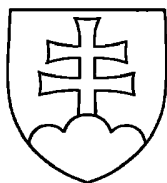


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 10.08.198988 19308.1
(31) Číslo prioritnej prihlášky:
(32) Dátum priority: 13.08.1988
(33) Krajina priority: GB
(40) Dátum zverejnenia: 11.07.2000
(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

4761-89

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

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

(71) Prihlasovateľ: PFIZER INC., New York, NY, US;

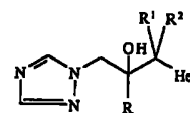
(72) Pôvodca vynálezu: Dickinson Roger Peter, Dr., Dover, Kent, GB;
Richardson Kenneth, Dr., Birchington, Kent, GB;

(74) Zástupca: Bezák Marián, Ing., Bratislava, SK;

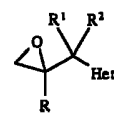
(54) Názov prihlášky vynálezu: **Triazolové deriváty, spôsob ich prípravy, medziprodukty tohto postupu, použitie a farmaceutický prostriedok**

(57) Anotácia:

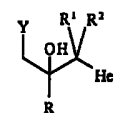
Sú opísané triazolové deriváty všeobecného vzorca (I), v ktorom R je fenyľ, prípadne substituovaný jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo súboru zahŕňajúceho halogény a skupinu CF₃, R¹ je C₁-C₄ alkyl, R² je atóm vodíka alebo C₁-C₄ alkyl a Het, ktorý je pripojený na susedný uhlíkový atóm prostredníctvom uhlíkového atómu v kruhu, predstavuje pyridinyl, pyrimidinyl alebo pyrazinyl, pričom Het je prípadne substituovaný C₁-C₄ alkylovou skupinou, C₁-C₄ alkoxy skupinou, halogénom, skupinou CF₃, CN, NH₂ alebo -NHCO₂Alk, kde Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka. Ďalej je opísaný spôsob ich prípravy, medziprodukty tohto spôsobu všeobecného vzorca (IV), (VI), (IX) a (X), v ktorých majú uvedené symboly rovnaký význam, ako je uvedené, pričom Het¹ je pyridinyl, pyrimidinyl alebo pyrazinyl, ktoré sú prípadne substituované, Y je odštiepiateľná skupina a ich použitie ako antifungálnych prostriedkov.



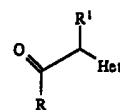
(I)



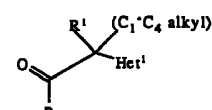
(IV)



(VI)



(IX)



(X)

TRIAZOLOVÉ DERIVÁTY, SPÔSOB ICH PRÍPRAVY, MEDZIPRODUKTY TOHTO POSTUPU , POUŽITIE A FARMACEUTICKÝ PROSTRIEDOK

Oblasť techniky

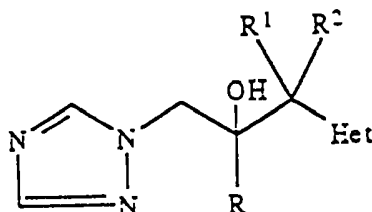
Vynález sa týka triazolových derivátov, spôsobov prípravy týchto zlúčenín a použitie týchto zlúčenín ako antifungálnych činidiel. Do rozsahu vynálezu rovnako patria produkty používané pri vykonávaní postupov prípravy týchto nových zlúčenín.

Doterajší stav techniky

Triazolové deriváty, ktoré majú antifungálnu účinnosť sú uvádzané v nasledujúcich patentoch : EP-A-195 557, patent Spojených štátov amerických č. US-A-4 483 863, EP-A-111 711, EP-A-111 146, EP-A-104 300, EP-A-122 693, EP-A-131 845, EP-A-174 769, EP-A-122 056, EP-A-126 581, EP-A-097 014 a EP-A-120 276.

Podstata vynálezu

Podstatu uvedeného vynálezu tvoria nové triazolové deriváty všeobecného vzorca I :



a farmaceuticky prijateľné soli odvodené od týchto zlúčenín,
v ktorom znamená :

R fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentami, pričom každý z týchto substituentov je nezávisle vybraný zo súboru zahrňujúceho halogény a skupinu CF_3 ,

R^1 predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,

R^2 predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, a

Het, ktorý je pripojený na susedný uhlíkový atóm prostredníctvom uhlíkového atómu v kruhu, predstavuje pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu a pyrazinylovú skupinu, pričom Het je prípadne substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, halogénom, skupinou CF_3 , CN , NH_2 alebo $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka.

V prípade, že je zvyšok Het substituovaný, potom obsahuje vo výhodnom vyhotovení jeden alebo dva substituenty, najvýhodnejšie jeden substituent.

Vyššie uvedený halogén môže byť fluór, chlór, bróm alebo jód.

Alkylové a alkoxylové skupiny obsahujúce 3 alebo 4 atómy uhlíka môžu mať priamy alebo rozvetvený reťazec.

Substituovanou fenylovou skupinou vo význame substituenta R môže byť napríklad 2-fluórfenylová skupina, 2-chlórfenylová skupina, 2-brómfenylová skupina, 2-jódfenylová skupina, 2-trifluórfenylová skupina, 2-chlór-4-fluórfenylová skupina, 2-fluór-4-chlórfenylová skupina, 2,5-difluórfenylová skupina, 2,4,6-trifluórfenylová skupina alebo 4-bróm-2,5-difluórfenylová skupina.

Vo výhodnom vyhotovení je v zlúčeninách podľa vynálezu Het zvolený zo súboru zahrňujúceho pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu a pyrazinylovú skupinu, pričom Het je prípadne substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, halogénom, skupinou CF_3 alebo NH_2 .

V tomto smere sú výhodnými zlúčeninami podľa vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom Het je zvolený zo súboru zahrňujúceho pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu a pyrazinylovú skupinu, pričom každá z týchto skupín môže byť prípadne substituovaná jedným až dvomi substituentami nezávisle zvolenými zo súboru zahrňujúceho alkylové skupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, atómy halogénu, a skupiny CF_3 , CN , NH_2 a $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka.

Rovnako sú výhodnými zlúčeninami podľa uvedeného vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom Het je zvolený zo súboru zahrňujúceho pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu a pyrazinylovú skupinu, pričom každá z týchto skupín môže byť prípadne substituovaná jednou skupinou vybranou zo súboru zahrňujúceho skupiny CN , NH_2 a $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka.

V uvedenom všeobecnom vzorca I predstavuje het výhodne 2-pyridinylovú skupinu, 4-pyridinylovú skupinu alebo 4-pyrimidinylovú skupinu.

V zlúčeninách podľa vynálezu predstavuje R vo výhodnom vyhotovení fenylovú skupinu substituovanú jedným až tromi halogénovými substituentami, výhodne fluórom alebo chlórom, alebo fenylovú skupinu substituovanú jedným alebo dvomi halogénovými substituentami, výhodne fluórom alebo chlórom.

Rovnako sú výhodné zlúčeniny podľa vynálezu, v ktorých R predstavuje 2,4-difluórfenylovú skupinu, 2,4-dichlórfenylovú skupinu, 2-fluórfenylovú skupinu alebo 2-chlórfenylovú skupinu, najvýhodnejšie R predstavuje 2,4-difluórfenylovú skupinu.

V zlúčeninách všeobecného vzorca I predstavuje R^1 výhodne metylovú skupinu a R^2 znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu, najvýhodnejšie R^1 predstavuje metylovú skupinu a R^2 znamená atóm vodíka.

Ako konkrétny príklad výhodných zlúčenín podľa uvedeného vynálezu je možné uviesť nasledujúce zlúčeniny všeobecného vzorca I :

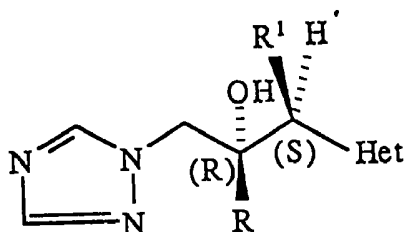
2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridín-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol,

2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol,

2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyrimidín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol,

a farmaceuticky prijateľné soli odvodené od týchto zlúčenín.

Výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I, v ktorom R^2 predstavuje atóm vodíka, sú zlúčeniny, ktoré majú (2R,3S)-konfiguráciu, to znamená



Do rozsahu uvedeného vynálezu rovnako patrí farmaceutický prostriedok, ktorého podstata spočíva v tom, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo farmaceuticky prijateľnú soľ odvodenú od tejto zlúčeniny spoločne s farmaceuticky prijateľným riedidlom alebo nosičovou látkou.

Do rozsahu uvedeného vynálezu patrí rovnako použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od tejto zlúčeniny alebo prostriedku obsahujúceho túto zlúčeninu ako liečivo.

Do rozsahu vynálezu rovnako patrí použitie zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od tejto zlúčeniny alebo prostriedku obsahujúceho túto zlúčeninu na prípravu antifungálneho činidla.

Podstata spôsobu prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo farmaceuticky prijateľných solí odvodenej od týchto zlúčenín spočíva podľa tohto vynálezu v tom, že sa do reakcie uvádza deprotonová forma zlúčeniny všeobecného vzorca II :

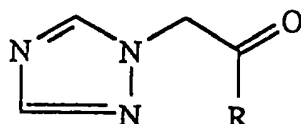


v ktorom majú :

R^1 a R^2 rovnaký význam ako bolo uvedené vyššie a

Het^1 predstavuje pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu alebo pyrazinylovú skupinu,

pričom Het¹ je prípadne substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, halogénom, skupinou CF₃ alebo CN, so zlúčeninou všeobecného vzorca III :



(III)

v ktorom R má rovnaký význam ako bolo uvedené vyššie, pričom potom prípadne nasleduje jeden alebo niekoľko nasledujúcich stupňov :

(a) konverzia kyanoskupiny prítomnej na zvyšku Het na skupinu -NHCO₂Alk, kde Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka uskutočnená nasledujúcim spôsobom :

(i) buď sa spracuje uvedená kyanozlúčenina alkanolom obsahujúcim 1 až 4 atómy uhlíka za kyslých podmienok alebo sa vykoná hydrolyza uvedenej kyanozlúčeniny za kyslých podmienok alebo bázických podmienok za vzniku zodpovedajúcej karboxylovej kyseliny, pričom nasleduje esterifikácia tejto karboxylovej kyseliny alkanolom obsahujúcim 1 až 4 atómy uhlíka za kyslých podmienok, čím sa prevedie kyanoskupina na skupinu -CO₂Alk, kde Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka,

(ii) táto skupina -CO₂Alk, kde Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka sa prevedie na skupinu -CONHNH₂ spracovaním tohto esteru hydrazínom, a

(iii) táto skupina -CONHNH₂ sa potom prevedie na skupinu -NHCO₂, kde Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka reakciou tohto hydrazidu karboxylovej kyseliny najprv s kyselinou dusitou za vzniku azidovej zlúčeniny ako medziproduktu a potom spracovaním tejto zlúčeniny alkanolom obsahujúcim 1 až 4 atómy uhlíka,

(b) konverzia skupiny -NHCO₂Alk, kde Alk predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, na zvyšku Het na aminoskupinu hydrolyzou tohto karbamátu za bázických podmienok.

(c) konverzia aminoskupiny na zvyšku Het na halogénový substituent vykonávaná najprv reakciou tejto aminoskupiny s kyselinou dusitou za vzniku diazóniovej soli ako medziproduktu, pričom nasledujúce spracovanie tohto produktu podľa potreby :

(i) s chloridom medným alebo bromidom medným, čím sa do tohto produktu zavedie chlór alebo bróm

(ii) s jodidom draselným, čím sa do tohto produktu zavedie jód, alebo

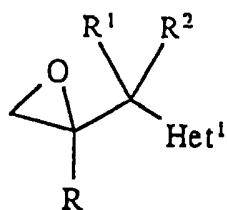
(iii) s fluoroboritou kyselinou, pričom nasleduje tepelný rozklad takto získaného diazónium-fluoroborátu ako medziproduktu, čím sa do tejto zlúčeniny zavedie fluór a

(d) konverzia zlúčeniny všeobecného vzorca I na farmaceuticky prijateľnú soľ.

Vo výhodnom vyhotovení sa tento postup vykonáva pri teplote v rozpätí od -80°C do -50°C , najvýhodnejšie pri teplote asi -70°C .

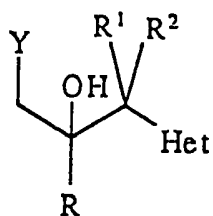
Uvedenou deprotonovanou formou je vo výhodnom vyhotovení lítna, sodná alebo draselná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca II.

Podstata druhého spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I podľa vynálezu alebo farmaceuticky prijateľných solí odvodených od týchto zlúčenín, v ktorom R, R¹, R² a Het majú rovnaký význam ako bolo uvedeného hore, spočíva podľa vynálezu v tom, že sa zlúčenina všeobecného vzorca IV alebo VI :



(IV)

alebo



(VI)

v ktorom :

R, R¹, R² a Het¹ majú rovnaký význam ako bolo uvedeného hore, a

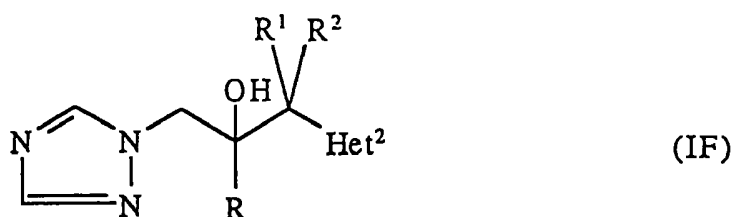
Y predstavuje odštiepiteľnú skupinu,

uvádza do reakcie buď s bázickou soľou 1H-1,2,4-tiazolu alebo s 1H-1,2,4-tiazolom v prítomnosti bázickej látky, pričom potom prípadne nasleduje jeden alebo viac stupňov (a) až (d) definovaných vyššie.

Vo výhodnom vyhotovení tohto postupu sa použije zlúčenina všeobecného vzorca VI, v ktorom Y predstavuje chlór, bróm alebo alkánsulfonyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo epoxidové zlúčeniny všeobecného vzorca IV.

Uvedenou bázickou soľou 1H-1,2,4-triazolu je vo výhodnom vyhotovení sodná soľ alebo tetra-n-butylamónna soľ, pričom uvedenou bázickou látkou použitou súčasne s 1H-1,2,4-triazolom je výhodne uhličitan sodný alebo draselný.

Podľa jedného z konkrétnych výhodných vyhotovení sa podľa vynálezu pripravuje zlúčenina všeobecného vzorca IF :

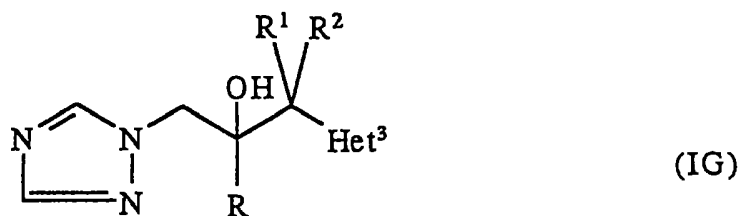


alebo farmaceuticky prijateľné soli odvodené od tejto zlúčeniny, v ktorom znamená:

Het², ktorý je pripojený na susedný uhlíkový atóm prostredníctvom uhlíkového atómu v kruhu, skupinu vybranú zo súboru zahrňujúceho pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu a pyrazinylovú skupinu,

pričom Het² je substituovaný jedným atómom halogénu, skupinou CN, NH₂ alebo -NHCO₂Alk, kde Alk predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, ktoré sú umiestnené na uhlíkovom atóme v kruhu susediacom s dusíkovým atómom v kruhu, a

R, R¹ a R² majú rovnaký význam ako bolo uvedené hore, pričom podstata tohto postupu spočíva v tom, že sa zlúčenina všeobecného vzorca IG :



v ktorom :

Het³ znamená N-oxid pyridinylovej skupiny, pyrimidinylovej skupiny alebo pyrazinylovej skupiny, pričom tento N-oxidový substituent je umiestnený na dusíkovom atóme v kruhu zvyšku Het³ susediacom s uhlíkovým atómom, ktorý sa má týmto postupom substituovať a táto skupina Het³ je inak nesubstituovaná, a

R, R¹ a R² majú rovnaký význam ako bolo uvedené hore, uvádza do reakcie s N,N-dimetylkarbamoylchloridom a buď trimetylsilylkyanidom alebo kyanidom draselným za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca IF, v ktorom Het² predstavuje kyanoskupinu, na čo prípadne nasleduje jeden alebo viac nasledujúcich stupňov :

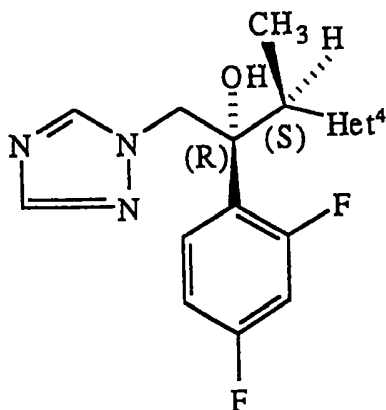
(i) oddelenie požadovaného regioizoméru

(ii) jeden alebo viac stupňov (a), (b) a (c) uvedených vyššie, a

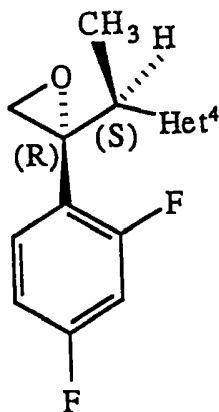
(iii) prevedenie zlúčeniny všeobecného vzorca IF na farmaceuticky prijateľnú soľ.

Vo výhodnom vyhotovení sa tento postup vykonáva použitím N,N-dimetylkarbamoylchloridu a trimetylsilylkyanidu.

Horeuvedený postup využívajúci ako východiskové látky zlúčeniny všeobecného vzorca IV alebo VI je možné vo výhodnom vyhotovení použiť na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca :



alebo farmaceuticky prijateľných solí odvodených od týchto zlúčenín, v ktorom Het^4 predstavuje 2-pyridinylovú skupinu, 4-pyridinylovú skupinu alebo 4-pyrimidinylovú skupinu, ktorého podstata spočíva v tom, že sa zlúčenina všeobecného vzorca :



v ktorom Het^4 má rovnaký význam ako bolo uvedené vyššie, uvádza do reakcie buď s bázičkou soľou 1H-1,2,4-tiazolu alebo s 1H-1,2,4-triazolom v prítomnosti bázičkovej látky, pričom takto získaný produkt sa prípadne prevedie na farmaceuticky prijateľnú soľ.

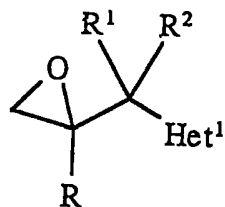
Postup podľa vynálezu je možné výhodne aplikovať na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I alebo farmaceuticky prijateľných solí odvodených od tejto zlúčeniny, v ktorej majú R , R^1 a R^2 rovnaký význam ako bolo uvedené hore a Het predstavuje nesubstituovanú pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu alebo pyrazinylovú skupinu, ktorého podstata spočíva v tom, že sa

(a) buď do reakcie uvádza deprotonovaná forma zlúčeniny všeobecného vzorca II definovaná vyššie, v ktorom R^1 a R^2 majú rovnaký význam ako bolo uvedené vyššie a Het^1 predstavuje nesubstituovanú pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu alebo pyrazinylovú skupinu, so zlúčeninou všeobecného vzorca III definovanou vyššie, v ktorom má R rovnaký význam ako bolo uvedené vyššie,

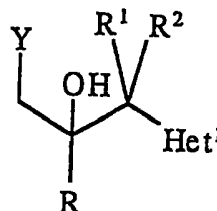
(b) alebo sa do reakcie uvádza oxiránová zlúčenina všeobecného vzorca IV definovaná vyššie, v ktorom majú R , R^1 , R^2 a Het^1 rovnaký význam ako bolo uvedené vo vyššie uvedenom stupni (a), buď s bázičkou soľou 1H-1,2,4-triazolu alebo s 1H-1,2,4-triazolom v prítomnosti bázičkovej látky, pričom po vykonaní

týchto postupov (a) alebo (b) prípadne nasleduje prevedenie takto získaného produktu na farmaceuticky prijateľnú soľ.

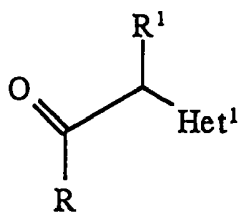
Do rozsahu uvedeného vynálezu rovnako patria zlúčeniny všeobecného vzorca IV, VI, IX alebo X :



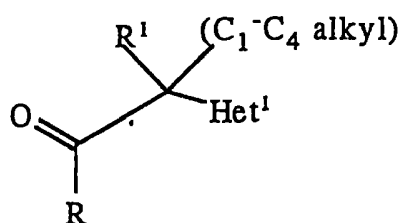
(IV)



(VI)



(IX)



(X)

v ktorom :

R, R¹ a R² majú rovnaký význam ako bolo uvedené vyššie,

Het¹ predstavuje pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu alebo pyrazinylovú skupinu, pričom tento zvyšok Het¹ je prípadne substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, halogénom, skupinou CF₃ alebo CN, a

Y predstavuje odštiepiteľnú skupinu, ako medziprodukty postupu prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I.

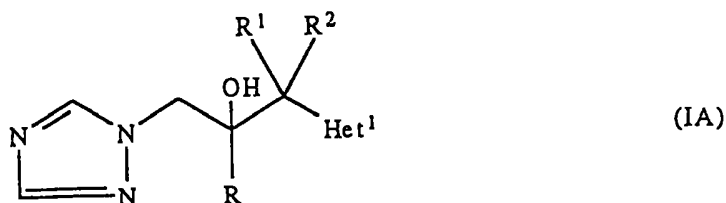
Výhodným medziproduktom je zlúčenina všeobecného vzorca VI, v ktorom Y predstavuje chlór, bróm alebo alkánsulfonyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka.

Farmaceuticky prijateľnými soľami zlúčenín všeobecného vzorca I sú adičné soli s kyselinami, ktoré tvoria netoxické soli, pričom medzi tieto soli je možné zaradiť hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, sírany, hydrogensírany, fosforečnany alebo hydrogenfosforečnany, acetáty, maleáty,

fumaráty, laktáty, vínany, citráty, glukonáty, benzoáty, metánsulfonáty, benzénsulfonáty a p-toluénsulfonáty.

V ďalšom popise bude postup prípravy zlúčenín podľa vynálezu popísaný podrobnejšie.

(1) Zlúčeniny všeobecného vzorca IA:



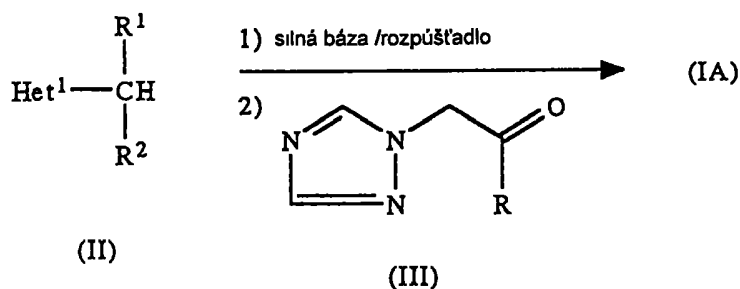
v ktorom :

R, R¹ a R² majú rovnaký význam ako bolo uvedené u všeobecného vzorca I, a

Het¹ znamená pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu a pyrazinylovú skupinu, ktoré sú všetky prípadne substituované alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, atómom halogénu, trifluórmetylovou skupinou alebo kyanoskupinou,

je možné pripraviť pomocou nasledujúcich metód :

Metóda (a) :



v ktorom :

R, R¹, R² a Het¹ majú rovnaký význam ako bolo uvedené u zlúčenín všeobecného vzorca IA.

V obvyklom vyhotovení podľa vynálezu sa zlúčenina všeobecného vzorca II deprotonuje pridaním približne jedného ekvivalentu vhodnej silnej

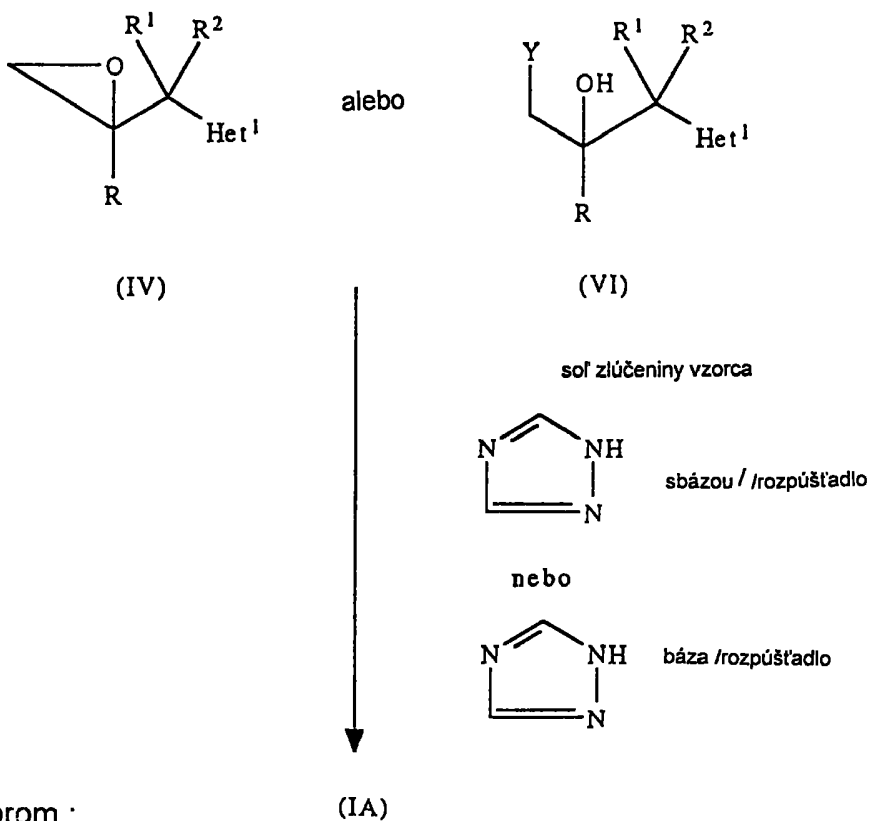
bázickej látky, ako je napríklad lítiumdiizopropylamid a takto získaná soľ (vo výhodnom vyhotovení lítna, sodná alebo draselná soľ) sa podrobí reakcii *in situ* s ketónom všeobecného vzorca III. Obvykle sa táto reakcia vykonáva pri teplote v rozpätí od -80°C do -50°C , vo výhodnom vyhotovení podľa vynálezu pri teplote -70°C , a vo vhodnom organickom rozpúšťadle, ako je napríklad tetrahydrofurán alebo dietyléter, pričom sa používa inertná atmosféra, napríklad atmosféra dusíka alebo argónu.

Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca II predstavujú buď známe zlúčeniny alebo zlúčeniny, ktoré je možné pripraviť bežnými postupmi (pozri ďalej uvedená príkladová časť).

Východiskové látky všeobecného vzorca III predstavujú buď známe zlúčeniny (pozri napríklad európske patenty EP-A-44605, EP-A-69442 alebo patent Veľkej Británie A-1464224).

Alternatívny postup prípravy zlúčenín všeobecného vzorca IA ilustruje nasledujúca reakčná schéma :

Metóda (b) :



R, R¹, R² a Het¹ majú rovnaký význam ako bolo uvedené u zlúčeniny všeobecného vzorca IA a

Y predstavuje odštiepiteľnú skupinu, ako je napríklad atóm chlóru alebo brómu alebo alkánsulfonyloxyskupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka v alkylovej časti (napríklad metánsulfonyloxyskupina).

Ako ilustratívny príklad vhodných solí 1H-1,2,4-triazolu s bázami je možné uviesť soli s alkalickými kovmi (s výhodou sa používa sodná soľ) a tetraalkylamónne soli (vo výhodnom vyhotovení sa používa tetra-n-butylamónna soľ, pozri patent Spojených štátov amerických č. A-4259505).

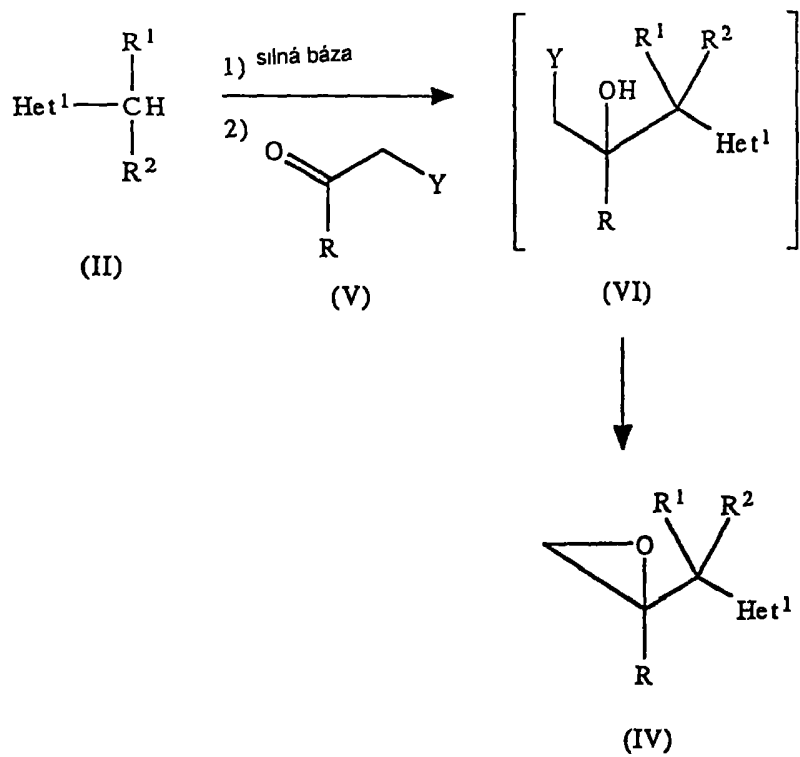
Táto reakcia sa vo výhodnom vyhotovení vykonáva použitím epoxidu všeobecného vzorca IV ako východiskové zlúčeniny. Pokiaľ sa pri tejto reakcii používa ako východisková látka zlúčenina všeobecného vzorca VI je pravdepodobné, že reakčný mechanizmus si za daných reakčných podmienok vynúti aspoň čiastočné vytvorenie epoxidu všeobecného vzorca IV *in situ*. V tomto ohľade je teda tento postup podobný postupu, pri ktorom sa ako východisková látka použije epoxid všeobecného vzorca IV.

Pri použití soli 1H-1,2,4-triazolu s bázickou látkou sa táto reakcia obvykle vykonáva pri teplote pohybujúcej sa od teploty miestnosti do 100° C, vo výhodnom vyhotovení pri teplote približne 60° C, ak sa použijú sodné soli 1H-1,2,4-triazolu a vo výhodnom vyhotovení pri teplote miestnosti ak sa použijú zodpovedajúce tetra-n-butylamónne soli, pričom sa táto reakcia prevádza vo vhodnom organickom rozpúšťadle, ako je napríklad N,N-dimetylformamid alebo tetrahydrofurán.

V alternatívnom vyhotovení je možné túto reakciu vykonať použitím 1H-1,2,4-triazolu v prítomnosti bázickej zlúčeniny, ako je napríklad uhličitan sodný alebo uhličitan draselný, vo výhodnom vyhotovení pri teplote od 50° C do 100° C, pričom sa táto reakcia vykonáva vo vhodnom organickom rozpúšťadle, ako je napríklad N,N-dimetylformamid alebo metanol.

Medziprodukty všeobecných vzorcov IV a VI je možné pripraviť bežnými metódami podľa doterajšieho stavu techniky, čo je napríklad uvedené v príkladovej časti, pričom tento postup je možné celkove ilustrovať pomocou nasledujúcich reakčných schém A a B :

Schéma A:



v ktorom :

R, R¹, R² a Het¹ majú rovnaký význam ako vo všeobecnom vzorci IA a Y predstavuje odštiepiteľnú skupinu, vo výhodnom vyhotovení atóm chlóru alebo brómu.

V obvyklom vyhotovení sa zlúčenina všeobecného vzorca II deprotonuje pridaním zhruba jedného ekvivalentu vhodnej silnej bázi, napríklad lítiumdiizopropylamidu a vzniknutý medziprodukt, ktorým je organokovová zlúčenina, sa nechá *in situ* reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca V. Táto reakcia sa obvykle vykonáva pri teplote v rozpätí od -80° C do -50° C, vo výhodnom vyhotovení pri teplote okolo -78° C, a vo vhodnom organickom rozpúšťadle, ako je napríklad tetrahydrofurán alebo dietyléter, pričom sa používa inertná atmosféra, napríklad dusíka alebo argónu. Takto vzniknutý medziprodukt všeobecného vzorca VI nie je nutné oddeľovať. Po určitej dobe premiešavania reakčnej zmesi pri vyššej teplote (napríklad pri teplote miestnosti) sa tento medziprodukt cyklizuje *in situ* na oxiránovú zlúčeninu všeobecného vzorca IV.

Zlúčeniny všeobecného vzorca VI, v ktorom X predstavuje atóm chlóru alebo brómu, je možné tiež pripraviť reakciou epoxidu všeobecného vzorca IV s príslušnou halogénvodíkovou zlúčeninou za bezvodých podmienok alebo postupom podľa nasledujúcej reakčnej schémy B, pričom v tejto schéme majú

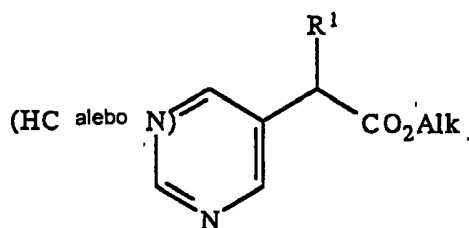
R, R¹, R² a Het¹ rovnaký význam ako vo všeobecnom vzorci IA a X predstavuje vhodnú odštiepiteľnú skupinu, ako je napríklad atóm chlóru, brómu alebo jódu alebo metánsulfonyloxyskupina.

V obvyklom vyhotovení sa zlúčeniny všeobecných vzorcov VII, IX a X pripraví priamo z esteru všeobecného vzorca VII reakciou s organokovovým medziproduktom, ktorý sa získa vhodným spôsobom deprotonáciou zlúčeniny všeobecného vzorca



(zlúčenina všeobecného vzorca II), v ktorom majú Het^1 , R^1 a R^2 rovnaký význam ako bolo uvedené u všeobecného vzorca IA, pôsobením približne jedného ekvivalenta vhodnej silnej báze zlučeniny, ako je napríklad lítiumdiizopropylamid. Táto reakcia sa obvykle vykonáva pri teplote v rozpätí od -80°C do -50°C , vo výhodnom vyhotovení pri teplote približne -70°C , vo vhodnom organickom rozpúšťadle, ako je napríklad tetrahydrofurán alebo dietyléter, pričom sa používa inertná atmosféra, ako je napríklad dusík alebo argón.

Vo vyššie uvedenej reakčnej schéme to síce nie je naznačené, avšak zlúčeniny všeobecného vzorca VIII alebo IX, v ktorých Het^1 predstavuje 3-pyridinyllovú skupinu alebo 5-pyrimidinyllovú skupinu a R a R^1 majú rovnaký význam ako vo všeobecnom vzorci IA, je možné vhodným spôsobom pripraviť tiež z esteru všeobecného vzorca VII reakciou s organokovovým derivátom získaným deprotonáciou zlúčeniny všeobecného vzorca :



v ktorom :

R^1 predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, a

Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, vykonávanú *in situ*, pričom sa použije podobný postup ako v predchádzajúcom odseku. Medziprodukt, ktorým je β -ketoester, získaný po spracovaní reakčnej zmesi sa potom podrobí hydrolyze a dekarboxylácii pôsobením vhodnej silnej minerálnej kyseliny, ako je napríklad koncentrovaná kyselina chlórovodíková, čo sa vykonáva vo výhodnom vyhotovení pri teplote varu použitého rozpúšťadla pod spätným chladičom, čím sa získa požadovaná zlúčenina všeobecného vzorca VIII alebo IX.

V alternatívnom vyhotovení je možné zlúčeniny všeobecných vzorcov IX a X pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca VIII, resp. IX, s približne 1 ekvivalentom vhodnej bázeickej látky, ako je napríklad hydrid sodný, pričom v ďalšej fáze sa uskutoční alkylácia vzniknutého karbanióna *in situ* pôsobením vhodného alkylačného činidla. Táto reakcia sa obvykle uskutočňuje pri teplote v rozpätí od 0° C do teploty miestnosti vo vhodnom organickom rozpúšťadle, ako je napríklad N,N-dimetylformamid.

Alkylácia zlúčeniny všeobecného vzorca VIII alebo IX sa vo výhodnom vyhotovení uskutočňuje za podmienok fázového prenosu, napríklad použitím systému hydroxid sodný/hydrogensíran tetrabutylamónny/voda/chloroform/Alk-X, kde X je vo výhodnom vyhotovení jód, pri teplote pohybujúcej sa v rozpätí od 0° C do teploty miestnosti, obvykle pri teplote miestnosti.

Epoxidácia ketónov všeobecného vzorca IX alebo X sa vykonáva bežnými metódami známymi z doterajšieho stavu techniky, ako je napríklad postup používajúci dimetyloxosulfóniummetylidu (pozri napríklad J.A.C.S. [1965], 87, 1353) alebo chlórmetyllítia (pozri napríklad Tet. Lett. [1965], 795).

(2) Zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom zvyšok Het je monosubstitovaný kyanoskupinou nachádzajúcou sa na uhlíkovom atóme v kruhu, ktorý susedí s dusíkovým atómom v kruhu, pričom Het predstavuje pyridinylovú, pyrimidinylovú alebo pyrazinylovú skupinu a R, R^1 a R^2 majú rovnaký význam ako vo všeobecnom vzorci I, sa najvhodnejšie pripraví z nesubstituovaných

prekurzorov (obsahujúcich nesubstituovaný zvyšok vo význame symbolu Het) postupom, ktorý je znázornený nasledujúcou schémou C :

.

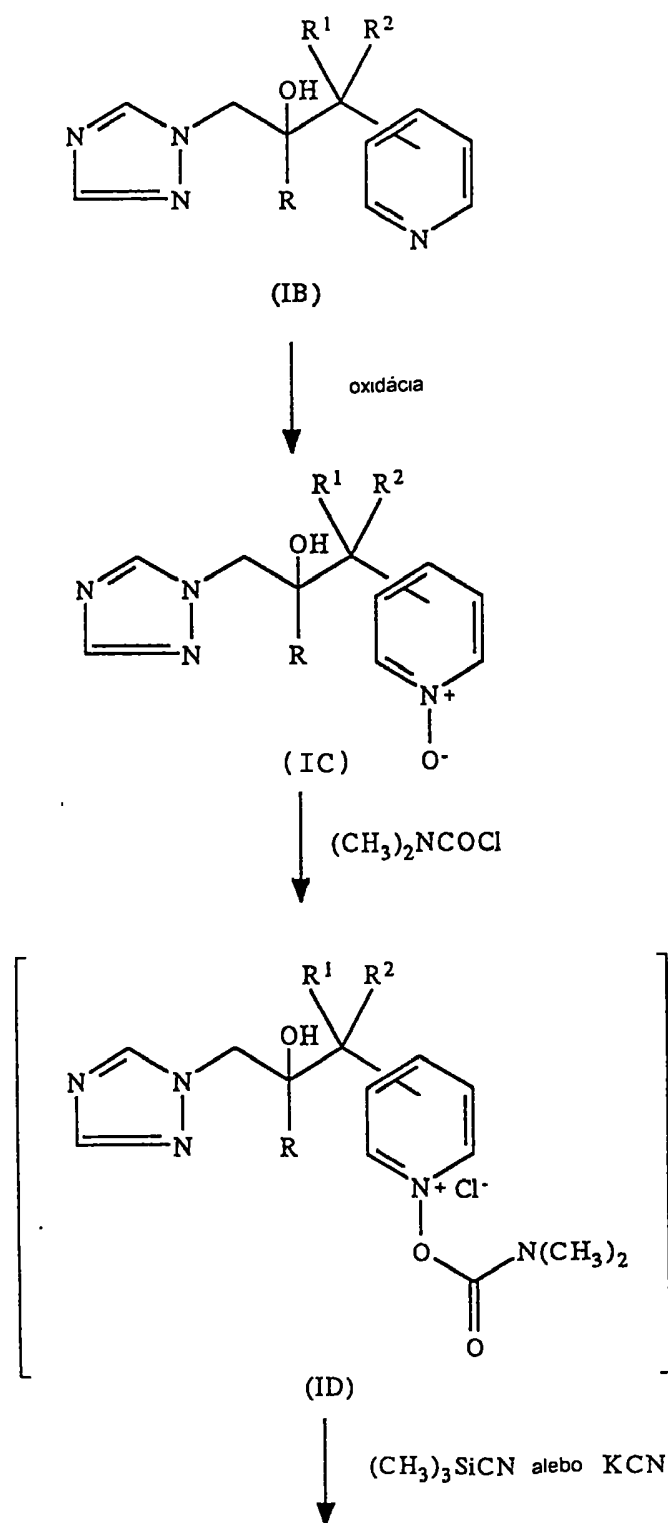
.

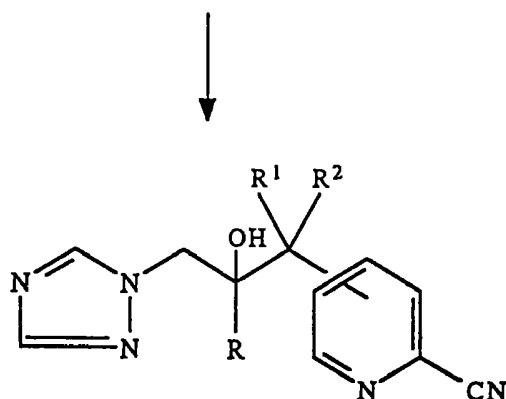
.

.

.

Schéma C:





(IE)

V tejto schéme je ilustrovaný postup prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom Het znamená pyridinylový zvyšok, pričom podobný postup je možné použiť na všetky ďalšie významy symbolu Het uvedené vyššie, pričom tento zvyšok Het musí obsahovať v kruhu aspoň jeden nesubstituovaný uhlíkový atóm susediaci s N-oxidovaným atómom dusíka v kruhu.

Tento vyššie uvedený postup je vhodný najmä pre zlúčeniny, v ktorých Het predstavuje pyridinylový alebo pyrimidinylový zvyšok.

Podľa charakteru použitého zvyšku Het a/alebo miesta jeho napojenia môžu pri tomto postupe vzniknúť dva regioizoméry. Tieto regioizoméry je možné v prípade vzniku oddeliť bežnými metódami známymi z doterajšieho stavu techniky, ako je napríklad stĺpcová chromatografia.

V obvyklom vyhotovení sa zlúčenina všeobecného vzorca IB oxiduje na N-oxid všeobecného vzorca IC. Táto reakcia sa výhodne prevádza použitím 3-chlórperoxybenzoovej kyseliny vo vhodnom rozpúšťadle, ako je napríklad dichlórmetán, pri teplote v rozpätí od 0° C do teploty varu reakčnej zmesi pod spätným chladičom, výhodne pri teplote miestnosti. Oxidáciu je možné v alternatívnom vyhotovení uskutočniť peroxidom vodíka vo vhodnej alkánovej kyseline obsahujúcej 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad kyselina octová.

Spracovaním N-oxidu všeobecného vzorca IC N,N-dimetylkarbamoylchloridom a potom buď trimetylsilylkyanidom alebo kyanidom draselným, čo sa vykoná postupom podľa W.K. Fife a kol.: J. Org. Chem. , 48, 1375 (1983) a Heterocycles, 22 1121 (1984), sa získa kyanosubstituovaná zlúčenina všeobecného vzorca IE. Táto reakcia sa výhodne uskutočňuje použitím N,N-dimetylkarbamoylchloridu a trimetylsilylkyanidu v dichlórmetáne

pri teplote miestnosti, pričom je možné túto reakciu rovnako vykonávať postupne, t.zn. najprv pridaním N,N-dimetylkarbamoylchloridu k N-oxidu, pričom po určitej dobe, kedy sa reakčná zmes premieša, nasleduje prídavok trimetylsilylkyanidu.

(3) Ďalšie zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné pripraviť z iných zlúčenín všeobecného vzorca I navzájom výmenou funkčných skupín nasledujúcim spôsobom :

(a) Kyanoskupinu pripojenú na zvyšok Het je možné previesť na skupinu $\text{-NHCO}_2\text{Alk}$, v ktorom Alk je alkyl obsahujúci 1 až 4 atómy uhlíka nasledujúcim postupným spôsobom :

(i) Východisková kyanozlúčenina sa najprv podrobí reakcii s alkanolom obsahujúcim 1 až 4 atómy uhlíka, napríklad s metanolom, v kyslom prostredí, obvykle za varu pod spätným chladičom, čím sa kyanoskupina prevedie na alkoxykarbonylovú skupinu.

Alternatívne sa hydrolyzou kyanozlúčeniny za bežných kyslých alebo zásaditých podmienok získa zodpovedajúca karboxylová kyselina, ktorú je potom možné esterifikovať za kyslých podmienok alkanolom obsahujúcim 1 až 4 atómy uhlíka.

(ii) Esterová skupina sa prevedie na skupinu -CONHNH_2 reakciou esteru s hydrazínom (vo výhodnom vyhotovení sa použije hydrát hydrazinu) vo vhodnom organickom rozpúšťadle, napríklad v alkanole obsahujúcom 1 až 4 atómy uhlíka, ako je napríklad izopropanol, pri teplote pohybujúcej sa v rozpätí od teploty miestnosti do teploty varu reakčnej zmesi pod spätným chladičom, vo výhodnom vyhotovení pri teplote varu pod spätných chladičom.

(iii) Skupina -CONHNH_2 , sa prevedie na požadovanú skupinu $\text{-NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka za podmienok Curtiusovho priesmyku, t.zn. reakciou tohto hydrazidu karboxylovej kyseliny s kyselinou dusitou, vo výhodnom vyhotovení pri teplote približne $0\text{ }^\circ\text{C}$, pričom takto získaný azid ako medziprodukt sa spracuje reakciou s alkanolom obsahujúcim 1 až 4 atómy uhlíka, vo výhodnom vyhotovení za teploty varu pod spätným chladičom.

(b) Substituent $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, na zvyšku Het je možné previesť na aminoskupinu hydrolyzou za bázickej podmienok, napríklad použitím vodného roztoku hydroxidu sodného alebo hydroxidu draselného v alkanole obsahujúcom 1 až 4 atómy uhlíka (napríklad v etanole alebo izopropanole) pri teplote varu pod spätných chladičom.

(c) Aminoskupinu na zvyšku Het je možné previesť na atóm halogénu tak, že sa najprv vykoná reakcia s dusitanom sodným vo vodnom roztoku vhodnej minerálnej kyseliny, napríklad vo vodnom roztoku kyseliny chlorovodíkovej alebo kyseliny sírovej, vo výhodnom vyhotovení pri teplote okolo 0°C , čím sa získa diazóniová soľ ako medziprodukt. Táto diazóniová soľ sa potom ďalej spracuje :

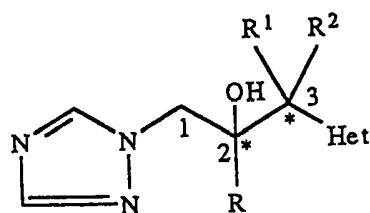
(i) chloridom alebo bromidom meďným, čím sa na zvyšok Het zavedie atóm chlóru alebo brómu,

(ii) jodidom draselným, čím sa na zvyšok Het zavedie atóm jódu, alebo

(iii) kyselinou fluoroboritou, čím sa vyzráža diazóniumfluoroborát, ktorý je možné potom odfiltrovať, vysušiť a tepelne rozložiť, pričom týmto spôsobom sa na zvyšok Het zavedie atóm fluóru.

Všetky vyššie uvedené reakcie sú z doterajšieho stavu techniky bežne známe, pričom všetky reakčné činidlá, reakčné podmienky a postupy izolovania požadovaných produktov môžu odborníci pracujúci v danom odbore jednoducho určiť na základe znalostí a informácií z literatúry podľa doterajšieho stavu techniky a nasledujúcich konkrétnych príkladov uskutočnenia.

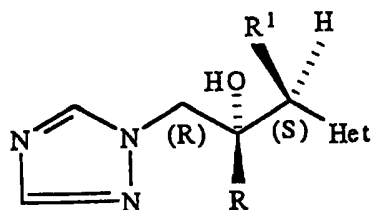
Pokiaľ substituent R^1 je zhodný so substituentom R^2 potom zlúčeniny všeobecného vzorca I obsahujú aspoň jedno chirálne centrum a môžu teda existovať ako páry enantiomérov alebo ako diastereomérické páry enantiomérov. V prípade, že sú zvyšky R^1 a R^2 rozdielne, potom zlúčeniny všeobecného vzorca I obsahujú najmenej dve chirálne centrá označené v nasledujúcom všeobecnom vzorci hviezdičkou :



a môžu preto existovať vo forme najmenej dvoch diastereomérnych párov enantiomérov.

Do rozsahu uvedeného vynálezu patria ako jednotlivé stereoizoméry zlúčenín všeobecného vzorca I tak i ich zmesi. Delenie týchto zmesí je možné vykonávať bežnými metódami známymi z doterajšieho stavu techniky, ako napríklad frakčnou kryštalizáciou, stĺpcovou chromatografiou alebo vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou zmesí stereoizomérov zlúčenín všeobecného vzorca I alebo ich vhodných solí alebo derivátov. Podľa najvýhodnejšieho postupu sa individuálne diastereoméry alebo rozštiepené diastereomérne páry enantiomérov zlúčenín všeobecného vzorca I obsahujúce dve chirálne centrá pripravujú z rozštiepených medziproduktov, ako bude ilustrované v nasledujúcich príkladoch uskutočnenia.

Ako už bolo uvedené patria medzi výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R^2 predstavuje atóm vodíka, také zlúčeniny, ktoré majú (2R,2S)-konfiguráciu, to znamená všeobecný vzorec:



Zvlášť výhodné jednotlivé diastereoméry sú, ako už bolo uvedené :
2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridín-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol,
2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol,
2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol,
a farmaceuticky prijateľné soli odvodené od týchto zlúčenín.

Farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami sa ľahko pripravujú zmiešaním roztokov obsahujúcich ekvimolárne množstvo voľnej bázy s požadovanou kyselinou. Soľ sa obvykle z roztoku vyzráža a izoluje sa filtráciou, alebo sa z reakčnej zmesi izoluje odparením rozpúšťadla.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli predstavujú antifungálne činidlá, ktoré sú možné použiť na liečenie alebo profylaxiu fungálnych infekcií u zvierat, vrátane ľudí. Napríklad je možné uviesť, že sú tieto zlúčeniny vhodné na liečenie fungálnych infekcií u ľudí vyvolaných okrem iného organizmami rodu *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* alebo *Epidermomyces*, alebo infekciou slizníc vyvolaných *Candida albicans* (napríklad candidiáza u detí a vaginálna candidiáza). Tieto zlúčeniny podľa vynálezu je možné rovnako použiť na liečbu systemických fungálnych infekcií vyvolaných napríklad druhmi *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* alebo *Blastomyces*.

U zlúčenín podľa uvedeného vynálezu bolo zistené, že vykazujú neočakávateľne dobrú účinnosť proti klinicky dôležitému druhu *Aspergillus sp.*

Hodnotenie antifungálnej účinnosti uvedených zlúčenín *in vitro* je možné vykonať stanovením minimálnych inhibičných koncentrácií (MIC), čo sú koncentrácie testovaných zlúčenín vo vhodnom médiu, pri ktorých už nedochádza k množeniu príslušného mikroorganizmu. V praxi sa toto stanovenie vykonáva tak, že sa série agarových platní, z ktorých každá obsahuje testovanú zlúčeninu v príslušnej koncentrácii, inokuluje štandardnou kultúrou, napríklad *Candida albicans*, a každá platňa sa potom inkubuje 48 hodín pri teplote 37° C. U každej platne sa potom zisťuje, či na nej došlo alebo nedošlo k množeniu huby a určí sa hodnota MIC. Medzi ďalšie mikroorganizmy, ktoré je možné k tomuto testu použiť, patrí *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton*

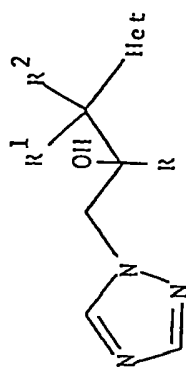
spp., *Microsporum* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Coccidioides immitis* a *Torulopsis glabrata*.

Hodnotenie účinnosti zlúčenín podľa vynálezu *in vitro* je možné spraviť tak, že sa myšiam inokulovaným napríklad *Candida albicans* alebo *Aspergillus fumigatus*, podá intraperitoneálnou injekciou, intravenóznou injekciou alebo perorálne rad rôznych dávok testovanej zlúčeniny. Účinnosť testovaných zlúčenín sa zistí na základe prežitia ošetrenej skupiny myši po uhynutí neošetrenej skupiny myši. Zaznamená sa dávka, pri ktorej testovaná látka poskytuje 50 %-nú ochranu proti letálnemu účinku infekcie (PD₅₀).

Pri použití v humánnej medicíne je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli aplikovať samotné, obvykle sa však podávajú v zmesi s farmaceuticky prijateľnou nosičovou látkou vybranou s ohľadom na zamýšľaný spôsob podania a štandardnou farmaceutickou praxou. Napríklad je možné tieto látky aplikovať orálne vo forme tabliet obsahujúcich ako nosné látky škrob alebo laktózu, alebo vo forme kapsulí alebo ovulí, v ktorých sú tieto látky obsiahnuté buď samotné alebo v zmesi s nosičovými alebo pomocnými látkami, alebo vo forme elixírov alebo suspenzií obsahujúcich vonné prísady alebo farbivá. Zlúčeniny podľa vynálezu je možné rovnako podávať vo forme parenterálnych injekcií, napríklad intravenózne intramuskulárne alebo subkutánne. V prípade parenterálnej aplikácie sa tieto zlúčeniny najlepšie používajú vo forme sterilného vodného roztoku, ktorý môže obsahovať i ďalšie látky, napríklad príslušné množstvo solí alebo glukózy k izotonizácii roztoku s krvou.

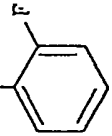
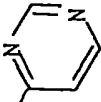
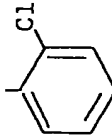
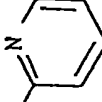
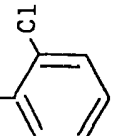
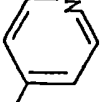
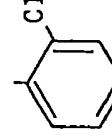
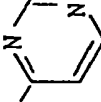
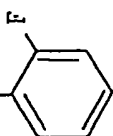
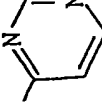
Pri perorálnej alebo parenterálnej aplikácii v humánnej medicíne sa denné dávky antifungálne účinných zlúčenín všeobecného vzorca I a ich solí pohybujú od 0,01 do 20 miligramov/kilogram, pričom túto dávku je možné podať buď jednorázovo alebo vo forme niekoľkých dávok. Tieto tablety alebo kapsule obsahujúce zlúčeniny podľa vynálezu určené na podanie vo forme jednej, dvoch alebo viac dávok, obsahujú od 5 miligramov do 0,5 gramov účinnej látky podľa konkrétnej potreby. Potrebnú dávku v danom konkrétnom prípade, ktorá je najvhodnejšia pre určitého pacienta, stanoví v závislosti na veku, hmotnosti a odozve pacienta na účinnú dávku v každom prípade ošetrojúci lekár. Vyššie

Tabuľka 1

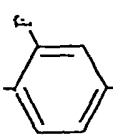

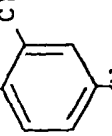
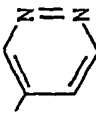
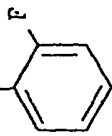
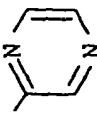
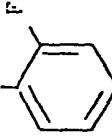
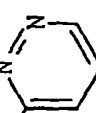
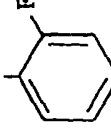
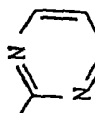


Pr.	Diastereomérny pár	R	R ¹	R ²	"Het"	Minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) (µg/ml)			I ¹ ₅₀ (mg/kg) vs CANDIDA ALBICANS
						CANDIDA ALBICANS	ASPERGILLUS FUNIGATUS	CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS	
1	II		Cl ₃	II		0.02	0.19	0.19	4.21
2	II		Cl ₃	II		0.065	0.045	1.56	3.44
3	II		Cl ₃	II		0.06	0.3	0.78	0.81

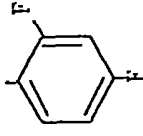
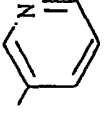
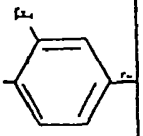
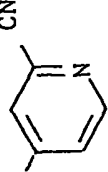
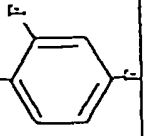
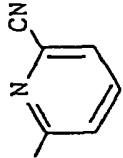
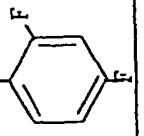
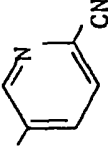
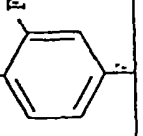
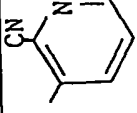
Tabuľka 1 - pokr.

Pr.	Diastereomérický pár	R	R ¹	R ²	"Het"	Minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) (µg/ml)			M ⁵⁰ (mg/kg) v MIC CANDIDA ALBICANS vs CANDIDA ALBICANS
						CANDIDA ALBICANS	ASPERGILLUS FUNICATUS	CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS	
4	II		Cl ₃	II		0.1	0.39	0.78	2.24
5	B		Cl ₃	II		0.012	0.19	0.39	2.24
6	II		Cl ₃	II		0.021	0.098	0.78	0.69
7	II		Cl ₃	II		0.039	0.098	0.78	0.42
8	-		Cl ₃	Cl ₃		0.3	3.1	12.5	3.44

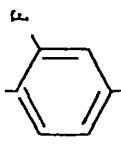
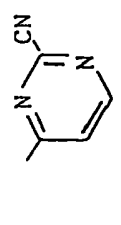
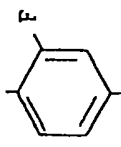
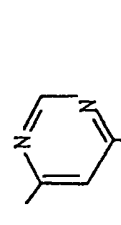
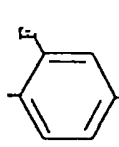
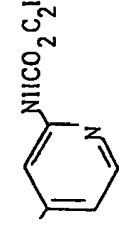
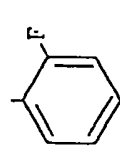
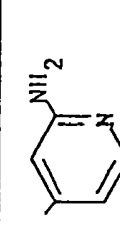
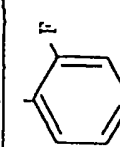
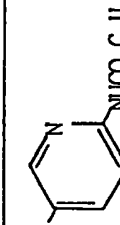
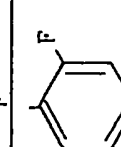
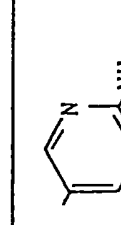
Tabuľka 1 - pokrač.

Pr.	Diastereomérny pár	R	R ¹	R ²	"Het"	Minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) (µg/mL)			PD ₅₀ (mg/kg) vs CANDIDA ALBICANS
						CANDIDA ALBICANS	ASPERGILLUS FUNIGATUS	CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS	
9	II		Cl ₃	II		2.2	12.5	6.3	>5
10	II		Cl ₃	II		0.74	6.3	12.5	4.21
11	II		Cl ₃	II		0.1	1.56	-	2.24
12	II		Cl ₃	II		0.42	6.3	6.3	3.07
13	II		Cl ₃	II		0.096	6.3	3.1	0.75

Tabuľka 1 - pokr.

Pr	Diastereoméry pár	R	R ¹	R ²	"Ilet"	Minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) ($\mu\text{g/ml}$)			IT ₅₀ (ng/kg) v MIC vs CANDIDA ALBICANS
						CANDIDA ALBICANS	ASPERGILLUS FUMIGATUS	CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS	
14	B		Cl ₃	II		0.09	0.39	1.56	4.21
15	-		Cl ₃	II		0.49	12.5	3.1	0.49
16	-		Cl ₃	II		0.24	6.3	0.78	0.32
17	-		Cl ₃	II		0.18	0.78	1.56	0.20
17	-		Cl ₃	II		4.3	>100	50.0	3.07

Tabuľka 1-pokr.

Pr	Diastereomérický pár	R	R ¹	R ²	"Ilet"	Minimálna inhibičná koncentrácia (MIC) (µg/mL)			TD ₅₀ (ng/kg) v MIC vs CANDIDA ALBICANS
						CANDIDA ALBICANS	ASPERGILLUS FUNIGATUS	CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS	
18	-		Cl ₃	II		0.6	6.3	3.1	1.56
18	-		Cl ₃	II		0.6	25	3.1	1.73
19	-		Cl ₃	II		0.24	6.3	12.5	>5
20	-		Cl ₃	II		0.048	1.56	6.3	4.21
21	-		Cl ₃	II		0.034	0.39	1.56	0.75
22	-		Cl ₃	II		0.49	1.56	6.3	4.21

uvedené dávky predstavujú len príklad priemerného dávkovania, pričom sa môžu samozrejme vyskytnúť prípady, kedy je potrebné použiť vyššie alebo nižšie dávky. Všetky tieto prípady spadajú do rozsahu uvedeného vynálezu.

Alternatívne je možné antifungálne účinné zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli aplikovať vo forme čípkov alebo pesaru alebo je možné ich aplikovať miestne vo forme lotionu, roztoku, krému, masti alebo prášku. Napríklad je možné tieto látky dostať do krému tvoreného vodnou emulziou polyetylénglykolov alebo kvapalného parafínu, alebo je možné ich v koncentrácii od 1 do 10 % dostať do masťového základu tvoreného bielym voskom alebo bielym mäkkým parafínom, prípadne spoločne so stabilizátormi alebo konzervačnými prísadami.

Ďalej bolo podľa uvedeného vynálezu zistené, že tieto zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R^1 a R^2 predstavujú atómy vodíka a R a Het majú horeuvedený význam, vykazujú antifungálnu účinnosť u zvierat, pričom sú najmä účinné proti *Aspergillus* sp.

Do rozsahu uvedeného vynálezu teda patria rovnako i farmaceutické prostriedky obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo farmaceuticky prijateľnú soľ odvodenú od tejto zlúčeniny spoločne s farmaceuticky prijateľnou nosičovou látkou alebo riedidlom.

Do rozsahu vynálezu rovnako patria zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo farmaceuticky prijateľné soli alebo prostriedky obsahujúce tieto zlúčeniny na použitie ako liečivá, najmä ako antifungálne činidlá.

Do rozsahu uvedeného vynálezu rovnako patrí použitie zlúčenín všeobecného vzorca I a ich farmaceuticky prijateľných solí alebo prostriedkov obsahujúcich tieto zlúčeniny na prípravu antifungálneho činidla.

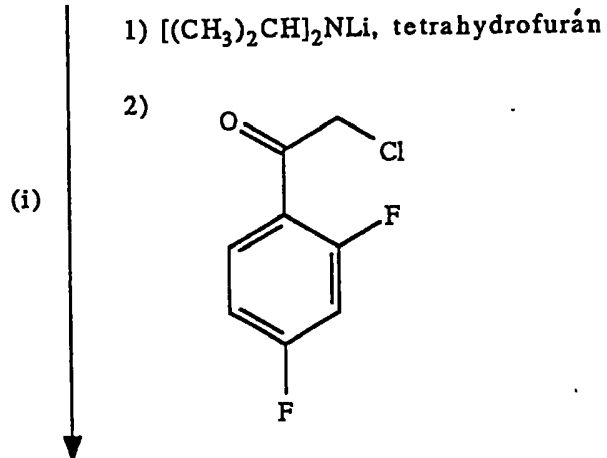
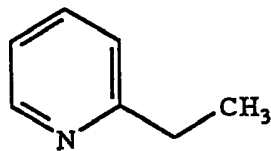
Do rozsahu vynálezu rovnako patria vyššie uvádzané medziprodukty použité pri postupe prípravy zlúčenín podľa vynálezu, pričom tieto medziprodukty predstavujú zlúčeniny všeobecných vzorcov IV, VI, IX a X.

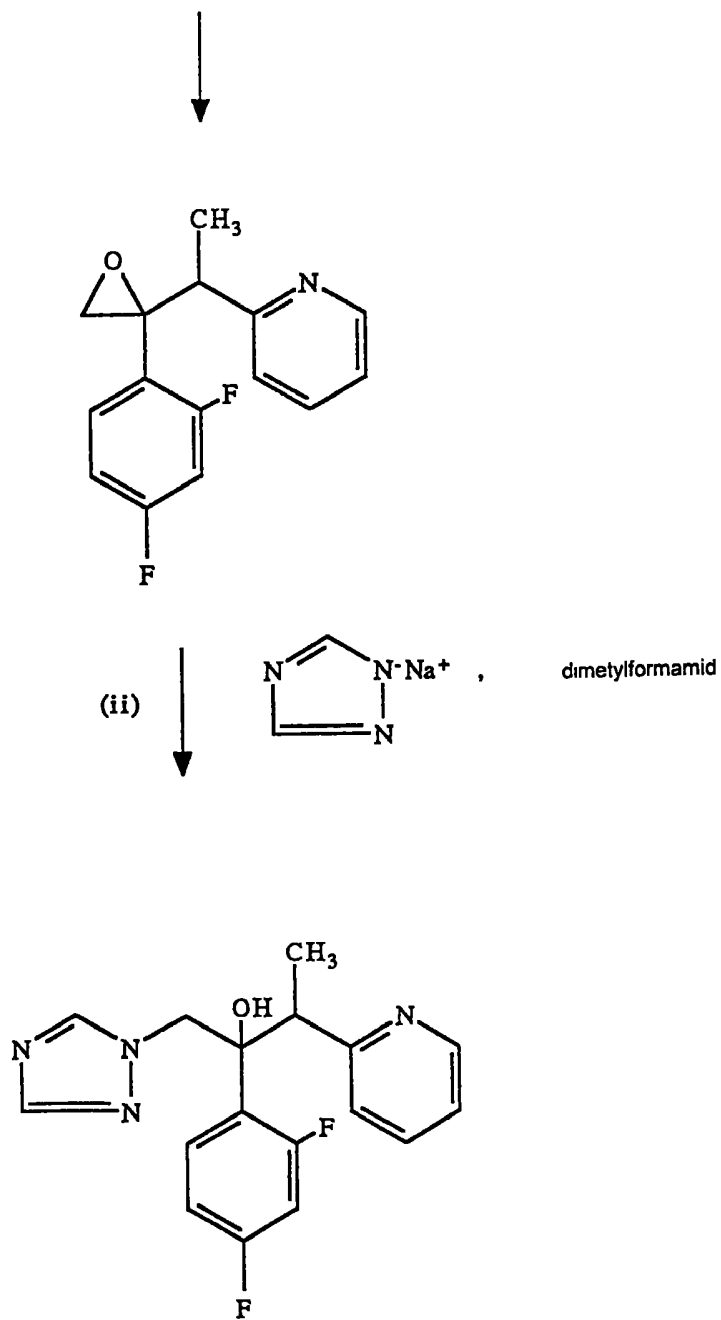
Príklady uskutočnenia vynálezu

Zlúčeniny podľa vynálezu, postup ich prípravy a medziprodukty používané pri tomto postupe podľa uvedeného vynálezu budú v ďalšom ilustrované s pomocou príkladov uskutočnenia, ktoré majú len ilustratívny charakter a v žiadnom prípade neobmedzujú rozsah tohto vynálezu. Všetky uvedené teploty sú v °C.

Príklad 1

Postup prípravy 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridín-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-olu.





(i) 2-(2,4-difluórfenyl)-2-(1-[pyridín-2-yl]etyl)oxirán

Do miešaného roztoku 3,18 g diizopropylamínu v 50 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri teplote -70°C v atmosfére suchého dusíka pridá 19,7 ml 1,6M roztoku n-butyllítia v hexáne. Výsledný roztok sa 0,17 hodiny mieša pri teplote -70°C , potom 0,17 hodiny pri teplote 0°C , na čo sa znovu ochladí na -70°C a počas 0,08 hodiny sa k nemu pridá 3,37 g 2-etylpyridínu. Výsledný červeno sfarbený roztok sa 0,33 hodiny mieša pri teplote -70°C , načo sa pri teplote -70°C pomocou injekčnej striekačky pridá k miešanému roztoku 5,00 g 2-chlór-2',4'-difluóracetofenónu v 50 ml suchého tetrahydrofuránu. Reakčný roztok sa 3 hodiny mieša pri teplote -70°C , potom 18 hodín pri teplote miestnosti, a potom sa k nemu pridajú 4 ml vody a roztok sa odparí. Olejovitý zvyšok sa roztrepe medzi 80 ml vody a 100 ml dichlórmetánu, organická vrstva sa oddelí, premyje sa 80 ml vody a extrahuje sa dvakrát vždy 80 ml 2N kyseliny chlór vodíkovej. Spojené kyslé extrakty sa 2N roztokom hydroxidu sodného zalkalizujú na pH 12 a extrahujú sa trikrát vždy 75 ml dichlórmetánu. Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom sodným, odparia sa a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli. Stĺpec sa vymýva etylacetátom. Príslušné frakcie sa spoja a po odparení sa z nich získa 2,25 g zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme žltej olejovitej látky, ktorá sa priamo používa v nasledujúcom reakčnom stupni.

(ii) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridín-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Zmes 2,20 g produktu pripraveného vyššie v odseku (i) a 1,53 g sodnej soli 1H-1,2,4-triazolu v 15 ml N,N-dimetylformamidu sa za miešania 18 hodín zahrieva na 60°C a potom sa odparí. K odparku sa pridá 50 ml vody a zmes sa extrahuje trikrát vždy 50 ml etylacetátu. Spojené extrakty sa vysušia síranom sodným, odparia sa a zvyšok sa podrobí chromatografii na stĺpci silikagélu, ktorý sa vymýva etylacetátom. Po spojení a odparení príslušných frakcií sa získa 0,93 g diastereomérmého páru A, ktorý po kryštalizácii z éteru sa topí pri 146 až 148°C .

Analýza: pre $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$

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

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

Ďalšou elúciou stĺpca etylacetátom sa po spojení a odparení príslušných frakcií získa 0,63 g diastereoméneho páru B zlúčeniny uvedenej v názve, ktorý po kryštalizácii z éteru sa topí pri 151 až 152° C.

Analýza: pre $C_{17}H_{16}F_2N_4O$

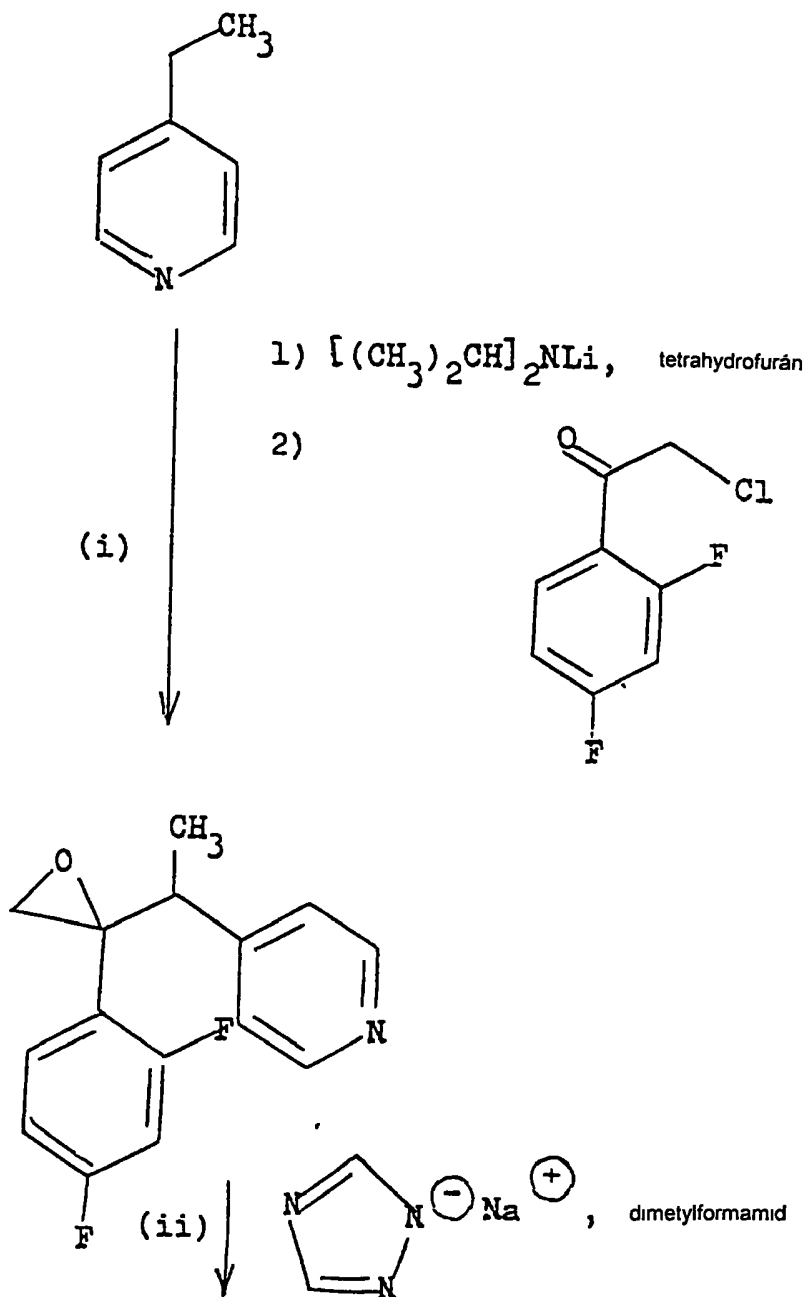
vypočítané 61,81 % C, 4,88 % H, 16,96 % N;

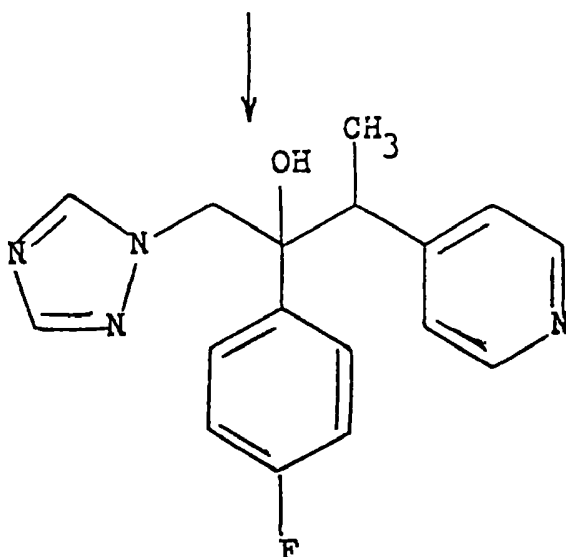
nájdené 61,68 % C, 4,79 % H, 17,01 % N.

Príklad 2

2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Metóda A





(i) 2-(2,4-difluórfenyl)-2-(1-[pyridín-4-yl]etyl)oxirán

Pridaním 19,7 ml 1,6M roztoku n-butyllítia v hexáne k roztoku 3,18 g diizopropylamínu v 50 ml suchého tetrahydrofuránu sa pripraví lítiumdiizopropylamid. K výslednému roztoku sa analogickým spôsobom ako v príklade 1 (i) postupne pridá 3,37 g 4-etylpyridínu a roztok 5,00 g 2-chlór-2',4'-difluóracetofenónu v 50 ml suchého tetrahydrofuránu. Po analogickom spracovaní reakčnej zmesi ako v predchádzajúcom príklade sa získa 1,05 g zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme žltého olejovitého materiálu, ktorý sa priamo používa v nasledujúcom reakčnom stupni.

(ii) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Na 1,02 g produktu pripraveného vyššie v odseku (i) sa použitím postupu popísaného v príklade 1 (ii) pôsobí 0,71 g sodnej soli 1H-1,2,4-triazolu v 10 ml N,N-dimetylformamidu. Surový produkt sa podrobí chromatografii na silikagéli použitím zmesi dichlórmétanu a metanolu (97:3) ako elučného činidla. Po spojení a odparení príslušných frakcií sa získa najprv 0,22 g diastereoméneho páru A zlúčeniny uvedenej v názve, topiaceho po kryštalizácii z éteru pri 161 až 163 °C.

Analýza: pre $C_{17}H_{16}F_2N_4O$

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

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

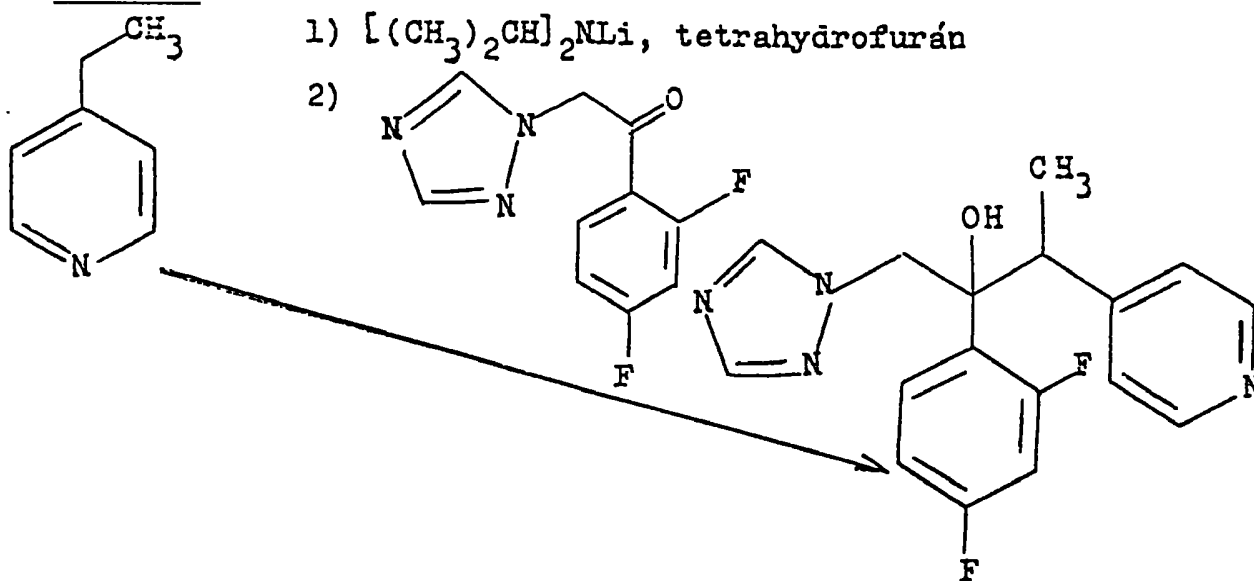
Ďalšiou elúciou zmesi dichlórmetánu a metanolu (97:3) sa po spojení a odparení príslušných frakcií získa 0,35 g diastereoméneho páru B zlúčeniny uvedenej v názve, topiaceho po kryštalizácii z éteru pri 156 až 158° C.

Analýza: pre $C_{17}H_{16}F_2N_4O$

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

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

Metóda B



2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Postupom popísaným v príklade 1 (i) sa zo 40,4 g diizopropylamínu a 160 ml 2,5M roztoku n-butyllítia v hexáne v 800 ml suchého tetrahydrofuránu v atmosfére suchého dusíka pripraví roztok lítiumdiizopropylamidu. K tomuto roztoku sa pri teplote $-70^\circ C$ miešaním počas 0,17 hodiny prikvapká 42,8 g 4-etylpyridínu. Výsledný roztok sa 0,33 hodiny mieša pri teplote $-70^\circ C$, a nato sa k nemu počas 0,33 hodiny pridá roztok 89,2 g 1-(2,4-difluórfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etanolu v 350 ml suchého tetrahydrofuránu. Reakčný roztok sa ďalších 0,75 hodiny mieša pri teplote $-70^\circ C$, načo sa k nemu prikvapká 40 ml kyseliny octovej. Výsledná zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti, zriedi sa vodou a trikrát sa extrahuje éterom. Spojené extrakty sa premyjú vodou, vodné premývacie kvapaliny sa raz extrahujú etylacetátom, organické fázy sa spoja a po vysušení síranom sodným sa odparia.

Zvyšok sa rozpustí vo vriacom dichlórmétáne, k roztoku sa pridá rovnaký objem éteru a výsledný roztok sa nechá schlaadiť. Vyzrážaný pevný materiál sa odfiltruje, čím sa spätne získa 17,5 g východiskového ketoderivátu. Filtrát sa odparí a zvyšok sa podrobí chromatografii na stĺpci silikagélu. Začiatočnou elúciou stĺpca zmesí rovnakých dielov etylacetátu a hexánu sa získa ďalší východiskový ketoderivát. Naledujúcou elúciou etylacetátom sa získajú frakcie obsahujúce diastereomérený pár A zlúčeniny uvedenej v názve (ďalej sa nespracováva). Elučné rozpúšťadlo sa potom zamení zmesou etylacetátu a metanolu (19:1) a v elúcii sa pokračuje až do získania čistých frakcií obsahujúcich diastereomérený pár B zlúčeniny uvedenej v názve. Tieto frakcie sa spoja, odparia sa a zvyšok sa kryštalizuje zo zmesi dichlórmétánu a éteru. Získa sa 20,5 g diastereoméreného páru B zlúčeniny uvedenej v názve, s teplotou topenia 155 až 157 °C. NMR spektrum (300 MHz) tohto materiálu je identické so spektrom vzorky diastereoméreného páru B pripraveného postupom popísaným v časti (ii) metódy A.

Po prekryštalizovaní z acetonitrilu sa získa polymorf s teplotou topenia 165,5 až 166,5° C.

Analýza: pre $C_{17}H_{16}F_2N_4O$

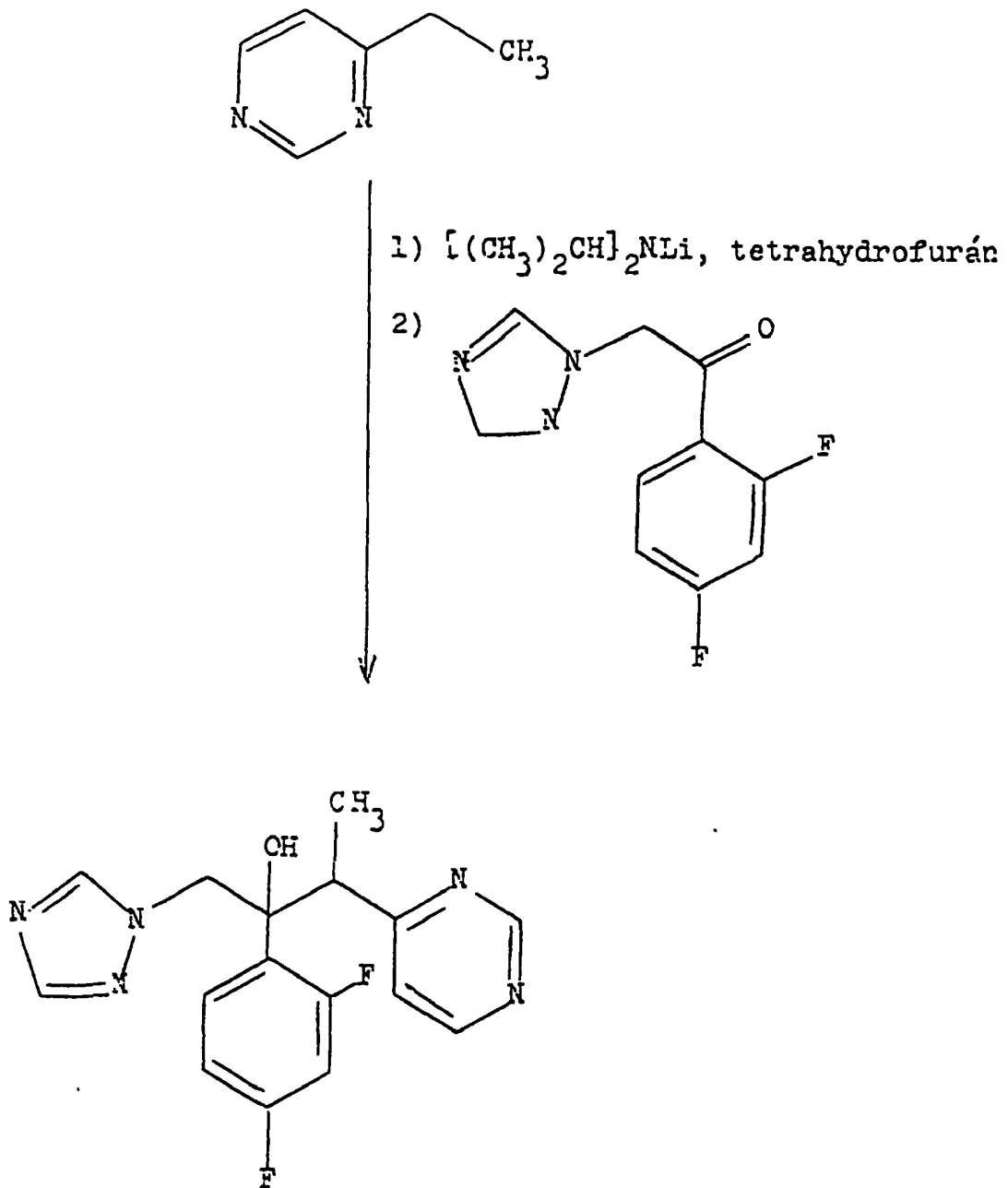
vypočítané 61,81 % C, 4,83 % H, 16,96 % N;

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

Podľa rentgenovej kryštalografie je diastereomérený pár vytvorený racemickou zmesou (2R,3S)- a (2R,3R)-diastereomérov.

Příklad 3

2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol



Do miešaného roztoku 1,01 g diizopropylamínu v 30 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri teplote -70°C v atmosfére suchého dusíka pridá 4,0 ml 2,5M roztoku n-butyllítia v hexáne. Výsledný roztok sa 0,17 hodiny mieša pri teplote -70°C , potom 0,17 hodiny pri teplote 0°C , a potom sa znovu ochladí na -70°C a pridá sa k nemu 1,08 g 4-etylpyrimidinu. Výsledný roztok sa 0,75 hodiny mieša pri teplote -70°C , a nato sa k nemu počas 0,17 hodiny pridá roztok 2,23 g 1-(2,4-difluórfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etanonu v 30 ml suchého tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -70°C , potom sa k nej pridá 1 ml kyseliny octovej, výsledná zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti, zriedi sa vodou a trikrát sa extrahuje etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú vodou, vysušia sa síranom sodným, rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli. Začiatočnou elúciou stĺpca zmesi etylacetátu a hexánu (3:2) sa spätne získa východiskový ketoderivát. Ďalšou elúciou etylacetátom sa po spojení a odparení príslušných frakcií získa 0,305 g diastereoméneho páru A zlúčeniny uvedenej v názve, topiaceho sa po kryštalizácii zo zmesi éteru a hexánu pri 114 až $115,5^{\circ}\text{C}$.

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

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

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

Ďalšou elúciou stĺpca zmesi etylacetátu a metanolu (19:1) sa po spojení a odparení príslušných frakcií získa 0,215 g diastereoméneho páru B zlúčeniny uvedenej v názve, topiaceho sa po kryštalizácii zo zmesi éteru a hexánu pri 104 až 105°C .

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

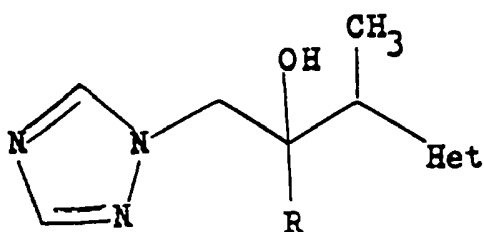
vypočítané 58,00 % C, 4,56 % H, 21,14 % N;

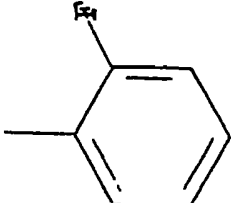
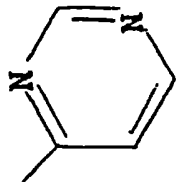
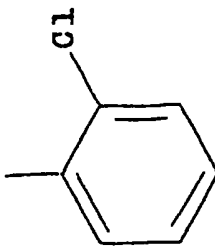
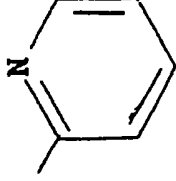
nájdené 57,63 % C, 4,44 % H, 21,36 % N.

Príklady 4 až 7

Analogickým postupom ako v príklade 3 sa pôsobením lítiumdiizopropylamidu na príslušný etylsubstituovaný heterocyclus a nasledujúcou reakciou vzniknutého karbaniónu in situ s príslušným 1-aryl-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etanómom pripravujú zlúčeniny v príkladoch 4 až 7 zhrnuté do nasledujúcej tabuľky.

Vyrobené zlúčeniny zodpovedajú všeobecnému vzorcu



Tabuľka Príklad č.	R	Het	diastereo- méry pár (1)	teplota topenia (°C)	analýza (%) C H N
4			A	120-121	nájdene: 61,34 5,11 22,36 pre C ₁₆ H ₁₆ FN ₅ O vypočítané: 61,44 5,22 22,02
			B	101-103	nájdene: 60,62 5,28 21,73 pre C ₁₆ H ₁₆ FN ₅ O vypočítané: 61,44 5,22 22,02
5			A	127-128,5	nájdene: 61,70 5,25 17,02 pre C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O vypočítané: 62,10 5,21 17,04
			B	128-129,5	nájdene: 62,40 5,28 16,99 pre C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O vypočítané: 62,10 5,21 17,04

Príklad č.	R	Het	diastereo- méry pár (1)	teplota topenia (°C)	analýza (%)		
					C	H	N
6	B(2)			151-152,2	nájdené: 61,34 5,11 22,36		
					pre C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O vypočítané: 62,10 5,21 17,04		
7	A			130-131,5	nájdené: 58,58 4,99 21,00		
					pre C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O vypočítané: 58,27 4,89 21,24		
	B			135,5-136,5	nájdené: 58,25 4,93 21,32		
					pre C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O vypočítané: 58,27 4,89 21,24		

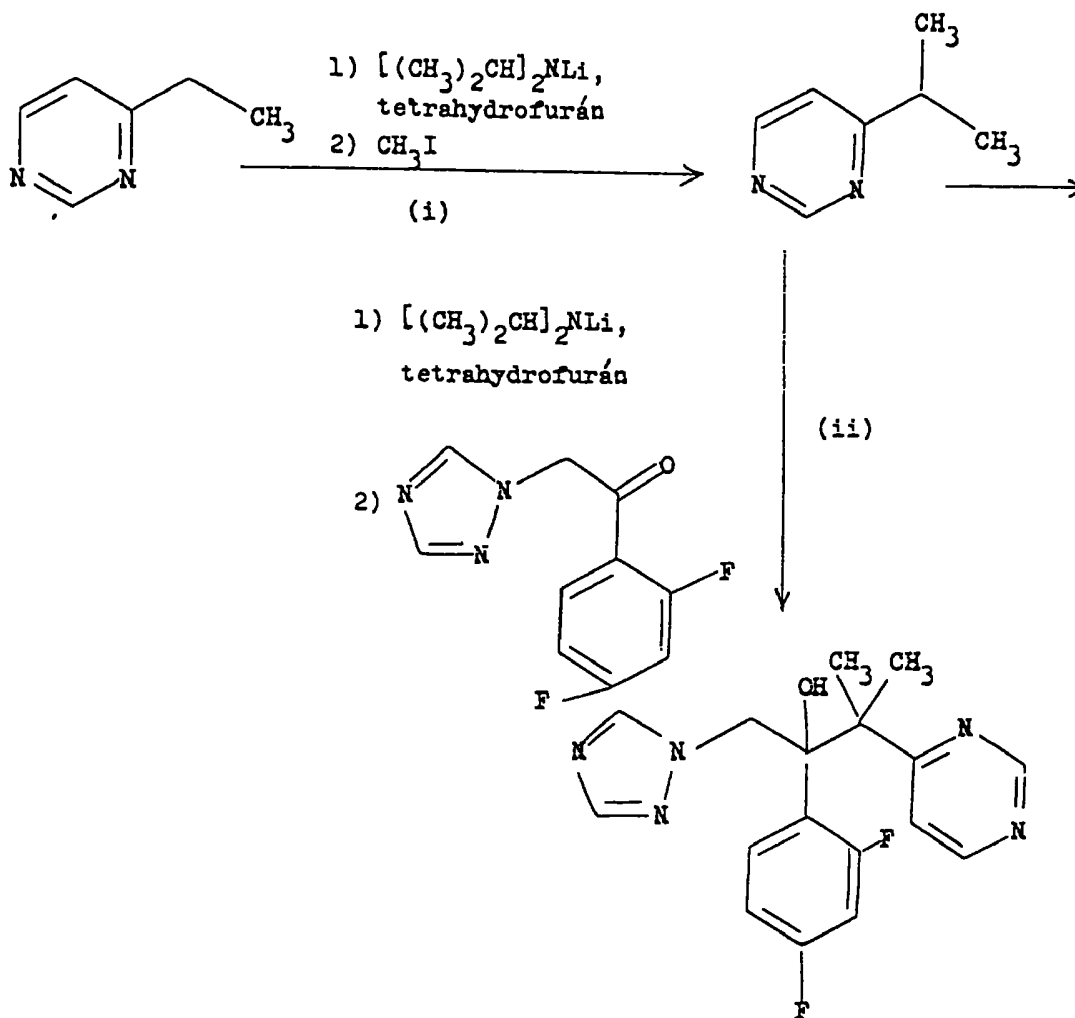
Legenda :

(1) Diastereoméry pár A je vo všetkých tabelovaných príkladoch polárnejší pri chromatografii na tenkej vrstve ako diastereoméry pár B

(2) V tomto prípade nebol menej polárny diastereoméry pár A izolovaný.

Príklad 8

2-(2,4-difluórfenyl)-3-metyl-3-(pyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol



(i) 4-(1-metyletyl)pyrimidin

Zo 6,88 g diizopropylaminu a 27,0 ml 2,5M roztoku n-butyllítia v hexáne v 180 ml tetrahydrofuránu sa postupom popísaným v príklade 1(i) pripraví v atmosfére suchého dusíka roztok lítiumdiizopropylamidu. K tomuto roztoku sa pri teplote -70°C , prikvapká v priebehu 0,17 hodiny roztok 7,35 g 4-etylpyrimidínu v 20 ml suchého tetrahydrofuránu. Výsledný roztok sa 0,75 hodiny mieša pri teplote -70°C na čo sa k nemu pridá 11,60 g jodmetánu. Reakčná zmes sa ešte ďalšie 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti, potom sa zohreje na teplotu miestnosti, pridá sa k nej voda, zmes sa odparí na malý objem a odparok sa roztrepe medzi etylacetát a vodu. Organická vrstva sa oddelí, vodná vrstva sa trikrát extrahuje etylacetátom, organické frakcie sa

spoja a po vysušení síranom sodným sa z nich odparí rozpúšťadlo. Olejovitý zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli použitím zmesi dichlórmetánu a éteru (9 : 1) ako elučného činidla. Frakcie obsahujúce produkt sa spoja, odparia sa, a olejovitý zvyšok sa podrobí destilácii. Získa sa 3,14 g zlúčeniny uvedenej v názve, o teplote varu 52 až 56° C/2,0 kPa.

(ii) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-metyl-3-(pyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Postupom podľa príkladu 3 sa na 2,46 g produktu pripraveného v odseku (i) pôsobí v suchom tetrahydrofuráne 0,02 mol lítiumdiizopropylamidu a potom 4,49 g 1-(2,4-difluórfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etanonu. Získa sa 0,185 g zlúčeniny uvedenej v názve, topiacej sa po kryštalizácii z éteru pri 126 až 127° C.

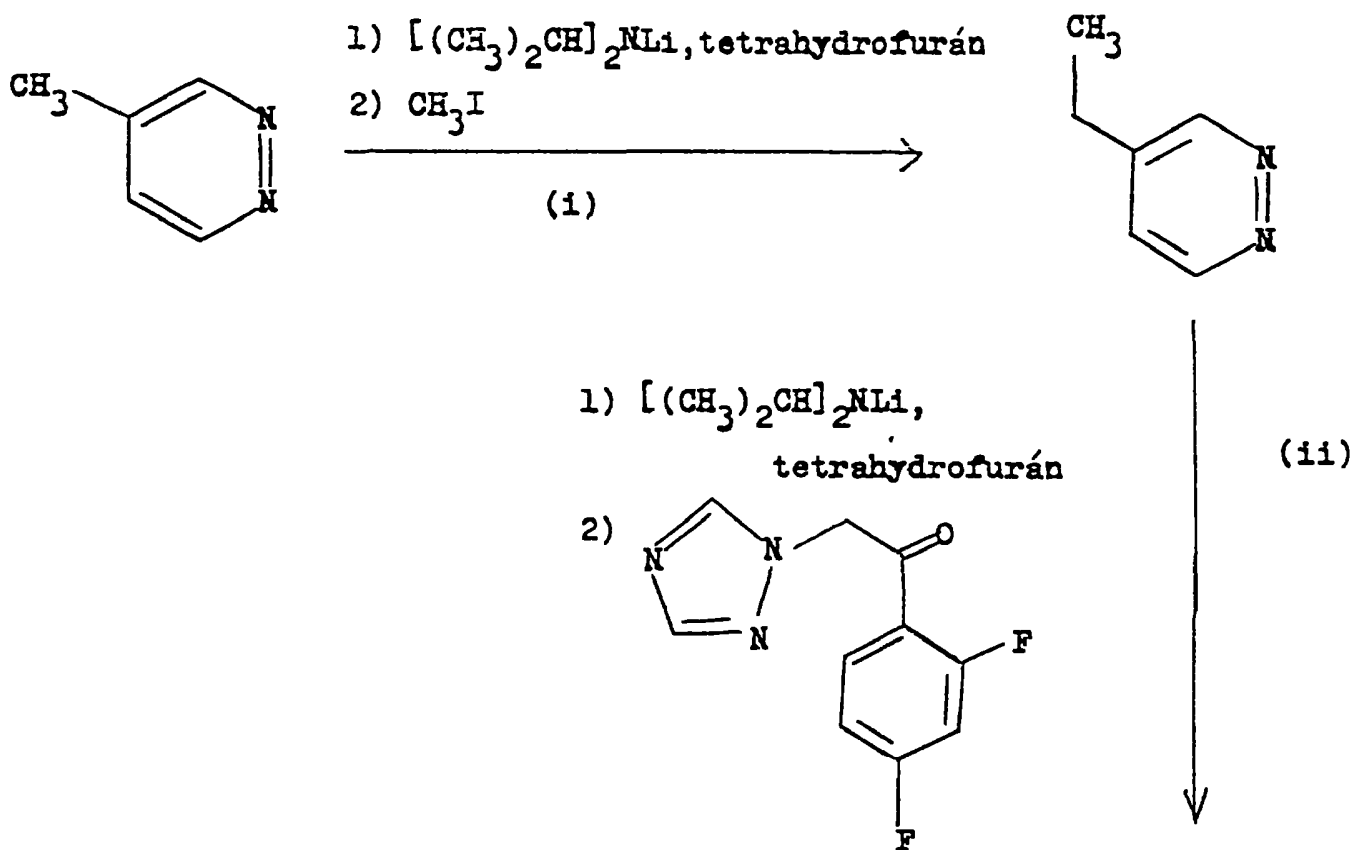
Analýza: pre $C_{17}H_{17}F_2N_5O$

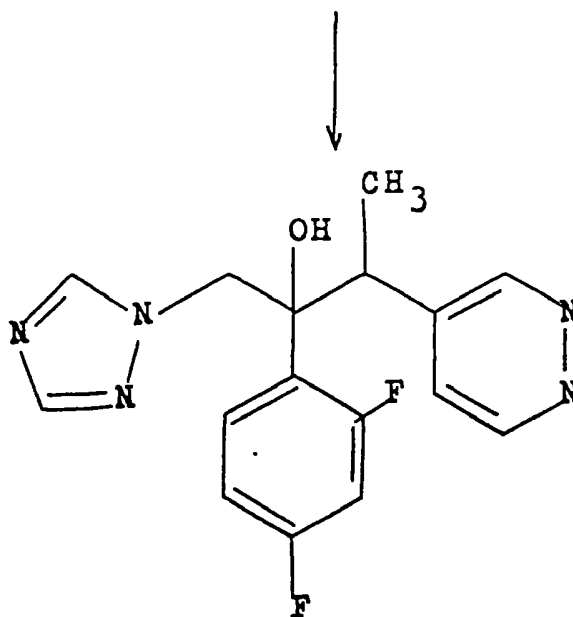
vypočítané 59,12 % C, 4,96 % H, 20,28 % N;

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

Príklad 9

2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridazin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol





Postupom popísaným v príklade 1(i) sa v atmosfére suchého dusíka zo 17,9 g diizopropylaminu a 70,4 ml 2,5M hexánového roztoku n-butyllítia v 300 ml bezvodého tetrahydrofuránu pripraví roztok lítiumdiizopropylamidu. K tomuto roztoku, ochladenému na -70°C , sa za miešania a udržiavania teploty pod -60°C prikvapká 4-metylpyridazín. Ku zmesi sa za miešania pomaly pridá 27,25 g jódmetánu, reakčná zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote -70°C a potom sa nechá ohriať na teplotu miestnosti. Po pridaní vody sa zmes odparí na malý objem a zostávajúci roztok sa trikrát extrahuje dichlórmetánom. Spojené extrakty sa vysušia síranom sodným, odparia sa a odparok sa chromatografuje na silikagéli použitím etylacetátu ako elučného činidla. Frakcie obsahujúce produkt sa spoja, odparia sa a olejovitý zvyšok sa podrobí destilácii. Získa sa 10,4 g zlúčeniny uvedenej v názve, s teplotou varu 65 až $66^{\circ}\text{C}/13,3\text{ Pa}$.

NMR (300 Mhz, deuterochloroform, hodnoty δ v ppm): 1,21 (t, 3H, $J = 7,6\text{ Hz}$, CH_2CH_3), 2,61 (q, 2H, $J = 7,6\text{ Hz}$, CH_2CH_3), 7,24 (m, 1H, H_{arom}), 8,97 (m, 2H, H_{arom}).

(ii) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridazín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Postupom popísaným v príklade 1(i) sa z 2,02 g diizopropylaminu a 8,0 ml 2,5M hexánového roztoku n-butyllítia v 60 ml suchého tetrahydrofuránu pripraví roztok lítiumdiizopropylamidu. K tomuto roztoku sa pri teplote -70°C za miešania prikvapká 2,16 g 4-etylpyridazínu. Vzniknutý žltý roztok sa 0,4 hodiny mieša pri teplote -70°C , na čo sa k nemu za udržiavania teploty pod -65°C pridá roztok 4,46 g 1-(2,4-difluórfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etanonu v 20 ml suchého

tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa pri horeuvedenej teplote ešte ďalšiu hodinu mieša, potom sa k nej pridá 1 ml kyseliny octovej, zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti a po zriedení vodou sa trikrát extrahuje etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou, vysušia sa síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí, čím sa získa surový produkt. Ďalší surový produkt sa získa extrakciou spojených vodných vrstiev dichlórmetánom. Obidva tieto podiely surového produktu sa spoja a podrobia sa chromatografii na silikagéli. Elúciou zmesí dichlórmetánu a metanolu (50 : 1) sa najprv získa východiskový ketoderivát. Ďalšou elúciou rovnakou zmesou rozpúšťadiel sa po spojení a odparení príslušných frakcií získa 0,98 g zlúčeniny uvedenej v názve (diastereomérený pár A) topiaci po kryštalizovaní zo zmesi dichlórmetánu a éteru pri 172 až 174° C.

Analýza: pre $C_{16}H_{15}F_2N_5O$

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

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

Ďalšia elúcia zmesí dichlórmetánu a metanolu (50 : 1) sa po spojení a odparení príslušných frakcií získa 1,58 g diastereoméreného páru B zlúčeniny uvedenej v názve, topiacej sa po prekryštalizovaní z acetonitrilu pri 187 až 188° C.

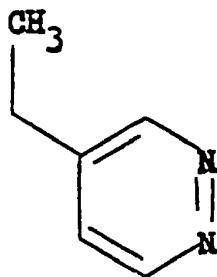
Analýza: pre $C_{16}H_{15}F_2N_5O$

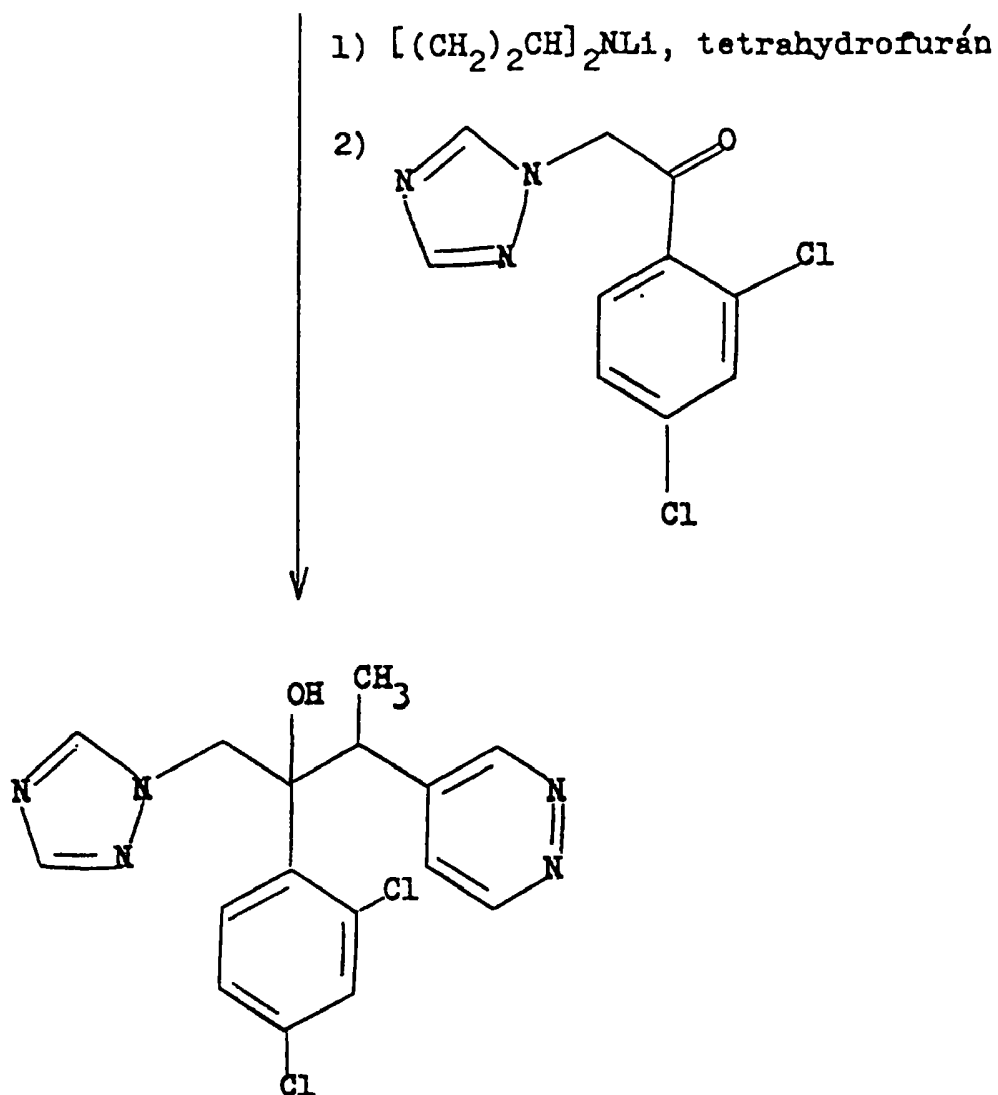
vypočítané 58,00 % C, 4,56 % H, 21,14 % N;

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

Príklad 10

2-(2,4-dichlórfenyl)-3-(pyridazin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol





Reakciou 2,16 g 4-etylpyridazínu s 0,02 mol lítiumdiizopropylamínu v suchom tetrahydrofuráne a potom s 5,12 g 1-(2,4-dichlórfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etanonu postupom popísaným v príklade 9 (ii) sa získa 1,24 g diastereoméneho páru A zlúčeniny uvedenej v názve, s teplotou topenia 174 až 177° C a 1,45 g diastereoméneho páru B zlúčeniny uvedenej v názve, s teplotou topenia 173 až 176° C.

Analýza: pre $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ (diastereométny pár A)

vypočítané 52,75 % C, 4,15 % H, 19,23 % N;

nájdené 52,22 % C, 4,12 % H, 19,05 % N.

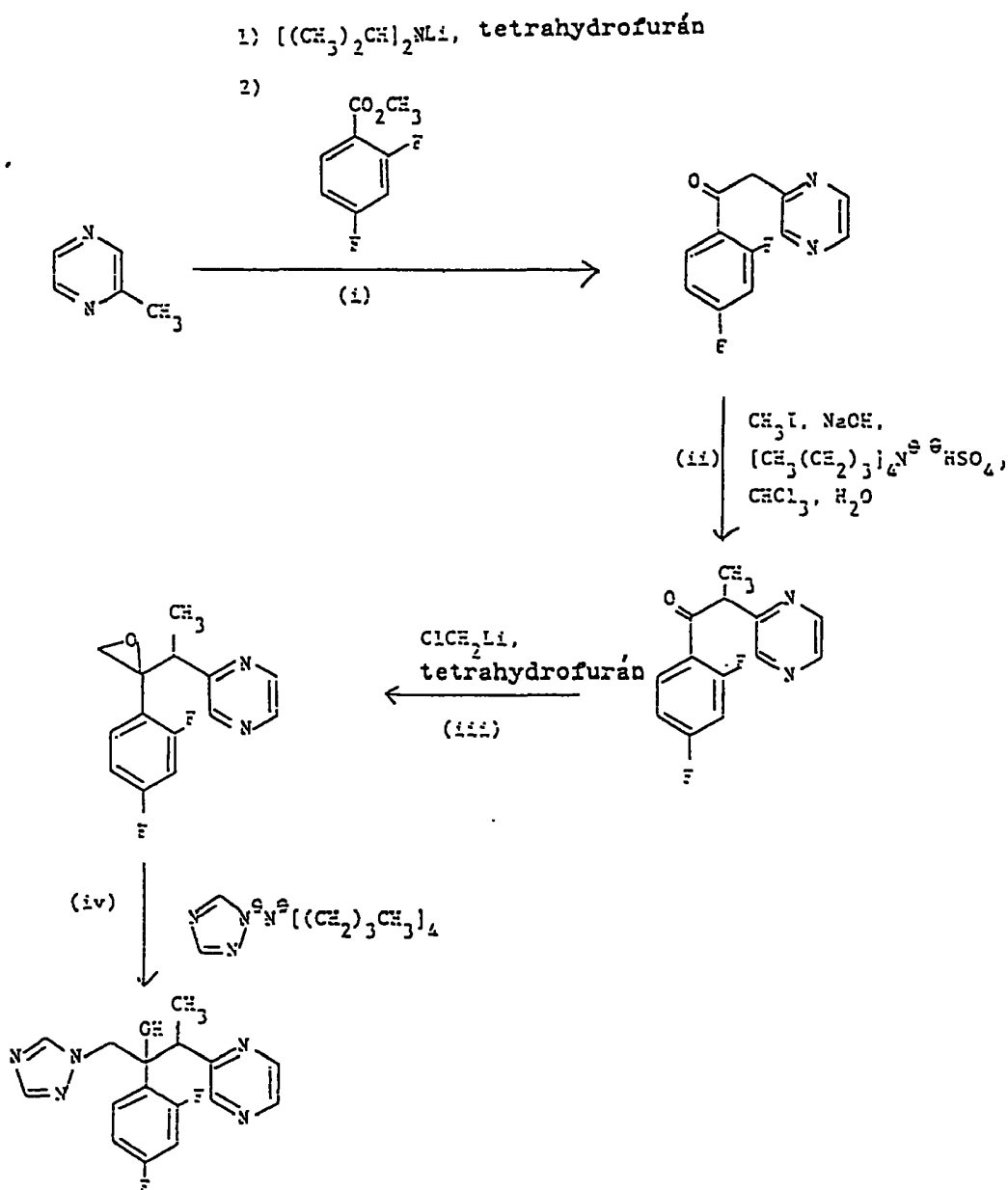
Analýza: pre $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ (diastereométny pár B)

vypočítané 52,75 % C, 4,15 % H, 19,23 % N;

nájdené 52,41 % C, 4,08 % H, 18,85 % N.

Príklad 11

2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyrazin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol



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

Postupom popísaným v príklade 1(i) sa použitím 20 ml 2,5M hexánového roztoku n-butyllítia a 5,06 g diizopropylaminu v 100 ml suchého tetrahydrofuránu v atmosfére suchého dusíka pripraví roztok lítiumdiizopropylamidu. K tomuto roztoku sa pri teplote -70°C pridá 4,70 g 2-metylpyrazinu, výsledný purpurovo-červeno sfarbený roztok sa 0,5 hodiny mieša pri teplote -70°C , na čo sa k nemu počas 0,5 hodiny pridá roztok 8,60 g metyl-2,4-difluórbenzoátu v 75 ml suchého

tetrahydrofuránu a v miešaní pri teplote -70°C sa pokračuje ešte 0,5 hodiny. Po pridaní 10 ml kyseliny octovej sa teplota nechá vystúpiť na teplotu miestnosti, roztok sa zriedi vodou a jeho pH sa hydrogenuhličitanom sodným upraví na hodnotu 7. Zmes sa trikrát extrahuje etylacetátom, spojené organické extrakty sa premyjú vodou, vysušia sa síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli. Elúciou zmesi etylacetátu a hexánu (3 : 7) sa po spojení a odparení príslušných frakcií získa pevný materiál, ktorý po kryštalizácii z hexánu poskytne 5,90 g zlúčeniny uvedenej v názve, s teplotou topenia 107 až 108°C .

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

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

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

(ii) 1-(2,4-difluórfenyl)-2-(pyrazín-2-yl)propán-1-ón

K ľadom chladenému roztoku 5,80 g produktu pripraveného vyššie v odseku (i), 8,79 g jódmethánu a 8,40 tetra-n-butylamónium-hydrogensulfátu v 40 ml chloroformu sa za miešania prikvapká roztok 1,98 g hydroxidu sodného v 40 ml vody. Zmes sa intenzívne mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti, potom sa zriedi vodou a dichlórmetánom, pridajú sa 3 ml kyseliny octovej a pH vodnej vrstvy sa hydrogenuhličitanom sodným upraví na hodnotu 7. Organická vrstva sa oddelí, dvakrát sa premyje vodou a vysuší sa síranom sodným. Po odparení rozpúšťadla sa získa 5,57 g olejovitého surového produktu, ktorý sa používa bez ďalšieho čistenia. Podľa NMR spektroskopie obsahuje tento produkt 10 % východiskovej látky, t.j. produktu z odseku (i).

(iii) 2-(2,4-difluórfenyl)-2-(1-[pyrazín-2-yl]etyl)oxirán

K roztoku 5,50 g produktu z odseku (ii) a 3,16 g brómchlórmetánu v 125 ml suchého tetrahydrofuránu, ochladeného na -70°C , sa v atmosfére suchého dusíka takou rýchlosťou, aby teplota neprestúpila -65°C , miešaním pridá 9,3 ml 2,5M hexánového roztoku n-butyllítia. Reakčný roztok sa 6 hodín mieša pri teplote -70°C a potom 18 hodín pri teplote miestnosti, na čo sa zriedi vodou a trikrát sa extrahuje etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou, vysušia sa síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí. Olejovitý zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli. Elúciou zmesi etylacetátu a hexánu (1 : 5) sa získa 4,80 g olejovitého materiálu, ktorý podľa NMR spektroskopie obsahuje veľa nečistôt cca 70 % zlúčeniny uvedené v názve. Tento produkt sa používa priamo bez ďalšieho čistenia.

(iv) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyrazin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

K miešanému roztoku 2,30 g produktu z odseku (iii) v 25 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri teplote miestnosti pridá 5,45 g tetra-n-butylamňoniovej soli 1H-1,2,4-triazolu (pozri US-A-425905) a v miešaní sa pokračuje 4 dni. Rozpúšťadlo sa odparí, zvyšok sa roztrepe medzi vodu a etylacetát, pridá sa 1 ml kyseliny octovej a zmes sa sfiltruje cez pomocný filtračný prostriedok na báze celulózy (Avicel). Organická vrstva sa oddelí, trikrát sa premyje vodou a vysuší sa síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli. K odstráneniu nečistôt sa stĺpec najprv vymyje zmesou etylacetátu a hexánu (3 : 2). Ďalšou elúciou zmesí etylacetátu a hexánu (9 : 1) sa po zmiešaní a odparení príslušných frakcií získa diastereomérený pár A zlúčeniny uvedeného v názve, topiaci sa po kryštalizácii zo zmesi dichlórmetánu a hexánu pri 107 až 109° C. Výťažok predstavuje 0,85 g.

Analýza: pre $C_{16}H_{15}F_2N_5O$

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

nájdené 57,76 % C, 4,44 % H, 21,31 % N.

Ďalšou elúciou zmesí etylacetátu a metanolu (19 : 1) sa po spojení a odparení príslušných frakcií získa 0,29 g diastereoméreného páru B zlúčeniny uvedenej v názve, topiaceho sa po kryštalizácii zo zmesi dichlórmetánu a hexánu pri 133 až 135° C.

Analýza: pre $C_{16}H_{15}F_2N_5O$

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

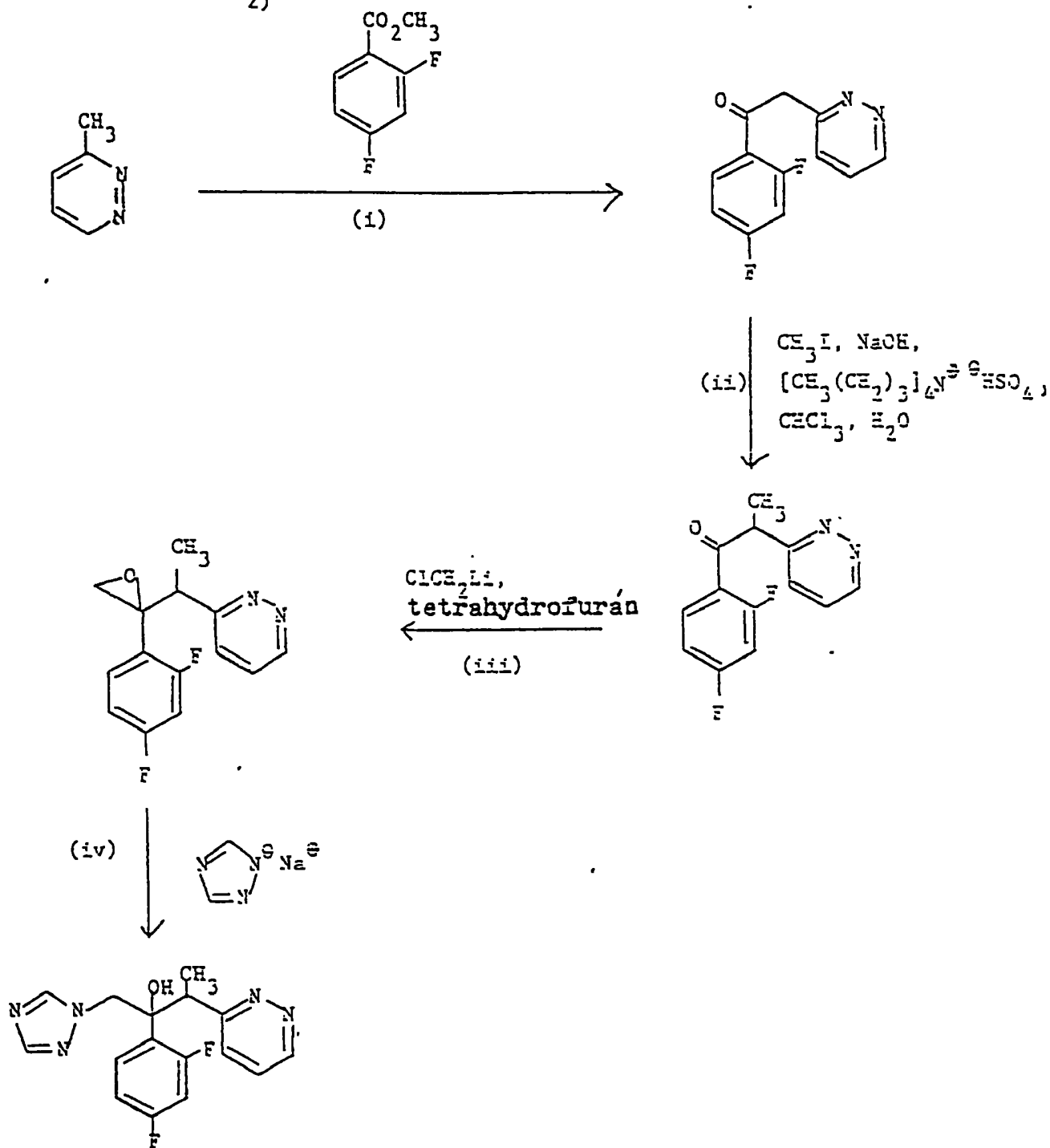
nájdené 57,82 % C, 4,53 % H, 21,00 % N.

Príklad 12

2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridazín-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

1) $\{(\text{CH}_3)_2\text{CH}\}_2\text{NLi}$, tetrahydrofurán

2)



(i) 1-(2,4-difluórfenyl)-2-(pyridazín-3-yl)etanón

Reakciou 4,70 g 3-metylpyridazínu s 0,05 mol lítiumdiizopropylamidu v suchom tetrahydrofuráne a potom s 8,60 g metyl-2,4-difluórbenzoátu použitím postupu popísaného v príklade 11(i) sa získa 3,40 g zlúčeniny uvedenej v názve, topiacej sa po kryštalizácii z éteru pri 115,5 až 117,5° C.

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

vypočítané 61,54 % C, 3,44 % H, 11,96 % N;
 nájdené 61,68 % C, 3,40 % H, 11,77 % N.

(ii) 1-(2,4-difluórfenyl)-2-(pyridazin-3-yl)propan-1-ón

Metyláciou 3,30 g produktu pripraveného v odseku (i) použitím 5,0 g jódmetánu postupom popísaným v príklade 11(ii) sa získa 2,25 g zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme živcového materiálu, ktorý sa priamo používa v nasledujúcom stupni.

(iii) 2-(2,4-difluórfenyl)-2-(1-[pyridazín-3-yl]etyl)oxirán

Reakciou 2,0 produktu z odseku (ii) s 1,15 g brómchlórmétánu a 5,28 ml 1,6M hexánového roztoku n-butyllítia použitím postupu popísaného v príklade 11(iii) sa získa 1,20 g zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme živcového materiálu, ktorý sa priamo používa v nasledujúcom stupni.

(iv) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridazin-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Reakciou 1,15 g produktu z odseku (iii) s 0,80 g sodnej soli 1H-1,2,4-triazolu v 15 ml N,N-dimetylformamidu postupom podľa príkladu 1(ii) a nasledujúcou chromatografiou surového produktu na silikagéli použitím zmesi dichlórmétánu a metanolu (50 : 1) ako elučného čnidla získa po spojení a odparení príslušných frakcií najprv diastereométny pár A zlúčeniny uvedenej v názve, topiacej sa pri kryštalizácii z éteru pri 134 až 135° C. Výťažok predstavuje 0,35 g.

Analýza: pre C₁₆H₁₅F₂N₅O

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

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

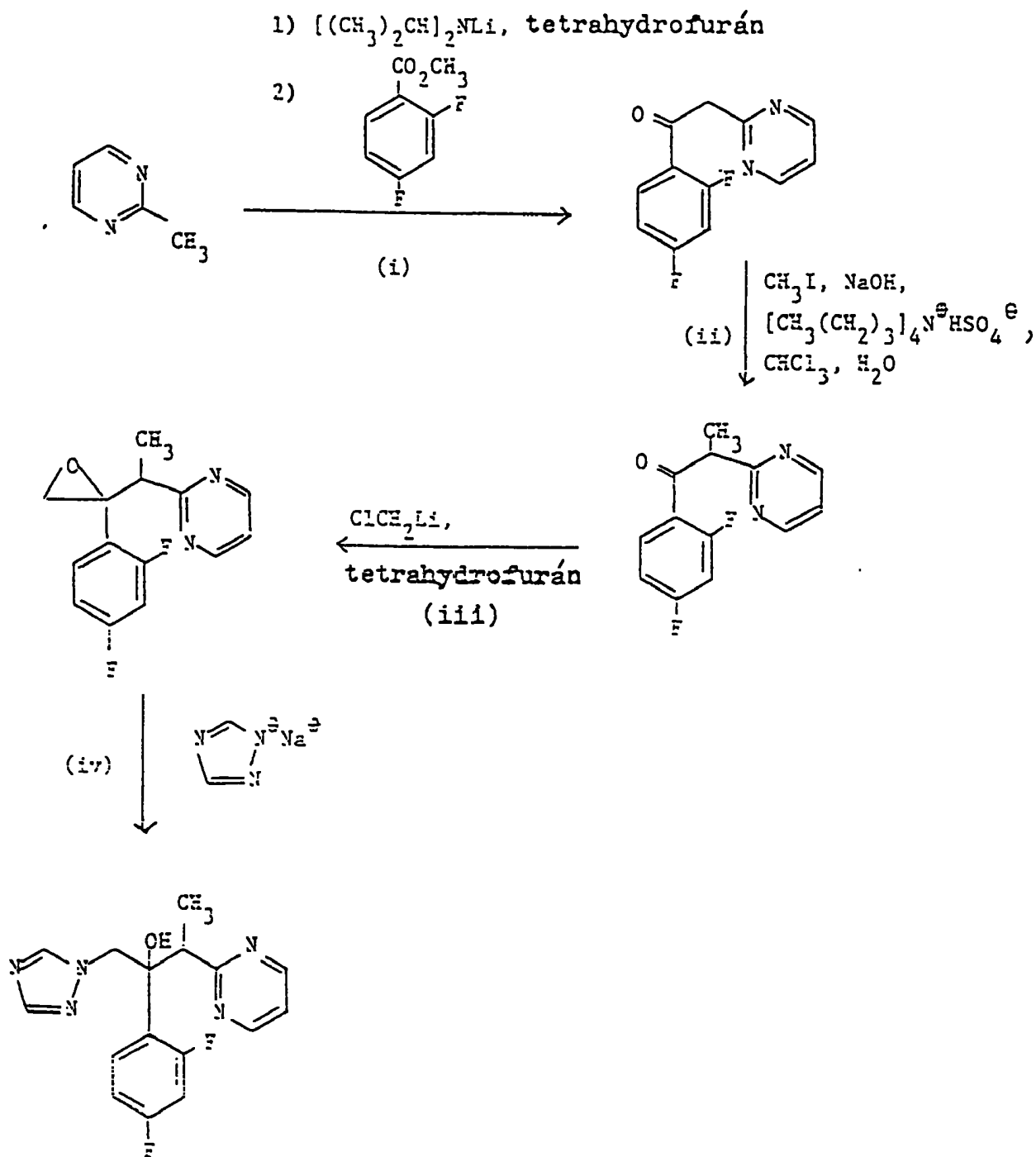
Ďalšou elúciou rovnakých zmesí rozpúšťadiel sa po spojení a odparení príslušných frakcií získa 84 mg diastereométného páru B zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme amorfnej peny.

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

1,20 (d, 2H J = 7,2 Hz, CH₃), 3,95 (q, 1H, J = 7,2 Hz, CHCH₃), 4,04 a 4,91 (d, 1H, J = 14,2 Hz, CH₂), 6,18 (s, 1H, OH), 6,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,67 (m, 1H, H_{arom}), 7,56 (m, 2H, H_{arom}), 7,64 (s, 1H, H_{arom}), 7,94 (s, 1H, H_{arom}), 9,18 (m, 1H, H_{arom}).

Príklad 13

2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyrimidin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol



(i) 1-(2,4-difluórfenyl)-2-(pyrimidin-2-yl)etanón

Reakciou 8,50 g 2-metylpyrimidínu a 0,09 mol lítiumdiizopropylamidu v suchom tetrahydrofuráne a potom s 15,5 g metyl-2,4-difluórbenzoátu postupom podľa príkladu 11(i) sa získa 3,65 g zlúčeniny uvedenej v názve, topiacej sa po kryštalizácii z hexánu pri 86 až 88° C.

Analýza: pre $C_{12}H_8F_2N_2O$

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

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

(ii) 1-(2,4-difluórfenyl)-2-pyrimidin-2-yl)propán-1-ón

Postupom podľa príklad 11(ii) sa metyláciou 3,50 g produktu pripraveného v odseku (i) pôsobením 5,32 g jódmetánu získa 3,30 g zlúčeniny uvedenej v názve, s teplotou topenia 118 až 119° C.

Analýza: pre $C_{13}H_{10}F_2N_2O$

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

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

(iii) 2-(2,4-difluórfenyl)-2-[1-(pyrimidín-2-yl)etyl]oxirán

Postupom podľa príkladu 11(iii) sa reakciou 3,10 g produktu pripraveného v odseku (ii) s chlórmetyllítom pripravený z 1,78 g brómchlórmetánu a 8,20 ml 1,6M hexánového roztoku n-butyllítia, získa 2,25 g zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme živicovej látky, ktorá sa používa v nasledujúcom stupni priamo.

(iv) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyrimidín-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Postupom podľa príkladu 12(iv) sa reakciou 0,80 g produktu pripraveného v odseku (iii) s 0,82 g sodnej soli 1H-1,2,4-triazolu v N,N-dimetylformamidu a nasledujúcej chromatografie surového produktu na silikagéli použitím etylacetátu ako elučného činidla získa po spojení a odparení príslušných frakcií najprv 0,26 g diastereomérneho páru A zlúčeniny uvedenej v názve. Po kryštalizácii zo zmesi dichlórmetánu a éteru topí sa produkt pri 193 až 195° C.

Analýza: pre $C_{16}H_{15}F_2N_5O$

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

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

Ďalšou elúciou zmesi etylacetátu a metanolu (20 : 1) sa po spojení a odparení príslušných frakcií získa 0,055 g diastereomérneho páru B zlúčeniny uvedenej v názve, ktorý po kryštalizácii z éteru sa topí pri 104 až 106° C.

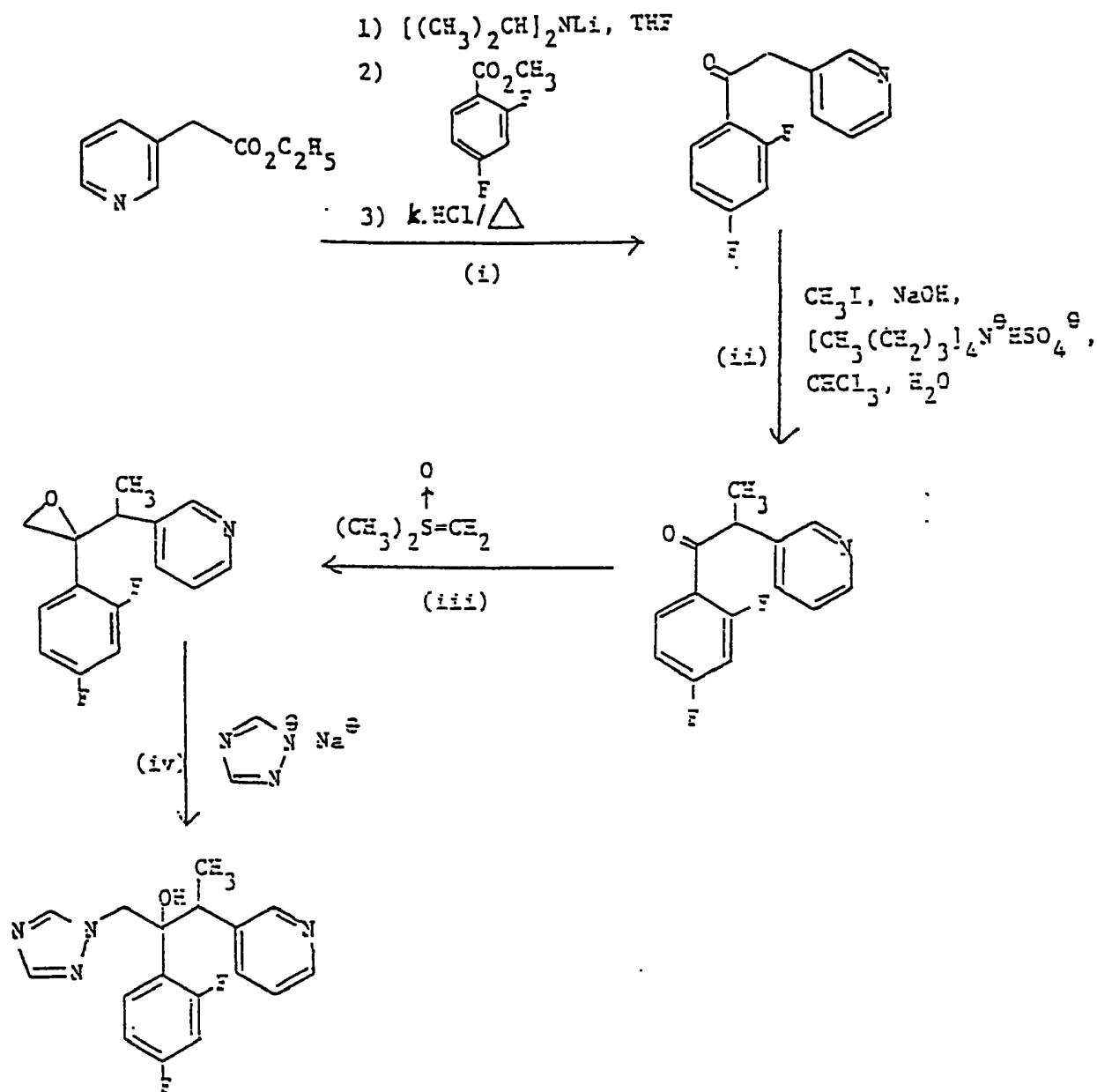
Analýza: pre $C_{16}H_{15}F_2N_5O$

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

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

Príklad 14

2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridín-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol



(i) 1-(2,4-difluórfenyl)-2-(pyridín-3-yl)etanón

Postupom popísaným v príklade 1/i) sa zo 66 ml 1,6M hexánového roztoku n-butyllítia a 10,8 g diizopropylaminu v 200 ml suchého tetrahydrofuránu v atmosfére suchého dusíka pripraví roztok lítiumdiizopropylamidu. K tomuto roztoku sa pri teplote -70°C prikvapká etyl-3-pyridylacetát. Hustá zmes sa 0,25 hodiny mieša pri teplote -70°C , na čo sa k nej počas 0,05 hodiny pridá roztok 18,36 g metyl-2-4-difluórbenzoátu v 100 ml suchého tetrahydrofuránu. Chladiaca kúpeš sa odstráni, reakčná zmes sa 5 hodín mieša pri teplote miestnosti, na čo sa k nej pridá 12 ml kyseliny octovej a výsledná zmes sa zriedi vodou a etylacetátom. Organická vrstva sa oddeľí a po vysušení síranom sodným sa odparí na olejovitý zvyšok, ktorý sa päť hodín zahrieva k varu pod spätným chladičom v 40 ml koncentrovanej kyseline chlór vodíkovej. Výsledný roztok sa odparí, zvyšok sa rozpustí vo vode a hodnota pH sa koncentrovaným roztokom amoniaku upraví asi na 7. Zmes sa dvakrát extrahuje etylacetátom, spojené extrakty sa premyjú roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí. Olejovitý zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli, použitím zmesi dichlórmetánu a etylacetátu (70 : 30) ako elučného činidla. Získa sa 6,98 g olejovitej zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa priamo používa v nasledujúcom stupni.

(ii) 1-(2,4-difluórfenyl)-2-(pyridín-3-yl)propán-1-ón

Postupom podľa príkladu 11(ii) sa metyláciou 5,0 g produktu pripraveného v odseku (i) pôsobením 7,60 g jódmetánu získa 3,90 g olejovitej zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa používa priamo v nasledujúcom stupni.

(iii) 2-(2,4-difluórfenyl)-2-[1-(pyridín-3-yl)etyl]oxirán

K miešanému roztoku 4,36 g produktu pripraveného v odseku (ii) v 35 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote -20°C prikvapká 36,5 ml 0,6M tetrahydrofuránového roztoku dimetylsulfoxoniummetylidu. Reakčný roztok sa nechá zohriať na teplotu miestnosti, pri tejto teplote sa mieša ešte 18 hodín, na čo sa zriedi vodou. Zmes sa extrahuje etylacetátom, extrakty sa spoja, vysušia sa síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí. Získa sa 4,50 g olejovitej zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa priamo používa v nasledujúcom stupni.

(iv) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridín-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Postupom podľa príkladu 1(ii) sa reakciou 4,30 g produktu pripraveného v odseku (iii) s 3,0 g sodnej soli 1H-1,2,4-triazolu v 50 ml N,N-dimetylformamidu a nasledujúcej chromatografii ako elučného činidla získa po spojení a odparení

príslušných frakcií najprv 1,13 g diastereoméneho páru A zlučieniny uvedenej v názve, ktorý sa topí po kryštalizácii z éteru pri 113 až 114° C.

Analýza: pre $C_{17}H_{16}F_2N_4O$

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

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

Ďalšou elúciou zmesi etylacetátu a metanolu (20 : 1) sa po spojení a odparení príslušných frakcií získa 1,25 g diastereoméneho páru B zlučieniny uvedenej v názve. Produkt sa topí po kryštalizácii z éteru pri 115 až 116° C.

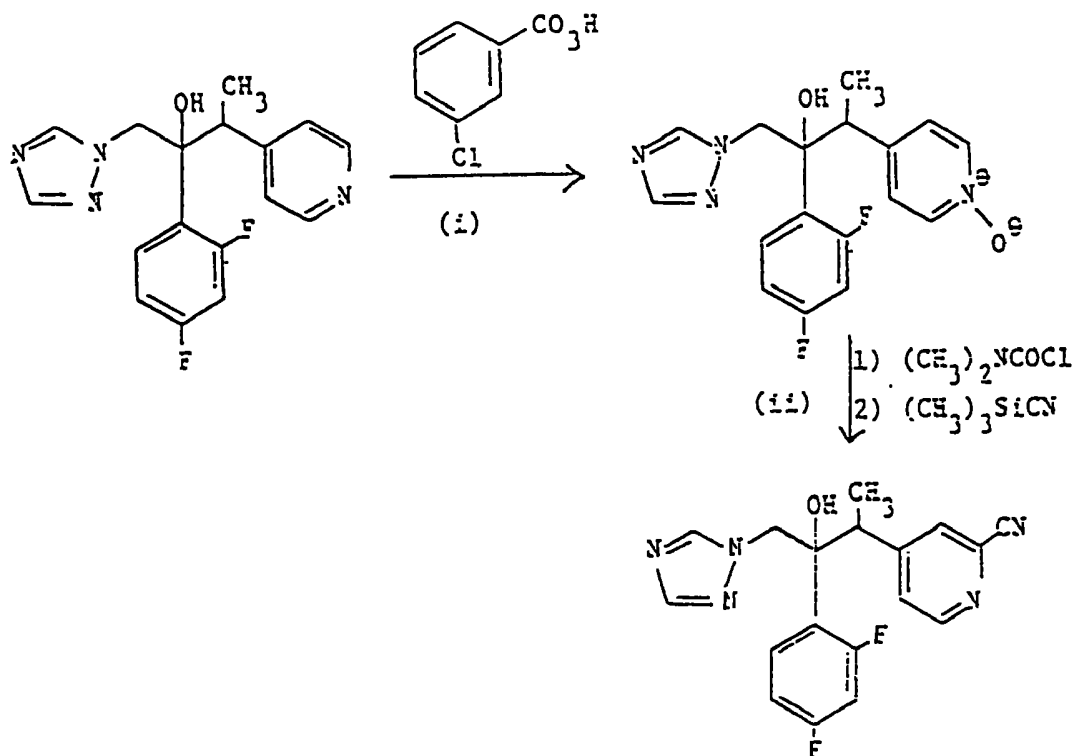
Analýza: pre $C_{17}H_{16}F_2N_4O$

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

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

Príklad 15

2-(2,4-difluórfenyl)-3-(2-kyanpyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol



(i) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(1-oxidopyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Roztok 20,0 g 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-olu (diastereomérený pár B z príkladu 2) a 12,3 g 85 % hmotnosť/hmotnosť) 3-chlórperoxybenzoovej kyseliny v 250 ml dichlórmetánu sa 18

hodín mieša pri teplote miestnosti, na čo sa k nemu pridá ďalších 2,50 g 3-chlórperoxybenzoovej kyseliny a v miešaní sa pokračuje ešte 24 hodín. Reakčný roztok sa odparí a odparok sa rozpustí v éteri. Z roztoku sa státim vylúči pevný materiál, ktorý sa odfiltruje a podrobí sa chromatografii na silikagéli. Elúciou stĺpca zmesí dichlórmetánu, metanolu a roztoku amoniaku s hustotou 0,88 (100 : 4 : 0,5) sa získa 20,0 g zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme pevnej látky topiacej sa pri 195 až 198°C.

(ii) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(2-kyanpyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Zmes 20,0 g produktu pripraveného v odseku (i) a 6,80 g N,N-dimetylkarbamoylchloridu sa v 250 ml dichlórmetánu 2,5 dňa mieša pri teplote miestnosti, pričom prechádza na číry roztok. K tomuto roztoku sa pridá 6,35 g trimetylsilylkyanidu, v miešaní sa pokračuje ďalších 48 hodín, na čo sa pridá 1,30 g N,N-dimetylkarbamoylchloridu a 1,30 g trimetylsilylkyanidu a roztok sa mieša ešte 36 hodín. Reakčná zmes sa postupne premyje 10 % roztokom uhličitanu draselného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí. Pevný odparok sa rozmieša s éterom a odfiltruje sa. Získa sa 19,2 g zlúčeniny uvedenej v názve, s teplotou topenia 188 až 189°C.

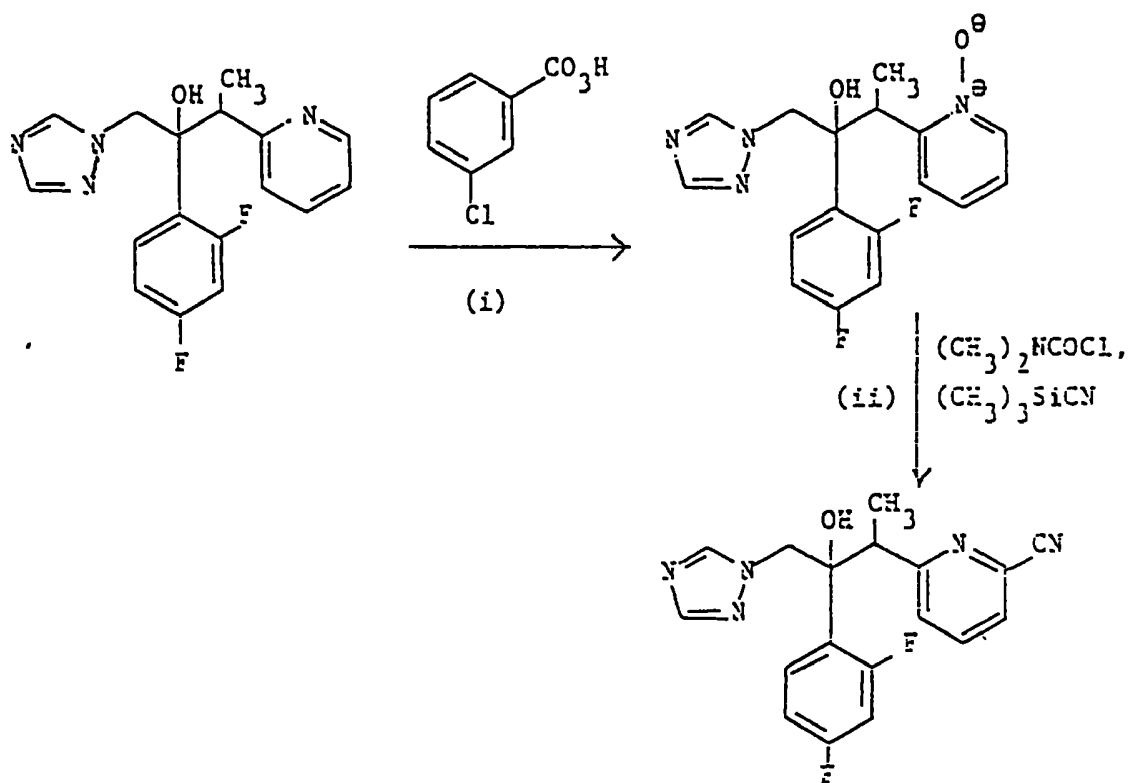
Analýza: pre $C_{18}H_{15}F_2N_5O$

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

nájdene 60,89 % C, 4,24 % H, 19,44 % N.

Príklad 16

2-(2,4-difluórfenyl)-3-(6-kyanpyridin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol



(i) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(1-oxidopyridin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Roztok 1,6 g 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridín-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-olu (diastereoméerný pár B z príkladu 1) a 1,60 g 85 % (hmotnosť/hmotnosť) 3-chlórperoxybenzoovej kyseliny v 10 ml dichlórmetánu sa 36 hodín mieša pri teplote miestnosti a potom sa spracuje postupom popísaným v príklade 15(i). Získa sa 0,92 g zlúčeniny uvedenej v názve, s teplotou topenia 159 až 160° C.

Analýza: pre $C_{17}H_{16}F_2N_4O_2$

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

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

(ii) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(6-kyanpyridin-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Zmes 0,90 g produktu pripraveného v odseku (i), 0,80 g N,N-dimetylkarbamoylchloridu a 0,80 g trimetylsilylkyanidu v 10 ml dichlórmetáne sa 7 dní mieša pri teplote miestnosti, na čo sa reakčný roztok odparí. Ku zvyšku sa pridá 10 ml 5N kyseliny chlórvoďíkovej a zmes sa 0,05 hodín mieša ultrazvukom, pričom

prechádza na číry roztok. Z tohto roztoku sa stáim vylúči pevný materiál, ktorý sa postupne premyje acetónom a éterom, na čo sa vysuší. Získa sa 0,28 g zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme hydrochloridu topiaceho sa počas rozkladu pri 219° C.

Analýza: pre $C_{18}H_{15}F_2N_5O \cdot HCl$

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

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

Kyslý filtrát sa roztokom amoniaku s hustotou 0,88 zalkalizuje na pH cca 8 a roztok sa extrahuje dichlóretánom. Organický extrakt sa po vysušení síranom horečnatým odparí, odparok sa tritureje s éterom a zmes sa sfiltruje. Získa sa 0,13 g zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme voľnej bázy topiacej sa pri 144 až 146° C.

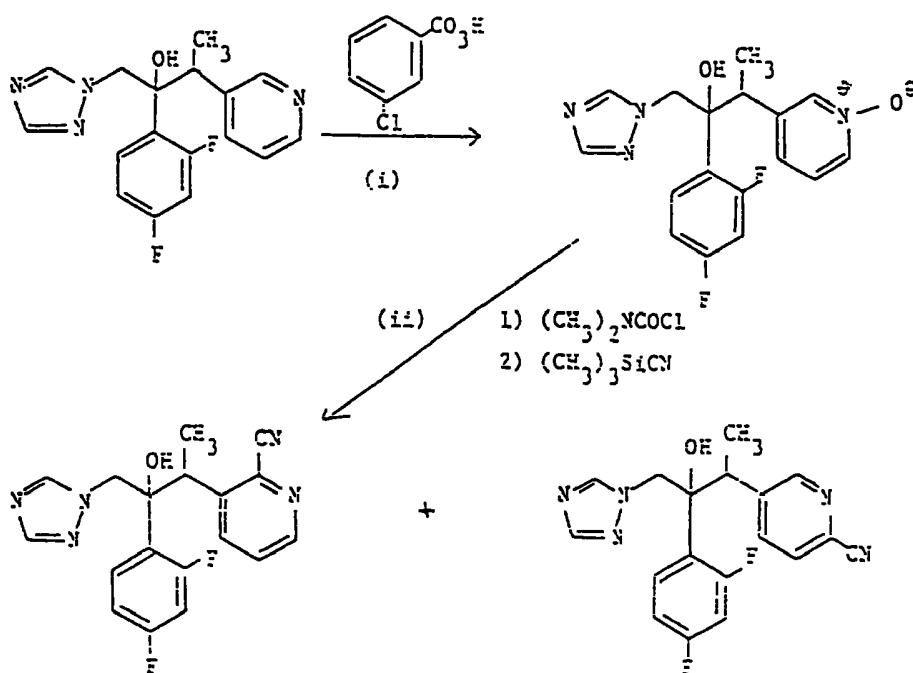
Analýza: pre $C_{18}H_{15}F_2N_5O$

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

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

Príklad 17

2-(2,4-difluórfenyl)-3-(2-kyanpyridin-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol a 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(2-kyanpyridin-5-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol



(i) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(1-oxidopyridin-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Roztok 1,00 g 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridín-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol (diastereomérený pár B z príkladu 14) a 1,30 g 85 % (hmotnosť/hmotnosť) 3-chlórperoxybenzoovej kyseliny v 20 ml dichlórmetáne sa 18 hodín mieša pri teplote miestnosti a potom sa odparí. Zvyšok sa rozmieša s éterom, vylúčený pevný produkt sa odfiltruje a vysuší sa. Získa sa 0,93 g zlúčeniny uvedenej v názve, s teplotou topenia 190 až 193° C.

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

Zmes 0,93 g produktu pripraveného v odseku (i) a 0,40 g N,N-dimetylkarbamoylchloridu sa v 10 ml dichlórmetánu cez noc mieša pri teplote miestnosti, na čo sa k nej pridá 0,40 g trimetylsilylkyanidu a v miešaní sa pokračuje ešte 60 hodín. Reakčný roztok sa premyje 10 % roztokom uhličitanu sodného, vodná vrstva sa oddelí a premyje sa dichlórmetánom. Organické vrstvy sa spoja, vysušia sa síranom horečnatým a odparia sa. Zvyšok poskytne po chromatografii na silikagéli použitím zmesi hexánu a izopropanolu (4 : 1) ako elučného činidla 0,18 g 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(2-kyanpyridin-5-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-olu s teplotou topenia 136 až 141° C.

Analýza: pre $C_{18}H_{15}F_2N_5O$

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

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

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

Ďalšou elúciou rovnakej zmesi rozpúšťadiel sa po spojení a odparení príslušných frakcií získa 0,23 g 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(2-kyanpyridin-3-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-olu s teplotou topenia 180 až 182° C.

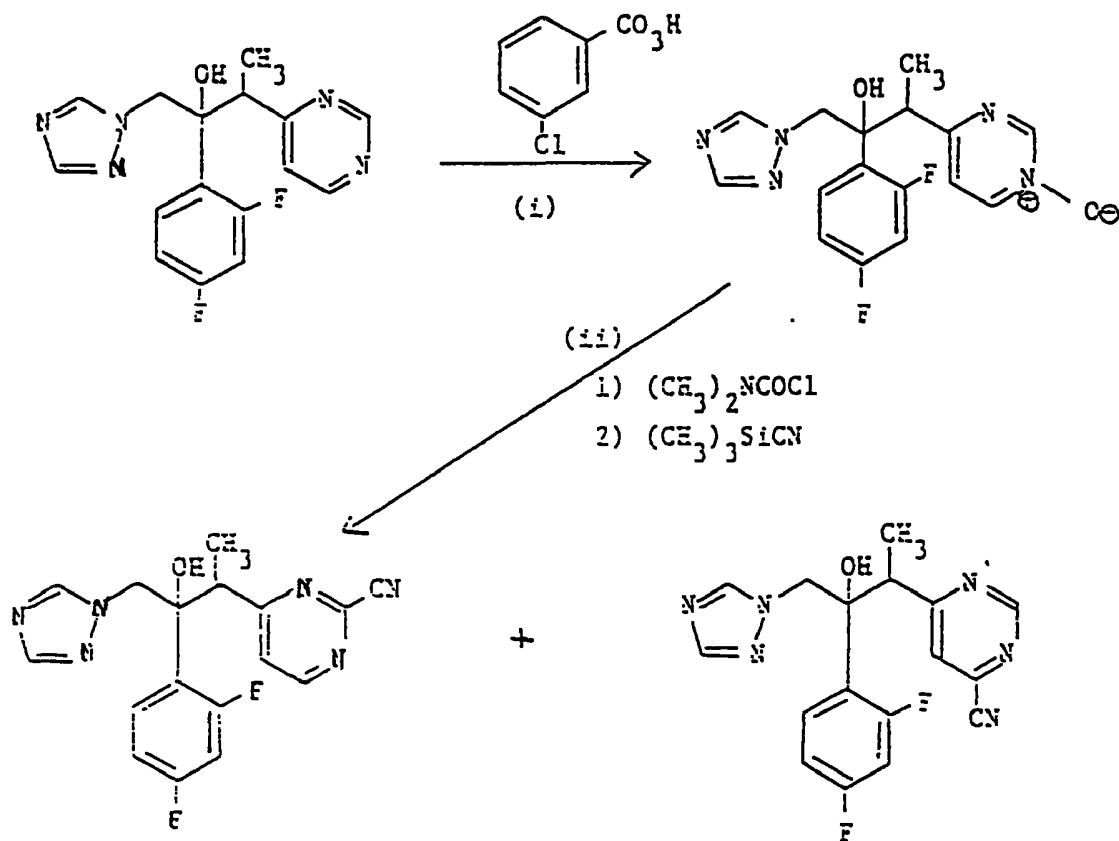
Analýza: pre $C_{18}H_{15}F_2N_5O$

vypočítané 60,84 % C, 4,25 % H, 19,71 % N;
 nájdené 60,85 % C, 4,33 % H, 19,51 % N.

NMR (300 Mhz, deuterochloroform, hodnoty δ): 1,17 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3), 3,82 a 5,17 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz, CH_3), 3,82 a 5,17 (d, 1H, $J = 13,8$ Hz, CH_2), 4,05 (q, 1H, $J = 7,0$ Hz, CHCH_3), 5,21 (s, 1H, OH), 6,82 (m, 2H, H_{arom}), 7,46 (m, 1H, H_{arom}), 7,60 (m, 1H, pyridín H-5), 7,76 a 7,83 (s, 1H, H triazolu), 8,32 (m, 1H, pyridín H-4), 8,68 (m, 1H, pyridín H-6).

Príklad 18

2-(2,4-difluórfenyl)-3-(2-kyanpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol a 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(6-kyanpyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol



(i) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(1-oxidopyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Roztok 3,31 g 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyrimidín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-olu (diastereomérený pár B z príkladu 3 a 2,03 g 85 %

(hmotnosť/hmotnosť) 3-chlórperoxybenzoovej kyseliny v 20 ml dichlórmetánu sa 48 hodín mieša pri teplote miestnosti, na čo sa k nemu pridá ďalších 2,03 g 85 % (hmotnosť/hmotnosť) 3-chlórperoxybenzoovej kyseliny a v miešaní sa pokračuje ešte 18 hodín. Analogickým spracovaním reakčnej zmesi ako v príklade 15 (i) sa získa 0,80 g zlúčeniny uvedenej v názve, s teplotou topenia 157 až 160° C.

(ii) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(2-kyanpyrimidín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol a 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(6-kyanpyrimidín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Zmes 0,80 g produktu pripraveného v odseku (i) a 0,50 g N,N-dimetylkarbamoylchloridu sa v 10 ml dichlórmetánu 2 hodiny mieša pri teplote miestnosti, na čo sa k nej pridá 0,50 g trimetylsilylkyanidu a v miešaní sa pokračuje ešte 6 dní. Reakčný roztok sa odparí a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli. Elúciou stĺpca zmesi dichlórmetánu a metanolu (100 : 1) sa získa produkt, ktorý sa znovu chromatografuje na silikagéli. Stĺpec sa začne vymývať éterom a polarita rozpúšťadla sa postupne zvyšuje pridávaním metanolu až do 6 % objemových. Po spojení a odparení začiatočných frakcií obsahujúcich produkt sa získa 30 mg 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(6-kyanpyrimidín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-olu s teplotou topenia 148 až 149° C.

NMR (300 Mhz, deuterochloroform, hodnoty δ v ppm): 1,16 (d, 3H, J = 7,17 Hz, CH₃), 3,77 (q, 1H, J = 7,17 Hz, CHCH₃), 4,09 a 4,88 (d, 1H, J = 14,15 Hz, CH₂), 5,74 (s, 1H, OH), 6,85 (m, 2H, H_{arom}), 7,55 (m, 1H, H_{arom}), 7,69 a 7,87 (s, 1H, H triazolu), 7,89 (d, 1H, J = 1 Hz, H-5 pyrimidínu), 9,24 (d, 1H, J = 1Hz, H-2 pyrimidínu).

Ďalšou elúciou sa po spojení a odparení príslušných frakcií získa 203 mg 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(2-kyanpyrimidín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-olu s teplotou topenia 155 až 157° C.

Analýza: pre C₁₇H₁₄F₂N₆O

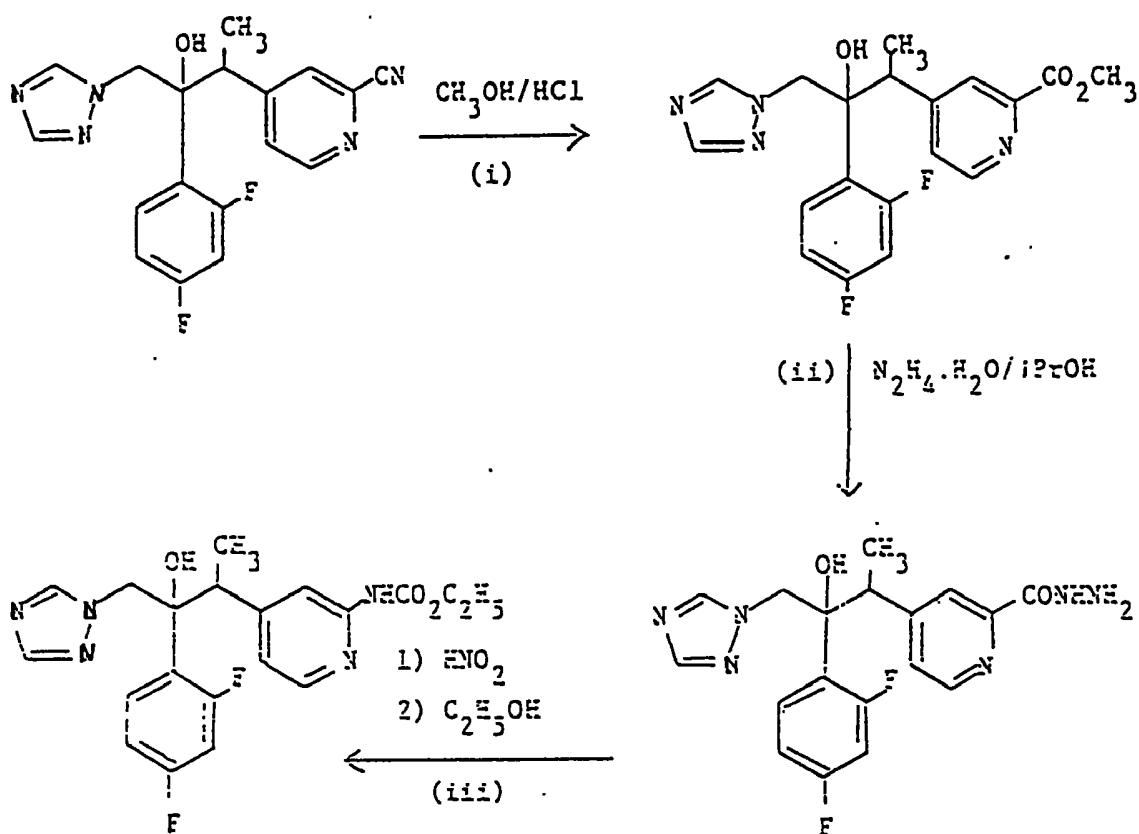
vypočítané 57,36 % C, 3,97 % H, 23,36 % N;

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

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

Príklad 19

2-(2,4-difluórfenylyl)-3-(2-etoxykarbonylaminopyridín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-bután-2-ol



(i) 2-(2,4-difluórfenylyl)-3-(2-metoxycarbonylpyridín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Suspenzia 5,0 g 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(2-kyanpyridín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-olu (pozri príklad 15) v 50 ml metanole sa nasýti plynným chlór vodíkom, 2 hodiny sa zahrieva do varu pod spätným chladičom a potom sa nechá 18 hodín stáť pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa odparí a zvyšok sa zalkalizuje zriedeným roztokom hydrogénuhličitanu sodného. Zmes sa niekoľkokrát extrahuje dichlórmetánom, extrakty sa spoja a po vysušení síranom horečnatým sa odparia. Zvyšok poskytne po kryštalizácii z metylacetátu 4,90 g zlúčeniny uvedenej v názve, s teplotou topenia 182 až 183° C.

(ii) Hydrazid 4-[3-(2,4-difluórfenyl)-3-hydroxy-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)but-2-yl]pyridín-2-karboxylovej kyseliny

Roztok 3,80 g produktu pripraveného v odseku (i) a 6,0 ml hydrazín-hydrátu v 20 ml izopropanolu sa 2,5 hodiny zahrieva do varu pod spätným chladičom a potom sa odparí. K odparku sa pridá voda a zmes sa niekoľkokrát extrahuje dichlórmetánom. Spojené extrakty sa premyjú roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí. Získa sa 3,30 g zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme amorfnej penovitej látky, ktorá sa používa v nasledujúcom stupni priamo.

(iii) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(2-etoxykarbonylaminopyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

1,40 g produktu pripraveného v odseku (ii) sa rozpustí v 6N kyseline chlór vodíkovej, roztok sa ochladí na 0° C, za miešania sa k nemu prikvapká roztok 0,276 g dusitanu sodného v 2 ml vody a v miešaní sa pokračuje ešte 1 hodinu. Reakčný roztok sa zalkalizuje roztokom hydrogénuhličitanu sodného a výsledná zmes sa niekoľkokrát extrahuje dichlórmetánom. Spojené organické extrakty sa po vysušení síranom horečnatým odparia. Zvyšok sa rozpustí v 50 ml etanolu, roztok sa 2,5 hodiny zahrieva do varu pod spätným chladičom a potom sa odparí. Odparok poskytne po kryštalizácii z éteru 1,12 g zlúčeniny uvedenej v názve, s teplotou topenia 177 až 179° C.

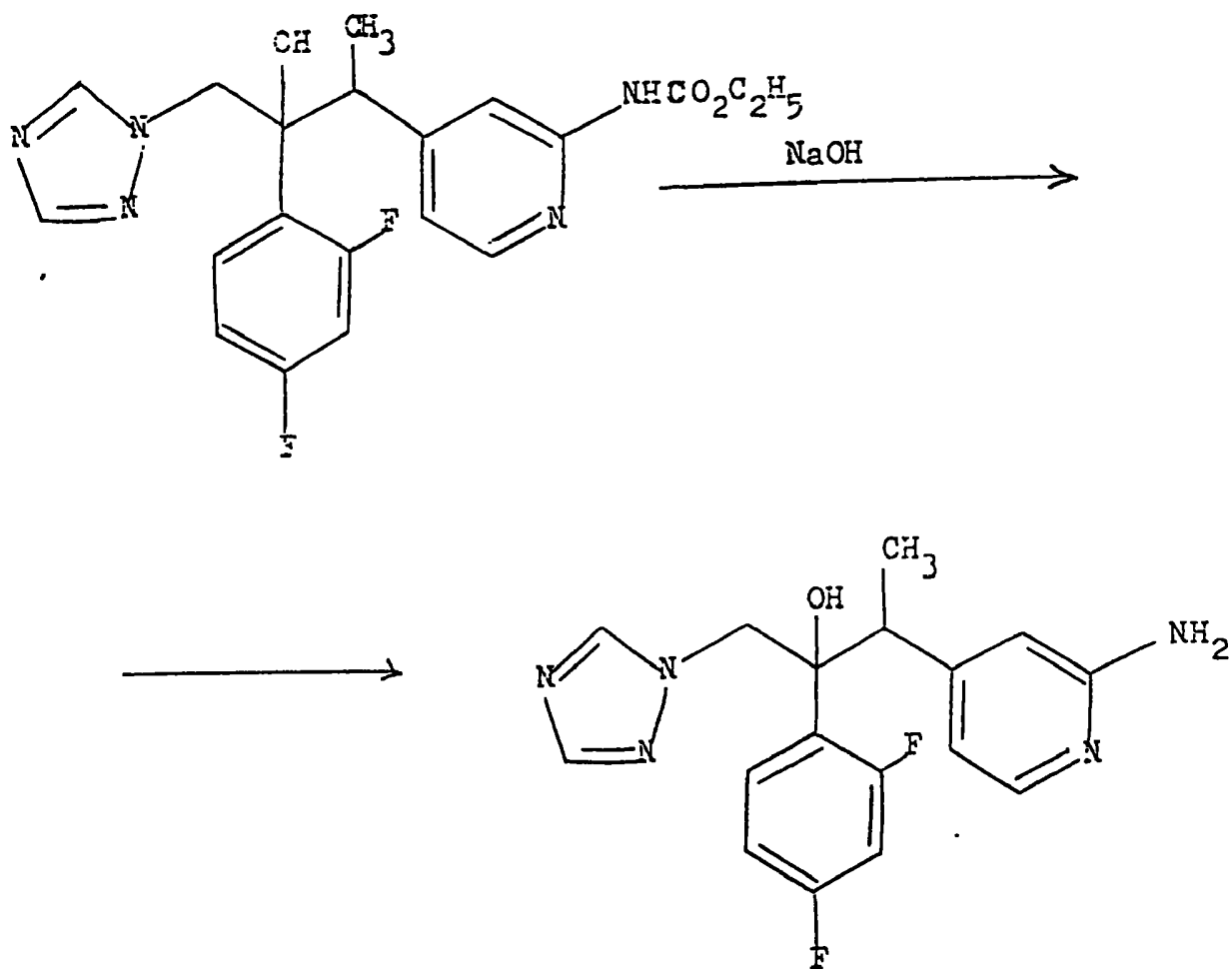
Analýza: pre $C_{20}H_{21}F_2N_5O_3$

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

nájdené 57,90 % C, 5,25 % H, 16,81 % N.

Príklad 20

3-(2-aminopyridin-4-yl)-2-(2,4-difluórfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol



Roztok 0,80 g produktu z príkladu 19 v 30 ml etanolu obsahujúceho 2,0 ml 40 % roztoku hydroxidu sodného sa 2 hodiny zahrieva do varu pod spätným chladičom a potom sa odparí. Ku zvyšku sa pridá voda a zmes sa niekoľkokrát extrahuje etylacetátom. Spojené organické extrakty sa vysušia síranom horečnatým a odparia sa na živcový zvyšok, ktorý sa rozpustí v étere. Z roztoku stáťm vykryštalizuje 0,45 g zlúčeniny uvedenej v názve, topiacej sa pri 182 až 185° C.

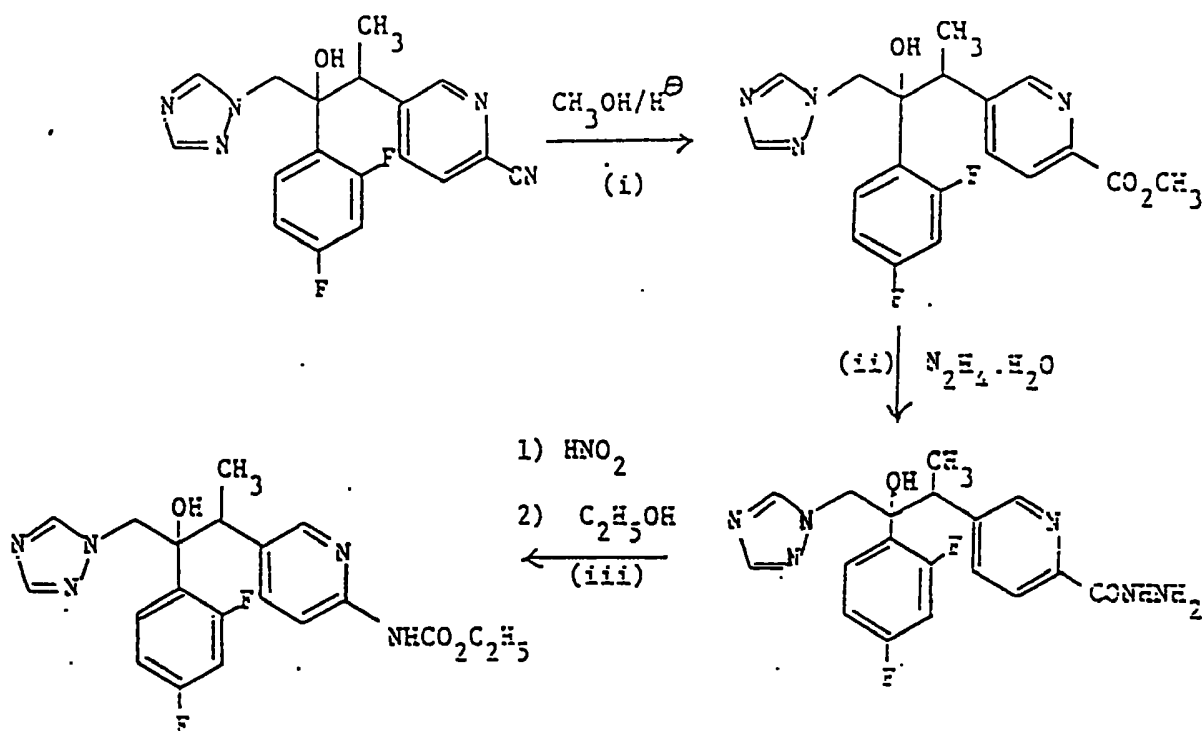
Analýza: pre $C_{17}H_{17}F_2N_5O$

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

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

Príklad 21

2-(2,4-difluórfenyl)-3-(2-etoxykarbonylaminopyridin-5-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol



(i) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(2-metoxycarbonylpyridin-5-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Postupom podľa príkladu 19(i) sa na 1,0 g 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(2-kyanpyridín-5-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-bután-2-olu (pozri príklad 17) pôsobí 20 ml metanolu v prítomnosti chlór vodíka. Získa sa 0,75 g zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa používa v nasledujúcom stupni.

(ii) Hydrazid 5-([3-(2,4-difluórfenyl)-3-hydroxy-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)]but-2-yl)pyridín-2-karboxylovej kyseliny

Na 0,75 g produktu pripraveného v odseku (i) sa postupom podľa príkladu 19 (ii) pôsobí 2,0 ml hydrazin-hydrátu v 10 ml izopropanole. Získa sa 0,36 g zlúčeniny

uvedenej v názve, vo forme amorfnej penovitej látky, ktorá sa priamo používa v nasledujúcom stupni.

(iii) 2-(2,4-difluórfenyl)-3-(2-etoxykarbonylaminopyridin-5-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

Na 0,36 g produktu pripraveného v odseku (ii) sa pôsobí kyselinou dusitou a vzniknutý intermediárny azid sa zahrieva v etanole [pozri príklad 19 (iii)]. Získa sa surový produkt, ktorý sa podrobí chromatografii na silikagéli. Elúciou stĺpca etylacetátom, spojením a odparením príslušných frakcií sa získa pevný materiál, ktorý po kryštalizácii zo zmesi etylacetátu a éteru poskytne 0,12 g zlúčeniny uvedenej v názve, topiacej sa pri 167 až 168° C.

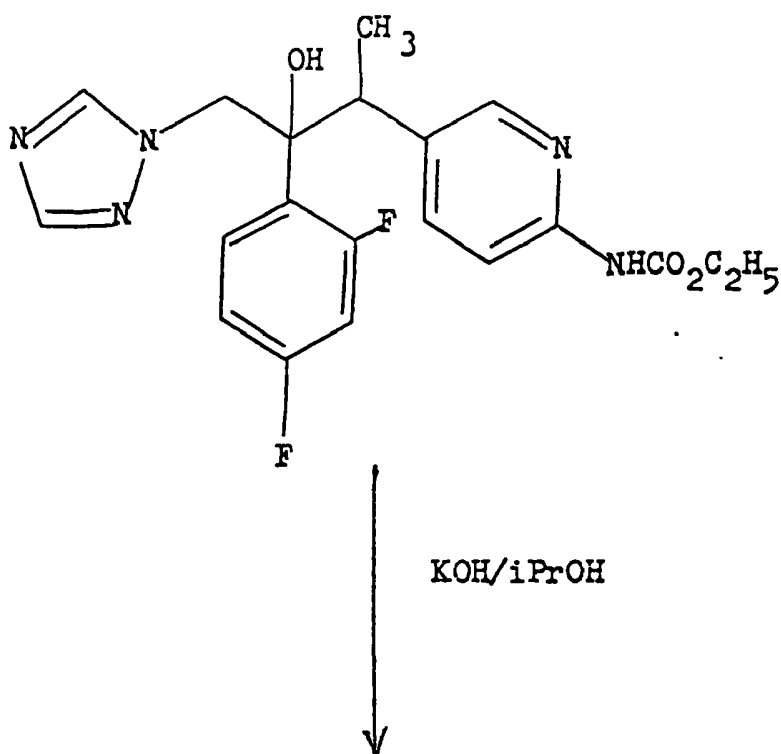
Analýza: pre $C_{20}H_{21}F_2N_5O_3$

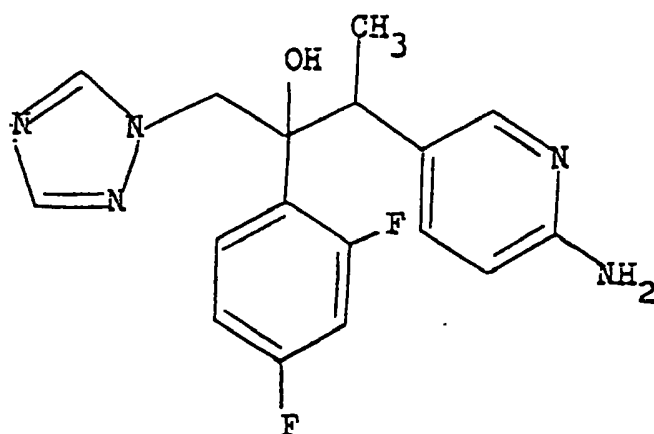
vypočítané 57,55 % C, 5,07 % H, 16,78 % N;

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

Príklad 22

3-(2-aminopyridin-5-yl)-2-(2,4-difluórfenyl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol



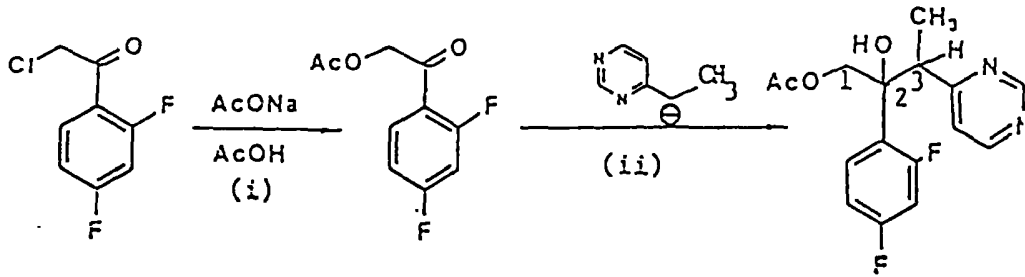


Roztok 70 mg produktu z príkladu 21 v 4 ml izopropanolu obsahujúceho 4 kvapky 50 % vodného hydroxidu draselného sa štyri hodiny zahrieva do varu pod spätným chladičom a potom sa odparí. K odparku sa pridá voda a zmes sa niekoľkokrát extrahuje etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou, vysušia sa síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa odparí. Získa sa 49 mg zlúčeniny uvedenej v názve, vo forme amorfnej penovitej látky.

NMR (300 Mhz, deuterochloroform, hodnoty δ v ppm) : 1,06 (d, 3H, J = 7,12 Hz, CH₃), 3,23 (q, 1H, J = 7,12 Hz, CHCH₃), 3,93 a 4,77 (d, 1H, J = 14,2 Hz, CH₂), 4,63 (široký s, 2H, NH₂), 6,54 (d, 1H, J = 8,5 Hz, H-3-pyridínu), 6,75 (m, 2H, H_{arom}), cca 7,70 (m, 1H, H-4 pyridínu), 7,71 a 7,76 (s, 1H, H riazolu), 8,04 (s, 1 H, H-6 pyridínu).

Pr í k l a d 23

(-)-(2R,3S)-2-(2,4-(difluórfenyl)-3-(pyrimidin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol



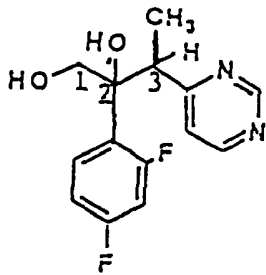
zmes diastereomérnych párov
enantiomérov

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

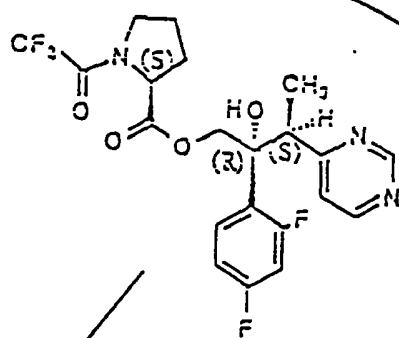
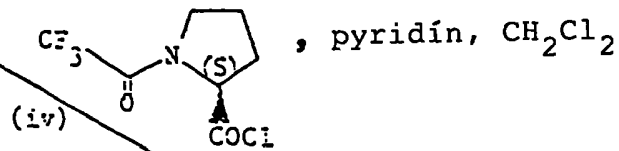
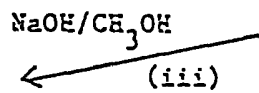
v pomere cca 4:1

oddelený enantiomérny pár

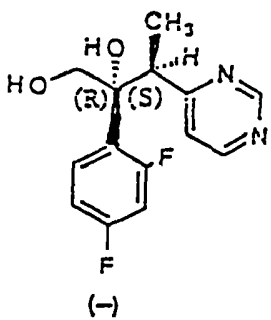
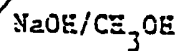
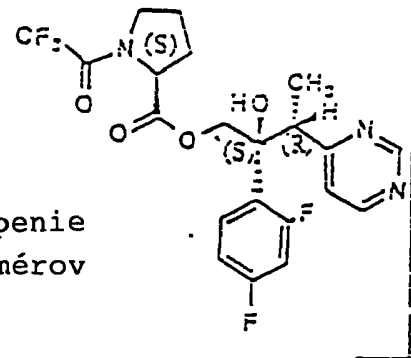
(2S,3R)/(2R,3S)



enantiomérny pár
(2S,3R)/(2R,3S)



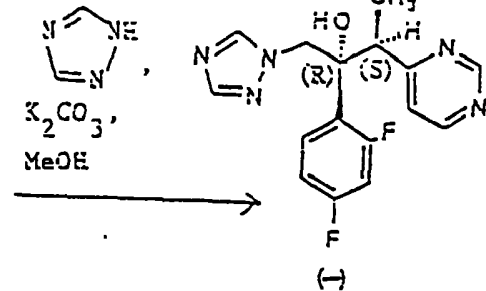
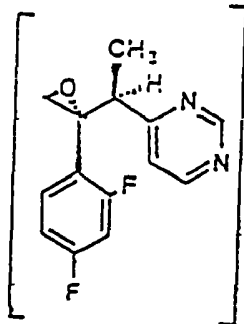
rozštiepenie
enantiomérov



1) MeSO₂Cl/Et₃NPr₂
THF/-20° C

2) K₂CO₃/DME

(v)



(i) 2-acetoxy-2',4'-difluóracetofenón

Roztok 19,0 g 2-chlór-2',4'-difluóracetofenónu a 16,4 g bezvodého octanu sodného v 50 ml kyseliny octovej sa 4 hodiny zahrieva pod spätným chladičom a potom sa odparí. Odparok sa roztrepe medzi etylacetát a vodu, organická vrstva sa oddelí, premyje sa roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysuší sa síranom sodným a rozpúšťadlo sa odparí. Olejovitý zvyšok sa tritureje s hexánom, vylúčený pevný materiál sa odfiltruje a po premytí hexánom sa vysuší. Získa sa 16,2 g zlúčeniny uvedenej v názve s teplotou topenia 54 až 56° C.

(ii) (±) -(2R,3S) a (2S,3R)-1-acetoxy-2-(2,4-difluórfenyl)-3-pyrimidín-4-yl)bután-2-ol

Na roztok 30,3 g diizopropylamínu v 400 ml suchého tetrahydrofuránu sa postupom podľa príkladu 3 postupne pôsobí 188 ml 1,6M roztoku n-butyllítia v hexáne a potom 32,4 g 4-etylpyrimidínu. K zmesi sa pri teplote -40 až -50° C miešaním počas 0,58 hodiny pridá roztok 64,0 g produktu pripraveného v odseku (i) v 400 ml suchého tetrahydrofuránu. Po pridaní 30 ml kyseliny octovej sa roztok nechá zahriať na teplotu miestnosti, pridá sa k nemu 1000 ml éteru a 1000 ml vody a zmes sa pretrepe. Organická vrstva sa oddelí, premyje sa roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým, rozpúšťadlo sa odparí a odparok sa podrobí chromatografii na silikagéli. Elúciou stĺpca zmesí éteru a hexánu (1 : 4) sa získa najprv východiskový ketón. Ďalšiou elúciou zmesí rovnakých dielov éteru a hexánu, v nich sa postupne znižuje podiel hexánu až zostane samotný éter, sa získa polotuhý materiál tvorený (±)-enantiomérom zmesou zlúčenín uvedených v názve, spolu s (2R,3R)- a (2S,3S)-diastereomérom párom enantiomérov. K zmesi sa pridáva éter až do vzniku číreho roztoku, ku ktorému sa potom pridá 20 % objemových hexánu. Zmes sa ochladí, vylúčený pevný materiál sa odfiltruje a po premytí hexánom sa vysuší. Získa sa 23,3 g (±)-enantiomérovej zmesi zlúčenín uvedených v názve, s teplotou topenia 102 až 103,5° C.

Analýza: pre $C_{16}H_{16}F_2N_2O_3$

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

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

(ii) (\pm)-(2R,3S) a (2S,3R)-2-(2,4-difluórfenyl)-3-pyrimidin-4-yl)bután-1,2-diol

K roztoku 23,3 g produktu z odseku (ii) v 80 ml metanolu sa za miešania počas 0,25 hodiny pridá 40 ml 2N roztoku hydroxidu sodného a v miešaní sa pokračuje ešte 0,25 hodiny. Po pridaní 150 ml vody sa reakčná zmes ochladí, pevný materiál sa odfiltruje a po premytí vodou sa vysuší. Získa sa 17,4 g zlúčenín uvedených v názve, s teplotou topenia 148,5 až 150,5° C.

Analýza: pre $C_{14}H_{14}F_2N_2O_2$

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

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

(iv) (-)-(2R,3S)-2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyrimidin-4-yl)bután-1,2-diol

K ľadom chladenému roztoku 16,7 g produktu pripraveného v odseku (iii) a 8,7 ml pyridínu v 50 ml suchého dichlórmetánu sa počas 0,5 hodiny prikvapká 72 ml 1,0M roztoku (S)-N-(trifluóracetyl)prolylchloridu v dichlórmetáne. Reakčný roztok sa 0,5 hodiny mieša, potom sa dichlórmetán odparí, k odparku sa pridá etylacetát a voda a zmes sa 2N kyselinou chlór vodíkovou okyslí na pH 3. Organická vrstva sa oddelí, postupne sa premyje 0,1N kyselinou chlór vodíkovou a vodou, vysuší sa síranom sodným, rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli. Stĺpec sa vymýva zmesou hexánu, éteru a dietylaminu v pomere 65 : 30 : 5. Začiatková frakcia obsahujúca produkt sa spojí, odparí sa a zvyšok sa kryštalizuje z diizopropyléteru. Získa sa 4,78 g (S)-N-(trifluóracetyl)proylesteru (2R,3S)-enantioméru uvedeného v názve, s teplotou topenia 91 až 92,5° C.

Ďalšou elúciou stĺpca sa získajú frakcie obsahujúce (2R,3S)-a (2S,3R)-enantioméry vo forme (S)-N-(trifluóracetyl)-proylesteru. Príslušné frakcie sa spoja, odparia sa a tento zvyšok sa spojí so zvyškom získaným po odparení matečných lúhov z vyššie popísanej kryštalizácie. Zmes týchto materiálov sa rozpustí v malom objeme diizopropyléteru, roztok sa naočkuje kryštálkom čistého (2R,3S)-produktu a 4 hodiny sa chladí. Filtráciou sa získa ďalších 1,90 g čistého (2R,3S)-enantioméru vo forme (S)-N-(trifluóracetyl)proylesteru.

Absolútna stereochemia tohto produktu bola potvrdená röntgenovou kryštalografiou.

6.0 g zhora získaného esteru zlúčeniny uvedenej v názve sa rozpustí v 28 ml metanolu a k roztoku sa pridá 14 ml 2N hydroxidu sodného. Po 0,25 hodiny sa pridá 100 ml vody a zmes sa jednu hodinu chladí v ľade. Pevný produkt sa odfiltruje,

premyje sa vodou a vysuší sa. Získa sa 2,50 g zlúčeniny uvedenej v názve, s teplotou topenia 147,5 až 148,5° C.

Analýza: pre C₁₄H₁₄F₂N₂O

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

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

(v) (-)(2R,3S)-2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyrimidín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol

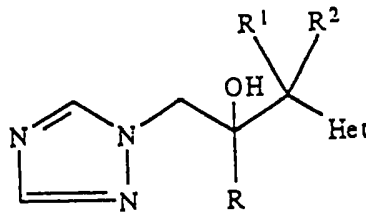
K miešanému roztoku 2,35 g produktu pripraveného v odseku (iv) a 2,38 g diizopropyletylamínu v 30 ml suchého tetrahydrofuránu sa pri teplote -10 až -20° C v atmosfére suchého dusíka pridá 1,15 g metánsulfonylchloridu. Výsledný roztok sa pri horeuvedenej teplote mieša 1 hodinu, na čo sa k nemu pridá 7,0 g bezvodého uhličitanu draselného a 25 mmol N,N-dimetylformamidu. Zmes sa 1,5 hodiny mieša pri teplote miestnosti, potom sa roztrepe medzi vodu a éter, organická vrstva sa oddelí a po premytí vodou sa vysuší síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odparí, olejovitý odparok sa ihneď rozpustí v 50 ml metanolu, k roztoku sa pridá 6,0 g 1H-1,2,4-triazolu a 6,0 g bezvodého uhličitanu draselného, zmes sa za miešania 40 hodín zahrieva na 60° C a potom sa odparí. Zvyšok sa roztrepe medzi zmes rovnakých dielov etylacetátu a éteru a vodu, organická vrstva sa oddelí, premyje sa vodou, vysuší sa síranom sodným, rozpúšťadlo sa odparí a odparok sa chromatografuje na silikagéli. Elúciou stĺpca etylacetátom sa získajú najprv frakcie obsahujúce nečistoty, nasledujúcou elúciou zmesi etylacetátu a metanolu (20 : 1) sa potom po spojení a odparení príslušných frakcií, získa 0,87 g zlúčeniny uvedenej v názve, s teplotou topenia 55 až 58° C a optickej rotácie $[\alpha]_D^{25} = -65,1^\circ$ (0,55 %, metanol).

NMR (300 Mhz, deuterochloroform, hodnoty δ v ppm) : 1,13 (d, 3H, J = 7,12 Hz, CH₃), 3,68 (q, 1H, J = 7,12 Hz, CHCH₃), 4,16 a 4,78 (d, 1H, J = 14,1 Hz, CH₂), 6,60 (s, 1H, OH), 6,82 (M, 2H, H_{arom}), 7,44 (D, 1H, J 5,0 Hz, H-5 pyrimidinu), 7,57 (m, 1H, H_{arom}), 7,61 a 7,96 (s, 1H, H triazolu), 8,77 (d, 1H, J = 5,0 Hz, H-6 pyrimidinu), 9,17 (s, 1H, H-2 pyrimidinu).

Predpokladá sa, že ak sa izoluje v horeuvedených príkladoch diastereomérmny pár B, jedná sa o zmes (2R, 3S)-a (2S,3R)-diastereomérov.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Triazolové deriváty všeobecného vzorca I:



alebo farmaceuticky prijateľné soli odvodené od týchto zlúčenín,

v ktorom znamená:

R fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná jedným až troma substituentmi, pričom každý z týchto substituentov je nezávisle vybraný zo súboru zahrňujúceho halogény a skupinu CF_3 ,

R^1 predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka,

R^2 predstavuje atóm vodíka alebo alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka a

Het, ktorý je pripojený na susedný uhlíkový atóm prostredníctvom uhlíkového atómu v kruhu, predstavuje pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu a pyrazinylovú skupinu,

pričom Het je prípadne substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, halogénom, skupinou CF_3 , CN , NH_2 alebo $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka.

2. Triazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorom Het je zvolený zo súboru zahrňujúceho pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu a pyrazinylovú skupinu, pričom Het je prípadne substituovaný alkylovou skupinou

obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, halogénom, skupinou CF_3 alebo NH_2 .

3. Triazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorom Het je zvolený zo súboru zahrňujúceho pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu a pyrazinylovú skupinu, pričom každá z týchto skupín môže byť prípadne substituovaná jedným až dvoma substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru zahrňujúceho alkylové skupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykupiny obsahujúce 1 až 4 atómy uhlíka, atómy halogénu a skupinu CF_3 , CN , NH_2 a $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka.

4. Triazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 3, v ktorom Het je zvolený zo súboru zahrňujúceho pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu a pyrazinylovú skupinu, pričom každá z týchto skupín môže byť prípadne substituovaná jednou skupinou vybranou zo súboru zahrňujúceho skupiny CN , NH_2 , a $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka.

5. Triazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa niektorého z nárokov 1 až 4, v ktorom Het predstavuje 2-pyridinylovú skupinu, 4-pyridinylovú skupinu alebo 4-pyrimidinylovú skupinu.

6. Triazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa niektorého z nárokov 1 až 5, v ktorom R predstavuje fenylovú skupinu substituovanú jedným až tromi halogénovými substituentmi.

7. Triazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 6, v ktorom R predstavuje fenylovú skupinu substituovanú jedným alebo dvoma halogénovými substituentmi.

8. Triazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 7, v ktorom R predstavuje 2,4-difluórfenylovú skupinu, 2,4-dichlórfenylovú skupinu, 2-fluórfenylovú skupinu alebo 2-chlórfenylovú skupinu.

9. Triazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 8, v ktorom R predstavuje 2,4-difluórfenylovú skupinu.

10. Triazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa niektorého z nárokov 1 až 9, v ktorom R¹ predstavuje metylovú skupinu a R² znamená atóm vodíka alebo metylovú skupinu.

11. Triazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa nároku 10, v ktorom R¹ predstavuje metylovú skupinu a R² znamená atóm vodíka.

12. Triazolové deriváty podľa nároku 1, vybraný zo súboru zahrňujúceho:

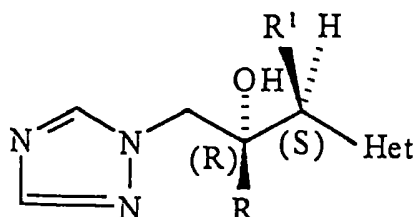
2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridín-2-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol,

2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyridín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol,

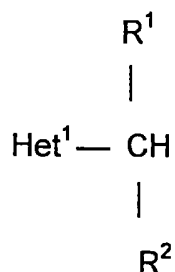
2-(2,4-difluórfenyl)-3-(pyrimidín-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)bután-2-ol,

a farmaceuticky prijateľné soli odvodené od týchto zlúčenín.

13. Triazolové deriváty všeobecného vzorca I podľa niektorého z nárokov 1 až 12, v ktorom R² predstavuje atóm vodíka, pričom táto zlúčenina má (2R,3S)-konfiguráciu, to znamená



14. Spôsob prípravy triazolového derivátu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od tejto zlúčeniny, **vyznačujúci sa tým**, že sa do reakcie uvádza deprotonovaná forma zlúčeniny všeobecného vzorca II:



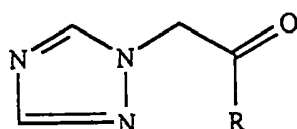
v ktorom majú:

R^1 a R^2 rovnaký význam ako bolo uvedené v nároku 1, a

Het^1 predstavuje pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu alebo pyrazinylovú skupinu,

príčom Het^1 je prípadne substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, halogénom, skupinou CF_3 alebo CN ,

so zlúčeninou všeobecného vzorca III:



(III)

v ktorom R má rovnaký význam ako bolo uvedené v nároku 1, pričom potom prípadne nasleduje jeden alebo niekoľko nasledujúcich stupňov:

a) konverzia kyanoskupiny prítomnej na zvyšku Het na skupinu $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, vykonaná nasledujúcim spôsobom:

i) buď sa spracuje uvedená kyanozlúčenina alkanolom obsahujúcim 1 až 4 atómy uhlíka za kyslých podmienok alebo sa vykoná hydrolyza uvedenej kyanozlúčeniny za kyslých podmienok alebo bázických podmienok za vzniku zodpovedajúcej karboxylovej kyseliny, pričom nasleduje esterifikácia tejto karboxylovej kyseliny alkanolom obsahujúcim 1 až 4 atómy uhlíka za kyslých podmienok, čím sa prevedie

kyanoskupina na skupinu $-\text{CO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka,

ii) táto skupina $-\text{CO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, sa prevedie na skupinu $-\text{CONHNH}_2$ spracovaním tohto esteru hydrazínom, a

iii) táto skupina $-\text{CONHNH}_2$ sa potom prevedie na skupinu $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka reakciou tohto hydrazidu karboxylovej kyseliny najprv s kyselinou dusitou za vzniku azidovej zlúčeniny ako medziproduktu a potom spracovaním tejto zlúčeniny alkanolom obsahujúcim 1 až 4 atómy uhlíka,

b) konverzia skupiny $-\text{NHCO}_2\text{Alk}$, kde Alk predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, na zvyšku Het na aminoskupinu hydrolýzou tohto karbamátu za bázických podmienok,

c) konverzia aminoskupiny na zvyšku Het na halogénový substituent, vykonaná najprv reakciou tejto aminoskupiny s kyselinou dusitou za vzniku diazóniovej soli ako medziproduktu, pričom nasleduje spracovanie tohto produktu podľa potreby:

i) s chloridom meďným alebo bromidom meďným, čím sa do tohto produktu zavedie chlór alebo bróm,

ii) s jodidom draselným, čím sa do tohto produktu zavedie jód, alebo

iii) s fluoroboritou kyselinou, pričom nasleduje tepelný rozklad takto získaného diazónium – fluoroborátu ako medziproduktu, čím sa do tejto zlúčeniny zavedie fluór, a

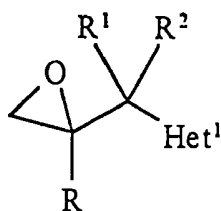
d) konverzia zlúčeniny všeobecného vzorca I na farmaceuticky prijateľnú soľ.

15. Spôsob podľa nároku 14, **vyznačujúci sa tým**, že sa tento postup vykonáva pri teplote v rozmedzí od $-80\text{ }^\circ\text{C}$ do $-50\text{ }^\circ\text{C}$.

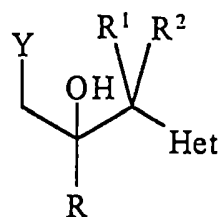
16. Spôsob podľa nároku 15, **vyznačujúci sa tým**, že sa vykonáva pri teplote $-70\text{ }^\circ\text{C}$.

17. Spôsob podľa niektorého z nárokov 14 až 16, **vyznačujúci sa tým**, že uvedenou deprotonovanou formou je lítna, sodná alebo draselná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca II.

18. Spôsob prípravy triazolového derivátu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od tejto zlúčeniny, v ktorom R, R¹, R² a Het majú rovnaký význam ako bolo uvedené v nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že sa zlúčenina všeobecného vzorca IV alebo VI:



(IV)



(VI)

v ktorom:

R, R¹, R² majú rovnaký význam ako v nároku 1,

Het¹ má rovnaký význam ako v nároku 14, a

Y predstavuje odštiepiteľnú skupinu,

uvádza do reakcie buď s bázickou soľou 1H-1,2,4-triazolu alebo s 1H-1,2,4-triazolom v prítomnosti bázickej látky, pričom potom prípadne nasleduje jeden alebo viacero stupňov (a) až (d) definovaných v nároku 14.

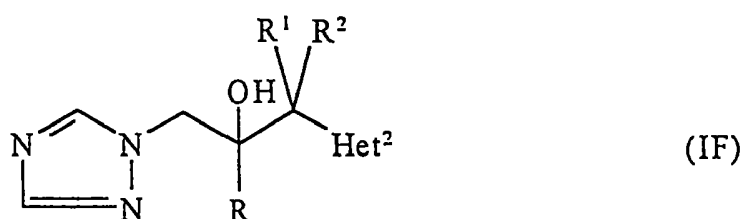
19. Spôsob podľa nároku 18, **vyznačujúci sa tým**, že sa ako východisková látka použije zlúčenina všeobecného vzorca VI, v ktorej Y predstavuje chlór, bróm alebo alkánsulfonyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka.

20. Spôsob podľa nároku 18, **vyznačujúci sa tým**, že sa ako východisková látka použijú epoxidové zlúčeniny všeobecného vzorca IV.

21. Spôsob podľa niektorého z nárokov 18 až 20, **vyznačujúci sa tým**, že uvedenou bázičkou soľou 1H-1,2,4-triazolu je sodná soľ alebo tetra-n-butylamónna soľ.

22. Spôsob podľa niektorého z nárokov 18 až 20, **vyznačujúci sa tým**, že uvedenou bázičkou látkou použitou súčasne s 1H-1,2,4-triazolom je uhličitan sodný alebo draselný.

23. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca IF:



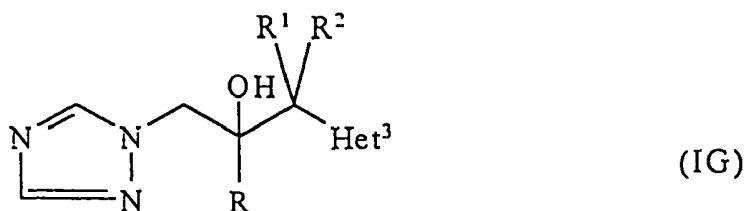
alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od tejto zlúčeniny, v ktorom:

Het², ktorý je pripojený na susedný uhlíkový atóm prostredníctvom uhlíkového atómu v kruhu, predstavuje skupinu vybranú zo súboru zahrňujúceho pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu a pyrazinylovú skupinu,

pričom Het² je substituovaný jedným atómom halogénu, skupinou CN, NH₂ alebo -NHCO₂Alk, kde Alk predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, ktoré sú umiestnené na uhlíkovom atóme v kruhu susediacom s dusíkovým atómom v kruhu, a

R, R¹ a R² majú rovnaký význam ako bolo uvedené v nároku 1,

vyznačujúci sa tým, že sa zlúčenina všeobecného vzorca IG:



v ktorom znamená:

Het³ N-oxid pyridinylovej skupiny, pyrimidinylovej skupiny alebo pyrazinylovej skupiny, pričom tento N-oxidový substituent je umiestnený na dusíkovom atóme v kruhu zvyšku Het³ susediacom s uhlíkovým atómom, ktorý sa má týmto postupom substituovať, a táto skupina Het³ je inak nesubstituovaná, a

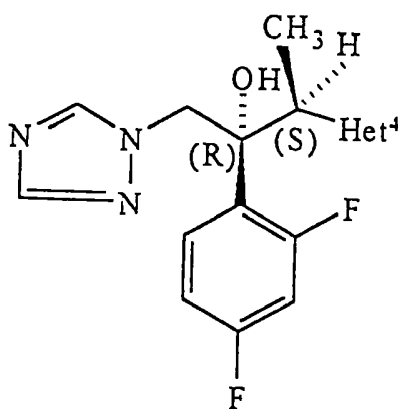
R, R¹ a R² majú rovnaký význam ako v nároku 1,

uvádza do reakcie s N,N-dimetylkarbamoylchloridom a buď trimetylsilylkyanidom alebo kyanidom draselným za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca IF, v ktorom Het² predstavuje kyanoskupinu, načo prípadne nasleduje jeden alebo viacero nasledujúcich stupňov:

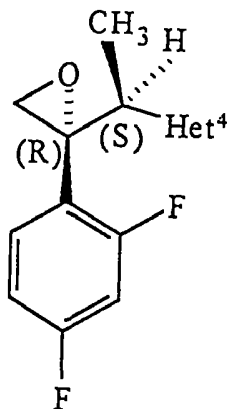
- i) oddelenie požadovaného regioizoméru,
- ii) jeden alebo viacero stupňov (a), (b) a (c) uvedených v nároku 14, a
- iii) prevedenie zlúčeniny všeobecného vzorca IF na farmaceuticky prijateľnú soľ.

24. Spôsob podľa nároku 23, **vyznačujúci sa tým**, že sa vykonáva za použitia N,N-dimetylkarbamoylchloridu a trimetylsilylkyanidu.

25. Spôsob podľa nároku 20 na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca:



alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od tejto zlúčeniny, v ktorom Het⁴ predstavuje 2-pyridinylovú skupinu, 4-pyridinylovú skupinu alebo 4-pyrimidinylovú skupinu, **vyznačujúci sa tým**, že sa zlúčenina všeobecného vzorca:



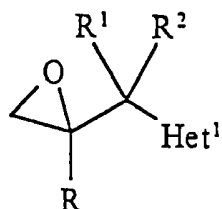
v ktorom Het⁴ má rovnaký význam ako bolo hore uvedené v tomto nároku, uvádza do reakcie buď s bázickou soľou 1H-1,2,4-triazolu alebo s 1H-1,2,4-triazolom v prítomnosti bázickej látky, pričom takto získaný produkt sa prípadne prevedie na farmaceuticky prijateľnú soľ.

26. Spôsob prípravy triazolového derivátu všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo farmaceuticky prijateľnej soli odvodenej od tejto zlúčeniny, v ktorom majú R, R¹ a R² rovnaký význam ako bolo uvedené v nároku 1 a Het predstavuje nesubstituovanú pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu alebo pyrazinylovú skupinu, **vyznačujúci sa tým**, že sa

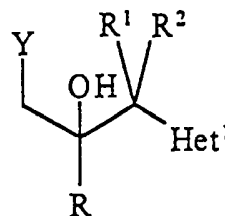
- a) buď do reakcie uvádza deprotonovaná forma zlúčeniny všeobecného vzorca II definovaná v nároku 14, v ktorej R¹ a R² majú rovnaký význam ako v nároku 1 a Het¹ predstavuje nesubstituovanú pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu alebo pyrazinylovú skupinu, so zlúčeninou všeobecného vzorca III definovanou v nároku 14, v ktorom má R rovnaký význam ako v nároku 1,
- b) alebo sa do reakcie uvádza oxiranová zlúčenina všeobecného vzorca IV definovaná v nároku 18, v ktorom majú R, R¹, R² a Het¹ rovnaký význam ako vo vyššie uvedenom stupni (a), buď s bázickou soľou 1H-1,2,4-triazolu alebo s 1H-1,2,4-triazolom v prítomnosti bázickej látky, pričom po vykonaní týchto postupov (a)

alebo (b) prípadne nasleduje prevedenie takto získaného produktu na farmaceuticky prijateľnú soľ.

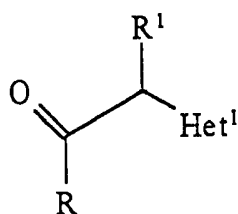
27. Zlúčenina všeobecného vzorca IV, VI, IX alebo X



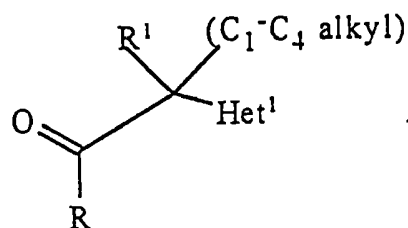
(IV)



(VI)



(IX)



(X)

v ktorom:

R, R¹ a R² majú rovnaký význam ako bolo uvedené v nároku 1,

Het¹ predstavuje pyridinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu alebo pyrazinylovú skupinu,

pričom tento zvyšok Het¹ je prípadne substituovaný alkylovou skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupinou obsahujúcou 1 až 4 atómy uhlíka, halogénom, skupinou CF₃ alebo CN, a

Y predstavuje odštiepiteľnú skupinu,

ako medziprodukty postupu prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, podľa nároku 1.

28. Zlúčenina všeobecného vzorca VI podľa nároku 27, v ktorej Y predstavuje chlór, bróm alebo alkánsulfonyloxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka.

29. Triazolové deriváty všeobecného vzorca I alebo farmaceuticky prijateľná soľ podľa nárokov 1 až 13 na použitie ako liek.

30. Triazolové deriváty všeobecného vzorca I alebo farmaceuticky prijateľná soľ podľa nárokov 1 až 13 na prípravu antifungálneho činidla.

31. Farmaceutický prostriedok s antifungálnou účinnosťou, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje triazolové deriváty všeobecného vzorca I alebo farmaceuticky prijateľnú soľ odvodenú od tejto zlúčeniny podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov 1 – 13 spoločne s farmaceuticky prijateľným rozpúšťadlom alebo nosičovou látkou.