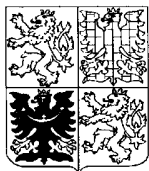


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03.02.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.02.1997 15.10.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/97200374 1997/97203228**

(33) Země priority: **EP EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.02.2000**
(Věstník č. 2/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/00646**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/34934**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 2835

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 405/14

A 61 K 31/495

A 61 P 31/10

(71) Přihlašovatel:

JANSSEN PHARMACEUTICA N. V.,
Beerse, BE;

(72) Původce:

Meerpoel Lieven, Beerse, BE;
Heeres Jan, Beerse, BE;
Hendrickx Robert Jozef Maria, Beerse, BE;

(74) Zástupce:

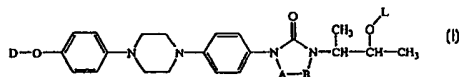
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Azolové fungicidy obsahující ester
aminokyseliny**

(57) Anotace:

Řešení se týká nových širokospektrálních azolových fungicidů vzorce I, jejich N-oxidových forem, jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí a jejich stereochemicky isomerních forem, kde -A-B- tvoří dvojvazný radikál vzorce -N=CH- /a/, -CH=N- /b/, -CH=CH- /c/, L označuje acylovou část aminokyseliny; D je azol obsahující derivát 1,3- nebo 1,4-dioxolanu; jejich přípravy, prostředků, které je obsahují, a jejich využití jako léčiva.



01-250-99-Če

PV 2835-99

Azolové fungicidy obsahující ester aminokyseliny

Oblast techniky:

Předložený vynález se týká nových širokospektrálních azolových fungicidů a jejich přípravy, dále se týká prostředků, které je obsahují, stejně jako jejich použití jako léčiva.

Dosavadní stav techniky:

Systémové plísňové infekce jsou relativně vzácné u lidí v zemích s mírným podnebím, řada plísní, které se mohou stát patogenními, žije normálně v symbióze s tělem a nebo jsou běžné v okolním prostředí. Nicméně posledních několik desetiletí svědčí o zvyšování výskytu řady život ohrožujících systémových plísňových nemocí po celém světě a tyto nyní představují velké nebezpečí pro mnoho choulostivých pacientů, zejména pro ty, kteří byli hospitalizováni. Z větší části lze toto zhoršení přisoudit zvýšení přežívání pacientů, kteří měli ohroženou imunitu, a chronickému používání antimikrobiálních látek. Dále se také mění flora, typická pro řadu běžných plísňových infekcí, a to znamená epidemiologické reakce rostoucího významu. Do nejohroženější skupiny patří pacienti, kteří mají poškozené imunitní funkce, buď přímo jako důsledek imunosuprese z cytologických léčiv nebo HIV infekce, nebo sekundárně z jiných vysilujících onemocnění, jako je rakovina, akutní leukemie, invazní chirurgické postupy nebo prodloužená expozice antimikrobiálními látkami. Nejběžnějšími systémovými plísňovými infekcemi u lidí jsou kandidóza, aspergilóza, histoplazmóza, kokcidioidomycóza, paracoccidioidomycóza, blastomycóza a cryptococcosis.

Fungicidy, jako jsou ketoconazol, itraconazol a fluconazol, jsou používány pro léčení a profylaxi systémových

plísňových infekcí pacientů s ohroženou imunitou. Odolnost plísní vůči některým z těchto látek, zejména proti těm, které mají velmi úzké spektrum, jako je fluconazol, však vzrůstá. Ještě hůře, v lékařském světě je známo, že asi 40 % lidí trpících některou ze systémových plísňových infekcí, je těžko, nebo vůbec, schopno pozřít léčivo orální cestou. Tato neschopnost je dána tím, že tito pacienti jsou v komatu a nebo trpí těžkou gastroparesou. Proto je použití nerozpustných nebo mírně rozpustných fungicidů, jako je itrakonazol, které se obtížně podávají intravenózně, obtížně aplikovatelné uvedené skupině pacientů.

Z tohoto důvodu je potřeba nových fungicidních prostředků, přednostně širocespektrálních fungicidů, proti nimž není resistance, a které mohou být podávány intravenózně. Přednostně by také měly být fungicidy dostupné ve farmaceutických prostředcích vhodných pro orální podání. To umožní lékařům pokračovat v léčení se stejnými léky potom, co se pacient dostane ze stavu, který vyžaduje intravenózní podání uvedeného léčiva.

US- 4 267 179 popisuje heterocyklické deriváty (4-fenyl-piperazin-1-yl-aryloxymethyl-1,3-dioxolan-2-yl)-methyl-1H-imidazolů a 1H-1,2,4-triazolů vhodných jako fungicidní prostředky. Uvedený patent zahrnuje itrakonazol, který je nyní dostupný jako širokospektrální fungicidní látka na světové bázi.

US - 4 916 134 uvádí 4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-azolylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl]triazolony, které mají zlepšené antimikrobiální vlastnosti.

US- 4 791 111 popisuje deriváty [[4-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)fenoxymethyl]-1,3-dioxolan-2-yl]methyl]-1H-imidazolů a 1H-1,2,4-triazolů, strukturně příbuzných s některými sloučeninami podle předloženého vynálezu, u kterých

se uvádí, že mají vynikající antimikrobiální vlastnosti.

Konkrétní sloučeninou zde popsanou je *cis*-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-on, uvedená sloučenina je stereoisomerní směsí všech možných enantiomerů a diastereomerů, které mají *cis* konfiguraci na 1,3-dioxolanovém kruhu.

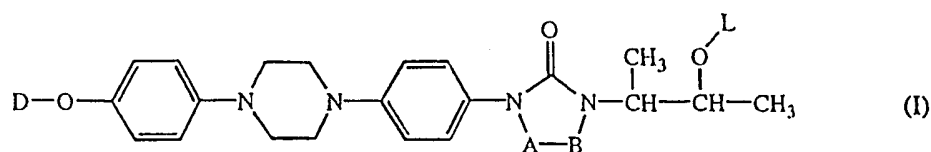
WO 93/19061 popisuje [2*R*-[2*Λ*, 4*Δ*, 4(*R**)]], [2*R*-[2*Δ*, 4*Δ*, 4(*S**)]], [2*S*-[2*Δ*, 4*Δ*, 4(*S**)]] a [2*S*-[2*Δ*, 4*Δ*, 4(*R**)]] stereospecifické isomery itrakonazolu, u kterých se uvádí, že mají větší rozpustnost ve vodě než jejich diastereomerní směsí.

WO 95/19983 popisuje deriváty [[4-[4-(4-fenyl-1-piperazinyl)fenoxy]methyl]-1,3-dioxolan-2-yl]methyl]-1*H*-imidazolů a 1*H*-1,2,4-triazolů, strukturně příbuzných s některými sloučeninami podle předloženého vynálezu, které se uvádějí jako ve vodě rozpustné antimikrobiální látky.

WO 95/17407 popisuje tetrahydrofuranové fungicidy, stejně jako WO 96/38443 a WO 97/00255. Dvě druhé zmíněné zveřejněné přihlášky popisují tetrahydrofuranové fungicidy, u kterých se uvádí, že jsou rozpustné a/nebo suspendovatelné ve vodném prostředí vhodném pro IV, a obsahující substituční skupiny, které se snadno konvertují *in vivo* na hydroxyskupiny.

Podstata vynálezu:

Předložený vynález se týká nových sloučenin vzorce I



N-oxidových forem, farmaceuticky přijatelných adičních solí a jejich stereochemicky isomerních forem, kde

-A-B- tvoří dvojvazný radikál vzorce:

-N=CH- (a),

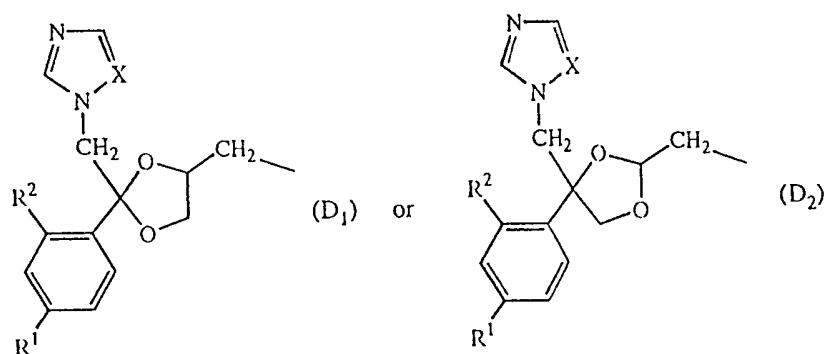
-CH=N- (b),

-CH=CH- (c),

kde jeden atom vodíku v radikálech (a) a (b) může být nahrazen C₁₋₆alkylradikálem a až dva atomy vodíku v radikálu (c) mohou být nahrazeny C₁₋₆alkylradikálem;

L znamená acylovou část aminokyseliny; a tedy -O-L označuje esterovou skupinu aminokyseliny;

D je radikál vzorce



kde X je N nebo CH;

R¹ je halogen;

R² je vodík nebo halogen.

V definicích výše a dále definuje termín halogen fluor, chlor, brom a jod; C₁₋₆alkyl je označením pro přímý i větvený řetězec uhlovodíků s 1 až 6 atomy uhlíku, jako je například methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl nebo hexyl a jejich možné isomery.

V definici L termín "aminokyselina" zahrnuje, ale

neomezuje se na ně,

- 20 alfa-aminokyselin, které se běžně nalézají v proteinech, jako je glycin, alanin, valin, leucin, isoleucin, methionin, prolin, fenylalanin, tryptofan, serin, threonin, cystein, tyrosin, asparagin, glutamin, kyselina aspartamová, kyselina glutamová, lysin, arginin a histidin; a

- aminokyseliny s relativně vzácným výskytem, které byly identifikovány ve zvláštních typech proteinů, jako je například 4-hydroxyprolin, hydroxylysin, desmosin a isodesmosin; a

- přes 150 dalších aminokyselin, které se biologicky vyskytují ve volné nebo kombinované formě, ale nikdy v proteinech, pokud jsou α -, β -, γ - a δ -aminokyseliny, nebo pokud mají L- nebo D-konfiguraci, jako je například β -alanin, homocystein a homoserin, citrullin, ornitin, γ -aminobutanová kyselina, D-glutamová kyselina a D-alanin; a

- syntetické analogy aminokyselin, jako je například fenylglycin, p-fluorfenylalanin, thionin, norleucin a podobné.

V definici L termín "aminokyselina" také znamená, že zahrnuje ty kyseliny, v nichž je aminová část mono- nebo disubstituovaná; v takových případech L může znamenat



Příklady R_x a R_y zahrnují vodík, C_1 -6alkyl a ze stavu techniky známé chránicí skupiny pro aminovou část, jako terc.butyloxykarbonyl, benzyloxykarbonyl, trifluormethoxykarbonyl nebo chránicí skupiny, uvedené v kapitole 7 publikace "Protective Groups in Organic Synthesis" od T. Greene a P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1991). R_x a R_y mohou také tvořit společně s atomem dusíku aminové části kruh, jako je například pyrrolidin, piperidin, morfolin, piperazin nebo substituovaný piperazinový kruh,

uvedeným piperazinem je piperazinový kruh substituovaný na 4-pozici piperazinového kruhu například C_{1-6} alkylem, hydroxy C_{1-6} alkylem, amino C_{1-6} alkylem, mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkylem.

Například, v případě, že L je acylová část *N,N*-diethylglycinu, potom L' znamená $-C(=O)-CH_2-$ a $-NR_xR_y$ znamená $-N(CH_2CH_3)_2$.

Mnoho aminokyselin je běžně dostupných a jsou uvedeny v seznamu od Novabiochem 1997/1998 Catalog & Peptide Synthesis Handbook (Calbiochem-Novabiochem AG, Läufelfingen, Switzerland). Také tyto komerčně dostupné aminokyseliny jsou zahrnuty do termínu "aminokyselina", který se používá při definování L.

Farmaceuticky přijatelné adiční soli, jak jsou zmíněny výše, zahrnují formy terapeuticky účinných netoxických kyselých adičních solí, které jsou schopny sloučeniny vzorce (I) tvořit. Tyto mohou být běžně získány zpracováním báze formy s takovými vhodnými kyselinami, jako jsou anorganické kyseliny, například halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková, bromovodíková a podobné; kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a podobné; nebo organické kyseliny, například octová, propanová, hydroxyoctová, 2-hydroxypropanová, 2-oxopropanová, oxalová, malonová, jantarová, maleinová, fumarová, jablečná, vinná, 2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylová, methansulfonová, ethansulfonová, benzensulfonová, 4-methylbenzensulfonová, cyklohexansulfamová, 2-hydroxybenzoová, 4-amino-2-hydroxybenzoová a podobné kyseliny. Obráceně mohou být formy soli přeměněny zpracováním s alkalií na formu volné báze.

Sloučeniny vzorce (I) obsahující protony kyselin mohou být konvertovány na jejich formy terapeuticky účinných netoxických kovových nebo aminových adičních solí zpracováním s vhodnými organickými nebo anorganickými bázemi. Vhodné

formy bázeických solí zahrnují, například, amonné soli, soli alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako jsou soli lithné, sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté a podobné, soli s organickými bázemi, jako je benzathin, N-methyl-D-glukamin, 2-amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol, hydrabaminové soli a soli s aminokyselinami, jako je například arginin, lysin a podobné. Naopak mohou být formy soli konvertovány zpracováním s kyselinou na formu volné kyseliny.

Termín adiční soli také zahrnuje hydraty a adiční formy v rozpouštědle, které jsou schopné sloučeniny vzorce (I) tvořit. Příklady těchto forem jsou například hydraty, alkoholaty a podobné.

Vhodné formy solí z uvedených sloučenin zahrnují formy solí kyseliny fumarové, jantarové, L-jablečné, oxalové, maleinové, L-vinné a kyseliny chlorovodíkové stejně jako hydratované formy.

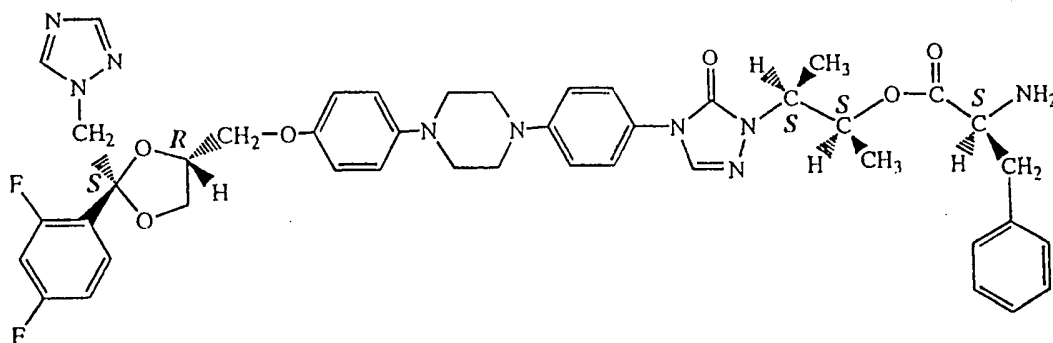
Termín "stechiometricky isomerní formy", jak se zde používá, definuje všechny možné stereoisomerní formy, v nichž mohou sloučeniny vzorce (I) existovat, a tedy zahrnují také všechny enantiomery, enantiomerní směsi a diastereomerní směsi. Pokud není uvedeno nebo označeno jinak, chemický název sloučeniny označuje směs všech možných stereochemicky isomerních forem, uvedené směsi obsahující všechny diastereomery a enantiomery na bázi molekulární struktury. Totéž platí pro meziproducty, jak jsou zde popsány, použité pro přípravu konečných produktů vzorce (I).

Enantiomerně čisté formy sloučenin a meziproductů, jak jsou zde míněny, jsou definovány jako enantiomery v podstatě prosté jiných enantiomerních nebo diastereomerních forem stejné základní molekulární struktury uvedených sloučenin nebo meziproductů.

Asymetrická centra mohou mít R- nebo S- konfiguraci.

Termíny *cis* a *trans* jsou zde používány v souladu s nomenklaturou Chemical Abstracts a označují pozici substituentů na kruhu, konkrétně na dioxolanovém kruhu ve sloučeninách vzorce (I). V tomto druhém případě, pokud se stanoví *cis* nebo *trans* konfigurace, posuzuje se substituent s nejvyšší prioritou na atomu uhlíku ve 2-pozici dioxolanového kruhu, a substituent s nejvyšší prioritou na atomu uhlíku na 4-pozici dioxolanového kruhu (priorita substituentu je stanovena podle pravidel řazení Cahn-Ingold-Prelog). Když jsou uvedené dva substituenty s nejvyšší prioritou na stejném místě kruhu, potom je konfigurace označena *cis*, pokud ne, je konfigurace označena *trans*.

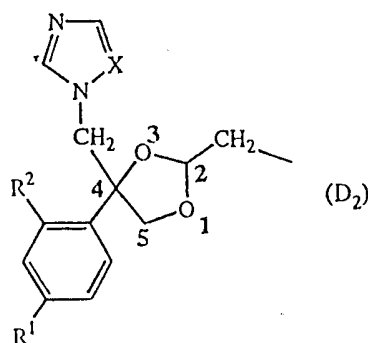
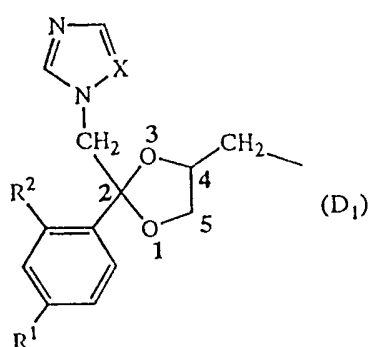
Sloučeniny vzorce (I) všechny obsahují alespoň 4 asymetrická centra. Stereochemické deskriptory, které se zde používají, označující stereochemickou konfiguraci každého ze 4 nebo více asymetrických center, jsou také podle nomenklatury Chemical Abstracts. Například absolutní konfigurace asymetrického atomu uhlíku sloučeniny 23, jak je popsána v příkladu B.2 dále, tedy [2S-[2*R*,4[(R*x*,R*x*)]]-2-[4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]-fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl]-L-fenylalanin, jako je doloženo níže. Dioxolanový kruh v této sloučenině má *cis* konfiguraci.



V souladu s nomenklaturou Chemical Abstracts jméno radikálu následované jménem aminokyseliny označuje ester, kde je aminokyselina acylovou skupinou. Například u sloučeniny 23, je L-fenylalanin esterifikován uvedenou substituovanou 1-methylpropylskupinou.

Stejná nomenklatura Chemical Abstracts se používá k určení enantiomerních směsí. Například deskriptor u meziprojektu 2i, tedy $[2\Delta, 4\Delta(R^*, R^*)]$ znamená, že meziprojekt 2i je směs dvou enantiomerů, majících konkrétní stereochemické deskriptory $[2S-[2\Delta, 4\Delta(R^*, R^*)]]$ a $[2R-[2\Delta, 4\Delta(R^*, R^*)]]$.

Číslování kruhu na kruhu dioxolanu je podle nomenklatury Chemical Abstracts dáno pro radikály D1 a D2 dále.



U některých sloučenin vzorce (I) a meziprojektů použitých pro jejich přípravu nebyla absolutní stereochemická konfigurace experimentálně stanovena. V těchto případech je stereochemicky isomerní forma, která byla izolována první, označena jako "A" a druhá jako "B", bez dalšího odkazu na skutečnou stereochemickou konfiguraci. Nicméně uvedené "A" a "B" isomerní formy mohou být jasně charakterizovány například

jejich optickou rotací v případě "A", a "B" má odpovídající enantiomerní vztah. Odborník znalý dané oblasti techniky je schopen stanovit absolutní konfiguraci těchto sloučenin použitím ze stavu techniky známých postupů, jako například rentgenovou difrakcí.

Například meziprodukt 2b mající stereochemický deskriptor [2S-[2 α ,4 α [(A-(R $\times$,S $\times$))]] označuje enantiomer, který má buď [2S-[2 α ,4 α [(R $\times$,S $\times$))]] nebo [2S-[2 α ,4 α [(S $\times$,R $\times$))]] konfiguraci, a je jednoznačně definovaná optickou rotací [α]₂₀^D = -17,79° (c = 49,75 mg/5 ml N,N-dimethylformamidu).

N-oxidové formy v předložených sloučeninách znamenají, že obsahují sloučeniny vzorce (I), kde jeden nebo několik atomů dusíku jsou oxidovány na tzv. N-oxid.

Jak se bude používat termín "sloučenina vzorce (I)" dále, znamená, že zahrnuje rovněž své N-oxidové formy, farmaceuticky přijatelné adiční soli a stereochemicky isomerní formy.

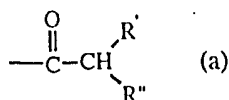
V rozsahu tohoto vynálezu je -A-B- výhodně radikál vzorce (b).

D je výhodně radikál vzorce D1.

X je výhodně N.

R¹ a R² jsou výhodně stejné, přednostně chlor nebo fluor. Zejména jsou oba R¹ a R² fluor.

Zajímavými skupinami sloučenin podle předloženého vynálezu jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde L znamená radikál vzorce (a)



kde

R' znamená amino; mono- nebo di(C₁₋₆alkyl)amino;

aminoC₁₋₆alkyl; C₁₋₆alkyloxykarbonylamino; benzyloxykarbonyl-amino; trifluormethoxykarbonylamino; 1-pyrrolidinyll; 1-piperidinyll; 4-morfolinyll; 1-piperazinyll nebo 1-piperazinyll substituovaný C₁₋₆alkylem, hydroxyC₁₋₆alkylem, aminoC₁₋₆alkylem nebo C₁₋₆alkylaminoC₁₋₆alkylem;

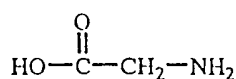
R' znamená vodík ; C₁₋₆alkyl, aryl ; C₁₋₆alkyl substituovaný arylem, C₁₋₆alkylthio-, indonylem, amino-, hydroxy-, merkpto-, aminokarbonylem, karboxylem, guanidinylem, imidazolyem ;

nebo

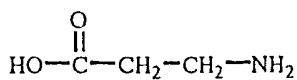
R' a R' společně tvoří -CH₂-CH₂-CH₂-NH-;

aryl je fenyl nebo fenyl substituovaný hydroxy- nebo halogenem.

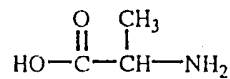
Zajímavější skupina obsahuje ty sloučeniny vzorce (I), kde L znamená acylovou část jedné z následujících aminokyselin:



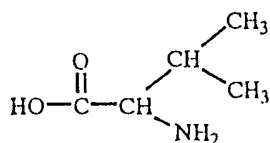
glycin



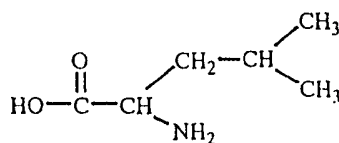
β-alanin



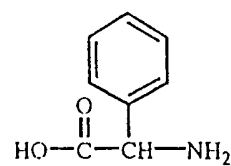
alanin



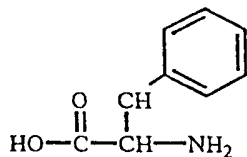
valin



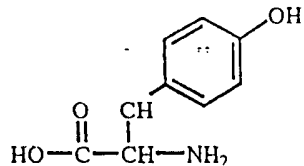
leucin



fenylglycin



fenylalanin



tyrosin

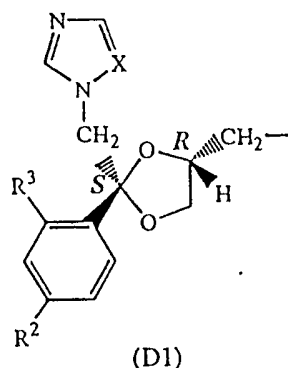
nebo ty jejich deriváty, ve kterých je amino-část mono- nebo disubstituovaná C_1 -alkylem nebo monosubstituovaná terc.butyloxykarbonylem.

Zejména zajímavé acylové části jsou ty, které vycházejí z alaninu, β -alaninu, glycinu, leucinu, valinu, fenylglycinu, fenylalaninu, a jejich *N*-terc.butyloxykarbonylových derivátů, a *N,N*-diethylglycinu a *N,N*-diethyl- β -alaninu, zejména glycinu, β -alaninu, L-alaninu, L-valinu, L-leucinu, L-fenylglycinu, L-fenylalaninu, D-fenylalaninu, *N*-((1,1-dimethylethyl)oxykarbonyl)- β -alaninu, *N*-((1,1-dimethylethyl)oxykarbonyl)-glycinu, *N,N*-diethylglycinu, *N,N*-diethyl- β -alaninu, *N*-((1,1-dimethylethyl)oxykarbonyl)-L-alaninu, *N*-((1,1-dimethylethyl)oxykarbonyl)-L-leucinu, *N*-((1,1-dimethylethyl)oxykarbonyl)-L-fenylglycinu, *N*-((1,1-dimethylethyl)oxykarbonyl)-L-valinu, *N*-((1,1-dimethylethyl)oxykarbonyl)-L-fenylalaninu, *N*-((1,1-dimethylethyl)oxykarbonyl)-D-fenylalaninu.

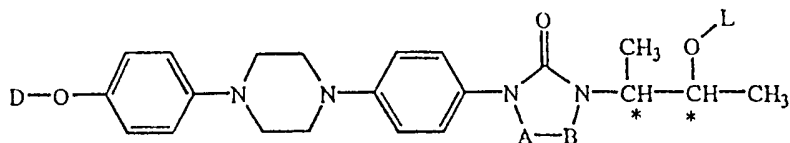
Zvláštními sloučeninami jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde D je radikál vzorce D1, kde X je N, a R^1 a R^2 jsou oba fluor; a -A-B- je radikál vzorce (b); a L znamená acylovou část leucinu, valinu, fenylglycinu, fenylalaninu a jejich *N*-terc.butyloxykarbonylových derivátů; nebo L označuje acylovou část *N,N*-diethylglycinu.

Dalšími zvláštními sloučeninami jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde D nezáleží, zda je D1 nebo D2, má cis konfiguraci.

Výhodnými sloučeninami jsou ty sloučeniny, kde D je radikál vzorce D1, kde substituenty na dioxolanovém kruhu mají cis konfiguraci a atom uhlíku s číslem 2 dioxolanového kruhu má absolutní S konfiguraci, jak je znázorněna dále.



Dalšími výhodnými sloučeninami jsou ty sloučeniny, kde 1-methylpropylová část má threo konfiguraci, tedy dva chirální uhlíky 1-methylpropylové části (oba chirální atomy uhlíku jsou označeny hvězdičkou na obrázku dále) mají identické absolutní konfigurace, tedy např. mají oba R-konfiguraci nebo oba mají S-konfiguraci.



Výhodnějšími sloučeninami jsou sloučeniny vzorce (I) v jejich enantiomerně čistých formách, zejména ty sloučeniny vzorce (I), kde dva chirální uhlíky 1-methylpropylové části mají oba S konfiguraci, a D je radikál vzorce D1, kde substituenty na dioxolanovém kruhu mají cis konfiguraci a atom uhlíku s číslem 2 na dioxolanovém kruhu má absolutní S konfiguraci, která odpovídá těm sloučeninám vzorce (I), kde D je radikál vzorce D1 mající konfiguraci [2S-[2 $\wedge$, 4 $\wedge$ [(R $\times$, R $\times$)]].

Nejvýhodnějšími sloučeninami jsou:

2-[4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl N,N-diethylglycin;

2-[4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl L-fenylalanin;

2-[4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl L-leucin;

2-[4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl L- valin;

2-[4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl L-fenylglycin;

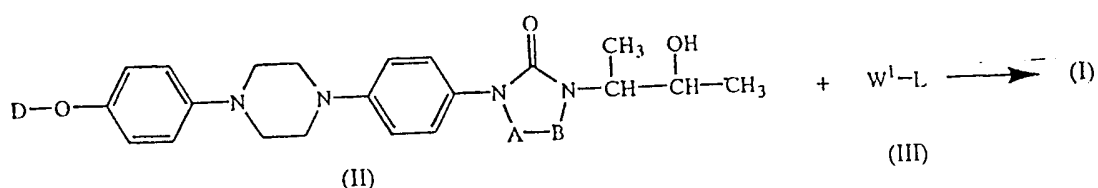
jejich *N*-oxidové formy, farmaceuticky přijatelné adiční soli a stereochemicky isomerní formy, zejména forma [2*S*-[2*α*,4*α*[(*R****,*R****)]]].

Význam proměnných, které se budou používat i dále v následujících reakčních postupech je stejný, jak byl definován výše, pokud nebude uvedeno jinak.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být připraveny esterifikačními postupy známými ze stavu techniky, jako jsou např. popsány v "Principles of Peptide Synthesis", M. Bodanszky, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1984. Konkrétní reakční postupy jsou popsány dále.

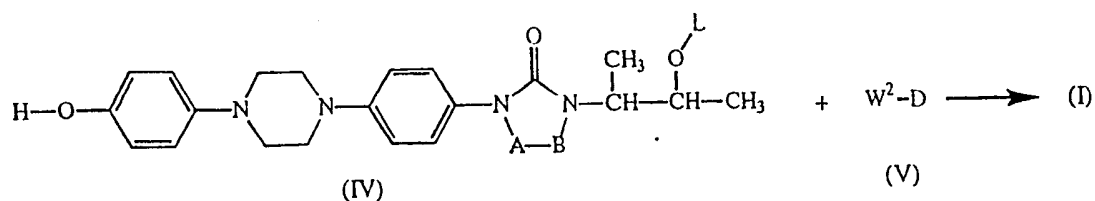
Sloučeniny vzorce (I) mohou být obecně připraveny *O*-acylací meziprojektu alkoholu vzorce (II) s acylačním činidlem vzorce (III), kde *W*¹ je reaktivní odstupující

skupina jako je halogen-, azido- nebo aktivovaná kyselá funkce, např. halogenfenylester jako je pentachlor- nebo pentafluorfenylester, a je navázána na acylovou část L. Uvedená reakce se může provádět ze stavu techniky známými acylačními postupy, například mícháním reaktantů v reakčně inertním rozpouštědle, výhodně ve směsi s bází, která zachytává kyselinu, která se tvoří v průběhu reakce. Obdobně se O-acylace provádí použitím vhodného kuplovacího činidla, jako je dicyklohexylkarbodiimid nebo jeho funkční deriváty.



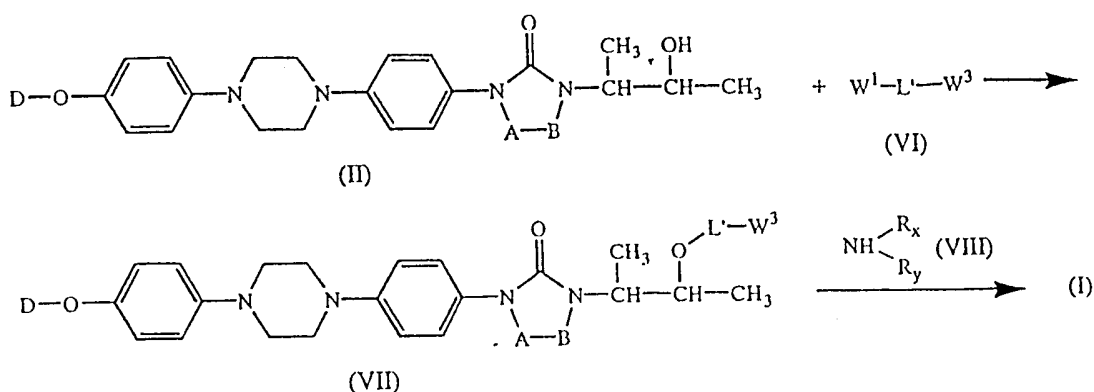
V této a následujících přípravách mohou být reakční produkty izolovány z reakčního prostředí a, pokud je to nezbytné, dále purifikovány metodami obecně známými ze stavu techniky, jako je například extrakce, krystalizace, trituration a chromatografie.

Sloučeniny vzorce (I) mohou být také připraveny O-alkylací fenolu vzorce (IV) s alkylačním činidlem vzorce (V), kde W² je reaktivní odstupující skupina jako je halogen nebo sulfonyloxyskupina. Uvedená reakce se může provádět mícháním reaktantů v reakčně inertním rozpouštědle, popřípadě ve směsi s vhodnou bází k zachycení kyseliny, která se tvoří v průběhu reakce. Ve sloučeninách a meziproduktech zmiňovaných dále jsou substituenty definovány jako dříve, pokud není uvedeno jinak.



Příprava meziproduktu vzorce (V), kde D je radikál vzorce D1, byla popsána v patentu US 4 267 179.

Jak bylo definováno výše, různá L mohou rovněž znamenat $L'-NR_xR_y$, ze kterého dvě části, např. L' a $-NR_xR_y$ jsou použity v následujících reakčních schemech.



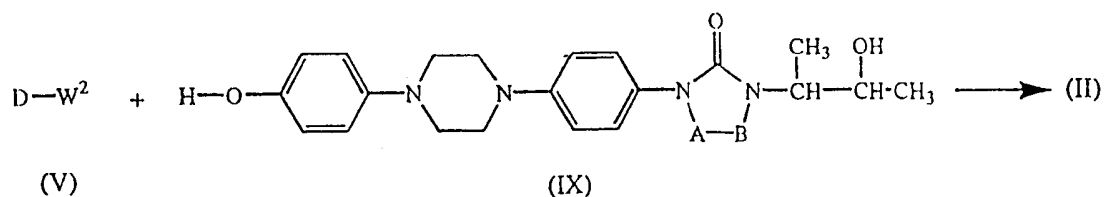
Výše zobrazené reakční schema znázorňuje přípravu sloučenin vzorce (I) O-acylací meziproduktu vzorce (II) s reakční složkou vzorce (VI), kde W^3 je reaktivní odstupující skupina jako je halogen, a W^1 je definován výše a je navázán na acylovou část L' ; a následnou reakci takto získaného meziproduktu vzorce (VII) s aminem vzorce (VIII).

Sloučeniny vzorce (I) mohou být také konvertovány navzájem transformacemi známými ze stavu techniky. Například sloučeniny vzorce (I), kde L obsahuje bráněnou amino-část, mohou být konvertovány na sloučeniny vzorce (I), kde je zmíněná amino-část nesubstituovaná, použitím ze stavu techniky známých postupů pro odebrání ochrany, jako např. reakcí s kyselinou trifluoroctovou v příslušném rozpouštědle, např. dichlormethanu.

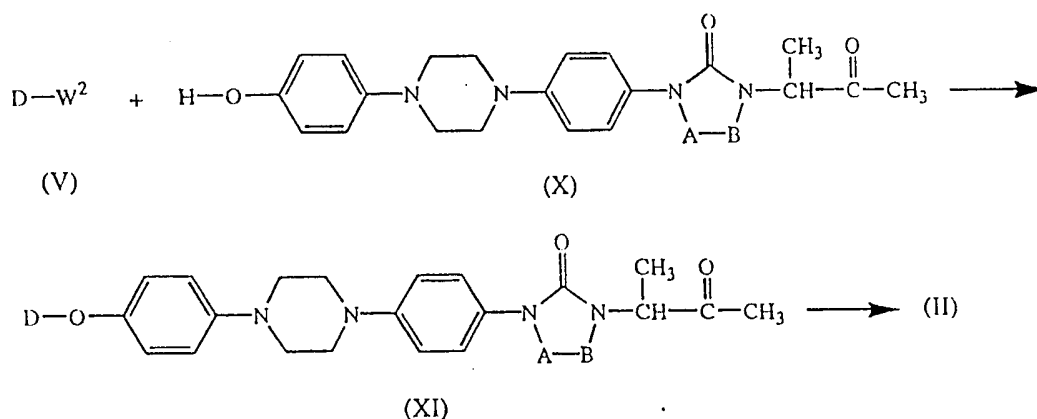
Sloučeniny vzorce (I) mohou také být konvertovány na odpovídající *N*-oxidové formy ze stavu techniky známými postupy pro konverzi trojvazného dusíku na jeho *N*-oxidovou formu. Uvedená *N*-oxidační reakce se může obvykle provádět reakcí výchozího materiálu vzorce (I) s příslušným organickým nebo anorganickým peroxidem. Vhodné anorganické peroxid zahrnují například peroxid vodíku, peroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako peroxid sodný, peroxid draselný; vhodné organické peroxidy mohou zahrnovat peroxykyseliny, jako jsou například benzenkarboperoxykyselina nebo halogenem substituovaná benzenkarboperoxykyselina, jako 3-chlorbenzenkarboperoxykyselina, peroxoalkanové kyseliny, jako kyselina peroxxoctová, alkylhydroperoxidy, jako terc.butylhydroperoxid. Vhodnými rozpouštědly jsou, například, voda, nižší alkanoly jako ethanol a podobné, uhlovodíky, jako toluen, ketony, jako 2-butanon, halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, a směsi těchto rozpouštědel.

Některé z meziproductů a výchozích materiálů použitých ve výše uvedených reakčních postupech jsou komerčně dostupné, nebo mohou být syntetizovány postupy popsánymi kdekoli jinde, např. v US-4 791 111, US- 4 931 444, a US-4 267 179. Některé z postupů přípravy meziproductů podle předloženého vynálezu jsou popsány dále.

Například meziproducty vzorce (II) mohou být připraveny *O*-alkylací reakční látky vzorce (IX) s alkylačním činidlem vzorce (V) následujícími *O*-alkylačními postupy popsánymi výše pro přípravu sloučenin vzorce (I).

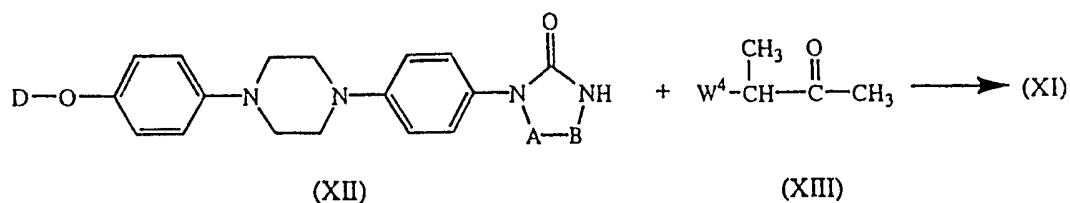


Meziprodukty vzorce (II) mohou být rovněž připraveny *O*-alkylací látky vzorce (X) s alkylační reakční látkou vzorce (V) následujícími *O*-alkylačními postupy popsány výše pro přípravu sloučenin vzorce (I), a následně redukcí takto vytvořeného meziproduktu vzorce (XI). Uvedená redukce se může provádět mícháním meziproduktu vzorce (XI) s redukčním činidlem, jako je například tetrahydroboritan sodný v reakčně inertním rozpouštědle, jako je například dichlormethan, methanol nebo jejich směsi.



Příprava meziproduktu vzorce (X) je popsána v US-4 931 444.

Meziprodukty vzorce (XI) mohou být také připraveny *N*-alkylací meziproduktu vzorce (XII) následujícími ze stavu techniky známými *N*-alkylačními postupy s alkylačním činidlem vzorce (XIII), kde W^4 je příslušná odstupující skupina, např. halogen.



Čisté stereochemicky isomerní formy sloučenin a meziproduktů podle tohoto vynálezu mohou být získány použitím postupů, známých ze stavu techniky. Diastereomery mohou být odděleny fyzikálními separativními postupy, jako je selektivní krystalizace a chromatografické postupy, například kapalinová chromatografie. Enantiomery mohou být navzájem oddělovány selektivní krystalizací svých diastereomerních solí s opticky aktivními kyselinami. Obdobně mohou být enantiomery separovány chromatografickými postupy použitím chirálních stacionárních fází. Uvedené čisté stereochemicky isomerní formy mohou být rovněž odvozeny z odpovídajících čistých stereochemicky isomerních forem z příslušných výchozích materiálů, s tím, že reakce probíhá stereoselektivně nebo stereospecificky. Pokud je přednostně požadován specifický stereoisomer, je uvedená sloučenina syntetizována stereoselektivními nebo stereospecifickými metodami přípravy. Tyto metody s výhodou využívají enantiomerně čisté výchozí materiály. Stereochemicky isomerní formy sloučenin vzorce (I) jsou samozřejmě považovány jako zahrnuté do rozsahu tohoto vynálezu.

Jak bylo uvedeno výše, enantiomerně čisté formy sloučenin vzorce (I) tvoří preferovanou skupinu sloučenin. Je to proto, že enantiomerně čisté formy meziproduktů vzorce (II), jejich *N*-oxidové formy a jejich formy adičních solí jsou zejména vhodné při přípravě enantiomerně čistých sloučenin vzorce (I). Také enantiomerní směsi a diastereomerní směsi meziproduktů vzorce (II) jsou vhodné pro přípravu sloučenin vzorce (I) s odpovídající konfigurací. Uvedené enantiomerně čisté formy a také enantiomerní a diastereomerní směsi meziproduktů vzorce (II) jsou považovány za nové.

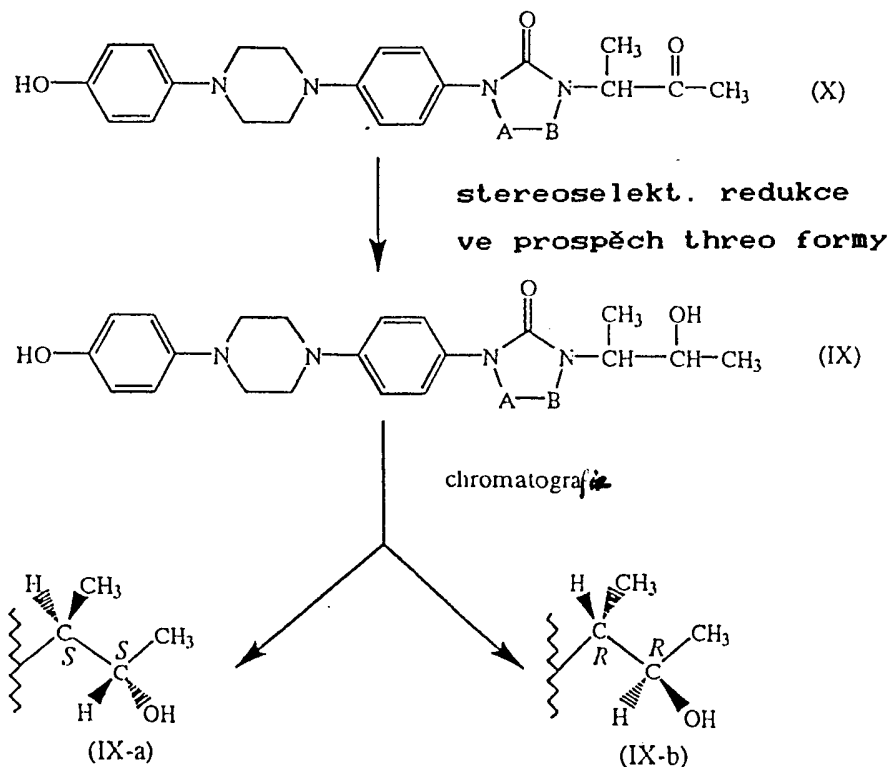
4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl]-2,4-dihydro-2-(hydroxy-1-methylpropyl)-3*H*-1,2,4-triazol-3-on a jeho [2*S*-[2*R*,4*R*[(*R**,*R**)]]] enantiomerně čistá forma a odpovídající 2,4-dichlorfenylový analog jsou zejména

výhodnými meziprodukty vzorce (II).

Konkrétně, $[2S-(2\text{ } \Delta, 4\text{ } \Delta, [(R^*, R^*)])]$ čistá enantiomerní forma meziproduktů vzorce (II) může být připravena reakcí odpovídající enantiomerně čisté formy meziproduktu (IX), tedy $[S-(R^*, R^*)]$ formy, reprezentované vzorcem (IX-a), s odpovídající enantiomerně čistou formou meziproduktu (V), tedy $[2S-(2\text{ } \Delta, 4\text{ } \Delta)]$ formou, reprezentovanou (V-a), podle reakčního postupu, jak je popsán výše.

Stereoselektivní syntézy meziproduktu (IX-a) vycházející z meziproduktu (X) mohou probíhat tak, jak je zobrazeno ve schematu 1.

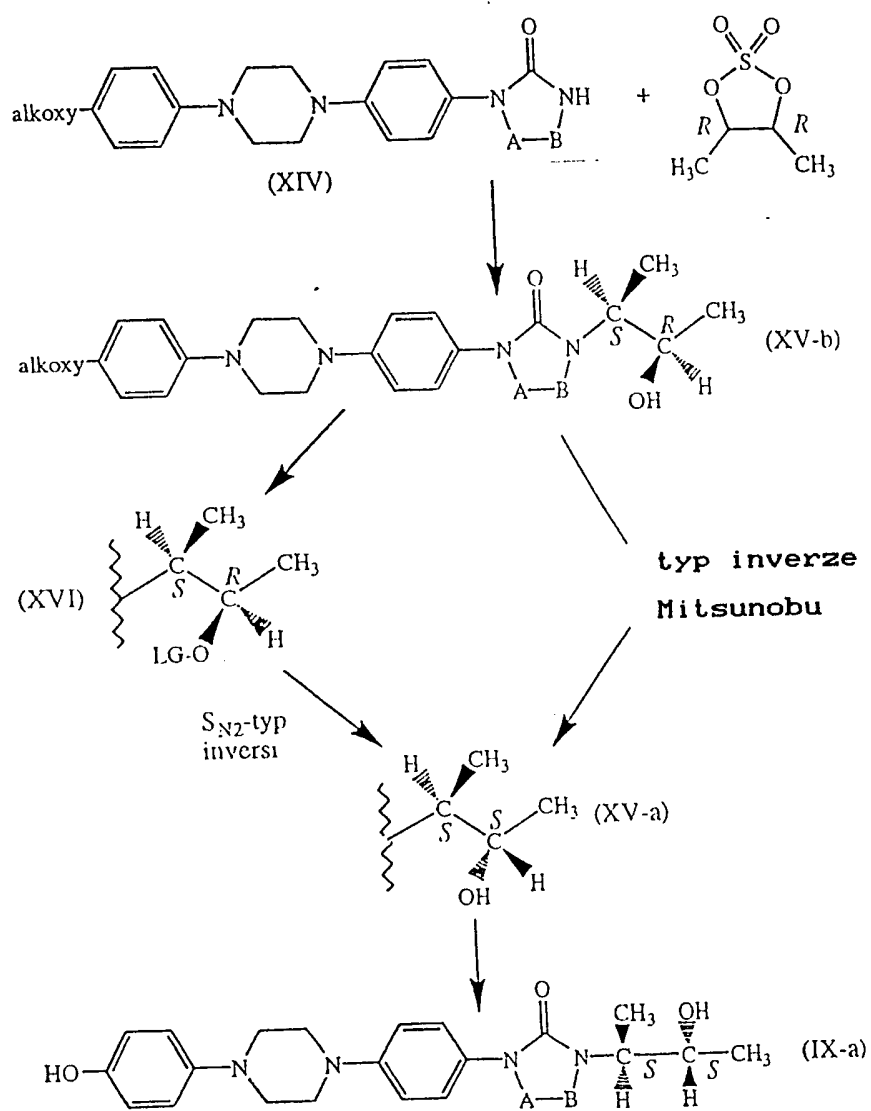
Schema 1



Výhodné podmínky stereoselektivní redukce zahrnují použití K-selektridy ve vhodném rozpouštědle, jako je například dimethylacetamid nebo tetrahydrofuran; použití tetrahydroboritanu sodného popřípadě v kombinaci s $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, ZnCl_2 nebo $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve vhodném rozpouštědle, jako je například dimethylacetamid, dimethylformamid, methanol nebo tetrahydrofuran. Uvedené redukční podmínky upřednostňují threo formu 2-hydroxy-1-methylpropylové části, tedy formu, kde dva asymetrické atomy uhlíku mají identickou absolutní konfiguraci. Rekrystalizace získané směsi po stereoselektivní redukci může dokonce dále zlepšit poměr threo/erythro ve prospěch threo formy. Požadovaná [S-(R*,R*)] forma potom může být izolována chromatograficky použitím chirální stacionární fáze, jako je například Chiralpak AD (amylosa-3,5-dimethylfenyl-karbamat) zakoupená od Daicel Chemical Industries, Ltd, v Japonsku.

Alkoxyfenylové deriváty meziproductů vzorce (IX-a) mohou být připraveny stejným reakčním postupem, jako je ve schematu 1.

Alternativní cesta přípravy meziproductů vzorce (IX-a), nebo jejich alkoxyfenylových analogů, je zobrazena ve schematu 2.

Schema 2

Reakce meziproduktu vzorce (XIV) s

(4R-trans)-4,5-dimethyl-2,2-dioxid-1,3,2-dioxathiolanem se může provádět ve vhodném rozpouštědle, přednostně polárním aprotickém rozpouštědle, jako je například dimethylacetamid nebo *N,N*-dimethylformamid, a za přítomnosti báze, jako je například terc.butanolat draselný, hydroxid draselný nebo hydrid draselný. Následně může být přidána do reakční směsi kyselina, jako např. kyselina sírová, a získá se meziprodukt vzorce (XV-b), takže 2-hydroxy-1-methylpropylová část má erythro formu. Potom je uhlíkový atom nesoucí alkoholovou funkci uvedený 2-hydroxy-1-methylpropylové části epimerizován, přednostně 100% invertován, a takto se získá meziprodukt (XV-a), a 2-hydroxy-1-methylpropylová část má threo formu. Dvě dráhy jsou běžné.

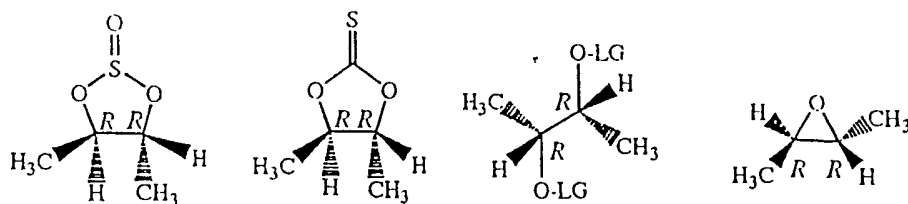
První dráha zahrnuje transformaci alkoholové funkce na vhodnou odstupující skupinu O-LG, například derivatizací hydroxyskupiny s organickou kyselinou jako je například karboxylová kyselina, např. kyselina octová nebo 4-nitrobenzoová kyselina; nebo sulfonová kyselina, např. *p*-toluensulfonová kyselina nebo methansulfonová kyselina; takto se získá meziprodukt vzorce (XVI). Uhlíkový atom nesoucí odstupující skupinu na uvedeném meziproduktu (XVI) může být následně epimerizován, přednostně 100% invertován, reakcí S_N2 -typu s vhodnou nukleofilní reakční látkou, jako je např. alkoholat, např. benzyloxyskupina; hydroxy-sůl alkalického kovu, jako hydroxid sodný nebo hydroxid draselný; acetat, např. acetat sodný. Uvedená reakce probíhá ve vhodném rozpouštědle, přednostně polárním aprotickém rozpouštědle, jako je např. dimethylacetamid, *N*-methylpyrrolidinon, dimethylimidazolidinon nebo sulfolan. V případě použití alkoholatu nebo acetatu v S_N2 -reakci, může být z takto získaného meziproduktu odstraněna bránící skupina postupy známými ze stavu techniky, a získá se meziprodukt alkohol vzorce (XV-a).

Alternativní cestou pro inverzi stereochemie uhlíkového

atomu nesoucího alkoholovou funkci je použití Mitsunobu reakce. Alkoholová funkce meziprojektu vzorce (XV-b) je aktivována diisopropyl-azodikarboxylátem nebo jeho funkčním derivátem, jako je diethyl-azodikarboxylát, za přítomnosti trifenylofosfinu a v polárním aprotickém rozpouštědle, jako je například dimethylacetamid nebo dimethylformamid. Takto získaný aktivovaný alkohol postupně reaguje s karboxylovou kyselinou jako je například 4-nitrobenzoová kyselina, kyselina octová, kyselina monochloroctová. Takto se získá ester, přičemž 2-hydroxy-1-methylpropylová část transformovaná na threo formu může být následně hydrolyzovaná použitím postupů hydrolyz, známých ze stavu techniky, a takto se získá meziprojekt vzorce (XV-a).

Konečně alkoxyfenylová část meziprojektů vzorce (XV-a) může být transformována na fenolovou část použitím například kyseliny bromičné v kyselině octové za přítomnosti thiosulfátu sodného, a takto se získá meziprojekt vzorce (IX-a).

Výhodně alternativy pro (4*R*-trans)-4,5-dimethyl-2,2-dioxid-1,3,2-dioxathiolan zahrnují následující enantiomerně čisté meziprojekty:



kde LG je odstupující skupina, jako je například *p*-toluensulfonyl.

Meziprodukty vzorce (IX-b), kde 2-hydroxy-1-methylpropylová část má $[R-(R^*,R^*)]$ formu, mohou být připraveny použitím stejné reakční cesty, jako je zobrazena ve schematu 2, ale náhradou (4R-trans)-4,5-dimethyl-2,2-dioxid-1,3,2-dioxathiolanu jeho enantiomerem (4S-trans)-4,5-dimethyl-2,2-dioxid-1,3,2-dioxathiolanem.

Alternativně k reakční cestě ve schematu 2 může být meziprodukt vzorce (XIV) přímo spojen s enantiomerně čistým meziproduktem, jako je $[R-(R^*,S^*)]$ -3-brom-2-butanol-4-nitrobenzoat nebo jeho funkční deriváty, a bezprostředně se získá meziprodukt vzorce (XV-a).

Je zajímavé, že zejména čisté enantiomerní formy meziproduktů vzorce (IV) mohou být syntetizovány použitím Mitsunobu cesty ve schematu 2, přičemž karboxylová kyselina, použitá v reakci s aktivovaným alkoholem vzorce (XV-b), se nahradí bráněnou aminokyselinou. Výhodně může být z aminokyseliny odebrána chránicí skupina použitím ze stavu techniky známých postupů.

Sloučeniny vzorce (I), jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli a stereochemicky isomerní formy jsou vhodnými činidly pro boj s plísněmi in vivo. Navíc profil rozpustnosti ve vodných roztocích činí sloučeniny vzorce (I) vhodnými pro intravenozní podání. Bylo zjištěno, že předložené sloučeniny jsou účinné proti široké řadě plísní, jako je *Candida* spp., např. *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr*, *Candida tropicalis*; *Aspergillus* spp., jako *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Fonsecaea* spp., *Epidermophyton floccosum*; *Microsporum canis*; *Trichophyton* spp.; *Fusarium* spp.; a mnoho dermatických hyphomycet.

Také čisté enantiomery, enantiomerní směsi a diastereomerní směsi meziproduktů vzorce (II) jsou

antimykotické a mají vynikající farmakologický profil s ohledem na antifungální aktivitu a nepříznivé účinky.

Byla stanovena chemická stabilita některých sloučenin vzorce (I), jak bude doloženo v příkladové části dále. Příklady dokazují, že metabolická degradace předložených sloučenin na meziprodukty vzorce (II) je specifická pro orgán a nenastává snadno. Dále in vivo experimenty dokazují, že sloučeniny vzorce (I) mají zlepšenou vnitřní inhibiční kapacitu na růst plísňe, například *Candida albicans*, ve srovnání s meziprodukty vzorce (II), jejichž antifungální účinnost je uvedena v US-4 791 111. Uvedené in vitro experimenty zahrnují stanovení plísňové přecitlivělosti uvedených sloučenin, jak je popsáno ve farmakologickém příkladu dále. Další in vitro experimenty, stejně jako stanovení účinků předložených sloučenin na syntézu sterolů v například, *Candida albicans*, demonstrují jejich antifungální potenci. Také in vivo experimenty u řady modelů myši, morčat a krys ukazují, že po obou, orálním i intravenosním podání, jsou předložené sloučeniny potentními antifungálními prostředky.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mají také dobrou orální dostupnost.

Z hlediska využitelnosti sloučenin vzorce (II) se poskytuje způsob ošetření teplokrevných živočichů, včetně lidí, trpících fungálními infekcemi. Uvedený postup zahrnuje systemové nebo topické podávání účinného množství sloučeniny vzorce (I), *N*-oxidové formy, farmaceuticky přijatelné adiční soli nebo jejich možných stereoisomerních forem, teplokrevným živočichům, včetně lidí. Sloučeniny vzorce (I) jsou tedy pro použití jako léčiva, zejména pro použití sloučeniny vzorce (I) pro výrobu léčiva vhodného pro léčení fungálních infekcí.

Předložený vynález rovněž poskytuje prostředky pro léčení nebo prevenci fungálních infekcí obsahujících terapeuticky

účinné množství sloučeniny vzorce (I) a farmaceuticky přijatelného nosiče nebo ředidla.

S ohledem na vhodné farmakologické vlastnosti mohou být předmětné sloučeniny formulovány do různých farmaceutických forem pro účely podávání. Při přípravě farmaceutických prostředků podle tohoto vynálezu se terapeuticky účinné množství konkrétní sloučeniny, ve formě báze nebo adiční soli, jako účinné složky, spojí v dokonale promísené směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, přičemž nosič může nabývat různých forem v závislosti na formě přípravku požadované pro podání. Tyto farmaceutické prostředky jsou výhodně v jednotkové dávkové formě vhodné přednostně pro podání orálně, rektálně, topicky, perkutánně, nebo parenterální injekcí. Například při přípravě prostředků v orální dávkové formě může být použito jakékoliv farmaceuticky vhodné prostředí, jako je například voda, glykoly, oleje, alkoholy a podobné v případě orálních kapalných přípravků, jako jsou suspenze, sirupy, elixiry a roztoky; nebo pevné nosiče, jako jsou škroby, cukry, kaolin, mazadla, pojiva, dezintegrační prostředky a podobné v případě prášků, pilulí, kapslí a tablet. Vzhledem ke svému snadnému podávání jsou nejvýhodnějšími orálními dávkovými jednotkovými formami tablety a kapsle, kdy se používají běžné pevné farmaceutické nosiče. Jako příslušné kompozice pro topické aplikace mohou být uvedeny všechny kompozice obvykle používané pro topické podávání léčiv, jako jsou krémy, gely, dresinky, šampony, tinktury, pasty, masti, hojivé masti, prášky a podobné. Pro parenterální prostředky obvykle obsahují nosiče sterilní vodu, alespoň větší podíl, přičemž mohou být zahrnuty další přísady, například k zabezpečení rozpustnosti, jako jsou cyklodextriny. Roztoky pro injekce mohou být například připraveny tak, že obsahují fyziologické roztoky, roztok glukózy nebo směs roztoku fyziologického a glukózy. Injikovatelné suspenze mohou být připraveny také, a v tomto případě mohou být použity vhodné kapalné nosiče, suspenzační činidla a podobné. V prostředcích vhodných pro

perkutánní podání obsahuje výhodně nosič činidlo pro zvyšování penetrace a/nebo vhodné zvlhčovací činidlo, výhodně v kombinaci s vhodnými aditivy různé povahy v menších množstvích, přičemž aditiva nesmí vykazovat nežádoucí působení na kůži. Uvedená aditiva mmají usnadňovat aplikaci na kůži a/nebo mají napomáhat přípravě požadovaných prostředků. Tyto prostředky lze podávat různými cestami, jako je transdermální náplast, jako "spot-on", jako masť. Pro parenterální podávání obsahuje nosič obvykle sterilní vodu, přinejmenším většinu. Injikovatelné roztoky mohou být například připraveny tak, že obsahují fyziologické roztoky, roztok glukózy nebo směs roztoku fyziologického a glukózy. Mohou být také připraveny injikovatelné suspenze, a v tomto případě mohou být použity vhodné kapalné nosiče, suspendační činidla a podobné. V parenterálních prostředcích mohou být obsaženy i další přísady, například napomáhající rozpustnosti, jako cyklodextriny. Vhodnými cyklodextriny jsou α -, β -, γ -cyklodextriny nebo ethery a směsné ethery, kde jedna nebo více hydroxyskupin anhydroglukózových jednotek cyklodextrinu je substituována C_{1-6} alkylem, zejména methylem, ethylem nebo isopropylem, např. nahodile methylovaný β -CD; hydroxy C_{1-6} alkyl, zejména hydroxyethyl, hydroxypropyl nebo hydroxybutyl; karboxy C_{1-6} alkyl, zejména karboxymethyl nebo karboxyethyl; C_{1-6} alkylkarbonyl, zejména acetyl. Zejména významné jako komplexační činidla a/nebo solubilizátory jsou β -CD, nahodile methylovaný β -CD, 2,6-dimethyl- β -CD, 2-hydroxyethyl- β -CD, 2-hydroxyethyl- γ -CD, 2-hydroxypropyl- γ -CD a (2-karboxymethoxy)propyl- β -CD, a zejména 2-hydroxypropyl- β -CD (2-HP- β -CD).

Termín směsné ethery označuje deriváty cyklodextrinu, kde alespoň dvě hydroxyskupiny cyklodextrinu jsou etherifikovány různými skupinami, jako je například hydroxy-propyl a hydroxyethyl.

Průměrná molární substituce (M.S.) se používá při stanovení průměrného počtu molů alkoxy-jednotek na mol

anhydroglukozy. Průměrný stupeň substituce (D.S.) označuje průměrný počet substituovaných hydroxylů na anhydroglukozovou jednotku. Hodnoty M.S. a D.S. mohou být stanoveny různými analytickými postupy, jako je nukleární magnetická resonance (NMR), hmotová spektrometrie (MS) a infračervená spektroskopie (IR). V závislosti na použitých technikách se získají pro daný derivát cyklodextrinu mírně odlišné hodnoty. Přednostně jsou hodnoty M.S. v rozmezí od 0,125 do 10 a D.S. od 0,125 do 3, měřeno hmotovou spektrometrií.

Je zejména výhodné formulovat výše zmíněné farmaceutické kompozice do jednotkové dávkové formy pro snadné podávání a jednotnost dávek. Jednotková dávková forma, jak se používá v popisu a patentových nárocích, označuje fyzikálně diskrétní jednotky vhodné pro jednotné dávkování, kdy každá jednotka obsahuje předem stanovené množství účinné látky vypočtené pro poskytnutí požadovaného terapeutického účinku ve spojení s požadovaným farmaceutickým nosičem. Příklady takových forem dávkových jednotek jsou tablety (včetně dělených a potahovaných tablet), kapsle, pilule, práškové balíčky, oplatky, injekční roztoky nebo suspenze, obsah čajové lžičky, obsah polévkové lžice a podobné, a jejich oddělené násobky.

Odborník v dané oblasti léčení teplokrevných živočichů, kteří trpí chorobami způsobenými plísněmi, umí snadno stanovit terapeuticky účinné denní množství z výsledků testů, uvedených dále. Obecně lze předpokládat, že terapeuticky účinné denní množství by mělo být od 0,05 mg/kg do 20 mg/kg tělesné hmotnosti.

Příklady provedení vynálezu:

Dále je definováno:

"DMF" je *N,N*-dimethylformamid,

"MIK" je methylišobutylketon, "DIPE" je diisopropylether.

A. Příprava meziproduktůPříklad A-1

Směs (±)-2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyll-fenyl]-2-(1-methyl-2-oxopropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-onu (0,06 mol) v DMF (500 ml) byla ochlazena -10 °C a potom míchána pod průtokem dusíku. Po kapkách byl přidán tri-sek.butylborhydrid draselný, 1M roztok v tetrahydrofuranu. Směs byla ponechána pomalu ohřát na teplotu místnosti a potom nalita do vody. Sraženina byla odfiltrována, promyta CH₃OH, a krystalizovala z CH₃OH. Sraženina byla odfiltrována a sušena. Zbytek byl purifikován HPLC nad CHIRALPAC AD (eluens: ethanol). Dvě čisté frakce byly spojeny a jejich rozpouštědla odpařeny. Každý zbytek byl triturován v CH₃OH. Sraženina byla odfiltrována a sušena a bylo získáno 7,3 g [S-(R*,R*)]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyll-fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu (meziprodukt 1a).
 $[\alpha]_{20}^D = -10,81^\circ$ (c = 50,43 mg / 5 ml DMF).

Podobným postupem byly připraveny:

[A-(R*,S*)]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyll-fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on (meziprodukt 1b)

$[\alpha]_{20}^D = -7,07^\circ$ (c = 48,8 mg / 5 ml DMF);

[B-(R*,S*)]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyll-fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on (meziprodukt 1c).

$[\alpha]_{20}^D = +6,86^\circ$ (c = 49,58 mg / 5 ml DMF).

[R-(R*,R*)]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyll-fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on (meziprodukt 1d).

$[\alpha]_{20}^D = +10,35^\circ$ (c = 48,81 mg / 5 ml DMF).

(R*, S*)]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on (meziprodukt 1e).

Obdobným způsobem byly rovněž připraveny:

(R*, R*)]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on (meziprodukt 1f).

[R-(R*, R*)] + R-(R*, S*)]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on (meziprodukt 1g).

[R-(R*, R*)] + S-(R*, S*)]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on, (meziprodukt 1h).

[S-(R*, R*)] + R-(R*, S*)]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on (meziprodukt 1i);

[S-(R*, R*)] + S-(R*, S*)]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on (meziprodukt 1j).

Příklad A-2

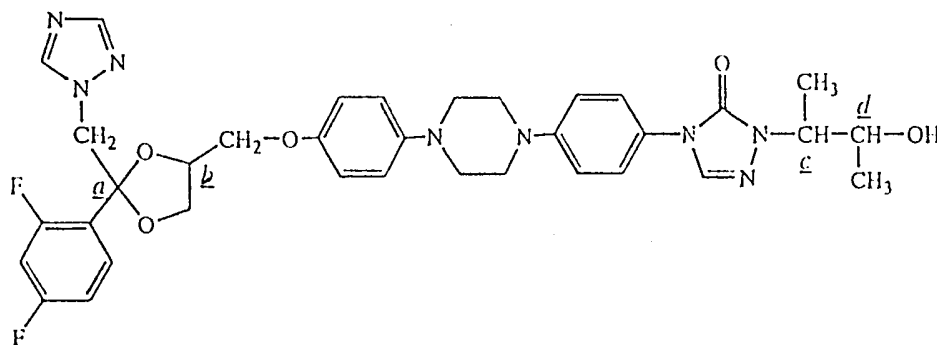
Směs cis-(2S)-4-methylbenzensulfonatu 2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-methanolu (ester) (0,0134 mol), meziproduktu (1a) (0,0122 mol) a NaOH (0,013 mol) v DMF (200 ml) byla míchána při 60 °C pod průtokem N₂ přes noc. Směs byla ochlazena a nalita do vody. Sraženina byla odfiltrována a sušena. Zbytek byl purifikován kolonovou chromatografií přes silikagel (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 94/6 až 0/100). Čisté frakce byly spojeny a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl triturován v MIK. Sraženina byla odfiltrována a sušena, získalo se 4,7 g (56 %)

[2S-[2 α ,4 α [(R*,R*)]]]-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]-fenyl]-1-piperazinyllfenyl]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methyl-propyl)-3H-1,2,4-triazol-3-onu (meziprodukt 2a).

$[\alpha]_{20}^D = -20,14^\circ$ ($c = 49,49$ mg / 5 ml DMF).

Tabulka 1 uvádí seznam meziproduktů, které byly připraveny analogickým postupem k příkladu A.2. Asymetrické atomy uhlíku jsou označeny a,b,c,d, jejich absolutní konfigurace a optická rotace jsou také uvedeny v tabulce 1.

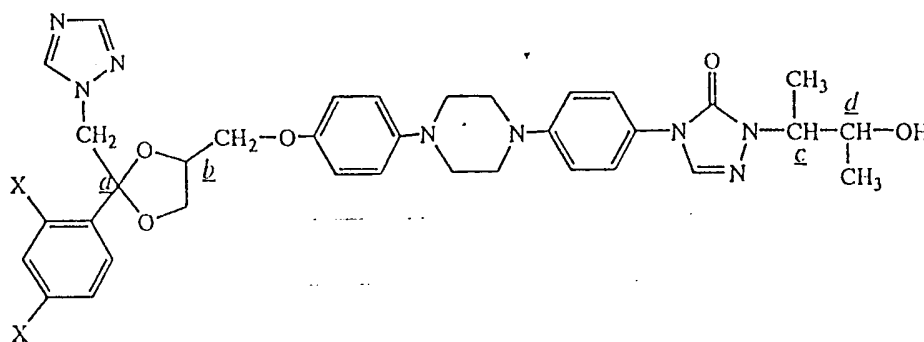
Tabulka 1



Mez. č.	Deskriptor dle Chemical Abstracts	Absolut.konfigurace uhlík. atomu <u>a,b,c,d</u>	optic. rotace $[\alpha]_{20}^D$ @ koncentrace v DMF
2a	[2S-[2 α ,4 α (R*,R*)]]	S,R,S,S	-20.14° @ 49.49 mg/5ml
2b	[2S-[2 α ,4 α [A-(R*,S*)]]]	S,R,R,S or S,R,S,R	-17.79° @ 49.75 mg/5ml
2c	[2S-[2 α ,4 α [B-(R*,S*)]]]	S,R,S,R or S,R,R,S	-9.36° @ 50.77 mg/5ml
2d	[2S-[2 α ,4 α (S*,S*)]]	S,R,R,R	-7.71° @ 48.61 mg/5ml
2e	[2R-[2 α ,4 α [A-(R*,S*)]]]	R,S,R,S or R,S,S,R	+9.22° @ 51.52 mg/5ml
2f	[2R-[2 α ,4 α [B-(R*,S*)]]]	R,S,S,R or R,S,R,S	+17.79° @ 49.76 mg/5ml
2g	[2R-[2 α ,4 α (R*,R*)]]	R,S,R,R	+19.49° @ 51.81 mg/5ml
2h	[2R-[2 α ,4 α (S*,S*)]]	R,S,S,S	+7.13° @ 49.77 mg/5ml

Tabulka 2 uvádí seznam meziproductů, které byly připraveny analogicky k příkladu A.2.

Tabulka 2



Mezipr. č.	X	Chemical Abstracts, deskriptor	absolut. konfigurace uhlík. atomů a, b, c, d
2i	F	[2α,4α(R*,R*)]	S,R,S,S + R,S,R,R
2j	F	[2α,4α(R*,S*)]	S,R,S,R + R,S,R,S
2k	F	[2α,4α(S*,R*)]	S,R,R,S + R,S,S,R
2l	F	[2α,4α(S*,S*)]	S,R,R,R + R,S,S,S
2m	F	[2S-[2α,4α(R*,R*)]] + [2S-[2α,4α(R*,S*)]]	S,R,S,S + S,R,S,R
2n	F	[2S-[2α,4α(R*,R*)]] + [2S-[2α,4α(S*,R*)]]	S,R,S,S + S,R,R,S
2o	F	[2S-[2α,4α(R*,R*)]] + [2S-[2α,4α(S*,S*)]]	S,R,S,S + S,R,R,R
2p	F	[2S-[2α,4α(R*,R*)]] + [2R-[2α,4α(R*,S*)]]	S,R,S,S + R,S,R,S
2q	F	[2S-[2α,4α(R*,R*)]] + [2R-[2α,4α(S*,R*)]]	S,R,S,S + R,S,S,R
2r	F	[2S-[2α,4α(R*,R*)]] + [2R-[2α,4α(S*,S*)]]	S,R,S,S + R,S,S,S
2s	F	[2S-[2α,4α(S*,S*)]] + [2S-[2α,4α(R*,S*)]]	S,R,R,R + S,R,S,R
2t	F	[2S-[2α,4α(S*,S*)]] + [2S-[2α,4α(S*,R*)]]	S,R,R,R + S,R,R,S
2u	F	[2S-[2α,4α(S*,S*)]] + [2R-[2α,4α(R*,S*)]]	S,R,R,R + R,S,R,S
2v	F	[2S-[2α,4α(S*,S*)]] + [2R-[2α,4α(S*,R*)]]	S,R,R,R + R,S,S,R
2w	F	[2S-[2α,4α(S*,S*)]] + [2R-[2α,4α(R*,R*)]]	S,R,R,R + R,S,R,R
2x	F	[2R-[2α,4α(R*,R*)]] + [2S-[2α,4α(R*,S*)]]	R,S,R,R + S,R,S,R
2y	F	[2R-[2α,4α(R*,R*)]] + [2S-[2α,4α(S*,R*)]]	R,S,R,R + S,R,R,S
2z	F	[2R-[2α,4α(R*,R*)]] + [2R-[2α,4α(R*,S*)]]	R,S,R,R + R,S,R,S

tab. 2 - pokrač.

Mez. č.	X	Deskriptor dle Chemical Abstracts	Absolut.konfigurace uhlík. atomu <u>a,b,c,d</u>
2aa	F	$[2R-[2\alpha,4\alpha(R^*,R^*)]] + [2R-[2\alpha,4\alpha(S^*,R^*)]]$	$R,S,R,R + R,S,S,R$
2ab	F	$[2R-[2\alpha,4\alpha(R^*,R^*)]] + [2R-[2\alpha,4\alpha(S^*,S^*)]]$	$R,S,R,R + R,S,S,S$
2ac	F	$[2R-[2\alpha,4\alpha(S^*,S^*)]] + [2S-[2\alpha,4\alpha(R^*,S^*)]]$	$R,S,S,S + S,R,S,R$
2ad	F	$[2R-[2\alpha,4\alpha(S^*,S^*)]] + [2S-[2\alpha,4\alpha(S^*,R^*)]]$	$R,S,S,S + S,R,R,S$
2ae	F	$[2R-[2\alpha,4\alpha(S^*,S^*)]] + [2R-[2\alpha,4\alpha(R^*,S^*)]]$	$R,S,S,S + R,S,R,S$
2af	F	$[2R-[2\alpha,4\alpha(S^*,S^*)]] + [2R-[2\alpha,4\alpha(S^*,S^*)]]$	$R,S,S,S + R,S,S,S$
2ag	F	$[2S-[2\alpha,4\alpha(R^*,S^*)]] + [2S-[2\alpha,4\alpha(S^*,R^*)]]$	$S,R,S,R + S,R,R,S$
2ah	F	$[2S-[2\alpha,4\alpha(R^*,S^*)]] + [2R-[2\alpha,4\alpha(S^*,R^*)]]$	$S,R,S,R + R,S,S,R$
2ai	F	$[2S-[2\alpha,4\alpha(S^*,R^*)]] + [2R-[2\alpha,4\alpha(R^*,S^*)]]$	$S,R,R,S + R,S,R,S$
2aj	F	$[2R-[2\alpha,4\alpha(R^*,S^*)]] + [2R-[2\alpha,4\alpha(S^*,R^*)]]$	$R,S,R,S + R,S,S,R$
4a	Cl	$[2S-[2\alpha,4\alpha(R^*,R^*)]]$	S,R,S,S
4b	Cl	$[2S-[2\alpha,4\alpha(R^*,S^*)]]$	S,R,S,R
4c	Cl	$[2S-[2\alpha,4\alpha(S^*,R^*)]]$	S,R,R,S
4d	Cl	$[2S-[2\alpha,4\alpha(S^*,S^*)]]$	S,R,R,R
4e	Cl	$[2R-[2\alpha,4\alpha(R^*,S^*)]]$	R,S,R,S
4f	Cl	$[2R-[2\alpha,4\alpha(S^*,R^*)]]$	R,S,S,R
4g	Cl	$[2R-[2\alpha,4\alpha(R^*,R^*)]]$	R,S,R,R
4h	Cl	$[2R-[2\alpha,4\alpha(S^*,S^*)]]$	R,S,S,S
4i	Cl	$[2\alpha,4\alpha(R^*,R^*)]$	$S,R,S,S + R,S,R,R$
4j	Cl	$[2\alpha,4\alpha(R^*,S^*)]$	$S,R,S,R + R,S,R,S$
4k	Cl	$[2\alpha,4\alpha(S^*,R^*)]$	$S,R,R,S + R,S,S,R$
4l	Cl	$[2\alpha,4\alpha(S^*,S^*)]$	$S,R,R,R + R,S,S,S$

Příklad A-3

Směs meziprojektu 2a (0,01 mol) a chloracetylchloridu (0,0115 mol) v CH₂Cl₂ (200 ml) byla míchána při teplotě místnosti. Byl přidán pyridin (0,02 mol) a směs byla míchána po 2 hodiny, promyta vodou, sušena, filtrována a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek krystalizoval z MIK/DIPE. Sraženina byla odfiltrována a sušena, získalo se 6,7 g (87%) [2S-[2-(R^x), 4-(R^x)]-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]-fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl-chloracetátu (meziprojekt 3).

Příklad A-4

a) 2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on (0,15 mol), připravený, jak je popsáno ve W094/18978, byl míchán v dimethylacetamidu (500 ml) při 60 °C. Byl přidán terc.butanolat draselný (0,165 mol). Směs byla míchána při 100 °C pod tokem N₂ po 1 hodinu a potom ochlazena na 50 °C. Po kapkách byl přidán (4R-trans)-4,5-dimethyl-2,2-dioxid-1,3,2-dioxathiolan (0,165 mol). Směs byla míchána při 50 °C - 60 °C po 2 hodiny. Po kapkách byl přidán koncentrovaný roztok H₂SO₄ (20 ml). Směs byla míchána při 60 °C po 2 hodiny. Bylo přidáno 20 ml H₂O. Směs byla míchána při 60 °C po 20 hodin, ochlazena, nalita do H₂O (1000 ml), alkalizována NaOH (50%) a míchána. Sraženina byla odfiltrována, promyta H₂O a sušena. Zbytek byl rozpuštěn v CH₂Cl₂/CH₃OH. Směs byla filtrována a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl triturován ve 2-propanolu, zfiltrován a sušen. Zbytek byl purifikován přes silikagel na skleněném filtru (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Čisté frakce byly spojeny a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl triturován v CH₂Cl₂ (150ml), zfiltrován a sušen při 110 °C, získalo se 0,37 g [S-(R^x, S^x)]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu (meziprojekt 5a).

$[\alpha]_{20}^D = -5,44^\circ$ ($c = 19,47$ mg / 2 ml DMF).

b) 1-Methoxy-2-propanol (700 ml), voda (700 ml) a NaOH (50 %, 4,8 ml) byly přidány do 2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyllfenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu (0,0925 mol), připraveného, jak je popsáno ve W094/18978. Získaná směs byla ohřáta na 45 °C a byl přidán trans-2,3-dimethyl-oxiran (0,1387 mol) za míchání při 45 °C. Reakční směs byla míchána po 68 hodin při 45 °C a po 60 hodin při 60 °C, potom byla ochlazena na 20 °C. Byl přidán další NaOH (50%, 4,8 ml). Reakční směs byla míchána po 64 hodiny při 50 °C, po 18 hodin při 100 °C, a potom byla ochlazena v ledové lázni. Směs byla zfiltrována, získala se sraženina (1) a filtrát (2). Sraženina (1) byla sušena a opětovně rozpuštěna v CH₂Cl₂ (100 ml), zfiltrována. Odpovídající filtrát byl odpařen a zbytek byl sušen, za vzniku 2,2 g (R*,S*)-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyllfenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu (meziprodukt 5b). Filtrát (2) byl odpařen. Zbytek byl míchán v CH₂Cl₂ (150 ml) a odfiltrován. Odpovídající filtrát byl odpařen a zbytek byl sušen, získalo se 7,4 g (R*,S*)-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyllfenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu (meziprodukt 5b). Obě frakce meziproduktu 5b byly spojeny a dále purifikovány použitím aktivního uhlí, chromatografií na koloně, rekrystalizací, získalo se 1,5 g (3,9 % celkového výtěžku) (R*,S*)-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyllfenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu (meziprodukt 5b).

Příklad A-5

Směs meziproduktu 5a (0,00327 mol), trimethylfosfinu (0,00806 mol) a p-nitrobenzoové kyseliny (0,00717 mol) v tetrahydrofuranu / dimethylacetamidu 3/2 (50 ml) byla zahřáta až do úplného rozpuštění. Potom byl diethylazodikarboxylát (0,00806 mol) přidán po kapkách. Směs byla míchána při

teplotě místnosti po 90 minut a při 50 °C po 1 hodinu. Při 50 °C byl přidán NaOH roztok (1N, 10 ml). Směs byla nalita do vody (100 ml) a NaOH (1N, 90 ml) a potom míchána. Sraženina byla odfiltrována a rekrystalizována z 2-propanolu (60 ml). Směs byla míchána po 48 hodin. Sraženina byla odfiltrována a sušena, získalo se 0,98 g (71%) [S-(R*,R*)]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu (meziprodukt 5c).

Příklad A-6

a) *N,N*-dimethyl-4-pyridinamin (0,01062 mol) a meziprodukt 5a (0,00708 mol) byly suspendovány v CH₂Cl₂ (50 ml). Roztok methansulfonylchloridu (0,01062 mol) v CH₂Cl₂ (30 ml) byl přidáván po kapkách při teplotě místnosti. Směs byla míchána při teplotě místnosti přes víkend. Opět byly přidány *N,N*-dimethyl-4-pyridinamin (0,00352 mol) a methansulfonylchlorid (0,00358 mol). Směs byla míchána přes noc, promyta vodou (2 x 100 ml), sušena, filtrována přes dekalit a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl rozpuštěn v MIK (150 ml). Aktivované uhlí (0,5 g) bylo přidáno. Směs se vařila, za horka zfiltrovala a byla míchána po 2 hodiny. Sraženina byla zfiltrována a sušena, získalo se 1,7 g (50%) [S-(R*,S*)]-2,4-dihydro-2-(2-methansulfonyloxy-1-methylpropyl)-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu (meziprodukt 5d).

b) Podle postupu popsaného v Nakamura a kol. (J.A.C.S. 1985, 107 str. 2138), byl meziprodukt 5d (0,001 mol) přidán do roztoku KOH (0,03 g) v CH₃OH (7 ml) a tetrahydrofuranu (3 ml). Směs byla míchána při 100 °C po 4 hodiny, a byl získán [S-(R*,R*)]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu (meziprodukt 5c).

B. Příprava finálních sloučenin

Příklad B-1

Směs *N*-[(1,1-dimethylethoxy)karbonyl]-*L*-fenylalaninu (0,023 mol), meziproduktu (2a) (0,01 mol), dicyklohexylkarbodiimidu (0,046 mol) s *N,N*-dimethyl-4-pyridinaminem (0,046 mol) v CH₂Cl₂ (200 ml) byla míchána při teplotě místnosti přes noc. Byla přidána voda (200 ml) a směs byla míchána po 1 hodinu a extrahována CH₂Cl₂. Organická vrstva byla oddělena, promyta vodou, sušena, filtrována a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně přes silikagel (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Čisté frakce byly spojeny a rozpouštědlo bylo odpařeno, získalo se 10,8 g (86,7 %) [2*S*-[2*R*,4*R*[(*R**,*R**)]]]-2-[4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]-fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl *N*-[(dimethylethoxy) (sloučenina 22).

Příklad B-2

a) Směs sloučeniny 22 (0,0075 mol) v kyselině trifluoroctové (15ml) a CH₂Cl₂ (150ml) byla míchána přes noc. Směs byla nalita do NaHCO₃ roztoku, míchána po 30 minut a extrahována CH₂Cl₂. Organická vrstva byla oddělena, promyta, sušena, filtrována a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl purifikován mžikovou chromatografií na koloně přes silikagel (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 96/4). Čisté frakce byly spojeny a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl triturován v DIPE. Sraženina byla odfiltrována a sušena, bylo získáno 3,6 g [2*S*-[2*R*,4*R*[(*R**,*R**)]]]-2-[4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]-fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl *L*-fenylalanin (sloučenina 23);

b) Sloučenina 23 (0,00359 mol) byla rozpuštěna ve 2-propanonu

(25 ml). Roztok (Z)-2-butendiové kyseliny (0,00359 mol) ve 2-propanonu (5 ml) byl přidán. Směs byla míchána po 16 hodin. Sraženina byla odfiltrována, promyta 2-propanonem (2,5 ml) a sušena, bylo získáno 3,12 g [2S-[2 Δ ,4 Δ [(R*,R*)]]]-2-[4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl L-fenylalanin (Z)-2-butendioátu (1:1) (sloučenina 25).

Příklad B-3

Směs meziprojektu (3) (0,0081 mol) a *N,N*-diethylaminu (0,027 mol) v DMF (50 ml) byla míchána při teplotě místnosti po 8 hodin. Směs byla ponechána stát po 5 dní, potom byla nalita do vody a extrahována CH₂Cl₂. Organická vrstva byla oddělena, promyta vodou, sušena, filtrována a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl purifikován chromatografií na koloně přes silikagel (eluens: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Čisté frakce byly spojeny a rozpouštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl rozpuštěn v CH₃CN (200 ml) a konvertován na sůl kyseliny (E)-2-butendiové. Sraženina byla zfiltrována a sušena, získalo se 5 g (67%) [2S-[2 Δ ,4 Δ [(R*,R*)]]]-2-[4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl *N,N*-diethylglycin (E)-2-butendioátu (sloučenina 16).

Příklad B-4

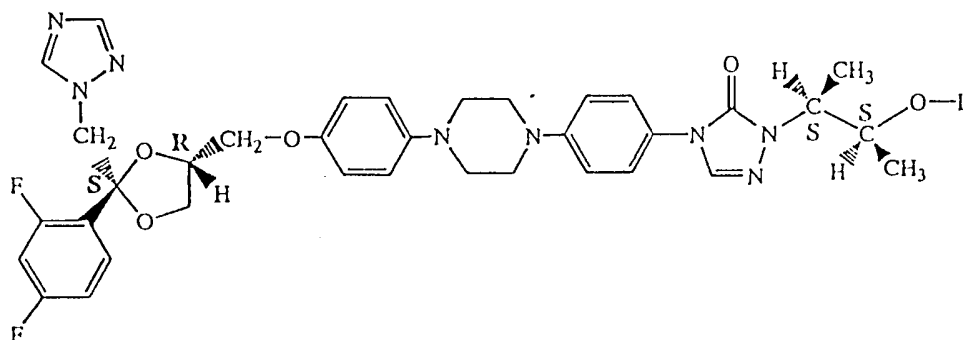
[2S-[2 Δ ,4 Δ [(R*,R*)]]]-2-[4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl β -alanin (0,0028 mol) byl rozpuštěn v teplém ethanolu (25 ml). Byla přidána (-)-(S)-hydroxybutandiová kyselina (0,0061 mol) a směs byla zahřívána téměř k varu do úplného rozpuštění. Získaný čirý roztok byl ponechán ochladit na teplotu místnosti a

rozpuštědlo bylo odpařeno. Zbytek byl míchán ve 2-propanonu, odfiltrován, potom sušen, a bylo získáno 1,53 g (53%)

[2S-[2 α , 4 α [(R*, R*)]]]-2-[4-[4-[4-[4-[2-(2, 4-difluorfenyl)-2-(1H-1, 2, 4-triazol-1-ylmethyl)-1, 3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-4, 5-dihydro-5-oxo-1H-1, 2, 4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl β -alanin (S)-hydroxybutandioátu (1:2) monohydrátu (sloučenina 12).

Tabulka 3 uvádí seznam sloučenin vzorce (I), které byly připraveny postupem podle některého z výše uvedených příkladů, označených ve sloupci "Př.č."

Tabulka 3

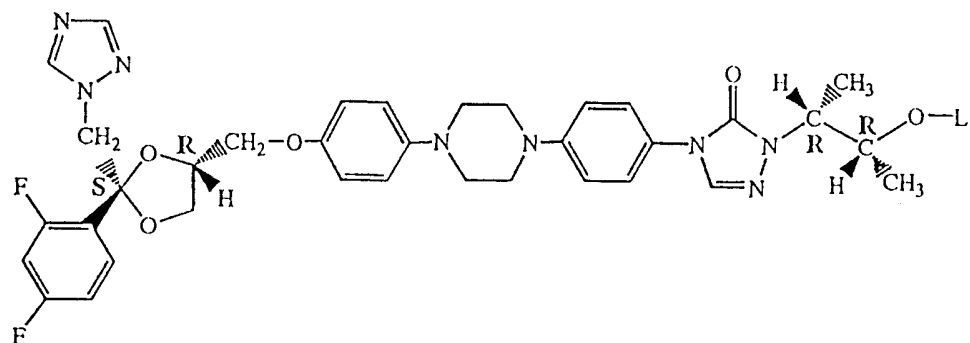


Sl. č.	Př. č.	- O - L	adiční vůl
1	B.1	N-((1,1-dimethylethyl)oxy-karbonyl)- β -alanin ester	-
2	B.2a	β -alanin ester	fumarová k. (2:3)
3	B.1	N-((1,1-dimethylethyl)oxy-karbonyl)-glycin ester	-
4	B.2a	glycin ester	fumarová k. (1:1)
5	B.2a	β -alanin ester	jantarová k. (1:2)
6	B.2a	β -alanin ester	jantarová k. (1:1)
7	B.2a	glycin ester	jantarová k. (1:2)
8	B.1	N-((1,1-dimethylethyl)oxy-karbonyl)-L-alanin ester	-
9	B.1	N-((1,1-dimethylethyl)oxy-karbonyl)-L-leucin ester	-
10	B.2a	L-alanin ester	jantarová k. (1:1). hydrat (1:1)
11	B.2a	β -alanin ester	-
12	B.4	β -alanin ester	L-jablečná k. (1:2). hydrat. (1:1)
13	B.4	β -alanin ester	oxalová k. (2:3). hydrat (1:2)

tab. 3-pokr.

Sl. č.	Pr. č.	-O-L	siděni' suč
14	B.1	<i>N</i> -((1,1-dimethylethyl)oxykarbonyl)-L- feny- glycin ester	-
15	B.1	<i>N,N</i> -diethyl-β-alanin ester	fumarova' k. (2:3) hydrat (1:1)
16	B.3	<i>N,N</i> -diethyl-glycin ester	fumar. kys. (1:1)
17	B.1	<i>N</i> -((1,1-dimethylethyl)oxykarbonyl)-L-valin ester	-
18	B.2a	L-valin ester	-
19	B.4	β-alanin ester	malcinova' k (1:2)
20	B.4	β-alanin ester	L-tartar. kys. (1:2)
21	B.2a	L-leucin ester	-
22	B.1	<i>N</i> -((1,1-dimethylethyl)oxykarbonyl)-L- feny- alanin ester	-
23	B.2a	L- feny-lalanin ester	-
24	B.2a	L- feny-glycin ester	-
25	B.2b	L- feny-lalanin ester	maleinova' (1:1)
26	B.2b	L- feny-lalanine ester	HCl (1:1)
27	B.1	<i>N</i> -((1,1-dimethylethyl)oxykarbonyl)-D- feny- alanin ester	-
28	B.2a	D- feny-lalanin ester	-
29	B.3	<i>N,N</i> -diethyl-glycin ester	-

Tabulka 4



Sl. č.	Př. č.	-O-L
30	B.1.	<i>N</i> -((1,1-dimethylethyl)oxy-karbonyl)-L-fenyl-alanin ester
31	B.2a	L-fenylalanin ester

Tabulka 5 uvádí experimentální (sloupec s označením "exp.") a teoretické (sloupec s označením "teor") hodnoty elementární analýzy pro uhlík, vodík a dusík sloučenin, připravených v příkladové části dále.

Tabulka 5

Slouč. č.	Uhlík		Vodík		Dusík	
	exp.	teor.	exp.	teor.	exp.	teor.
1	59.85	60.06	5.92	5.98	14.6	14.66
2	56.6	56.59	5.3	5.29	13.54	13.5
3	59.66	59.64	6.05	5.84	15.17	14.9
4	56.89	57.14	5.32	5.26	14.35	14.63
5	55.33	55.47	5.54	5.57	12.48	12.66
6	56.64	57.46	5.73	5.63	13.68	14.36
7	54.95	55.04	5.43	5.44	12.65	12.84
8	59.95	60.06	5.97	5.98	14.62	14.66
9	61.01	61.25	6.31	6.37	13.89	13.98
10	56.43	56.31	5.6	5.74	14.09	14.07
14	62.25	62.53	5.87	5.79	13.33	13.67
15	57.28	57.19	5.64	5.9	12.37	12.51
17	61.87	60.87	6.86	6.24	13.99	14.2
18	60.66	60.98	5.89	6.01	15.96	16
21	61.14	61.41	6.14	6.16	15.66	15.72
22	64.02	62.88	6.98	5.92	13.18	13.47
23	62.69	63.22	5.8	5.67	14.9	15.08
24	62.43	62.84	5.47	5.52	15.41	15.34
26	60.79	60.58	5.64	5.55	14.39	14.45
28	62.56	63.22	5.49	5.67	14.84	15.08
29	61.35	61.41	6.15	6.16	15.82	15.72
31	62.41	62.45	5.82	5.65	14.81	14.57

C: Fyzikálně-chemické příklady

Příklad C-1: Rozpustnost

Přebytek sloučeniny byl přidán do rozpouštědla (typ rozpouštědla je specifikován v tabulce 6). Směs byla třepána po dobu 1 dne při teplotě místnosti. Sraženina byla odfiltrována. pH zbývajcího rozpouštědla bylo změřeno a je uvedeno v tabulce. Koncentrace sloučeniny byla měřena HPLC a je uvedena ve sloupci "rozpustnost".

Slouč.č.	Rozpouštědlo	pH	Rozpustnost (mg/ml)
10	0.1M HCl	1.34	> 6.20
	0.0001M HCl	4.40	2.84
12	0.1M HCl	1.34	> 6.94
	0.0001M HCl	3.76	3.28
13	0.1M HCl	1.29	> 6.08
	0.0001M HCl	3.17	2.95
15	0.1M HCl	1.30	> 6.32
	0.0001M HCl	3.59	5.50
16	0.1M HCl	1.23	> 6.17
	0.0001M HCl	3.94	3.85
18	0.1M HCl	1.26	> 5.30
	0.0001M HCl	6.29	0.05
21	0.1M HCl	1.35	> 5.25
	0.0001M HCl	6.68	0.11
23	0.1M HCl	1.37	> 5.56
	0.0001M HCl	5.97	0.02
24	0.1M HCl	1.38	> 5.49
	0.0001M HCl	5.83	0.014
25	0.1M HCl	1.45	> 6.44
	0.0001M HCl	4.40	0.67
26	0.1M HCl	1.50	> 6.37
	0.0001M HCl	4.00	4.64
28	0.1M HCl	1.50	10.89
	0.0001M HCl	4.55	0.19
31	0.1M HCl	1.55	> 5.84
	0.0001M HCl	4.90	0.069

Příklad C-2: Chemická stabilita

50 mg testované sloučeniny bylo vloženo do otevřené skleněné nádoby při 40 °C a 75% relativní vlhkosti. Po jednom týdnu bylo stanoveno množství zbývající testované sloučeniny.

Tabulka 7

Sl.č.	Stabilita	Sl.č.	Stabilita	Sl.č.	Stabilita
10	31,0 %	15	90,4 %	21	100,3 %
12	96,1 %	16	100,3 %	23	99,7 %
13	98,3 %	18	101,7 %	24	101,2 %

D. Farmakologické příkladyPříklad D-1: Stanovení fungální přecitlivělosti

Panel *Candida* izolátů plus jednotlivých izolátů dermatofytů *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum* a *T. mentagrophytes*; *Aspergillus fumigates*, a *Cryptococcus neoformans* byly použity pro zhodnocení aktivity testovaných sloučenin in vitro. Inokula byla připravena jako kultivační bujony (kvasinky) nebo jako suspenze fungálního materiálu vyrobené ze sladkých agarových kultur (forem). Testované sloučeniny byly pipetovány z DMSO zásobního roztoku do vody za získání řady 10-násobných ředění. Fungální inokula byla suspendována v růstovém mediu CYG (F.C.Odds, Journal of Clinical Microbiology, 29, (2735-2740, 1991) na přibližně 50 000 kolonu tvořících jednotek (CFU) na ml a přidána do vodných testovaných léčiv.

Kultury byly vloženy do 96 prohlubní plastických mikroředicích desek a byly inkubovány po 2 dny při 37 °C (*Candida* spp.) nebo 5 dní při 30 °C (ostatní plísňe/houby). Růst v mikrokulturách byl měřen jejich optickou hustotou

(OD), měřením při vlnové délce 405 nm. OD kultur s testovanými sloučeninami bylo vypočteno jako procenta kontrolního vzorku, OD prostého léčiva. Inhibice růstu 35 % z kontrolního vzorku, nebo méně, byla zaznamenána jako výrazně inhibiční.

Minimální inhibiční koncentrace (MICs; v 10^{-6}) meziprojektu 2 jako většího metabolitu a některých ze sloučenin vzorce (I) pro *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida albicans*, *Candida kefyr*, *Candida tropicalis*, *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus* jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8

infekce	MIC hodnoty v 10^{-6} M				
	Mezipr.2a	Sl.č.			
		16	18	21	23
<i>Candida glabrata</i>	10	10	10	10	10
<i>Candida krusei</i>	1	1	1	1	1
<i>Candida parapsilosis</i>	1	< 0.1	< 0.1	0.1	< 0.1
<i>Candida albicans</i>	10	< 0.1	< 0.1	0.1	< 0.1
<i>Candida kefyr</i>	< 0.1	< 0.1	< 0.1	0.1	< 0.1
<i>Candida tropicalis</i>	1	< 0.1	< 0.1	0.1	< 0.1
<i>Microsporum canis</i>	1	1	10	1	< 1
<i>Trichophyton rubrum</i>	1	< 0.1	10	< 0.1	< 0.1
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	1	1	1	1	1
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1	1	1	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	1	1	1	1

Příklad D-2: Rozšíření nákazy aspergillosis a candidosis u morčat

Specifická patogenů prostá (SPF) morčata (vážíci 400-500 g) byla použita ve všech experimentech. Do levé hrdelní duté žíly zvířat byl umístěn katetr, který byl ošetřen intravenozní infuzí, žíla byla podvázána a katetr byl napojen na mikroprocesorem řízenou infuzní pumpu. Zvířata byla infikována *Aspergillus fumigatus* (4000 CFU /g tělesné hmotnosti nebo *Candida albicans* (40 000 CFU/g tělesné hmotnosti), buď prostřednictvím laterální žíly penisu nebo přes implantovaný katetr. Intravenozní ošetření (5 mg/kg/den) začíná 1 hodinu po infekci. Testovaná složení byla podávána v následujících dnech jako dvě, 1hodinové infuze denně, odděleně v období 5 hodin, celkově 19 infuzí nebo 9,5 dne. Orální ošetření testovanými sloučeninami (5 mg/kg/den) začalo 1 hodinu po infikování a bylo opakováno dvakrát denně do 10.dne po infekci (celkově 19 ošetření). Každá skupina testovaných zvířat (počet testovaných zvířat ve skupině je uveden ve sloupci "N"), a hlavní doba přežití (MST) ve dnech byla zaznamenána stejně jako % přeživších (% živ.). Zvířata v každé skupině, která zahynula během experimentu, a ta, která přežila experiment a byla usmrcena, byla zkoumána na počet *Aspergillus fumigatus* a *Candida albicans* v hluboké tkáni (játra, slezina, ledvina, plíce a mozek) post mortem. Byly změřeny zbývající CFU/g v játrech pozitivních na kultivaci, a vyjádřeny v tabulce 9 (po intravenozním ošetření) a tabulce 10 (po orálním ošetření), vyjádřených jako $\log_{10}$ CFU/g. Sloupce "% neg" v tabulkách 9 a 10 vyjadřují celkově v procentech hlubokou tkáň s negativní kultivací po ošetření. Nejúčinnější testované sloučeniny mají tedy vysokou hodnotu ve sloupcích "MST", % živ." a " % neg.", a nízké hodnoty ve sloupcích "CFU/g".

Tabulka 9

Sl.č.	<i>Aspergillus fumigatus</i> (i.v. ošetření)					<i>Candida albicans</i> (i.v. ošetření)				
	N	MST (dny)	% živ.	CFU/g játra	%neg	N	MST (dny)	% živ.	CFU/g játra	%neg
placebo	6	4.8	0	4.4	13	10	3.9	0	3.8	2
16	6	6.8	16.7	3.4	29	10	9.3	66.7	0	79
18	6	5.3	16.7	3.1	29	10	9.2	66.7	0	92
21	6	5.7	0	3.7	46	10	6.5	16.7	2.7	75
23	6	9.2	83.3	3.6	71	10	9.8	83.3	0	79

Tabulka 10

Sl.č.	<i>Aspergillus fumigatus</i> (orál.ošetř.)					<i>Candida albicans</i> (orál.ošetř.)				
	N	MST dny	% živ.	CFU/g játra	%neg	N	MST dny	% živ.	CFU/g játra	%neg
placebo	10	4.3	0	4.0	5	10	4.2	0	3.2	8
16	10	6.5	40	3.1	48	10	9.6	90	0	73
18	10	5.2	0	3.2	20	10	10	100	0	68
21	10	7.0	40	3.0	55	10	9.6	90	0	83
23	10	7.8	30	3.0	55	10	10	100	0	73

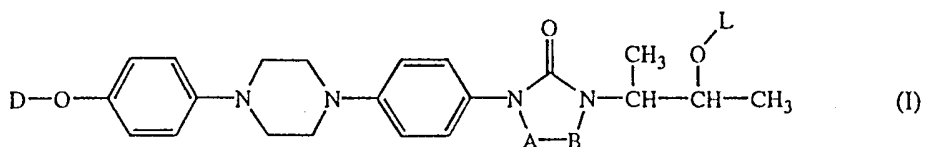
E. Příklad složeníPříklad E.1: Injekční roztok

1,8 gramu methyl-4-hydroxybenzoátu a 0,2 gramu hydroxidu sodného bylo rozpuštěno v asi 0,5 l vroucí vody pro injekce.

Po ochlazení na asi 50 °C bylo přidáno za míchání 0,05 gramu propylenglykolu a 4 gramy účinné látky. Roztok byl ochlazen na teplotu místnosti a doplněn vodou pro injekce q.s. do 1 litru, za vzniku roztoku obsahujícího 4 mg/ml účinné látky. Roztok byl sterilizován filtrací a naplněn do sterilních kontejnerů.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina vzorce (I)



N-oxidová forma, farmaceuticky přijatelná adiční sůl nebo jejich stereochemicky isomerní forma, kde

-A-B- tvoří dvojvazný radikál vzorce:

-N=CH- (a),

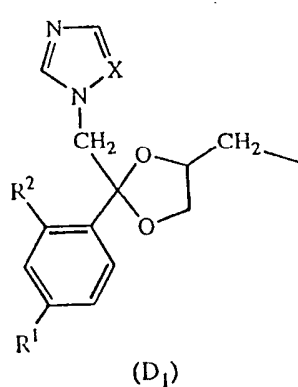
-CH=N- (b),

-CH=CH- (c),

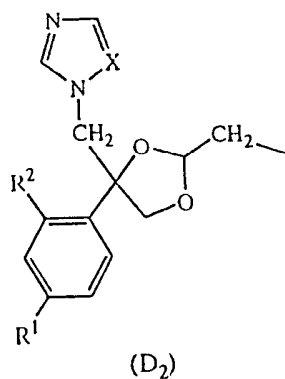
kde jeden atom vodíku v radikálech (a) a (b) může být nahrazen C_{1-6} alkylradikálem a do dvou atomů vodíku v radikálu (c) může být nahrazeno C_{1-6} alkylradikálem;

L znamená acylová část aminokyseliny;

D je radikál vzorce



or

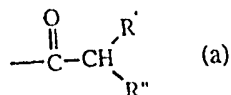


kde X je N nebo CH;

R¹ je halogen;

R² je vodík nebo halogen.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde L znamená radikál vzorce (a)



kde

R' znamená amino; mono- nebo di(C₁₋₆alkyl)amino; aminoC₁₋₆alkyl; C₁₋₆alkyloxykarbonylamino; benzyloxykarbonylamino; trifluormethoxykarbonylamino; 1-pyrrolidiny; 1-piperidiny; 4-morfoliny; 1-piperaziny nebo 1-piperaziny substituovaný C₁₋₆alkylem, hydroxyC₁₋₆alkylem, aminoC₁₋₆alkylem nebo C₁₋₆alkylaminoC₁₋₆alkylem;

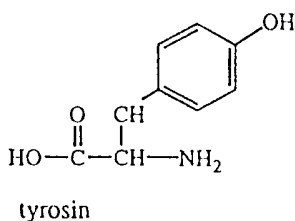
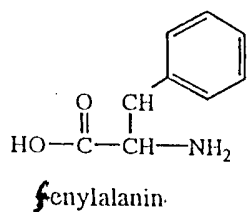
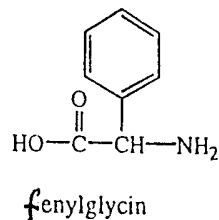
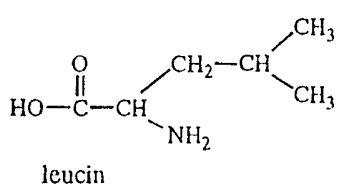
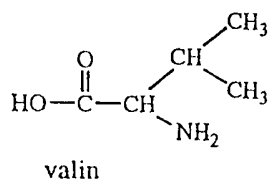
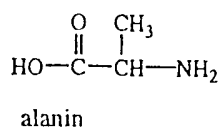
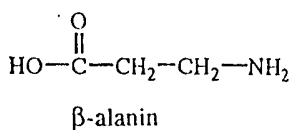
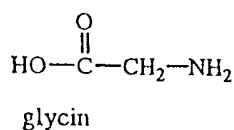
R'' znamená vodík; C₁₋₆alkyl, aryl; C₁₋₆alkyl substituovaný arylem, C₁₋₆alkylthio-, indonylem, amino-, hydroxy-, merkapt-, aminokarbonylem, karboxylem, guanidinylem, imidazolyem;

nebo

R' a R'' společně tvoří -CH₂-CH₂-CH₂-NH-;

aryl je fenyl nebo fenyl substituovaný hydroxy- nebo halogenem.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde L označuje acylovou část jedné z následujících kyselin:



nebo těch jejich derivátů, kde je aminová část mono- nebo disubstituovaná C_1 -alkylem nebo monosubstituovaná terc.butyloxykarbonylem.

4. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, kde substituenty na dioxolanovém kruhu mají cis konfiguraci.

5. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde D je radikál vzorce D1.

6. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5, kde R^1 a R^2 jsou fluor, X je N a -A-B- je radikál vzorce (b).

7. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 4, kde dva chirální uhlíky 1-methylpropylové části mají oba S konfiguraci, a D je radikál vzorce D1, kde substituenty na dioxolanovém kruhu mají cis konfiguraci a atom uhlíku s číslem 2 na dioxolanovém kruhu má absolutní S konfiguraci.

8. Sloučenina podle nároku 1, kde sloučeninou je

2-[4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl *N,N*-diethylglycin;

2-[4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl *L*-fenylalanin;

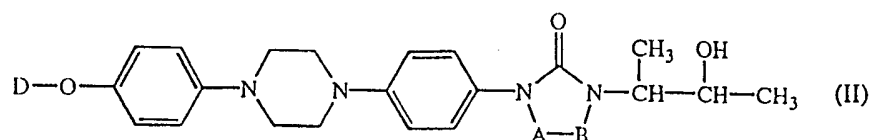
2-[4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl *L*-leucin;

2-[4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl *L*- valin;

2-[4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl]-4,5-dihydro-5-oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl]-1-methylpropyl *L*-fenylglycin;

N-oxidová forma, jejich farmaceuticky přijatelná adiční sůl nebo jejich stereochemicky isomerní forma.

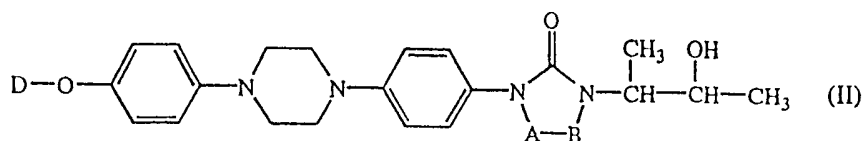
9. Enantiomerně čistá forma meziprojektu vzorce (II)



N-oxidová forma nebo její adiční sůl, kde D a -A-B- jsou definovány jako v nároku 1.

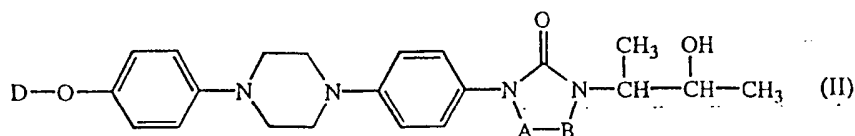
10. Meziprodukt vzorce (II) podle nároku 9, kde meziproduktem je [2S-[2 α ,4 β [(R*,R*)]]]-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyll-fenyl]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on nebo [2S-[2 α ,4 β [(R*,R*)]]]-4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyll-fenyl]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on.

11. Enantiomerní směs meziproduktů vzorce (II)



N-oxid nebo jejich adiční sůl, kde D a -A-B- jsou definovány jako v nároku 1.

12. Diastereomerní směs meziproduktů vzorce (II)



N-oxid nebo jejich adiční sůl, kde D a -A-B- jsou definovány jako v nároku 1.

13. Diastereomerní směs podle nároku 12, kde diastereomerní směsí je [2 α , 4 α] [(R $\times$, R $\times$)]-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]-fenyl]-1-piperazinyll-fenyl]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-methyl-propyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on.

14. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8 pro použití jako léčivo.

15. Použití sloučeniny obecného vzorce (I), jak je definována v nároku 1, pro výrobu léčiva pro léčení fungálních infekcí.

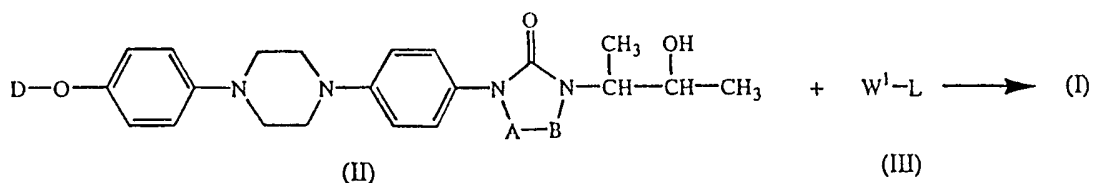
16. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič, a jako účinnou složku terapeuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8.

17. Farmaceutický prostředek podle nároku 16 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je vhodný pro intravenozní podání.

18. Způsob přípravy prostředku podle nároku 16 a 17 v y z n a č u j í c í s e t í m, že se farmaceuticky přijatelný nosič dokonale promísí s terapeuticky účinným množstvím sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8.

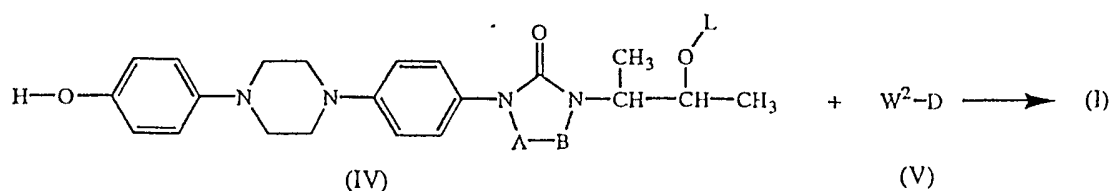
19. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e

a) O-acylací meziprojektu alkoholu vzorce (II) s acylačním činidlem vzorce (III),



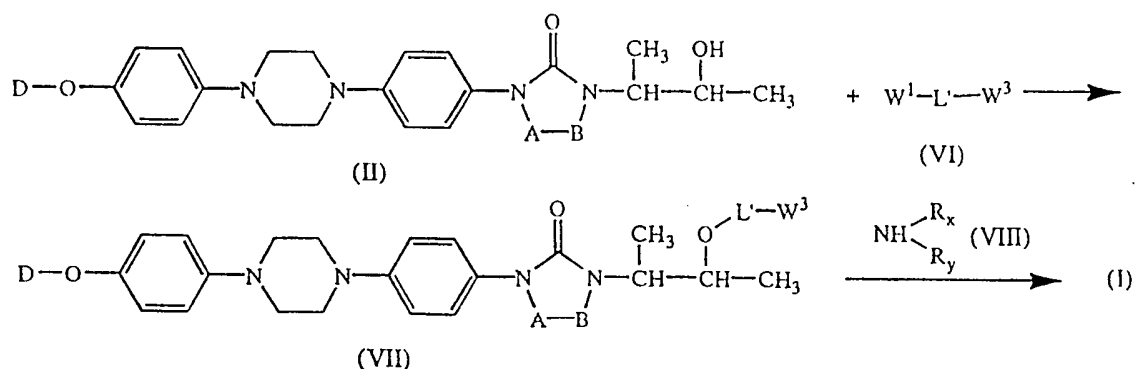
kde W^1 je reaktivní odstupující skupina navázaná na acylovou část L, a L, D a -A-B- jsou definovány v nároku 1; mícháním reaktantů v reakčně inertním rozpouštědle, výhodně ve směsi s bází, která zachytává kyselinu, která se tvoří v průběhu reakce;

b) O-alkylací fenolu vzorce (IV) s alkylačním činidlem vzorce (V),



kde W^2 je reaktivní odstupující skupina, a D, -A-B- a L jsou definovány v nároku 1, mícháním reaktantů v reakčně inertním rozpouštědle, popřípadě ve směsi s vhodnou bází k zachycení kyseliny, která se tvoří v průběhu reakce;

c) O-acylací meziprojektu vzorce (II) s reakční složkou vzorce (VI), a následnou reakcí takto získaného meziprojektu vzorce (VII) s aminem vzorce (VIII),



kde W^3 je reaktivní odstupující skupina, D a -A-B- jsou definovány v nároku 1, $NR \times Ry$ je popřípadě mono- nebo disubstituovaná aminová část aminokyseliny, jak je definováno L v nároku 1, L' je stejné jako L jak je definováno v nároku 1 s výjimkou pro popřípadě mono- nebo disubstituovanou aminovou část;

a, pokud je to žádoucí, konvertováním sloučenin vzorce (I) navzájem transformacemi známými ze stavu techniky; a dále, pokud je to žádoucí, konvertováním sloučeniny vzorce (I) na terapeuticky účinnou netoxickou kyselou adiční sůl zpracováním s kyselinou, nebo naopak, konvertováním kyselé formy adiční soli na volnou bázi zpracováním s alkálií; a, pokud je to žádoucí, přípravou stereochemicky isomerních forem nebo jejich N-oxidových forem.