H, d, J=9 Hz), 7,31 (2H, d, J=9 Hz)

IR spektrum v max CHCl₃ cm⁻¹: 1738, 1613, 1516, 1253, 1175, 1085, 1035

MS m/z (EI): 196 (M⁺)

(2) 4-Metoxybenzyl 2-(alyloxykarbonyloxy) acetát



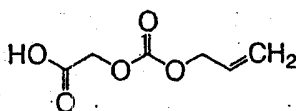
Roztok 4-metoxybenzyl hydroxyacetátu (1,46 g, 7,4 mmol) získaný v Príklade 39-(1) v dichlórmetáne (20 ml) sa ochladil na 0 °C a roztok sa pridal k 4-(N,N-dimetylamo)pyridínu (1,00 g, 8,2 mmol) a alyl chloroformátu (0,99 g, 8,2 mmol). Zmes sa nechala ohriať na teplotu miestnosti a sa ďalej miešala 1 h. Reakcia sa ukončila pridaním vody. Produkt sa extrahoval dichlórmetánom a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku olejovitého rezídua. Rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (40 g; eluent, etyl acetát : hexán = 1 : 5) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,80 g, výťažok 86 %) ako svetlo hnedého oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 3,81 (3H, s), 4,65 (2H, s), 4,67 (2H, dd, J=5, 1 Hz), 5,15 (2H, s), 5,28 (1H, dt, J=11, 1 Hz), 5,38 (1H, dd, J=18, 1 Hz), 5,93 (1H, ddt, J=18, 11, 5 Hz), 6,89 (2H, d, J=8 Hz), 7,30 (2H, d, J=8 Hz)

IR spektrum v max CHCl₃ cm⁻¹: 1752, 1614, 1516, 1299, 1282, 1255, 1175

MS m/z (EI): 280 (M⁺)

(3) Kyselina 2-(alyloxykarbonyloxy)octová



Zmes 4-metoxybenzyl 2-(alyloxykarbonyloxy) acetátu (1,77 g, 6,3 mmol) získaný v Príklade 39-(2) a anizolu (2,0 g, 18,5 mmol) sa ochladila na 0 °C a potom sa k zmesi pridala kyselina trifluóroctová (9 ml). Výsledná zmes sa nechala stáť pri teplote miestnosti 20 min. Potom sa pridal toluén (8 ml). Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. K zmesi sa pridal nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného. Vodná vrstva sa dvakrát premyla hexánom. K roztoku sa pridal vodný roztok 2 M kyseliny chlorovodíkovej a zložky sa späť vytrepali etyl acetátom. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku surovej titulnej zlúčeniny (1,00 g, kvantitatívny výťažok) ako svetlo hnedého oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,69 (2H, d, $J=6$ Hz), 4,71 (2H, s), 5,30 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 5,40 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 5,95 (1H ddt, $J=17, 11, 6$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 1758, 1740, 1296, 1278, 1253

MS m/z (FAB): 161 ($M^+ + 1$)

(4) 2-(Alyloxykarbonyloxy)acetyl chlorid

Roztok kyseliny 2-(alyloxykarbonyloxy)octové (3,03 g, 18,9 mmol) získaný v Príklade 39-13) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa ochladil na 0 °C a k roztoku sa pridal oxalylchlorid (2,64 g, 20,8 mmol) a N,N-dimetylformamid (30 μl). Zmes sa nechala ohriať na teplotu miestnosti. Potom, čo sa zmes miešala ďalších 30 min, sa rozpúšťadlo oddestilovalo za zníženého tlaku a výsledné rezíduum sa čistilo jednoduchou destiláciou za zníženého tlaku za vzniku titulnej zlúčeniny (3,04 g, výťažok 90 %) ako bezfarebného oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,70 (2H, d, $J=6$ Hz), 4,93 (2H, s), 5,32 (1H, d, $J=11$ Hz), 5,40 (1H, d, $J=17$ Hz), 5,94 (1H, ddt, $J=17, 11, 6$ Hz)

(5) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-(alyloxykarbonyloxy)-acetát

K roztoku 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[(1R,2R)-2-(2,4-difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitrilu (542,6 mg, 1,00 mmol) získaného v Porovnávacom príklade 1 v tetrahydrofuráne (13 ml) sa pridal hydrid sodný (55 % disperzia v minerálnom oleji; 104,7 mg, 2,40 mmol) a zmes sa vystavila ultrazvukovým vlnám (30 mm) s použitím komerčne dostupného ultrazvukového prístroja. Zmes sa z prístroja vybrala a ochladila na 0 °C a pri tejto teplote sa pridal 2-(alyloxykarbonyloxy)acetylchlorid (392,9 mg, 2,20 mmol), získaný v Príklade 39- (4). Výsledná zmes sa miešala teplote miestnosti 40 min a potom sa reakcia ukončila pridaním vody. Zmes sa extrahovala etyl acetátom a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Výsledné olejovité rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (30 g; eluent; etyl acetát : hexán = 2: 1), za vzniku titulnej zlúčeniny (109,6 mg, výťažok 16 %) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,37 (3H, dd, $J=7,2$ Hz), 3,00 (1H, tt, $J=11, 5$ Hz), 3,50 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,51 (1H, t, $J=11$ Hz), 3,83 (1H, q, $J=7$ Hz), 4,11 až 4,21 (2H, m), 4,66 (2H, d, $J=2$ Hz), 4,69 (2H, d, $J=6$ Hz), 4,99 (1H, d, $J=4$ Hz), 5,30 (1H, d, $J=11$ Hz), 5,32 až 5,41 (3H, m), 5,85 (1H, dd, $J=15, 4$ Hz), 5,94 (1H, ddt, $J=17, 11, 6$ Hz), 6,58 (1H, dd, $J=15,$

10 Hz), 6,74 (1H, d, J=16 Hz), 6,86 až 6,94 (2H, m), 6,93 (1H, dd, J=16, 10 Hz), 7,34 (1H, d, J=10 Hz), 7,35 až 7,39 (1H, m), 7,40 (1H, d, J=10 Hz), 7,57 (1H, t, J=8 Hz), 7,93 (1H, s), 8,04 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2231, 1754, 1504, 1419, 1277, 1188, 1141, 972

MS m/z (FAB): 685 ($\text{M}^+ + 1$).

(6) (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-hydroxyacetát
(titulná cieľová zlúčenina)

K roztoku (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-(alyl-oxykarbo-nyloxy)acetátu (250,7 mg, 0,37 mmol) získanému v Príklade 39-(5) v dichlórmétáne (5 ml) sa pridalo bis(trifenylfosfín)dichlóropaládium (12,9 mg, 0,018 mmol) a tributylcín hydrid (106,5 mg, 0,366 mmol) a reakčná zmes sa miešala pri teplote miestnosti 30 min. Výsledná zmes sa čistila kolónovou chromatografiou na silikagéli (30 g; eluent, etyl acetát : hexán = 3 : 1), za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (230,7 mg, kvantitatívny výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

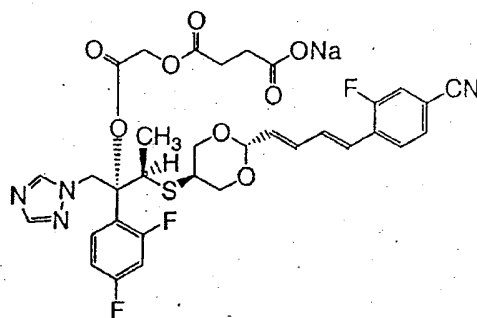
NMR spektrum (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,36 (2H, dd, J=7, 2 Hz), 2,53 (1H, t, J=5 Hz), 3,03 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,51 (2H, t, J=11 Hz), 3,90 (1H, q, J=7 Hz), 4,13 až 4,22 (3H, m), 4,27 (1H, dd, J=17, 5 Hz), 5,00 (1H, d, J=4 Hz), 5,35 (1H, d, J=15 Hz), 5,42 (1H, dd, J=15, 2 Hz), 5,85 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,59 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,74 (1H, d, J=16 Hz), 6,87 až 6,93 (2H, m), 6,93 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7,31 až 7,37 (2H, m), 7,40 (1H, d, J=8 Hz), 7,57 (1H, t, J=8 Hz), 7,92 (2H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 3433, 2231, 1757, 1615, 1503, 1419, 1276, 1141, 1100, 1051, 973

MS m/z (FAB): 601 ($\text{M}^+ + 1$)

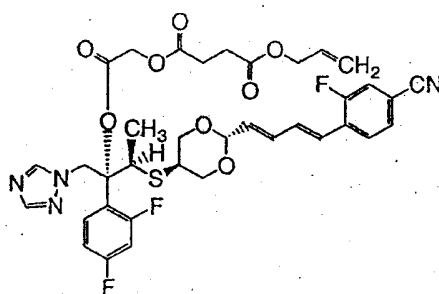
Príklad 40

2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-2-oxoetylsukcinát sodný
(sodná soľ zlúčeniny Príkladu 4A-2)



(1) Allyl 2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-2-oxoetyl-sukcinát

(disodná soľ zlučieniny Príkladu 4A-2)



Roztok (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-hydroxyacetátu (327,0 mg, 0,54 mmol) získaného v Príklade 39 v dichlórmetáne (10 ml) sa ochladil na 0 °C a k roztoku sa pridal trietylamín (66,1 mg, 0,65 mmol) a allyl 4-chlór-4-oxobutyrát (115,4 mg, 0,65 mmol) získaný v Príklade 14-(1). Zmes sa miešala pri rovnakej teplote 2 h. Výsledná zmes sa potom zriedila dichlormetánom a premyla sa vodou a potom nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Výsledné olejovité rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (20 g; eluent, etyl acetát : hexán = 1 : 1) za vzniku titulnej zlučieniny (311,8 mg, výťažok 77 %) ako svetlo hnedého oleja.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,36 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2,69 až 2,72 (2H, m), 2,76 až 2,79 (2H, m), 3,01 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,50 (1H, t, J=11 Hz), 3,51 (1H, t, J=11 Hz), 3,81 (1H, q, J=7 Hz), 4,13 až 4,20 (2H, m), 4,60 (2H, d, J=6 Hz), 4,62 (1H, d, J=15 Hz), 4,68 (1H, d, J=15 Hz), 4,99 (1H, d, J=4 Hz), 5,24 (1H, d, J=11 Hz), 5,32 (1H, d, J=17 Hz), 5,33 (1H, d, J=15 Hz), 5,38 (1H, dd, J=15, 2 Hz), 5,85 (1H, dd, J=16, 5 Hz), 5,91 (1H, ddt, J=17,

11, 6 Hz), 6,58 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 6,74 (1H, d, J=15 Hz), 6,85 až 6,95 (2H, m), 6,93 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 7,35 až 7,40 (1H, m), 7,34 (1H, d, J=10 Hz), 7,40 (1H, d, J=8 Hz), 7,57 (1H, t, J=8 Hz), 7,94 (1H, s), 8,03 (1H, s)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2231, 1741, 1615, 1504, 1419, 1276, 1145

MS m/z (FAB): 741 ($\text{M}^+ + 1$).

(2) 2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-2-oxoethylsukcinát sodný
(titulná cieľová zlúčenina)

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(13) s použitím 2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-2-oxo-etyl sukcinátu (297,8 mg, 0,402 mmol) získaného v (1), bis(trifenylfosfin)dichlórpaládia (14,1 mg, 0,02 mmol) a tributylcín hydridu (117,0 mg, 0,40 mmol) sa surová cieľová zlúčenina vo forme oleja.

Olej sa čistil kolónovou chromatografiou s reverznou fázou Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 20 g) (eluent; voda : metanol = 4 : 6 ~ 3 : 7). Získané frakcie sa koncentrovali a rezíduum sa lyofilizovalo za vzniku titulnej zlúčeniny (100,0 mg, výťažok 34 %) ako bezfarebnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1,35 (3H, dd, J=7,2 Hz), 2,51 (2H, t, J=7 Hz), 2,71 (2H, t, J=7 Hz); 3,02 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,57 (1H, t, J=11 Hz), 3,58 (1H, t, J=11 Hz), 3,78 (1H, d, J=7 Hz), 4,15 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,19 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,77 až 4,78 (2H, m), 5,11 (1H, d, J=5 Hz), 5,40 (1H, d, J=15 Hz), 5,51 (1H, d, J=15 Hz), 5,89 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 6,63 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,83 (1H, d, J=16 Hz), 7,03 až 7,12 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7,51 až 7,61 (3H, m), 7,81 (1H, t, J=8 Hz), 8,04 (1H, s), 8,40 (1H, s)

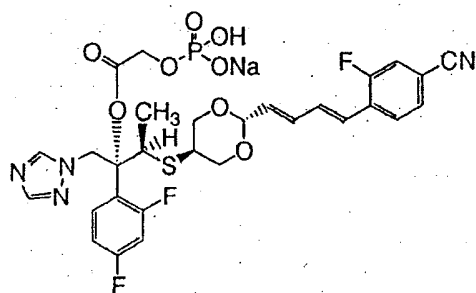
IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2231, 1747, 1614, 1598, 1503, 1419, 1385, 1143

MS m/z (FAB): 723 ($\text{M}^+ + 1$).

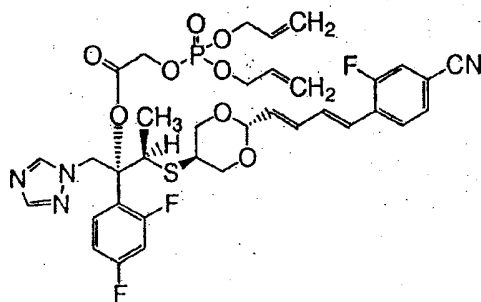
Príklad 41

Hydrogén 2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluór-fenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-2-oxoetyl-fosfát sodný

(sodná soľ zlúčeniny Príkladu 4A-2)



- (1) Dialyl 2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-2-oxoetyl fosfát



Roztok (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 2-hydroxyacetátu (343,2 mg, 0,571 mmol) získaný v Príklade 39 v dichlórmétáne (10 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa pridal tetrazol (80,1 mg, 1,15 mmol) a bis(alyloxy)(diizopropylamino)fosfín (popísaný v Tetrahedron Lett., 30, 4219, (1989); 182,1 mg, 0,742 mmol). Zmes sa miešala pri rovnakej teplote 20 min. K zmesi sa pridal metanol (0,1 ml) a zmes sa miešala 5 min. K zmesi sa pri teplote 0 °C pridal tert-butyl hydroperoxid (80% di-tert-butyl hydroperoxidový roztok; 0,27 g, 2,4 mmol) a zmes sa miešala pri teplote miestnosti 15 min. K zmesi sa pridal nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a roztok tiosulfátu sodného a zmes sa miešala ďalších 10 min. Produkt sa extrahoval etyl acetátom a rozpúšťadlo sa oddestillovalo za zníženého tlaku. Výsledné olejovité rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (20 g; eluent, etyl acetát : hexán = 4: 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (365,4 mg, výtťažok 84 %) ako svetlo hnedej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,36 (3H, dd, J=7,2 Hz), 2,99 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,50 (1H, t, J=11 Hz), 3,51 (1H, t, J=11 Hz), 3,83 (1H, q, J=7 Hz), 4,11 až 4,20 (2H, m), 4,56

až 4,71 (6H, m), 4,99 (1H, d, J=4 Hz), 5,25 až 5,40 (6H, m), 5,84 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 5,96 (2H, ddt, J=17, 11, 6 Hz), 6,58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,73 (1H, d, J=16 Hz), 6,86 až 6,93 (2H, m), 6,93 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7,33 (1H, d, J=10 Hz), 7,35 až 7,39 (1H, m), 7,40 (1H, d, J=8 Hz), 7,57 (1H, t, J=8 Hz), 7,91 (1H, s), 8,01 (1H, s)

IR spektrum v max CHCl₃ cm⁻¹: 2233, 1772, 1616, 1504, 1277, 1259, 1140, 1041, 991

MS m/z (FAB): 761 (M⁺+1)

(2) Hydrogén 2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-2-oxoetylfosfát sodný
(titulná cieľová zlúčenina)

Podľa rovnakého postupu popísaného v Príklade 1-(13) použitím 2-[(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propoxy]-2-oxoetyl fosfátu (319,0 mg, 0,42 mmol) získaného v Príklade 41-(1), bis(trifenylfosfin)dichlórpalládia (14,7 mg, 0,021 mmol) a tributylcín hydridu (292,9 mg, 1,01 mmol) sa získala surová titulná zlúčenina ako olej.

Olej sa čistil kolónovou chromatografiou s reverznou fázou Cosmosil 75 C₁₈-PREP (Nacalai Tesque, Inc.; 25 g) (eluent; voda : metanol = 4 : 6 ~ 3 : 7). Získané frakcie sa koncentrovali a rezíduum sa lyofilizovalo za vzniku titulnej zlúčeniny (151,9 mg, výťažok 52 %) ako bezfarebnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, D₂O) δ ppm: 1,21 (3H, d, J=7 Hz), 2,91 (1H, tt, J=12, 5 Hz), 3,50 (1H, t, J=12 Hz), 3,53 (1H, t, J=12 Hz), 3,64 (1H, q, J=7 Hz), 4,04 až 4,10 (2H, m), 4,33 (1H, dd, J=17, 6 Hz), 4,42 (1H, dd, J=17, 6 Hz), 5,05 (1H, d, J=5 Hz), 5,21 (1H, d, J=15 Hz), 5,39 (1H, d, J=15 Hz), 5,73 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,51 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,73 (1H, d, J=16 Hz), 6,86 až 6,98 (3H, m), 7,37 až 7,41 (3H, m), 7,59 (1H, t, J=8 Hz), 7,88 (1H, s), 8,27 (1H, s)

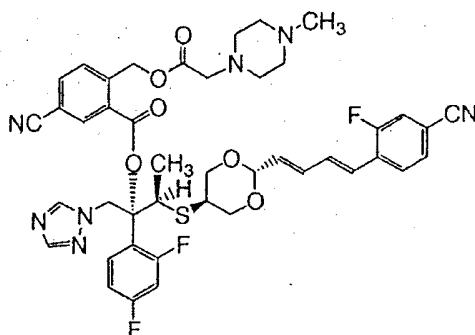
IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2231, 1755, 1615, 1503, 1418, 1385, 1277, 1140, 1050, 988, 976

MS m/z (FAB): 703 (M⁺+1).

Príklad 42

(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-Kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 5-kyano-2-{[2-(4-metyl-1-piperazinyl)acetyl]oxymetyl]benzoát

(zlúčenina Príkladu číslo 5A-94)



Roztok (1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl 5-kyano-2-(hydroxymetyl)benzoátu (666,1 mg, 0,95 mmol) získaný v Príklade 33 v dichlórmétáne (20 ml) sa ochladil na 0 °C a potom sa k roztoku pridal 4-(N,N-dimetylamína)pyridín (231,9 mg, 1,90 mmol), kyselina (4-metyl-1-piperazín)octová (J. Med. Chem., 43, 1493, (2000); 270,3 mg, 1,71 mmol) a l-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid hydrochlorid (546,2 mg, 2,85 mmol). Zmes sa miešala pri teplote miestnosti 2 h. Zmes sa zriedila dichlórmétánom a organická vrstva sa premyla vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku a rezíduum sa čistilo preparatívnou HPLC [LC-908; Japan Analytical Industry Co., Ltd.; GPC kolóna JAIGEL-1H (20 mm priemer x 600 mm) a JAIGEL-2H (20 mm priemer x 600 mm) pre použitie spojené do série; rozpúšťadlo, chloroform] za vzniku titulnej cieľovej zlúčeniny (306,7 mg, 38 % výťažok) ako bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (3H, dd, J=7, 2 Hz), 2,40 až 2,73 (11H, br), 3,02 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,37 (2H, s), 3,50 (1H, t, J=11 Hz), 3,55 (1H, t, J=11 Hz), 4,02 (1H, q, J=7 Hz), 4,13 až 4,20 (2H, m), 5,01 (1H, d, J=4 Hz), 5,49 (2H, s), 5,54 (1H, d, J=15 Hz), 5,60 (1H, d, J=15 Hz), 5,86 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,58 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,73 (1H, d, J=16 Hz), 6,90 až 6,94 (2H, m), 6,93 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7,33 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7,36 až 7,41 (2H, m), 7,57 (1H, t, J=8 Hz), 7,71 (1H, d, J=9 Hz), 7,86 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7,89 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,19 (1H, d, J=1 Hz)

IR spektrum ν max KBr cm⁻¹: 2232, 1733, 1614, 1504, 1418, 1276, 1182, 1167, 1142

MS m/z (FAB): 842 (M⁺+1).

Roztok [(1R,2R)-2-[[trans-2-[(1E,3E)-4-(4-kyano-2-fluórfenyl)-1,3-butadienyl]-1,3-dioxán-5-yl]tio]-1-(2,4-difluórfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]propyl] 5-kyano-2-[[2-(4-metyl-1-piperaziny]l)acetyl]oxymetyl]benzoátu (260,8 mg, 0,31 mmol) získaný vyššie v etyl acetáte (5 ml) sa ochladil na 0 °C a k roztoku sa pridal chlorovodík (4 M roztok v etyl acetáte; 73,6 µl, 0,29 mmol). Zmes sa miešala pri 0 °C 5 min a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku za vzniku hydrochloridu titulnej zlúčeniny (277,2 mg, kvantitatívny výťažok) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

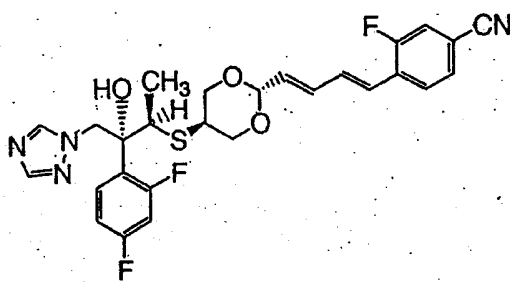
NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,46 (1H, dd, J=7, 1 Hz), 2,75 (3H, s), 3,0 až 3,1 (9H, br), 3,46 (2H, s), 3,55 (2H, t, J=12 Hz), 4,01 (1H, q, J=7 Hz), 4,13 až 4,20 (2H, m), 5,01 (1H, d, J=4 Hz), 5,47 (1H, d, J=15 Hz), 5,51 (1H, d, J=15 Hz), 5,53 (1H, d, J=15 Hz), 5,64 (1H, d, J=15 Hz), 5,86 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,58 (1H, dd, J=15, 10 Hz), 6,74 (1H, d, J=16 Hz), 6,90 až 6,97 (3H, m), 7,33 (1H, dd, J=10, 1 Hz), 7,33 až 7,37 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J=8, 1 Hz), 7,58 (1H, t, J=8 Hz), 7,70 (1H, d, J=8 Hz), 7,88 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J=9, 2 Hz), 7,97 (1H, s), 8,24 (1H, d, J=1 Hz)

IR spektrum v max KBr cm⁻¹: 2232, 1733, 1614, 1504, 1418, 1275, 1257, 1183, 1143

MS m/z (FAB): 842 [M(vol'ná báza)⁺+1].

Porovnávací príklad 1

4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-Difluórfenyl)-2-hydro-xy-1-metyl-3-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-dioxán-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórobenzonitril



(1) Dietyl 4-kyano-2-fluórbenzylfosfonát

Zmes 4-(brómmetyl)-3-fluórbenzonitrilu (1,5 g, 7,0 mmol) [J. Med. Chem., 40, 2064 (1997)] a trietylfosfitu (1,4 g, 8,4 mmol) sa zahrieva na 150 °C po dobu 2 h. Potom sa reakčná zmes zakoncentrovala za zníženého tlaku. Rezíduum sa sušilo vo vákuu pri 100 °C po dobu 1 h za vzniku titulnej zlúčeniny (1,97 g, kvantitatívny výťažok) ako oleja, ktorý

vykryštalizoval v mrazničke. Olejovitý produkt sa použil v ďalšom kroku bez ďalšieho čistenia.

NMR spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,27 (6H, t, $J=7,1$ Hz), 3,24 (2H, d, $J=22,3$ Hz), 4,00 až 4,05 (4H, m), 7,37 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 7,43 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,51 (1H, td, $J=9,2, 2,6$ Hz)

IR spektrum v max CHCl_3 cm^{-1} : 2237, 1262, 1054, 1029

MS m/z (EI): 271 (M^+), 139, 109 (100%), 93.

(2) 3-Fluór-4-[(1E,3E)-5-oxa-1,3-pentadienyl]benzonitril

Butyllítium (hexánový roztok, 1,53 M, 0,5 ml, 0,77 mmol) sa po kvapkách pridal pri -78 °C v priebehu miešania k roztoku dietylu 4-kyano-2-fluórbenzylfosfonátu (209 mg, 0,77 mmol) získaného v Porovnávacom príklade 1-(1) v bezvodom tetrahydrofuráne (4 ml). Zmes sa miešala pri -78 °C 30 min. Potom sa pridal komerčne dostupný fumaraldehyd monodimetylacetál (100 mg, 0,77 mmol) v bezvodom tetrahydrofuráne (2 ml) a výsledná zmes sa miešala pri -78 °C 2 h. Chladiaci kúpeľ sa potom odstranil a zmes sa miešala v ľadovom kúpeli ďalších 15 min. K reakčnej zmesi sa pridal 0,1 M kyseliny chlorovodíkovej (3,9 ml, 0,39 mmol) a zmes sa miešala 30 min v ľadovom kúpeli a 1 h pri teplote miestnosti. Potom sa pridal nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného v priebehu miešania zmesi v ľadovom kúpeli. Výsledná zmes sa rozdelila medzi etyl acetát a vodu a organická vrstva sa premyla vodou a vodným roztokom chloridu sodného, sušila sa bezvodým síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Kryštalické rezíduum sa rekryštalizovalo zo zmesi etyl acetát a hexán za vzniku titúlnej zlúčeniny (127 mg, 82 % výťažok) ako svetlo žltých kryštálov.

(t.t. 174 až 177 °C)

NMR spektrum (270 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,36 (1H, dd, $J=15,8$ Hz), 7,14 (1H, d, $J=3$ Hz), 7,16 (1H, d, $J=8$ Hz), 7,28 (1H, ddd, $J=15, 8, 3$ Hz), 7,40 (1H, dd, $J=10, 1$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J=8, 1$ Hz), 7,67 (1H, t, $J=8$ Hz), 9,68 (1H, d, $J=8$ Hz)

IR spektrum v max KBr cm^{-1} : 2230, 1681, 1672, 1621, 1421, 1159, 1124

MS m/z (EI): 201 (M^+), 172 (100%), 158, 145

Elementárna analýza pre $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{FNO}$:

Vypočítané: C:71,64; H:4,01; N:6,96

Nájdene: C:71,84; H:4,27; N:6,83.

(3) 4-[(1E,3E)-4-[trans-5-[[[(1R,2R)-2-(2,4-Difluórfenyl)-2-hydroxy-1-metyl-3-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]tio]-1,3-diox8n-2-yl]-1,3-butadienyl]-3-fluórbenzonitril
(titulná cieľová zlúčenina)

Zmes 3-fluór-4-[(1E,3E)-5-oxo-1,3-pentadienyl]benzonitrilu (4,63 g, 23,0 mmol) získaného v Porovnávacom príklade 1-(2), (2R,3R)-2-(2,4-difluórfenyl)-3-[[[1-(hydroxymetyl)-2-hydroxyetyl]tio]-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanolu (popísaného v japonskej patentovej prihláške (Kokai) číslo Hei 8-333 350, 8,73 g, 24,3 mmol), monohydrát kyseliny p-toluénsulfonovej (5,07 g, 26,7 mmol) a bezvodý tetrahydrofurán (200 ml) sa nechali stáť pri teplote miestnosti 30 min. Reakčná zmes sa potom zakoncentrovala za zníženého tlaku a sušila sa vo vákuu. Výsledné rezíduum sa rozpustilo v bezvodom tetrahydrofuráne (150 ml) a výsledná zmes sa odparila do sucha použitím rotačnej odparky. Tento postup sa opakoval dvakrát. Roztok výsledného rezídua v bezvodom tetrahydrofuráne (150 ml) sa nalial na vodu a za miešania sa pridal nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného. Produkt sa extrahoval etyl acetátom a organická vrstva sa premyla vodným roztokom chloridu sodného, sušila sa bezvodým síranom horečnatým a potom sa zakoncentrovala za zníženého tlaku. Olejovité rezíduum sa čistilo kolónovou chromatografiou na silikagéli (500 g; eluent, etyl acetát : hexán = 2 : 1) za vzniku titulnej zlúčeniny (9,35 g, výťažok 74 %) ako svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

NMR spektrum (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,19 (3H, d, J=7 Hz), 3,33 (1H, q, J=7 Hz), 3,40 (1H, tt, J=11, 5 Hz), 3,62 (1H, t, J=11 Hz), 3,64 (1H, t, J=11 Hz), 4,30 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,43 (1H, ddd, J=11, 5, 2 Hz), 4,83 (1H, d, J=14 Hz), 5,01 (1H, s), 5,03 (1H, d, J=14 Hz), 5,07 (1H, d, J=4 Hz), 5,90 (1H, dd, J=15, 4 Hz), 6,62 (1H, dd, J=15, 11 Hz), 6,7 až 6,8 (2H, m), 6,73 (1H, d, J=16 Hz), 6,95 (1H, dd, J=16, 11 Hz), 7,3 až 7,4 (1H, m), 7,34 (1H, d, J=9 Hz), 7,40 (1H, d, J=8 Hz), 7,58 (1H, t, J=8 Hz), 7,79 (2H, s)

IR spektrum v max (KBr) cm⁻¹: 2232, 1616, 1499, 1418, 1140

MS m/z (FAB): 543 (M⁺+1)

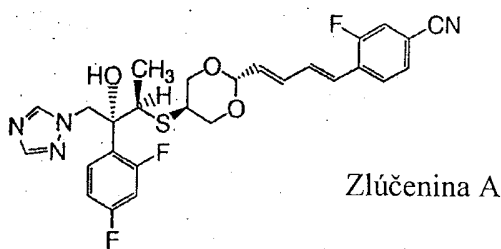
Špecifická rotácia [α]_D²⁵ -76,6° (c=1,00, CHCl₃)

Testovací príklad 1: Test dokazujúci vytvorenie aktívnej zložky

1 mg Testovanej zlúčeniny sa odvážil v skúmavke a potom sa pridalo 100 μ l destilovanej vody. Zlúčenina sa makroskopicky uznala rozpustnou v destilovanej vode pri koncentrácii 10 mg/ml a vyššej.

Testovaná zlúčenina sa rozpustila v ľudskom pečevom mikrozóme (0,5 mg proteínu/ml, GENTEST Corporation) pri počiatočnej koncentrácii 1 μ M a zmes sa inkubovala pri 37 °C.

Malá časť vzorky sa potom odoberala po určitých časových intervaloch a pomer stálej pôvodnej zlúčeniny a pomer vznikutej zlúčeniny A, aktívnej zlúčeniny s chemickou štruktúrou uvedenou nižšie sa stanovil pomocou HPLC.



Výsledok inkubácie zlúčeniny Príkladu 5 (disodná soľ zlúčeniny Príkladu 5-16) s ľudským pečevým mikrozómom je ukázaná na Obr.1.

Je zrejmé, že množstvo zlúčeniny Príkladu 5 (disodná soľ zlúčeniny Príkladu 5-16) sa znížilo bezprostredne po začatí inkubácie a zlúčenina sa kompletne zmenila na zlúčeninu A po inkubácii v priebehu 30 min. Zlúčeniny predkladaného vynálezu boli jasne uznané vo vode rozpustné a premeniteľné hydrolýzou *in vivo* na zlúčeniny s protiplesňovou aktivitou.

Testovací príklad 2: Stanovenie protiplesňovej aktivity zlúčeniny A

Protiplesňová aktivita zlúčeniny A sa stanovila podľa minimálnej inhibičnej koncentrácie (MICs), ktorá sa merala spôsobom popísaným nižšie:

Stanovenie protiplesňovej aktivity proti *Candida*:

MIC koncentrácie sa stanovili metódou mikrodilúcie živnej pôdy. Testovaná zlúčenina sa rozpustila v dimetylsulfoxide (DMSO). Postupné riedenie testovanej zlúčeniny sa uskutočnilo použitím DMSO a potom sa konečné zriedenie uskutočnilo prostredím RPMI1640 (produkt Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), v ktorom sa udržiavalo pH 7,0 pomocou 0,165 M kyseliny 3-(morfolín)propánsulfónovej (MOPS). Konečná koncentrácia DMSO nepresiahla 1 %. Kolónie testovanej huby sa suspendovali vo fyziologickom slanom roztoku, ktorý sa upravil na $5,0 \times 10^2$ až $2,5 \times 10^3$ buniek/ml RPMI1640 médiom, ktorého pH

sa udržiavalo na hodnote 7,0 pomocou 0,165 M MOPS. 100 µl hubovej suspenzie a 100 µl každého zriedeného roztoku testovanej zlúčeniny sa zmiešalo v každom otvore mikrotitračnej dosky a doska sa inkubovala pri 35 °C 24 až 72 h. Akonáhle sa pozoroval rast v kontrolných otvoroch, ktoré neobsahovali testované zlúčeniny, stanovila sa MIC koncentrácia pre testované zlúčeniny. MIC sa stanovila ako najnižšia koncentrácia zlúčeniny spôsobujúcej najmenej 80 % inhibíciu rastu oproti kontrolnej skupine.

Stanovenie protiplesňovej aktivity proti *Cryptococcus neoformans*:

MIC koncentrácie sa stanovili metódou mikrodilúcie živnej pôdy. Testovaná zlúčenina sa rozpustila v dimetylsulfoxide (DMSO). Postupné riedenie testovanej zlúčeniny sa uskutočnilo použitím DMSO a potom sa konečné zriedenie uskutočnilo kvasným dusíkovým zásaditým prostredím (produkt Difco Laboratories Co., Ltd.), ktorého pH 7,00 sa upravovalo pomocou 0,165 M kyseliny 3-(morfolín)propánsulfónovej (MOPS). Konečná koncentrácia DMSO nepresiahla 1 %. Kolónie testovanej huby sa suspendovali vo fyziologickom slanom roztoku, ktorý sa upravil na $5,0 \times 10^2$ až $2,5 \times 10^3$ buniek/ml RPMI1640 médiom, ktorého pH sa udržiavalo na hodnote 7,0 pomocou 0,165 M MOPS. 100 µl hubovej suspenzie a 100 µl každého zriedeného roztoku testovanej zlúčeniny sa zmiešalo v každom otvore mikrotitračnej dosky a doska sa inkubovala pri 35 °C 24 až 72 h. Akonáhle sa pozoroval rast v kontrolných otvoroch, ktoré neobsahovali testované zlúčeniny, stanovila sa MIC koncentrácia pre testované zlúčeniny. MIC sa stanovila ako najnižšia koncentrácia zlúčeniny spôsobujúcej najmenej 50 % inhibíciu rastu oproti kontrolnej skupine. Meralo sa pri absorbancii svetla 485 nm.

Stanovenie protiplesňovej aktivity proti *Aspergillus*:

MIC koncentrácie sa stanovili metódou mikrodilúcie živnej pôdy. Testovaná zlúčenina sa rozpustila v dimetylsulfoxide (DMSO). Postupné riedenie testovanej zlúčeniny sa uskutočnilo použitím DMSO a potom sa konečné zriedenie uskutočnilo prostredím RPMI1640 (produkt Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), v ktorom sa udržiavalo pH 7,0 pomocou 0,165 M kyseliny 3-(morfolín)propánsulfónovej (MOPS). Konečná koncentrácia DMSO nepresiahla 1 %. Kolónie testovanej huby sa suspendovali vo fyziologickom slanom roztoku, ktorý sa upravil na $1,0 \times 10^4$ buniek/ml RPMI1640 médiom, ktorého pH sa udržiavalo na hodnote 7,0 pomocou 0,165 M MOPS. 100 µl hubovej suspenzie a 100 µl každého zriedeného roztoku testovanej zlúčeniny sa zmiešalo v každom otvore mikrotitračnej dosky a doska sa inkubovala pri 35 °C 24 až 72 h. Akonáhle sa pozoroval rast v kontrolných

otvoroch, ktoré neobsahovali testované zlúčeniny, stanovila sa MIC koncentrácia pre testované zlúčeniny. MIC sa stanovila ako najnižšia koncentrácia zlúčeniny spôsobujúcej najmenej 80 % inhibíciu rastu oproti kontrolnej skupine.

Protiplesňové aktivity zlúčenín boli omnoho účinnejšie než dolné hodnoty MIC.

Výsledky testov protiplesňovej aktivity zlúčeniny A sú uvedené v Tabuľke α.

Tabuľka α: Protiplesňová aktivita

Testovaná zlúčenina	MIC hodnoty (mikrogram/ml)				
	C.a. (1) ^{a)}	C.a. (2) ^{b)}	C.a. (3) ^{c)}	C.a. ^{d)}	A.f. ^{e)}
Zlúčenina A	0,25	< = 0,008	0,063	< = 0,008	0,031

a): C.a. (1) = *Candida albicans* ATCC 64550.

b): C.a. (2) = *Candida albicans* TIMM 3164.

c): C.a. (3) = *Candida albicans* TIMM 3165.

d): C.n. = *Cryptococcus neoformans* TIMM 0362.

e): A.f. = *Aspergillus fumigatus* SANK 10569.

Ako vyplýva z vyššie uvedenej tabuľky, zlúčenina A má vynikajúcu protiplesňovú aktivitu.

Formulačný Príklad 1: Preparát pre injekcie

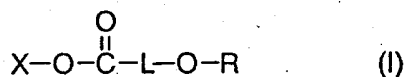
Testovaná zlúčenina 1 (500 mg) sa rozpustila v destilovanej vode pre injekčné podanie (25 ml), roztok sa prefiltraval cez sterilizovaný filter a potom sa sublimačne vysušil. Pripravil sa lyofilizovaný preparát pre injekčné podanie.

Priemyselná využiteľnosť

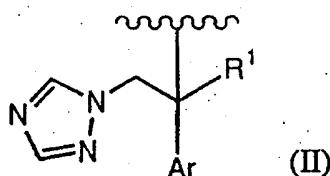
Vo vode rozpustná protiplesňové činidlá všeobecného vzorca I, t.j. zlúčeniny predkladaného vynálezu, sú vo vode vysoko rozpustné a majú protiplesňovú aktivitu rýchlym odštiepením esterovej skupiny. Zlúčeniny predkladaného vynálezu sú bezpečné. Tieto činidlá sú použiteľné ako liečivá (najmä ako protiplesňové činidlá pre injekčné podanie).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Triazolová zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmakologicky prijateľná soľ



pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca II,



(kde

Ar predstavuje C_6 až C_{10} arylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atómy halogénu a halogenované C_1 až C_6 alkylové skupiny a

R^1 predstavuje zvyšok organickej skupiny (za predpokladu, že zlúčenina všeobecného vzorca $\text{X}-\text{OH}$ má protiplesňovú aktivitu),

L predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-\text{L}^a-\text{L}^b-$,
(pričom

L^a predstavuje jednoduchú väzbu, atóm kyslíka a C_6 až C_{10} arylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α , heterocyklickú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α alebo C_3 až C_7 cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α a

L^b predstavuje C_1 až C_5 alkylénovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α) a

R predstavuje atóm vodíka, C_1 až C_6 alkánovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny

zahŕňajúcej substituent skupiny β , skupinu všeobecného vzorca $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^2\text{R}^3$ (pričom R^2 a R^3 sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 až C_6 alkylovú skupinu alebo R^2 a R^3 spoločne s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, tvoria 4- až 7-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm(y) dusíka alebo skupinu $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$,

substituent skupiny α predstavuje C_1 až C_6 alkylovú skupinu, C_1 až C_6 alkoxylovú skupinu, atóm halogénu, kyanoskupinu, hydroxylovú skupinu, aminoskupinu, C_1 až C_6 alkylamínovú skupinu, di C_1 až C_6 alkylamínovú skupinu, amino C_1 až C_6 alkylovú skupinu, C_1 až C_6 alkylamínovú- C_1 až C_6 alkylovú skupinu, di C_1 až C_6 alkylamínovú- C_1 až C_6 alkylovú skupinu, karboxylovú skupinu, $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ skupinu a C_1 až C_6 alkylovú skupinu substituovanú jednou $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ skupinou a

substituent skupiny β predstavuje hydroxylovú skupinu, skupinu $-\text{Q}-\text{NR}^{2'}\text{R}^{3'}$ (pričom Q predstavuje jednoduchú väzbu alebo karbonylovú skupinu a $\text{R}^{2'}$ a $\text{R}^{3'}$ sú rovnaké alebo rôzne a nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 až C_6 alkylovú skupinu alebo $\text{R}^{2'}$ a $\text{R}^{3'}$, spoločne s atómom dusíka, na ktorý sa viažu, tvoria 4- až 7-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm(y) dusíka (táto heterocyklická skupina obsahujúca atóm(y) dusíka môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi C_1 až C_6 alkylovými skupinami)), karboxylovú skupinu, skupinu $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ a skupinu $-\text{SO}_3\text{H}$.

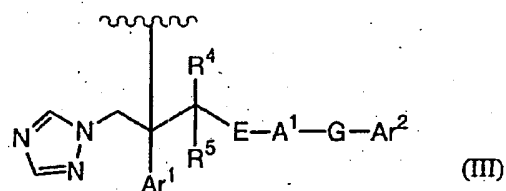
2. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa nároku 1, pričom pričom L^a predstavuje C_6 až C_{10} aryllovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α , heterocyklickú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α , alebo C_3 až C_7 cykloalkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α .
3. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa nároku 2, pričom atóm uhlíka v skupine $-\text{L}^a-$, na ktorý je viazaná skupina všeobecného vzorca $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ a atóm uhlíka v skupine $-\text{L}^a-$, na ktorý je viazaná skupina $-\text{L}^b-\text{O}-\text{R}$, sú k sebe prilahlé.
4. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 3, pričom L^b predstavuje metylénovú skupinu alebo metylénovú skupinu,

ktorá je substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α .

5. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, pričom L predstavuje $-(o\text{-fenylén})\text{-CH}_2\text{-}$ skupinu alebo $-(o\text{-fenylén})\text{-CH}_2\text{-}$ skupinu, ktorá je substituovaná jednou skupinou vybranou zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α .
6. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa nároku 5, pričom L predstavuje $-(o\text{-fenylén})\text{-CH}_2\text{-}$ skupinu, ktorá je substituovaná jednou skupinou vybranou zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny α .
7. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom R predstavuje atóm vodíka.
8. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, pričom R predstavuje C_1 až C_6 alkanoylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny β .
9. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, pričom R predstavuje skupinu $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$.
10. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom substituent skupiny α predstavuje substituent skupiny α_1 , ktorá sa skladá z metylovej skupiny, metoxylovej skupiny, atómov halogénu, kyanoskupiny a skupiny $-\text{CH}_2\text{-O-P}(=\text{O})(\text{OH})_2$.
11. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, pričom substituent skupiny β predstavuje substituent skupiny β_1 , ktorá sa skladá z aminoskupiny, C_1 až C_6 alkylamínovej skupiny a di C_1 až C_6 alkylamínovej skupiny.
12. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa nároku 11, pričom substituent skupiny β predstavuje di C_1 až C_6 alkylamínovú skupinu.

13. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa nároku 12, pričom substituent skupiny β predstavuje N,N-dimetylamínovú skupinu.
14. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10, pričom substituent skupiny β predstavuje karboxylovú skupinu.
15. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10, pričom substituent skupiny β predstavuje 4- až 7-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm(y) dusíka (heterocyklická skupina obsahujúca dusík môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi C_1 až C_6 alkylovými skupinami).
16. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa nároku 15, pričom substituent skupiny β predstavuje 4- až 7-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu dusík (heterocyklická skupina obsahujúca atóm(y) dusíka je substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi C_1 až C_6 alkylovými skupinami).
17. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa nároku 16, pričom substituent skupiny β predstavuje 4-metyl-1-piperazinylovú skupinu.
18. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 10, pričom substituent skupiny β predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-C(O)-W$ (pričom W predstavuje 4- až 7- člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm(y) dusíka (heterocyklická skupina obsahujúca atóm(y) dusíka môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi C_1 až C_6 alkylovými skupinami)).
19. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa nároku 18, pričom substituent skupiny β predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-C(O)-W^1$ (pričom W^1 predstavuje 4- až 7- člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm(y) dusíka (heterocyklická skupina obsahujúca atóm(y) dusíka je substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi C_1 až C_6 alkylovými skupinami)).
20. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa nároku 19, pričom substituent skupiny β predstavuje (4-metyl-1-piperazinyl)karbonylovú skupinu.

21. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca III,



(kde Ar^1 predstavuje fenylovú skupinu, prípadne substituovanú 1 až 3 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu a trifluórmetylovú skupinu,

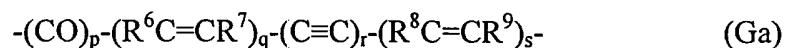
Ar^2 predstavuje fenylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ , monocyklickú heteroarylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ , naftylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ alebo kondenzovanú bicyklickú heteroarylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ ,

E predstavuje metylénovú skupinu alebo skupinu všeobecného vzorca $-\text{S}(\text{O})_{n1}-$ (pričom $n1$ je celé číslo 0 až 2),

A^1 predstavuje C_4 až C_7 cykloalkylovú skupinu alebo heterocyklickú skupinu,

R^4 a R^5 nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 až C_6 alkylovú skupinu,

G predstavuje skupinu všeobecného vzorca Ga



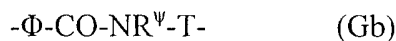
(pričom R^6 , R^7 , R^8 a R^9 nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 až C_6 alkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi atómami halogénu,

p je celé číslo 0 alebo 1,

q je celé číslo 0 až 3 a

r a s sú nezávisle celé čísla 0 až 2),

alebo G predstavuje skupinu všeobecného vzorca Gb



(pričom Φ predstavuje fenylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm fluóru, chlóru alebo naftylénovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm fluóru a atóm chlóru,

R^{Ψ} predstavuje atóm vodíka alebo C_1 až C_6 alkylovú skupinu a

T predstavuje jednoduchú väzbu alebo lineárny alebo rozvetvený reťazec C_1 až C_8 alkylénovej skupiny)),

substituent skupiny γ predstavuje atóm halogénu, hydroxylovú skupinu, meerkaptoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, kyanoskupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúce substituent skupiny ξ , C_1 až C_6 alkoxylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúce substituent skupiny ξ , C_2 až C_7 alkoxykarbonylovú skupinu, C_2 až C_5 alkanoylamínovú skupinu, skupinu vzorca $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{2a}\text{R}^{3a}$ (pričom R^{2a} a R^{3a} nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 až C_6 alkylovú skupinu alebo R^{2a} a R^{3a} , spoločne s atómom dusíka, na ktorý sú viazané, tvoria 4- až 7-člennú heterocyklickú skupinu obsahujúcu atóm(y) dusíka), skupinu vzorca $-\text{S}(\text{O})_{\mu 1}-\text{R}^{\xi 1}$ (pričom $\mu 1$ je celé číslo 0 až 2 a $\text{R}^{\xi 1}$ predstavuje C_1 až C_6 alkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúce substituent skupiny η), skupinu $-\text{S}(\text{O})_{\mu 2}-\text{R}^{\xi 2}$ (pričom $\mu 2$ je celé číslo 0 až 2 a $\text{R}^{\xi 2}$ predstavuje C_1 až C_6 alkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúce substituent skupiny η), skupinu $-\text{S}(\text{O})_{\mu 3}-\text{R}^{\xi 3}$ (pričom $\mu 3$ je celé číslo 0 až 2 a $\text{R}^{\xi 3}$ predstavuje C_1 až C_6 alkylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúce substituent skupiny η), imidazolylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúce substituent skupiny δ , pyrazolylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny

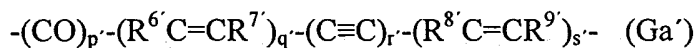
zahrňajúce substituent skupiny δ , triazolylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahrňajúce substituent skupiny δ , tetrazolylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahrňajúce substituent skupiny, C_2 až C_6 alkenylovú skupinu, C_2 až C_6 alkynylovú skupinu, C_3 až C_6 cykloalkylovú skupinu a C_1 až C_6 alkylovú skupinu, ktorá je substituovaná C_3 až C_6 cykloalkylovou skupinou,

substituent skupiny δ predstavuje C_1 až C_4 alkylovú skupinu, C_1 až C_4 alkylovú skupinu, ktorá je substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi halogénovými atómami a atóm halogénu,

substituent skupiny ξ predstavuje atóm halogénu, hydroxylovú skupinu, kyanoskupinu a C_1 až C_6 alkoxylovú skupinu,

substituent skupiny η predstavuje atóm halogénu a hydroxylovú skupinu.

22. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa nároku 21, pričom Ar^2 predstavuje fenylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami, vybranými zo skupiny zahrňajúcej substituent skupiny γ alebo monocyklickú heteroarylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahrňajúcej substituent skupiny γ ,
 E predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-S(O)_{n1}-$, (pričom $n1$ je celé číslo 0 až 2),
 R^4 predstavuje C_1 - C_4 alkylovú skupinu,
 R^5 predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_4 alkylovú skupinu,
 G predstavuje skupinu všeobecného vzorca Ga'

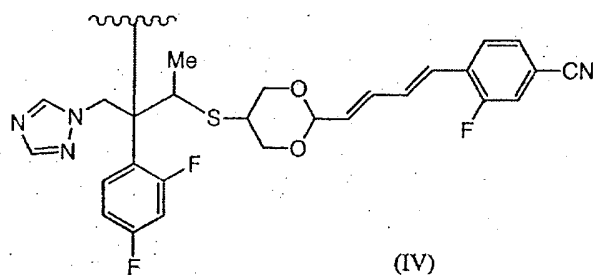


(pričom $R^{6'}$, $R^{7'}$, $R^{8'}$ a $R^{9'}$ nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi atómami halogénov,

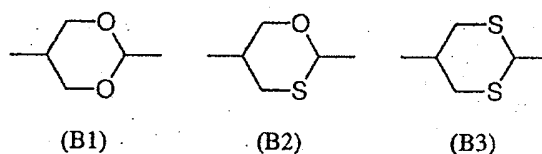
p' je celé číslo 0 alebo 1 a

q' , r' a s' sú nezávisle celé čísla 0 až 2).

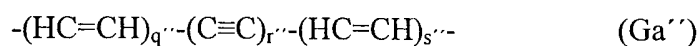
23. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa nároku 22, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca VI.



24. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa nároku 21, pričom
 E predstavuje metylénovú skupinu,
 A¹ predstavuje skupinu vybranú zo skupiny zahŕňajúcej

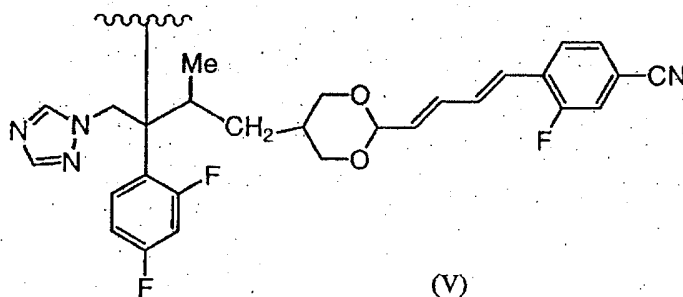


G predstavuje skupinu všeobecného vzorca Ga''



(pričom q'' je celé číslo 0 až 3 a r'' a s'' sú nezávisle celé čísla 0 až 2 za predpokladu, že súčet q'', r'' a s'' je 3 alebo menej).

25. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa nároku 24, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca V.



26. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa nároku 21, pričom

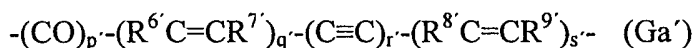
Ar^2 predstavuje naftylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami, vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ alebo bicyklickú heteroarylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ ,

E predstavuje skupinu všeobecného vzorca $-S(O)_{n1}-$, pričom $n1$ je celé číslo 0 až 2,

R^4 predstavuje C_1 - C_4 alkylovú skupinu,

R^5 predstavuje atóm vodíka alebo C_1 - C_4 alkylovú skupinu,

G predstavuje skupinu všeobecného vzorca Ga'



(pričom R^6 , R^7 , R^8 a R^9 nezávisle predstavujú atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi atómami halogénov,

p' je celé číslo 0 alebo 1 a

q' , r' a s' sú nezávisle celé čísla 0 až 2).

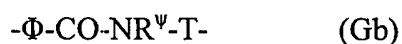
27. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa nároku 21, pričom

Ar^2 predstavuje naftylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami, vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ alebo bicyklickú heteroarylovú skupinu, ktorá môže byť substituovaná 1 až 5 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej substituent skupiny γ ,

E predstavuje metylénovú skupinu alebo atóm síry,

R^5 predstavuje atóm vodíka a

G predstavuje skupinu všeobecného vzorca Gb



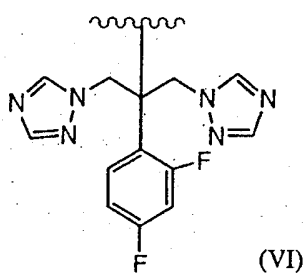
(pričom Φ predstavuje fenylovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2 rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm fluóru, chlóru alebo naftylénovú skupinu, ktorá môže byť prípadne substituovaná 1 alebo 2

rovnakými alebo rôznymi skupinami vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm fluóru a atóm chlóru,

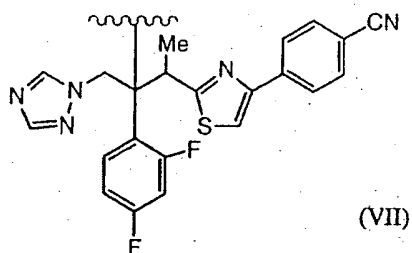
R^{Ψ} predstavuje atóm vodíka alebo C_1 až C_6 alkylovú skupinu a

T predstavuje jednoduchú väzbu alebo lineárny alebo rozvetvený reťazec C_1 až C_8 alkylénovej skupiny).

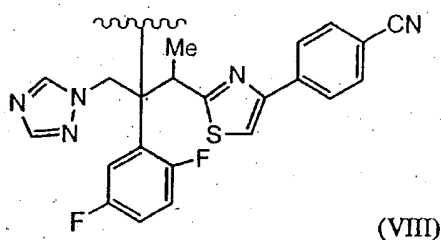
28. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca VI.



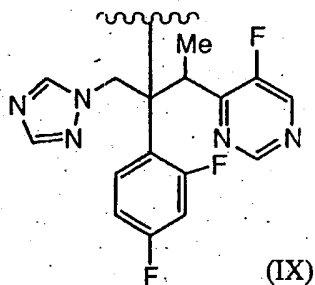
29. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca VII.



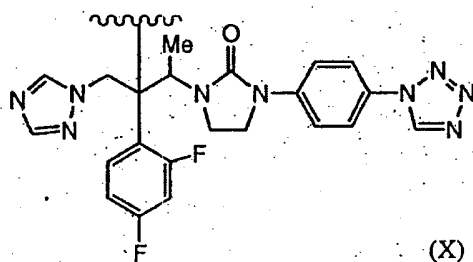
30. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca VIII.



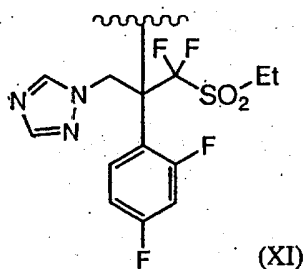
31. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca IX.



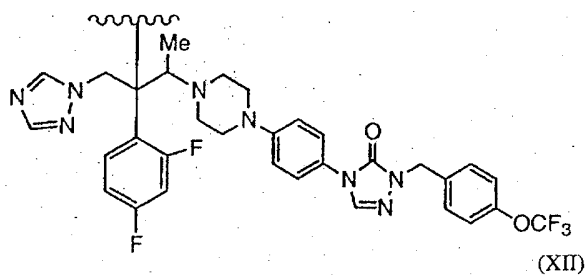
32. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca X.



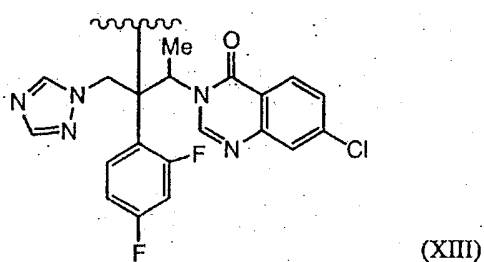
33. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca XI.



34. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca XII.



35. Triazolová zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 20, pričom X predstavuje skupinu všeobecného vzorca XIII.



Obr. 1

