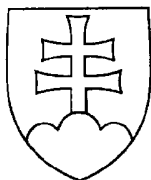


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 035

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07D 521/00

A61K 31/495

A61K 31/66

C07F 9/6558

- (21) Číslo prihlášky: **826-96**
(22) Dátum podania prihlášky: **20. 12. 1994**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **4. 2. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **2/2003**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **08/171 083**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **21. 12. 1993**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 3. 1997**
Vestník ÚPV SR č.: **03/1997**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **19. 12. 2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US94/14236**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO95/17407**

(73) Majiteľ: **Schering Corporation, Kenilworth, NJ, US;**

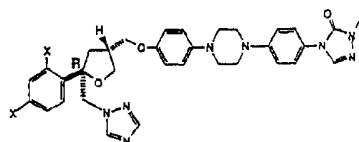
(72) Pôvodca: **Saksena Anil K., Upper Montclair, NJ, US;**
Girijavallabhan Viyyoor M., Parsippany, NJ, US;
Lovey Raymond G., West Caldwell, NJ, US;
Pike Russell E., Stanhope, NJ, US;
Wang Haiyan, Dayton, NJ, US;
Liu Yi-Tsung, Morris Township, NJ, US;
Ganguly Ashit K., Upper Montclair, NJ, US;
Bennet Frank, Piscataway, NJ, US;

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

(54) Názov: **Tetrahydrofuránová zlúčenina, spôsob jej prípravy, jej farmaceuticky prijateľný ester, sol' a farmaceutický prostriedok**

(57) Anotácia:

Je opísaná tetrahydrofuránová zlúčenina všeobecného vzorca (I), v ktorom obidve X znamenajú nezávisle F alebo Cl alebo jedno X znamená nezávisle F a druhé X znamená nezávisle Cl, R¹ znamená priamy alebo rozvetvený (C₄ až C₈)alkyl, substituovaný jednou hydroxyskupinou a jej farmaceuticky prijateľný ester alebo sol'. Ďalej je opísaný spôsob prípravy a farmaceutický prostriedok s jej obsahom na liečenie alebo prevenciu fungicídnych infekcií.



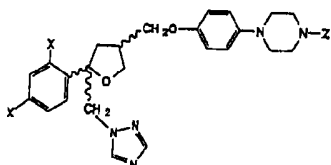
SK 283035 B6

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka tetrahydrofuránovej zlúčeniny, ako je (2R-cis)-4-[4-[4-[[[(5-(2,4-dihalofenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)tetrahydrofuran-3-yl]-metoxy]fenyl]-2,4-dihydro-2-[mono- alebo dihydroxy- substituovaných (C₃-C₈)alkyl]-3H-1,2,4-triazol-3-ón substituovaný fungicíd, spôsobu jej prípravy, jej farmaceuticky prijateľného esteru a soli a farmaceutických prostriedkov, ktoré ju obsahujú. Táto zlúčenina, jej soli alebo estery sa používajú na ošetrovanie a/alebo prevenciu fungicídnych infekcií u hostiteľov vrátane teplokrvných živočíchov, najmä ľudí.

Doterajší stav techniky

Medzinárodná prihláška číslo WO 89/04829, publikovaná 1. júna 1990 a US patent č. 5 039 676 (A.K. Saxena a kol.) opisuje objav (+)cis a (+)trans fungicídnych zlúčenín, reprezentovaných všeobecným vzorcom,



kde X znamená F, Cl, Z znamená nižší alkyl, (C₂-C₈)alkanoyl alebo fenyl substituovaný 2-nižší alkyl-3-oxo-1,2,4-triazol-4-yl skupinou, napríklad (+)-cis (+)(trans)-1-[4-[[2-(2,4-dihalo-fenyl)-2-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]tetrahydro-4-furanyl]metoxy]fenyl]-4-(1-metyletyl)piperazín. WO 89/04829 neobjavuje zlúčeniny podľa tohto vynálezu.

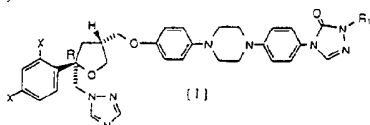
Európska patentová publikácia č. 0 539 938, publikovaná 5. mája 1998 objavuje napríklad (5R-cis)-4-4-[4-[[[5(2,4-dihalofenyl)-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)tetrahydro furan-3-yl]metoxy]fenyl]-1-piperaziny]-2,4-dihydro-2(C₁-C₁₀)alkyl]-3H-1,2,4-triazol-3-ón fungicidy, ale neobjavuje zlúčeniny podľa tohto vynálezu.

Jansen US patent č. 4 791 111 objavuje napríklad (+)cis-4-(4-(4-[[2-(2,4-dichlórfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1,3-dioxolan-4-yl]metoxy]fenyl]-1-piperaziny]-2,4-dihydro-2-(2-hydroxy-1-metylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-ón, ktorý je užitočný ako antimikrobiálne činidlo a ktorý má väčšiu rozpustnosť, ale neobjavuje zlúčeniny podľa tohto vynálezu.

Je však potrebné širšie spektrum fungicídnych činidiel, ktoré majú zvýšenú rozpustnosť a ktoré majú priaznivú účinnosť na ošetrovanie systémových fungicídnych infekcií, najmä infekcií *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus* a oportunistických infekcií.

Podstata vynálezu

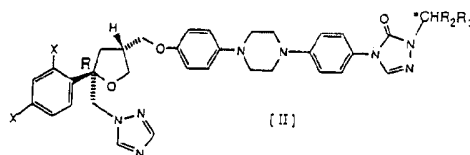
Tento vynález poskytuje zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I)



v ktorom obidve X znamenajú nezávisle F alebo Cl alebo jedno X znamená nezávisle F a druhé X znamená nezávisle Cl, R₁ znamená (C₃-C₈)alkylskupinu s rovným alebo roz-

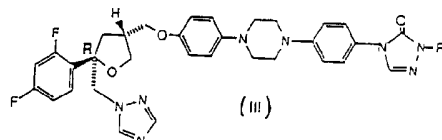
veteným reťazcom, substituovanou jednou alebo dvoma hydroxylovými časťami, ich stereoizomérmi, esterami, étermi alebo ich farmaceuticky použiteľnými soľami.

Podľa výhodného aspektu poskytuje tento vynález zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (II)

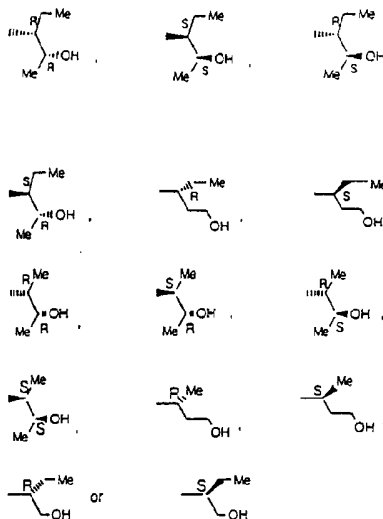


v ktorom obidve X znamenajú nezávisle F alebo Cl, alebo jedno X znamená nezávisle F a druhé X znamená nezávisle Cl, kde R₂ znamená vodík alebo (C₁-C₃)alkyl a R₃ znamená (C₁-C₃)alkyl substituovaný jednou hydroxylovou časťou a uhlík s hviezdičkou (*) má R alebo S absolútnu konfiguráciu, ich esterami, étermi alebo ich farmaceuticky použiteľnými soľami.

Podľa ďalšieho výhodného aspektu poskytuje tento vynález zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (III)

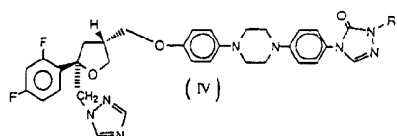


v ktorom R₅ znamená



ich estery, étery alebo ich farmaceuticky použiteľné soli.

Podľa ďalšieho aspektu poskytuje tento vynález zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (IV),



v ktorom R₉ znamená -C* H(C₂H₅)CH(OR₆)CH₃ alebo -C* H (CH₃) CH (OR₆)CH₃,

kde R₆ znamená H, polyéterester, fosfátový ester, sulfátový ester, heterocyklický ester, alkanoátový ester, alkenoátový

ester, ester aminokyseliny, ester kyseliny alebo ich farmaceuticky použiteľných solí.

Termín „(C₃-C₈)alkylskupina substituovaná jednou alebo dvoma hydroxylovými časťami“ je tu použitý vo význame označujúcom uhlíkovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, ktoré majú od troch do ôsmich atómov uhlíka, pričom v sebe zahŕňajú, bez toho, aby tým bol výber obmedzovaný, metyl, etyl, n- a izo-propyl, n-, sec-, izo- a terc.-butyl, n-, sec-, izo- a terc.-pentyl, n-, sec-, izo-, terc. a neo-pentyl, n-, sec-, izo-, terc. a neo-hexyl, n-, sec-, izo-, terc. a neo-heptyl, n-, sec-, izo-, terc. a neo-oktyl, substituované jednou alebo dvoma hydroxylovými časťami a zahŕňa R a S stereoizoméry takých (C₃-C₈)alkylskupín.

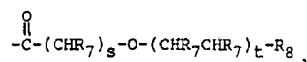
Termín „(C₃-C₈)alkylskupina substituovaná jednou hydroxylovou časťou“ znamená -CH₂OH, -C*(H)(OH)CH₃, -CH₂CH₂OH, -C*(H)(OH)C₂H₅, -C*(H₂CH(OH)CH₃ a -(CH₂)₃-OH, kde uhlíkové atómy označené hviezdikou (*) majú R alebo S absolútnu konfiguráciu.

Termín „hydroxysubstituovaná C₄ alebo C₅ alkylskupina“ znamená -C*(H)(C₂H₅)C*(H)(OH)CH₃, -C*(H)(C₂H₅)CH₂CH₂OH, -(CH₂)₂-C*(H)(OH)C₂H₅, -C*(H)(CH₃)C*(H)(OH)CH₃ alebo -C*(H)(C₂H₅)CH₂OH, kde každý atóm uhlíka označený hviezdikou (*) má R alebo S absolútnu konfiguráciu.

Termín „farmaceuticky použiteľné étery“ znamená (a) alkoxy skupiny s priamym alebo rozvetveným reťazcom obsahujúce jeden až dvadsať atómov uhlíka, výhodne jeden až osem atómov uhlíka, výhodnejšie jeden až šesť atómov uhlíka a (b) aryl(C₁-C₆)alkoxy skupiny podľa všeobecného vzorca -O-(CHR₇)_n-Ar, kde R₇ znamená (C₁-C₆)alkyl s priamym alebo rozvetveným reťazcom a n znamená 0 až 6, výhodne 1 až 3 a Ar znamená fenyl, fenyl substituovaný halogénom, najmä chlór, bróm alebo nitroskupinou, kyanoskupinou a trihalometylskupinou, najmä trifluórmetylskupinou. Najvýhodnejšia éterová skupina je metyloxy skupina alebo benzyloxy skupina.

Termín „estery“ znamená (a) polyésterestery, (b) fosfatové estery, (c) heterocyklické estery, (d) alkenoátové a alkenoátové estery, (e) aminoalkanoátové estery, (f) estery kyselín a (g) sulfátové estery.

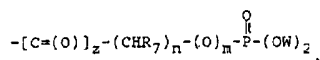
Termín „polyésterestery“ je tu použitý vo význame polyésterestrov predstavovaných všeobecným vzorcom



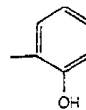
kde R₇ má tu definovaný význam a s znamená celé číslo 1 až 6, výhodne s znamená 1 až 3, výhodnejšie znamená s 1, t znamená číslo 1 až 6, výhodne t znamená 1 až 3, výhodnejšie znamená t 2 alebo 3.

R₈ znamená R₇ alebo skupinu -(CHR₇)₆-CO₂R₇, výhodne R₈ znamená CH₃, C₂H₅, -CH₂CO₂H alebo -CH₂CO₂CH₃. Typicky výhodné polyésterestery zahŕňajú -COCH₂O(CH₂CH₂O)₁CH₃, -COCH₂O(CH₂CH₂O)₂CH₃, -COCH₂O(CH₂CH₂O)₃CH₃.

Termín „fosfatové estery“ je tu použitý vo význame esterov fosforečných kyselín predstavovaných všeobecným vzorcom

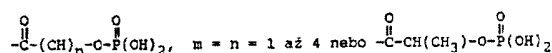
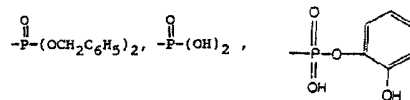


kde z znamená 0 alebo 1, R₇ má uvedený význam a výhodne znamená H, n znamená celé číslo 0 až 6, m znamená 0 alebo 1 a W znamená H, CH₂Ar alebo



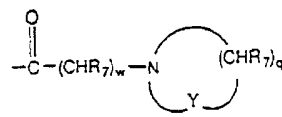
kde Ar má význam uvedený.

Typicky vhodné fosforečné kyseliny a estery zahŕňajú

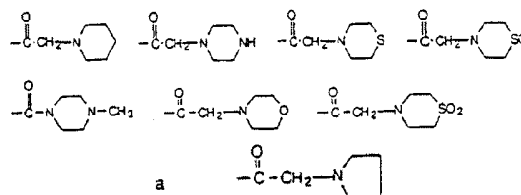


a ich farmaceuticky použiteľné soli.

Termín „heterocyklický ester“ je tu použitý vo význame heterocyklických esterov predstavovaných všeobecným vzorcom

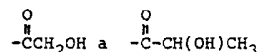


v ktorom R₇ má význam definovaný, W znamená celé číslo 1 až 5, výhodne W znamená 1 až 3, q znamená 3 alebo 4 a Y znamená CHR₇, -O-, NH, NR₇, S, SO alebo SO₂. Typicky vhodné heterocyklické estery zahŕňajú



Termín „alkanoátové alebo alkenoátové estery“ je tu použitý vo význame alkenoátových alebo alkenoátových skupín s priamym alebo rozvetveným reťazcom, prípadne substituované hydroxyskupinou alebo jej časťou alebo takými alkenoátmi alebo alkenoátmi.

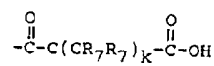
Výhodné alkenoátové estery zahŕňajú acetát až dekanóat, najmä acetát až butanoát. Výhodné hydroxysubstituované alkenoátové estery zahŕňajú C₁ až C₈ alkenoátové estery substituované jednou hydroxylovou časťou, najmä



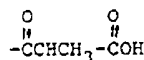
Výhodné alkenoátové estery znamenajú C₁₀ až C₂₀ alkenoáty a zahŕňajú C₁₄ až C₁₈ alkenoáty, ako je cis-7-hexadecanóat.

Termín „aminoalkanoát“ je tu použitý vo význame prírodných a syntetických zvyškov aminokyselín výhodne s aminoskupinami chránenými konvenčnými chrániacimi skupinami dobre známymi v stave techniky, ako je fenylacetát.

Termín „ester kyseliny“ je tu použitý vo význame kyselín reprezentovaných všeobecným vzorcom



kde R_7 má uvedený význam a k znamená celé číslo od 1 do 8. Typicky vhodné estery kyselín zahŕňajú estery odvodené kyseliny šťaveľovej, malónovej, jantárovej, glutarovej a adipovej a taktiež od rozvetvených dvojsýtných kyselín s rozvetveným reťazcom, ako je



Termín „éter“ je tu použitý vo význame (C_1-C_6) alkyl alebo aryl (C_1-C_6) alkyléterov, ktoré sú konvenčne dostupné známymi metódami podľa Williamsona. Typické vhodné éterové skupiny zahŕňajú metyl a etyl.

Zlúčeniny podľa vynálezu a taktiež ich étery a estery majú široké spektrum fungicídnej aktivity pri rozmanitých *in vitro* skúškach proti *Candida*, ostatným kvasinkám, dermatofytom, *Aspergillus* a oportunistickým hubám. *In vitro* testy na fungicídnu účinnosť sa vykonávali konvenčnými agarovými zriedňovacími metódami v Saboradovo dextrózeovej živnej pôde („SBD“) na veľkom množstve húb. Minimálna inhibičná koncentrácia („MIC“) sa merala po 24, 48 a 72 hodinách.

Termín „oportunistická huba“ zahŕňa *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Fusarium*, *Mucor*, *Paracoccidioides* *Fonsecaea*, *Wanaiellu*, *Sporothrix*, *Pneumocystis*, *Trichosporon*, ako bolo ukázané *in vivo* účinnosťou u vhodných zvieracích druhoch, napríklad na myšiach, krysách alebo králikoch. Predpokladá sa, že zlúčeniny podľa vynálezu majú účinnosť proti množstvu rodov a druhov baktérií, prvokov, gramnegatívnym, grampozitívnym, *Anaerobes*, *Leaionella*, *Borrelia*, *Mycoplasma*, *Treponema*, *Gardnerella*, *Trichomonas* a *Trypanosoma*.

Výhodné zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (III), kde R_5 znamená hydroxysubstituované C_4 a C_5 alkylskupiny majú nasledujúcu fungicídnu účinnosť SBD proti 37 druhom *Aspergillus niaer*, *flavus*, *fumigatus* a *terreus*: geometrickú strednú hodnotu MFC v rozsahu 0,27 až $\geq 4,24$ mg/ml.

Výhodné zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (III), v ktorom R_5 znamená hydroxysubstituovanú C_5 -alkylskupinu, majú (1) lepšiu fungicídnu účinnosť, ako bolo namerané geometrickou strednou hodnotou MIC a MFC pri rôznych *in vitro* skúškach proti *C. Albicans* (N = 26), *C. krusei* (N = 26), *C. glabrata* (N = 9), *C. tropicalis* (N = 4), *C. stellatoidea* (N = 1), *C. neoformans* (N = 3) a dermatofytom, *T. rubrum*, *T. menta* a *T. tonsurans* (N = b) (po 48 alebo po 72 hodinách) pri porovnávaní s flukonazolom a taktiež (2) lepšiu fungicídnu účinnosť v nasledujúcich *in vivo* modeloch: *Aspergillus flavus* a *fumigatus* (štyri kmene) v pulmonálnom modeli myši (PO-1XDX4D) v porovnaní s inými azolmi, napríklad itrakonazolom a *Candida albicans* (štyri druhy) systematický model s normálnou a porovnávacou myšou (PO-1XDX4D) v porovnaní s inými azolmi, napríklad flukonazolom.

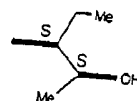
In vivo fungicídna účinnosť zlúčenín podľa tohto vynálezu bola porovnávaná s azolovými fungicídmi, napríklad flukonazolom v *Aspergillus* pulmonálnom infekčnom modeli v myši. Bol použitý postup opísaný Davidom Loebergom a kol. „Sch 42427, The Active Enantiomer of Antifungal agent Sch 39304; *In vitro* Activity“, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, (1982), 36 498 - 501. *A. spergillus flavus* pulmonárny model je tiež opísaný v Európskej patentovej prihláške č. 0 539 938 A1, publikovanej 5. mája 1993.

Výhodné zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (III) majú lepšiu fungicídnu *in vitro* účinnosť SBD proti 37 druhom *Aspergillus* v (a) geometrickej strednej hodnote MIC

$\leq 0,05$ až $\leq 0,81$ v porovnaní s flukonazolom (geometrická stredná hodnota MIC ≥ 32 a (b) v geometrickej strednej hodnote MFC $\leq 0,89$ až $\leq 3,78$ v porovnaní s flukonazolom (geometrická stredná hodnota MFC ≥ 32).

Tabuľky Q, R a S uvedené ďalej ukazujú lepšiu *in vitro* fungicídnu účinnosť troch výhodných zlúčenín podľa všeobecného vzorca (III) v porovnaní s flukonazolom. Tabuľka Q ukazuje fungicídnu účinnosť ako percento kmeňov rôznych húb s MIC ≤ 1 mg/ml pre tri výhodné zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (III) v porovnaní s flukonazolom. Tabuľka R ukazuje fungicídnu účinnosť ako percento rovnakých kmeňov s MFC ≤ 1 mg/ml. Tabuľka S ukazuje *in vitro* hodnoty MIC 90 pre tri výhodné zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (III) vzhľadom na rovnaké organizmy uvedené v tabuľke Q a R.

Najvýhodnejšie zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (III), kde R_5 =



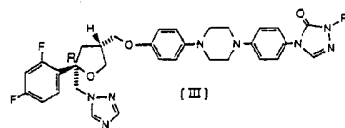
mali konzistentne vyššiu úroveň séra u myši, krys, psův a opíc po orálnom dávkovaní v metylcelulózeovej formulácii v porovnaní s azolmi podobnou štruktúrou a tiež mali veľmi dlhú životnosť polčasu séra pri dávkovaní 1 x denne s dobrou tkanivovou distribúciou. Uvedené najvýhodnejšie zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (III) nie sú induktormi cytochrómu P 450 enzýmov pečene metabolizujúcich liečiv po orálnom podaní v *in vivo* krysom modeli.

Tabuľka Q

In vitro fungicídna aktivita pre vybrané zlúčeniny vzorca (III)¹

Percento kmeňov s MIC ≤ 1 mg/ml					
mg/ml					
Organizmus	Kmene				FLZ
<i>Aspergillus</i>	37	100	100	100	0
<i>Candida Albicans</i>	26	100	100	100	100
<i>Candida Kuraei</i>	16	100	100	100	100
<i>Candida Tropicalis & Stellaratoidea</i>	5	100	100	100	100
<i>Candida Glabrata</i>	9	22	22	33	0
<i>Cryptococcus Neoformans</i>	3	100	100	100	0
<i>Dermatophytes</i>	6	100	100	100	100

1.



2. FLZ = flukonazol

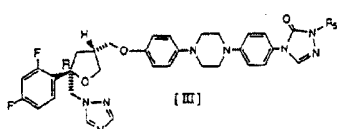
Tabuľka R

In vitro fungicídna aktivita pre vybrané zlúčeniny vzorca (III¹)

Percento kmeňov s MIC $\leq$ 1mg/ml

Organizmus	Kmeň	mg/ml			
					FLZ ²
Aspergillus	37	50	62	88	0
Candida Albicans	26	100	100	100	100
Candida Kursei	1-16	88	94	100	0
Candida Tropicalis & Stellatoidea	5	100	100	100	100
Candida Glabrata	9	22	22	22	0
Cryptococcus Neoformans	3	100	100	100	0
Dermatophytes	6	67	83	100	0

1.



2. FLZ = flukonazol

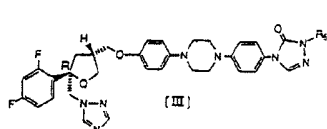
Tabuľka S

In vitro fungicídna aktivita pre vybrané zlúčeniny vzorca (III¹)

Percento kmeňov s MIC $\leq$ 1mg/ml

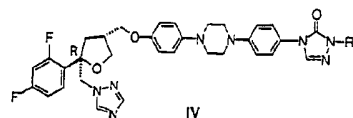
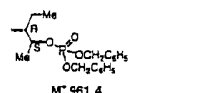
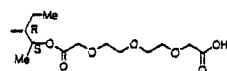
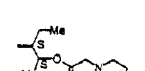
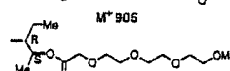
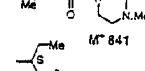
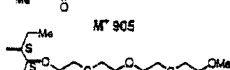
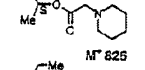
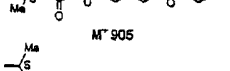
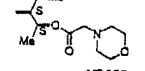
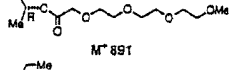
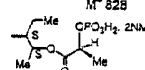
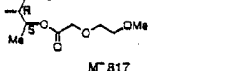
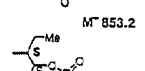
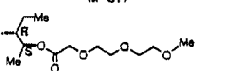
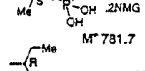
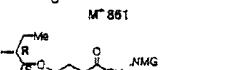
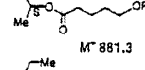
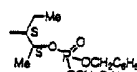
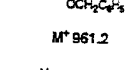
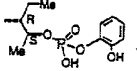
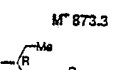
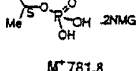
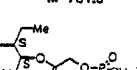
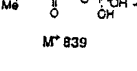
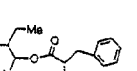
Organizmus	Kmeň	mg/ml			
					FLZ ²
Aspergillus	37	122	.096	.112	29.9
15 Candida Albicans	26	.274	.174	.139	.887
Candida Kursei	16	.058	.014	.12	29.9
20 Candida Tropicalis & Stellatoidea	5	.117	.117	.354	.917
25 Candida Glabrata	9	28.8	17.1	28.8	29.3
Cryptococcus Neoformans	3	.05	.007	.101	25.9
30 Dermatophytes	6	.165	.101	.707	29.4

1.

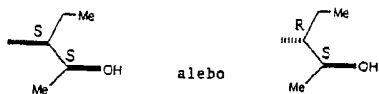


2. FLZ = flukonazol

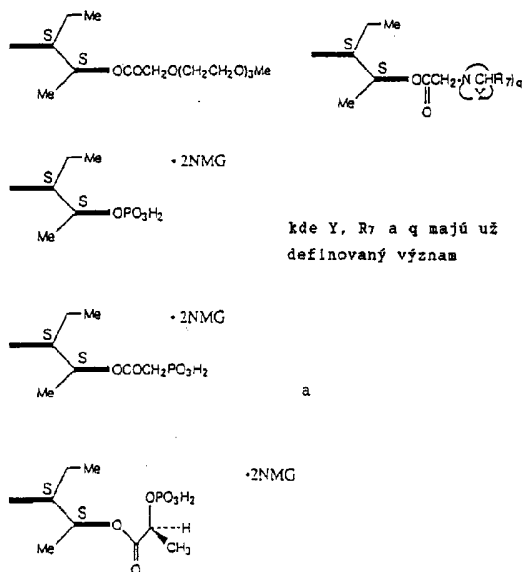
Výhodné estery a étery zlúčenín podľa vynálezu podľa vzorca (IV) tiež majú vynikajúce *in vivo* fungicídne účinky proti širokému spektru húb po orálnom alebo parenterálnom podaní, napríklad zlúčeniny IV myšiam, krysám, psom alebo opiciam. Výhodné estery a étery vzorca (IV) sú uvedené ďalej, kde R₉ znamená:

R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉R₉

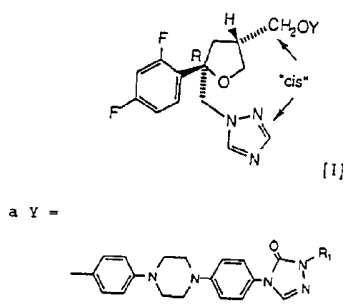
Obzvlášť výhodné estery uvedené ďalej sú ľahko metabolizované *in vivo* na zodpovedajúce alkoholy, napríklad R_5 znamená



Najvýhodnejšie metabolizované estery zahŕňajú zlúčeniny podľa vzorca (IV), v ktorom R_5 znamená



Fungicídne zlúčeniny podľa tohto vynálezu reprezentované všeobecným vzorcom (I) majú R absolútnu stereochemickú konfiguráciu na uhlíku v tetrahydrofuránovom kruhu nesúcom di-halogénfenylovú a 1H-1,2,4-triazol-1-ylmetylovú časť a CH_2OY má „cis“ stereochemickú konfiguráciu relatívne k 1H-1,2,4-triazol-1-ylmetylovej časti. Pozri ďalej uvedený všeobecný vzorec (I)



kde R_1 znamená (C_3-C_8) alkylovú skupinu s priamym alebo rozvetveným reťazcom, substituovanú jednou alebo viacerými hydroxyskupinami, ktorá výhodne existuje ako jeden stereoizomér, pričom zmes izomérov je tiež zahrnutá do rozsahu tohto vynálezu.

Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I) sú genericky, v žiadnom prípade však nie špecificky opísané ako „cis“ série, typ ii v US patentovom spise č. 5 039 676, Saksena a kol, stĺpec 9, riadok 59 - 68 a v príklade 68, stĺpec 5, riadok 16 až stĺpec 52, riadok 44.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu možno pripraviť krokmi, ilustrovanými nasledujúcimi schémami I až V. V

schéme I sa zlúčeniny 3 ľahko pripravujú z komerčne dostupnej zlúčeniny 1 podľa príkladu 1a, 1b a 1c. Zlúčeniny 4 sa pripravujú reakciou L(+)-dietylvivánu („L-DET“) a molekulových síť za prítomnosti tetra-izopropoxidu titánu (i-PrO) v aprotickom rozpúšťadle, ako je metylénchlorid pri teplote 0 °C až -35 °C. Pozri napríklad T. Katsuki, K. B. Sharpless, J. Am. Chem. Soc., 102, 5974 (1980) a 103, 464 (1981). K tejto reakčnej zmesi sa pridáva oxidačné činidlo, napríklad terc.butylhydro-peroxid („TBHP“) (krok d v schéme I). Pridá sa zlúčenina 3 a získajú sa zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (4) (keď sa použije L(+)-dietylviván). Reakcia zlúčeniny 4 s 1H-1,2,4-triazolom za prítomnosti silnej zásaditej látky, napríklad NaH v aprotickom rozpúšťadle, ako je DMF, pri teplote 0 až 80 °C poskytne diolovú zlúčeninu podľa všeobecného vzorca (5). Primárna hydroxyskupina v zlúčenine podľa všeobecného vzorca (5) sa konvertuje na odstupujúcu skupinu, napríklad mesylát alebo tosylát (zlúčenina 6), reakciou zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (5), napríklad s mesylchloridom („MsCl“) v aprotickom rozpúšťadle, napríklad metylénchloride, za prítomnosti zásaditej látky, napríklad trietylamínu („Et₃N“). Zlúčenina podľa všeobecného vzorca (b) sa spracováva so silne zásaditou látkou, napríklad hydridom sodným (NaH) v aprotickom rozpúšťadle, napríklad DMF pri izbovej teplote, za vzniku oxyránavej zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (7). Reakcia zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (7) s diethylmalonátom za prítomnosti silne zásaditej látky, napríklad hydridu sodného, v aprotickom rozpúšťadle, napríklad DMSO pri teplote 25 °C až 75 °C, poskytuje laktón 8. Redukcia 8 s hydridom kovu, napríklad tetrahydroboritánom lítym (LiBH₄) v alkohole, napríklad v etanole (EtOH), poskytuje triol 9. Konverzia dvoch primárnych alkoholov 9 na odstupujúce skupiny (metánsulfonáty alebo p-toluénsulfonáty) reakciou 9 s prebytkom p-toluénsulfonylchloridu v aprotickom rozpúšťadle, napríklad THF, pri prítomnosti zásaditej látky, napríklad Et₃N sa poskytuje di-p-toluénsulfonát. Zlúčenina 10 sa privedie do styku so silne zásaditou látkou, napríklad NaH, v aprotickom rozpúšťadle, ako je toluén, pri zvýšenej teplote od 100 °C do 120 °C, pričom sa získajú zmes dvoch p-toluénsulfonátov (cis a trans), ktoré sa separujú chromatograficky za získania cis-p-toluénsulfonátu 11. Reakcia zlúčeniny 11 s alkoholmi HOY za prítomnosti silne zásaditej látky, ako je NaH, v aprotickom rozpúšťadle, ako je DMSO, pri teplote 25 °C až 75 °C poskytuje zlúčeninu podľa všeobecného vzorca (I).

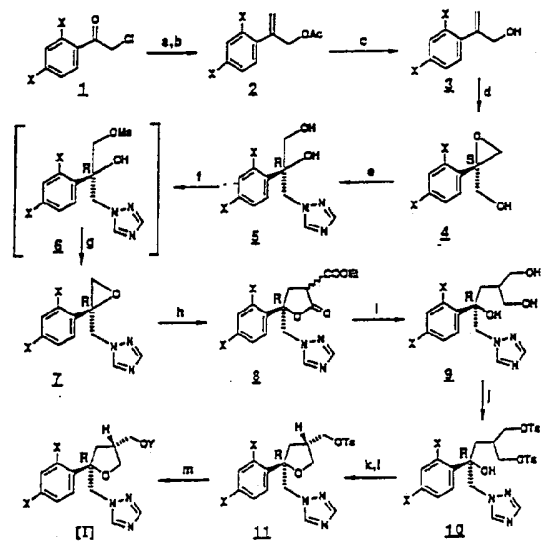
Schéma II poskytuje alternatívnu reakčnú sekvenciu pri získaní zlúčenín podľa tohto vynálezu. Reakciou zlúčeniny 11 s komerčne dostupnou zlúčeninou 12 za prítomnosti NaH sa získajú zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (13). Hydrolyza N-acetalovej skupiny v zlúčenine 13 sa vykonáva silne zásaditou látkou, ako je NaOH, za prítomnosti n-BuOH, čím sa získajú zlúčeniny 14. Je pochopiteľné, že miesto N-acetylovej skupiny v zlúčenine 12 môže byť použitá iná zásaditá labilná skupina, ako je N-formyl, N-benzoyl atď., za poskytnutia korešpondujúcich N-formylových a N-benzoylových derivátov zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (13). Reakcia zlúčeniny 13 s p-chlórmnitrobenzénom za prítomnosti kolektora kyseliny chlorovodíkovej, ako je K₂CO₃, poskytuje nitrozlučeninu podľa všeobecného vzorca (15). Katalytickou reakciou zlúčeniny 15 za prítomnosti platínového alebo paládiového katalyzátora sa získajú amíny podľa všeobecného vzorca (16). Spracovaním zlúčeniny 16 s fenylchlórformiátom za prítomnosti pyridínu sa získajú uretánové medziprodukty podľa všeobecného vzorca (17). Reakciou zlúčeniny 17 s hydrazinám sa získajú semikarbazidy podľa všeobecného vzorca (18), ktorý cyklizuje za

prítomnosti formamidinacetátu za poskytnutia kľúčového triazolónu podľa všeobecného vzorca (19). Alkylácia zlúčeniny 19 podľa príkladu 19 a 20 vrátane zlúčenin podľa všeobecného vzorca (1), kde R_1 má uvedený význam.

Schéma III poskytuje zo stereošpecifického hľadiska prístup k cis-alkoholu podľa všeobecného vzorca (26) a cis-p-toluénsulfonátu podľa všeobecného vzorca (11), a to aplikovaním enzýmovej chémie. Napríklad reakcia triolu podľa všeobecného vzorca (9) s etylacetátom za prítomnosti prasačej pankreatickej lipázy dáva jednoduchý monoacetát podľa všeobecného vzorca (21). Zostávajúca primárna hydroxyskupina v zlúčenine 21 je chránená kyslou labilnou skupinou, ako je tetrahydropyranylová skupina, a získava sa zlúčenina, ako je 22. Hydrolyza acetoxyskupiny v zlúčenine podľa všeobecného vzorca (22) sa vykonáva zásaditou látkou, ako je KOH, pričom sa získava zlúčenina podľa všeobecného vzorca (23). Ostávajúce kroky sú: (i) tosylácia zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (23) za získania zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (24); (ii) cyklizácia zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (24) za prítomnosti NaH, čím sa získava zlúčenina podľa všeobecného vzorca (25); (iii) odobratie chrániacej skupiny THP éteru v zlúčenine podľa všeobecného vzorca (25) s použitím kyslého katalyzátora, ako je p-toluénsulfónová kyselina (na získanie zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (26)), nasledované tosyláciou výslednej zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (26) za získania kľúčového medziproduktu 11.

Podrobný opis prípravy kľúčového medziproduktu je opísaný v US patentovej prihláške č. 08/055 268, prihlásenej 30. apríla 1993, ktorá sa tu uvádza ako odkaz.

Schéma I



Reagencie: (a) NaOAc; (b) Wittigova reakcia; (c) KOH; (d) L-DET, TBHP, (i-Pr)₄Ti; (e) NaH, 1,2,4-triazol, DMF; (f) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂; (g) NaH, DMF; (h) NaH, CH₂(COOEt)₂, DMSO; (i) LiBH₄, EtOH; (j) TsCl, Et₃N, THF; (k) NaH, toluén, zahrievanie; (m) NaOY, DMSO
X = F, Cl

Schéma II

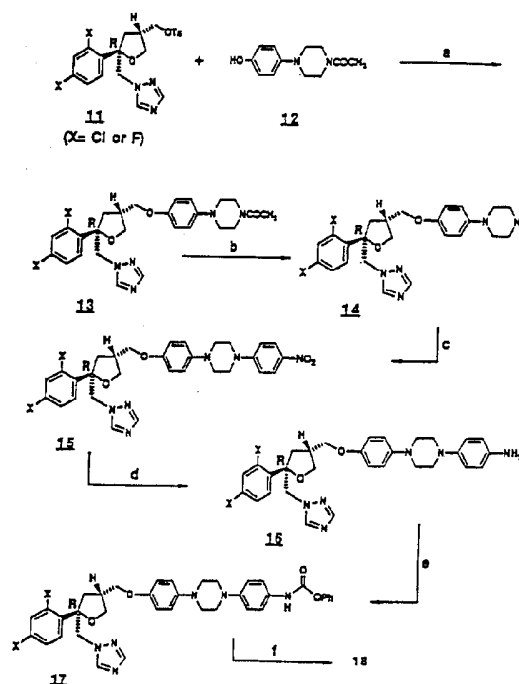
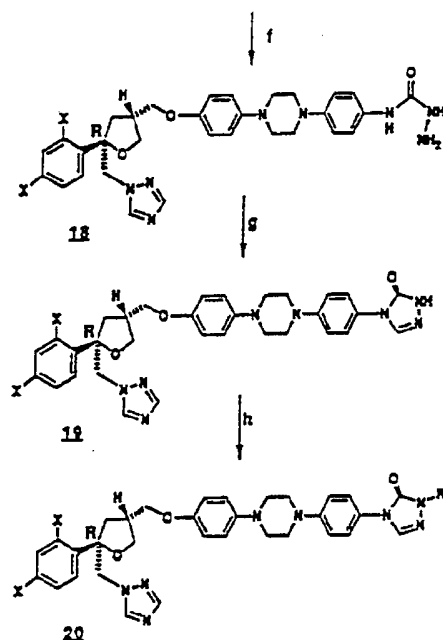
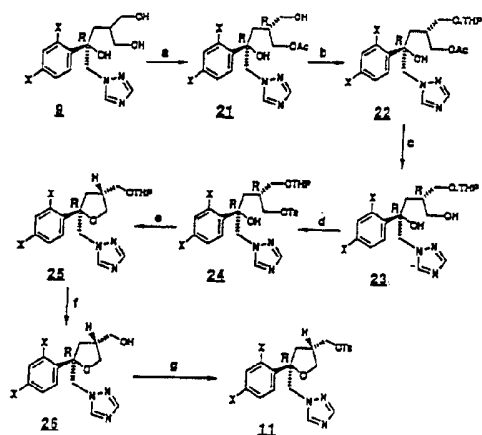


Schéma II (pokračovanie)



Reagencie: (a) NaH; (b) NaOH/n-BuOH; (c) p-Cl-C₆H₄NO₂/K₂CO₃/DMSO, (d) H₂/Pt/C; (e) C₆H₅OCOC1/pyridín/CH₂Cl₂; (f) NH₂-NH₂/H₂O/dioxán; (g) foramidínacetát/DMF/zahrievanie; (h) podľa príkladov 19 a 20.

Schéma III



Reagencie: (a) prasačia pankreatická lipáza/EtOAc; (b) dihydropyrán/ H^+ ; (c) KOH; (d) p-toluénsulfonylchlorid/pyridín; (e) NaH; (f) metanol/ H^+ ; (g) p-toluénsulfonylchlorid/pyridín.

Schéma VI

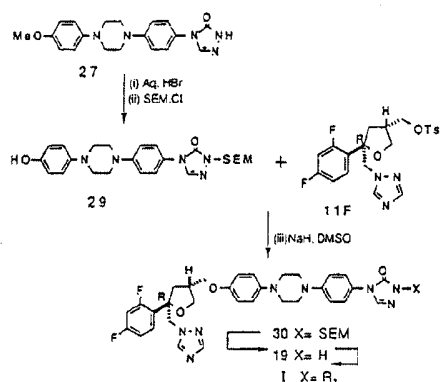


Schéma V

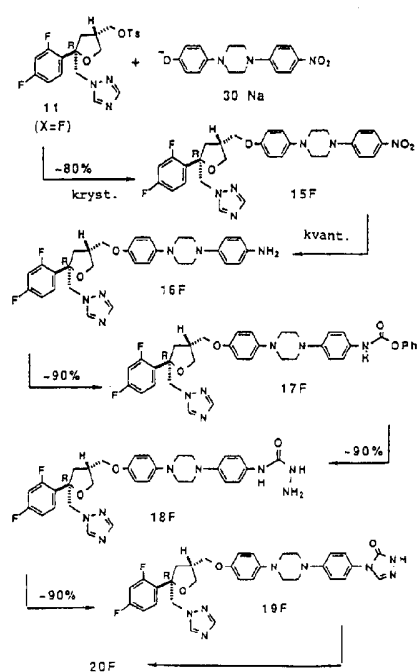
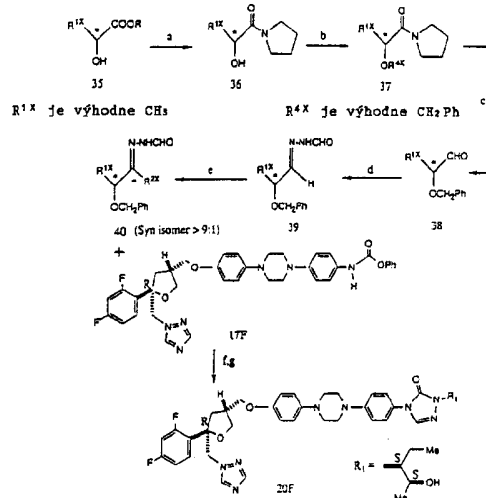


Schéma VI

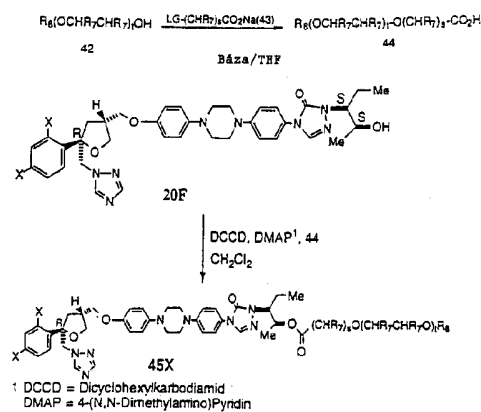


R^{1X} znamená výhodne CH_3 , R^{4X} znamená výhodne CH_2 fenyl (syn izomér >9 : 1)
(a) pyrolidín, reakčný čas 24 hodín; (b) $R^{4X}-X$, NaH; DMF;
(c) RED-AL, toluén, $-20^\circ C$; (d) $H_2NNHCHO$, MeOH;
(e) $R^{2X}MgBr$, Et_2O , $-10^\circ C$, reakčný čas 24 hodín; (f) 17F schéma V a postup príkladu 32d; (g) H_2 , Pd, HCOOH, $80^\circ C$.

Schéma VII

Príprava polyéteresterov

Príprava polyéteresterov

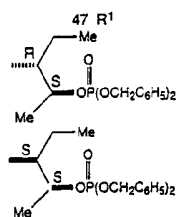
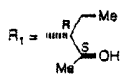


Tabuľka pre schému VII

4.2	4.3	4.5	M. S.
—	PGOCH ₂ CO ₂ H	COCH ₂ OH	M+
	PG=chrániaca skupina, napr. CB₂fenyl		759.3
CH ₃ (OCH ₂ CH ₂) ₃ OH	ClCH ₂ CO ₂ H	COCH ₂ O(CH ₂ CH ₂) ₃ Me	905

Tabuľka pre schému VII

4.2	4.3	4.5	M.S.
$\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Na}$	$-\text{COCH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{Me}$	617
$\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Na}$	$-\text{COCH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{Me}$	661
$\text{CH}_3(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_3\text{OH}$	$\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Na}$	$-\text{COCH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{Me}$	905
$\text{HO}_2\text{C}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OH}$	$\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Na}$	$-\text{COCH}_2\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{COOH}$	905
Fosforečnanové estery			

M.S. (M⁺)
961.4

961.2

Tabuľka pre schému VIII B

Schéma VIII A

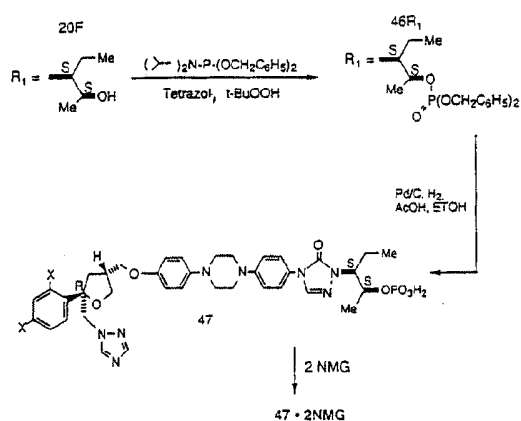
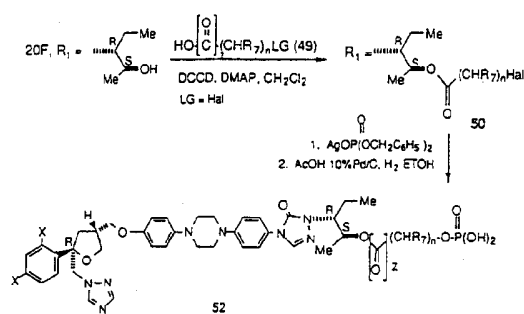


Schéma VIII B



Tabuľka pre schému VIII A

47 R ¹	M.S. (M ⁺)
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{Me} \end{array} \begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{OPO}_3\text{H}_2 \end{array}$ 2NMG	781.8
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{Me} \end{array} \begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{OPO}_3\text{H}_2 \end{array}$ 2NMG	781.7
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{Me} \end{array} \begin{array}{c} \text{Me} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{O} \end{array} \begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{P}(\text{OH})(\text{OC}_6\text{H}_4\text{OH}) \end{array}$	873.3

X = F

Schéma VIII C

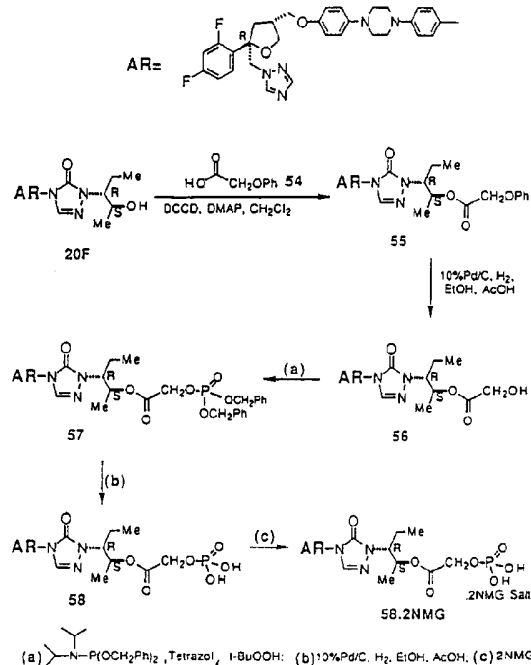
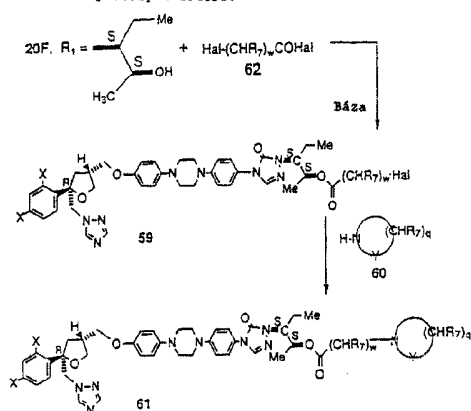


Schéma IX

Príprava heterocyklických esterov

Príprava heterocyklických esterov



Tabuľka pre schému IX

	M.S., (M±)
	829
	841
	825
	825

Schéma IV poskytuje ďalšie reakčné sekvencie na získanie zlúčenín podľa tohto vynálezu. Zlúčenina 27 sa pripraví z metyléteru zlúčeniny 12 v schéme II tak, že sa metyléter 12 podrobí reakčným krokom a až g reakčnej schémy II. Reakcia zlúčeniny 27 s vodným HBr alebo BBrs dá fenolovú zlúčeninu 28. Reakcia zlúčeniny 28 s jedným ekvivalentom NaH a následným spracovaním, napr. s 2-(trimetyl)silyloxy-metylochlořidom („SEM-Cl“) a DMF pri teplote okolia sa získa chránená zlúčenina 29 s väzbou SEM-dusík. Deprotonáciou zlúčeniny 29 s NaH nasledovnou reakciou vzniknutého aniónu s tosylátom 11 v DMF alebo DMSO pri zvýšenej teplote sa získa zlúčenina 30. Dusík chrániaca skupina zlúčeniny 30, napr. SEM sa odstráni spracovaním napríklad 6N HCl v metanole pri zvýšenej teplote počas 3 hodín a získa sa zlúčenina 19. Zlúčenina 19 sa spracuje s NaH a DMSO pri teplote 20 °C počas 3/4 hodiny, a potom sa alkyluje s R₁X za vzniku zlúčeniny I. V zlúčeniny R₁X znamená R₁ C₃-C₈alkylskupinu, ktorá má aspoň jednu chránenú hydroxylovú časť, napríklad O-SEM a X' znamená odchádzajúcu skupinu, napríklad brosylát. Odstránením hydroxy chrániacej skupiny zo zlúčeniny 31, napríklad O-SEM, ktoré sa vykoná napríklad 6N HCl v metanole, sa získa zlúčenina podľa vynálezu podľa všeobecného vzorca (I).

Schéma V poskytuje výhodnú cestu na prípravu zlúčenín podľa tohto vynálezu uvedených v schéme II. Sodná soľ zlúčeniny 31 pripravená reakciou 4-(4(nitrofenyl)-1-

-piperaziny]fenolu s NaH v bezvodom DMSO pri teplote 50 °C až 60 °C počas 30 minút reaguje s 2,4-difluór-fenyltosylátom 11F (zlúčenina 11 v schéme II, kde X = F) počas 1 hodiny pri 50 °C až 70 °C a po okamihovej chromatografii na silikagéli alebo po kryštalizácii sa získa zlúčenina (zlúčenina 15 v schéme II, kde X = F). Redukciou 15F hydrogenáciou v prítomnosti 5 % Pd/C v etanale obsahujúcom 1N HCl sa získa aminozlúčenina 16F (zlúčenina 16 v schéme II, kde X = F). Reakciou 16F s fenylchlórformiátom v bezvodom pyridíne pri teplote 0 až 5 °C počas 2 hodín sa získa fenylkarbanát 17F (zlúčenina 17 v schéme II, kde X = F). Reakciou 17F s hydrazínhydrátom v 1,2-dimetoxyetáne pri teplote 80 °C počas 4 hodín sa získa semikarbazid 18F (zlúčenina 18 v schéme II, kde X = F). Reakcia 18F s formamidínacetátom a Et₃N v 2-metoxyetanele pod argónom v miešacom reaktore pri 80 °C cez noc sa získa 3H-1,2,4-triazol-3-ón 19F (zlúčenina 19 v schéme II, kde X = F). Reakciou zlúčeniny 19F s R₁X podľa postupu uvedeného v schéme IV sa získajú zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I).

Schéma VI poskytuje alternatívnu, stereoselektívnu cestu na prípravu vhodných zlúčenín podľa vynálezu. Na zlúčeninu 35 (napríklad metylester kyseliny S-mliečnej) sa pôsobí prebytkom pyrrolidínu v metylénchloride počas 24 hodín pri izbovej teplote a získa sa amid 36. Reakciou zlúčeniny 36 a NaH s napríklad benzyhalogenidom v DMF sa získa zlúčenina 37. Selektívnou redukciou amidu 37 s 3,4M roztokom bis(2-metoxy-etaxy)aluminiumhydridom sodným („RED-A1“) v toluéne pri teplote -20 °C sa získa aldehyd 38. Reakciou aldehydu 38 s H₂NNHCHO v metanole sa získa zlúčenina 39, ktorá reaguje s Grignardovým činidlom, napríklad etylmagnéziumbromidom v suchom éteri pri teplote -10 °C až do izbovej teploty počas 24 hodín a získa sa zlúčenina 40, kde pomer S,S izoméru ; S,R izoméru je 94 : 6. V prípade, že sa grignardova reakcia vykoná v prítomnosti 1,2 ekvivalentov bis(trimetylsilyl)-acetamidu, potom pomer SS ku SR je 99 : 1. Zlúčenina 40 reaguje so zlúčeninou 17F reakčnej schémy V v toluéne v prítomnosti DBU (1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-énu) počas 6 hodín pri teplote 80 °C. Cyklizácia sa dosiahne zvýšením teploty na 100 °C až 110 °C a pokračovaním v udržiavaní tejto teploty cez noc. Po vyčistení pomocou TLC sa získa zlúčenina 20F. Spracovaním 20F vodíkom a paládiovou čerňou v metanole obsahujúcom kyseliny mravčiu zahriatu na 60 °C sa získa surový produkt, ktorý sa izoluje a čistí (TLC) a získa sa 20F, t. j. zlúčenina podľa všeobecného vzorca (III), kde



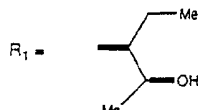
Reakciou Grignardovho činidla na propanimín 39 vzniká zlúčenina 40, v ktorej je absolútna stereochemia zavedená na nové chirálne centrum v 40 v podstate rovnaká (t. j. S) ako na chirálnom atóme uhlíku v 39. Termín „v podstate rovnaká“ je tu použitý vo význame, že pomer S : S k S : R (v napríklad 40) je väčší než 9 : 1, výhodne väčší než 15 : 1, najvýhodnejšie 99 : 1.

Hmotové spektrálne údaje uvádzané tu ako M+ sú východiskové ióny, ktoré boli stanovené technikou rýchleho bombardovania atómov (FAB) a predstavujú píky M+1.

Schéma VII poskytuje všeobecnú metódu na prípravu polyéteresterov alkoholov podľa tohto vynálezu. Alkoholát alkoholéteru 42 napríklad CH₃(OCH₂CH₂)₃OH, t. j. zlúčenina 42, kde R₇ = H a t = 3 sa pripraví reakciou 42 s pre-

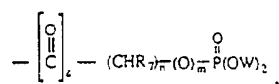
bytkom silnej bázy, napríklad NaH v bezvodom éteri, napríklad v THF pri teplotách ľadového kúpeľa. Takto vzniknutá reakčná zmes sa mieša niekoľko hodín, t. j. 2 alebo viac a pridá sa k nej sodná soľ kyseliny 43, napríklad sodná soľ kyseliny chlórctovej (43, kde LG = Cl, R₇ = H a s = 1). Vzniknutá reakčná zmes sa mieša pri teplotách ľadového kúpeľa a v miešaní sa pokračuje až do dosiahnutia izbovej teploty. Potom sa opatrne pridá voda a polyéterky-selina 44 sa oddelí konvenčnými technikami.

K roztoku zlúčeniny 44 v CH₂Cl₂ sa pridá 1,3 až 1,5 ekvivalentov bázy 4-(N,N-dimetylamo)pyridínu („DMAP“) a zlúčenina 20F, v ktorej



Teplota takto vzniknutej reakčnej zmesi sa zníži použitím ľadového kúpeľa a k zmesi sa pridá 1,3 až 1,5 ekvivalentov dicyklohexylkarbodiimidu („DCCP“). Vzniknutá reakčná zmes sa kontinuálne mieša až po dosiahnutie izbovej teploty. Zrazenina močoviny sa odstráni a surový produkt sa izoluje obvyklými technikami. Vzniknutý zvyšok sa čistí chromatografiou na silikagéli a získa sa čistá zlúčenina [M+H]⁺ = 906 (FAB). Vhodnou substitúciou východiskových látok 42 a 43 sa získajú zlúčeniny 45 uvedené v tabuľke pre schému VII. Hodnoty MS pre produkty uvedené pod 45 v tabuľke pre schému VII boli namerané metódou FAB.

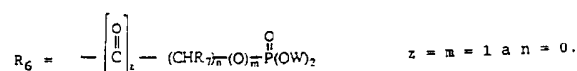
Schéma VIII A-C znázorňuje všeobecné spôsoby na prípravu fosfátových esterov alkoholov podľa vynálezu. Schéma VIIIA poskytuje spôsob prípravy fosfátových esterov podľa všeobecného vzorca (IV), v ktorom R₆ znamená



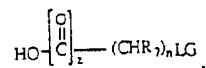
kde z = m = n = 0

Zlúčenina 20F zo schémy II v metylénchloride reaguje pri izbovej teplote s 1,5 ekvivalentmi N,N-diizopropyl-dibenzylfosforamidu, 1,5 ekvivalentmi terc.butylperoxidu (3M v izooktáne) a bázou, ako je tetrazol počas niekoľkých hodín. Postup reakcie sa sleduje TLC (5 % metanol : EtOAc, objemovo) na silikagéli. Surový produkt v EtOAc sa premyje tiosulfátom sodným a čistí sa použitím štandardných techník a získa sa dibenzylfosfátový ester 46. Dibenzylesterová skupina zlúčeniny 46 sa odstráni a spracovaním zlúčeniny 46 rozpustenej v rovnakých objemoch etanolu a ľadovej kyseliny octovej v prítomnosti prebytku 10 % Pd/C pod atmosférou vodíka pri izbovej teplote a miešaním cez noc sa získa zlúčenina 47. Reakcia pokračuje, pokiaľ je zistená prítomnosť východiskových látok (TLC alebo NMR). Katalyzátor sa odstráni filtráciou a surový fosfátový ester 47 sa čistí štandardnými technikami. Spracovaním zlúčeniny 47 v metanole pri izbovej teplote dvoma ekvivalentmi bázy, napríklad NMG (alebo Et₃N) sa získa zlúčenina 47 2NMG. Zlúčeniny 46 a 47 pripravené podľa schémy VIIIA sú uvedené v tabuľke pre schému VIIA.

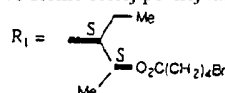
Schéma VIIIB znázorňuje prípravu fosfátových éterov podľa všeobecného vzorca (IV), v ktorom



Zlúčenina 20F rozpustená v metylénchloride sa spracuje 1,3 ekvivalentmi DMAD, 1,3 ekvivalentmi DCCD a 1,3 ekvivalentmi kyseliny 49 podľa všeobecného vzorca



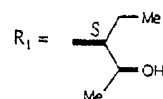
napríklad HO₂C(CH₂)₄Br, t. j. z = 1, n = 4, R₇ = H a odchádzajúca skupina LG znamená Br. Reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote dovtedy, kým je zistená prítomnosť východiskových látok (TLC) a čistením surového produktu sa získa bromid 50 vo forme bielej pevnej látky, kde



Bromid 50 v benzéne sa zahrieva pri teplote 80 °C cez noc s 1,5 ekvivalentmi dibenzylfosforečnanu strieborného (Sigma Chemical Co., St. Louis). Reakčná zmes sa ochladí a premyje sa vodnou bázou, napríklad K₂CO₃. Surový produkt sa oddelí a čistením chromatografiou na silikagéli sa získa dibenzylfosfátový ester 51. Spracovaním zlúčeniny 51 v zmesi etanolu a ľadovej kyseliny octovej s prebytkom 10 % Pd/C pod atmosférou vodíka cez noc pri izbovej teplote sa získa fosforečnanový ester 52. Spracovaním zlúčeniny 52 v metanole dvoma ekvivalentmi bázy, napríklad NMG (alebo Et₃N) sa získa zlúčenina 52 2NMG.

Schéma VIIIC poskytuje alternatívny postup prípravy fosforečnanových esterov podľa všeobecného vzorca (IV), v ktorom R₆ má význam definovaný pre schému VIIIB a z = 1 a n = 1. Benzylester metylacetátu 53 v zmesi metanolu a vody a prebytok bázy, napríklad K₂CO₃, sa miešajú cez noc pri izbovej teplote a získa sa benzylester 54. Reakcia roztoku zlúčeniny 20F a 54 v metylénchloride s 1,3 až 1,5 ekvivalentmi DCCD a DMAP pri izbovej teplote cez noc poskytuje ester 55. Benzyléterová skupina zlúčeniny 55 sa odstráni spracovaním s prebytkom 10 % Pd/C v zmesi etanolu a ľadovej kyseliny octovej pod atmosférou vodíka a pri izbovej teplote cez noc. Čistením surového produktu sa získa zlúčenina 56. Spracovaním zlúčeniny 56 s 1,5 ekvivalentmi diizopropyl-dibenzylfosforečnanu a 1,5 ekvivalentmi terc.butylperoxidu a tetrazolom podľa postupu uvedenom na schéme VIIIB sa získa dibenzylester 57. Odstránením dibenzylových skupín 10 % Pd/C v zmesi etanolu a ľadovej kyseliny octovej pod atmosférou vodíka (ako je opísané) sa získa fosforečnanový ester 58. Spracovaním zlúčeniny 58 dvoma ekvivalentmi bázy, napríklad NMG sa získa zlúčenina 58 2NMG.

Schéma IX znázorňuje prípravu heterocyklických esterov podľa tohto vynálezu. Zlúčenina 20F, kde



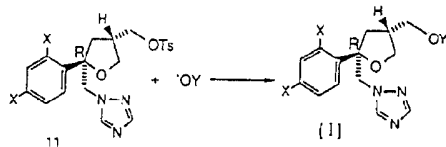
rozpustená v metylénchloride reaguje so zlúčeninou 62 (Hal = Br alebo Cl, w = 1 až 5, napr. Cl-CH₂-C(=O)Cl) v prítomnosti bázy, ako je pyridín, pri teplote 0 °C až 5 °C počas 4 hodín. Reakčná zmes sa umiestni cez noc do chladničky. Ak je to nevyhnutné, pridá sa ďalšia zlúčenina 62 a báza a reakcia pokračuje dovtedy, kým je zistená prítomnosť zlúčeniny 20F pomocou TLC. Čistením surového produktu stĺpcovou chromatografiou na silikagéli sa získa čistá zlúčenina 59 (w = 1, Hal = Cl). Reakciou zlúčeniny 59 s prebytkom dusíkatej heterocyklickej zlúčeniny 60 (napri-

klad $Y = NH$, $R_1 = H$ a $q = 4$) pri teplote 50 až 60 °C počas 1 hodiny sa získa zlúčenina 61. Substitúciou dusíkatej heterocyklickej zlúčeniny 60 päť- alebo šesťčlennými zlúčeninami, napríklad morfolínom, N-metyl-piperidínom sa získajú zlúčeniny pre schému IX.

Alkanoátové a alkenoátové estery 20F pripravené štandardnými syntetickými technikami (napríklad reakciou anhydridu alebo halogenidu alkánových alebo alkénových kyselín v prítomnosti bázy, napr. pyridínu) produkujú alkanóaty alebo alkenóaty zlúčenín podľa všeobecného vzorca (I).

Sulfátové estery sa pripravujú reakciou alkoholov podľa všeobecného vzorca (I) až (IV) s oxidom sírovým v prítomnosti prebytku pyridínu pri teplote 70 až 90 °C počas aspoň 2 hodín podľa postupu R.M. Moriarty a kol. Tetrahedron Letters, diel 35, č.44, str. 8103 - 8106 (1994).

Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I) sa tiež pripravujú reakciou zlúčeniny 11 s alkoholmi podľa vzorca HOY v prítomnosti silnej bázy, napríklad NaH, v aprotickom rozpúšťadle, ako je DMSO.

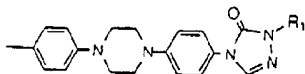


(R)-, Tosylát⁺ série

Pozri príklad 15

kde $X = F$ alebo Cl ,

$Y =$



a $R_1 = (C_2-C_6)$ alkylskupina substituovaná jednou alebo viacerými hydroxylovými časťami.

Zlúčeniny reprezentované podľa všeobecného vzorca (I) majú široké spektrum fungicídnej účinnosti, a to pri zvyčajných fungicídnych kontrolných skúškach, proti ľudským a zvieracím choroboplodným zárodkom, ako sú nasledujúce: *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Epidermophyton*, *Fonsecaea*, *Fusarium*, *Mucor*, *Saccharomyces*, *Torulopsis*, *Trichophyton*, *Trichosporon*, *Sporothrix* a *Pneumocystis*.

Výhodné zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (IV) majú miestnu, orálnu a parenterálnu fungicídnu účinnosť *in vivo* testovaním na zvieratách, pričom je táto účinnosť neočakávane lepšia než pri známych fungicídnych činidlách, napríklad itrakonazolu a flukonazolu a pri tých azolových zlúčeninách, ktoré boli špecificky objavené Saksanom a kol. v US patente 5 039 676 a v Medzinárodnej publikácii č. WO 93/09114.

Fungicídne zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I) a farmaceutický prostriedky podľa tohto vynálezu majú predpoklady na to, že budú mať antialergickú, protizápalovú a imunomodulačnú účinnosť, široké spektrum antiinfekčnej účinnosti, napríklad antibakteriálnu, antiprotozoálnu a antihelmintovú účinnosť.

Tento vynález tiež poskytuje prostriedky na ošetrovanie alebo prevenciu plesňových infekcií, zahŕňajúci fungicídne účinné množstvo zlúčeniny reprezentovanej podľa všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľných solí a farmaceuticky prijateľného nosiča alebo riedidla.

Farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu môžu tiež obsahovať fungicídne účinné množstvo inej fungicídne účinnej zlúčeniny, ako sú napríklad zlúčeniny aktívne proti bunkovej stene. Termín „zlúčeniny aktívne proti bunkovej

stene“ znamená v tu použitom význame, že ide o akúkoľvek zlúčeninu, ktorá interferuje stenou bunky huby a zahŕňa, bez toho, aby sa tým ohraničoval ich výber, také zlúčeniny, ako papulacandíny, echinocandíny a aculeacíny, aj inhibitory proti bunkovej stene huby, ako nikkomycíny, napríklad nikkomycín K a iné, ktoré sú opísané v US patente č. 5 006 513, ktorý sa tu uvádza ako odkaz.

Farmaceuticky použiteľné soli zlúčenín podľa tohto vynálezu zahŕňajú adičné soli farmaceuticky použiteľných kyselín a solí.

Výhodné farmaceuticky prijateľné kyslé adičné soli sú netoxické adičné soli, tvoriace sa tým, že sa k zlúčenine podľa tohto vynálezu pridáva stechiometrické množstvo minerálnej kyseliny, ako je HCl, HBr, H_2SO_4 , HNO_3 alebo H_3PO_4 , alebo organické kyseliny, ako je alkyl alebo arylsulfónová kyselina, napríklad metánsulfónová kyselina, kyselina izotíánová, para-toluénsulfónová, naftylsulfónová a podob.

Farmaceuticky použiteľné bázy vhodné na použitie v tomto vynáleze sú bázy, ktoré tvoria farmaceuticky použiteľné soli kyslých farmaceuticky použiteľných esterov fungicídnych zlúčenín podľa všeobecných vzorcov (I), (II), (III) alebo (IV) a zahŕňajú vhodné organické a anorganické bázy. Vhodné organické bázy zahŕňajú primárne, sekundárne a terciálne alkylamíny, alkanalamíny, aromatické amíny, alkylaromatické amíny a cyklické amíny. Ako príklady organických aminov sa uvádzajú chlórprokaín, prokaín, piperazín, glukamín, N-metylglukamín, N,N-dimetylglukamín, etyléndiamín, dietanolaarín, diizopropylamín, dietylamin, N-benzyléndiamín, N-benzyl-2-fenyletylamín, N,N'-dibenzyletyléndiamín, cholin, klemizol, trietylamin („ Et_3N^+ “), tris(hydroxymetyl)aminometán alebo D-glukozamin. Výhodné organické bázy zahŕňajú N-metylglukamín („NMG“), dietanolamin a tris(hydroxymetyl)aminometán („TRIS“). Použitie dvoch ekvivalentov NMG v tomto vynáleze je mimoriadne vhodné. Vhodné anorganické bázy zahŕňajú hydroxidy alkalických kovov, ako je hydroxid sodný.

Farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu môžu byť prispôbené na orálne, parenterálne, miestne alebo vaginálne podanie alebo inhaláciu (orálne a nazálne). Môžu byť formulované kombinovaním zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I) alebo ekvivalentného množstva farmaceuticky prijateľnej soli zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I) s vhodným farmaceuticky prijateľným nosičom alebo riedidlom.

Vhodnými prostriedkami môžu byť napríklad pevné alebo kvapalné prostriedky na orálne podávanie, ako sú tabletky, tobolky, pilulky, granuly, prášky, roztoky, čapíky, pastilky, suspenzie alebo emulzie. Pevným nosičom môže byť jedna alebo viaceré substancie, ktoré môžu tiež pôsobiť ako riedidlá, aromatizačné prísady, solubilizátory, mazivá, suspenzačné prostriedky, spojivá alebo tablety dezintegrujúce činidlá; tie tiež môžu spôsobiť zapuzdrenie materiálu. V prípade prášku je nosič jemne rozomletý a primiešaný k jemne rozomletej aktívnej zlúčenine. V tablete je aktívna zlúčenina zmiešaná s nosičom, ktorý má dôležité väzbové vlastnosti, a to vo vhodných podieloch, a potom je lisovaná do žiadaného tvaru a veľkosti.

Formy na miestne dávkovanie možno pripraviť podľa spôsobov známych v danej oblasti techniky, a môžu obsahovať rozmanité ingrediencie, excipienty a aditíva. Formulácie na miestne vonkajšie použitie v sebe zahŕňajú masť, krémy, tekuté liekové formy, púdre, aerosóly, pesary a spreje.

Pri príprave čapíkov sa najprv roztaví vosk s nízkou teplotou topenia, ako je zmes glyceridov mastných kyselín

alebo kakaové maslo, a aktívne ingrediencie sa potom homogénne dispergujú do tohto prípravku pomocou vmiešavania. Roztavená homogénna zmes sa potom naleje do foriem zvyčajných veľkostí a potom nasleduje ochladenie a ďalej stuhnutie.

Medzi kvapalnú formu prípravkov patria roztoky, suspenzie a emulzie. Ako príklad možno uviesť vodné alebo zmesné vodné a propylénglykolové roztoky pre parenterálne injekcie. Kvapalné prípravky môžu byť tiež formulované ako roztoky s primeraným množstvom niektorého hydroxypropyl α -, β - alebo γ -cyklodextrínu, ktorý má 2 až 11 hydroxypropylových skupín na molekulu cyklodextrínu, palyetylénglykolu, napríklad PEG-200, alebo propylénglykolu, pričom tieto roztoky môžu tiež obsahovať vodu. Vodné roztoky vhodné na orálne podanie môžu byť pripravené pridaním aktívnej zložky do vody a pridaním vhodných farbív, príchutí, stabilizačných činidiel, sladidiel, solubilizačných činidiel a zahusťovacích činidiel podľa priania a požiadaviek. Vodné suspenzie na orálne podanie môžu byť pripravené dispergovaním aktívnej zložky vo veľmi rozomletej forme do vody. Mimoriadne výhodné vodné farmaceutické prostriedky môžu byť pripravené zo zlúčenín podľa všeobecného vzorca (I), (IIa) alebo (IIb) spolu s hydroxypropyl- γ -cyklodextrínom vo vode. Napríklad použitie derivátov α -, β -, a γ -cyklodextrínov, napríklad hydroxypropyl- β -cyklodextrínu, je opísané N. Bodorom v US patente č. 4 983 586, Pithou v US patente č. 4 727 064 a Jansen Pharmaceutical International Patent Application č. PCT/EP 84/00417.

Farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu sa pripravujú miešaním farmaceuticky prijateľného nosiča, napríklad hydroxypropyl- β -cyklodextrínu vo vode a jeho pridaním k fungicídne účinnému množstvu liečiva podľa tohto vynálezu. Takto vzniknutý roztok sa filtruje a prípadne sa odstraňuje voda, a to známymi spôsobmi, napríklad pomocou rotačnej odparovačky alebo vymrazením. Tvorbou roztoku môže prebiehať pri teplote od 15 °C do 35 °C. Bežne sa používa sterilizovaná voda a môže tiež obsahovať farmaceuticky prijateľné soli a tlmivé roztoky, napríklad fosforečnany alebo citráty aj konzervačné prostriedky. Molárny pomer fungicídnej zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I) k hydroxypropyl- β -cyklodextrínu je 1 : 1 až 1 : 80, výhodne 1 : 1 až 1 : 2. Normálne je hydroxypropyl- β -cyklodextrín prítomný v molárnom prebytku.

Možno tiež zahrnúť preparáty v pevnom stave, ktoré sú určené na prevedenie, krátko pred použitím, do kvapalnej formy preparátu na orálne alebo parenterálne podanie. Tieto preparáty v pevnom stave, určené na prevedenie do kvapalnej formy, môžu obsahovať okrem aktívnych zložiek, ako sú zlúčeniny podľa tohto vynálezu a prípadne zlúčeniny aktívne proti bunkovej stene, najmä inhibítory proti stenám hubových buniek, napríklad nikomycín, príchuti, farbivá, stabilizátory, tlmivé roztoky, umelé a prírodné sladidlá, dispergačné prostriedky, zahusťovadlá, solubilizačné činidlá a podobne. Rozpúšťadlom, ktoré možno použiť na prípravu kvapalnej formy preparátu, môže byť voda, izotonická voda, etanol, glycerín, polyetylénglykol, propylénglykol a podobne, ako aj ich zmesi.

Parenterálne formy injekcií, ako intravenózne injekcie, vnútrošvalové alebo podkožné, sú zvyčajne vo forme sterilného roztoku a môžu obsahovať soli alebo glukózu na utvorenie izotonického roztoku.

Na miestne vonkajšie podanie u ľudí pri fungicídnom použití sa používa farmaceutická formulácia, ktorá obsahuje zlúčeninu podľa všeobecného vzorca (I) (zvyčajne v rozmedzí koncentrácií od 0,1 do 20 % hmotnostných, výhodne od 0,5 do 10 % hmotnostných) spolu s netoxickým,

farmaceuticky prijateľným nosičom na miestne použitie, pričom sa aplikuje denne dovtedy, kým sa stav liečenej pokožky nezlepší.

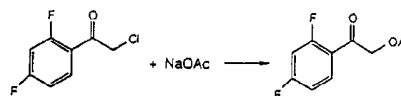
Zvyčajná orálna dávka u ľudí na fungicídne použitie je v rozmedzí 1 mg na kilogram do 50 mg na kilogram telesnej hmotnosti denne, a to v jednorazových alebo rozdelených dávkach, pričom výhodne sa podáva 2 mg na kilogram telesnej hmotnosti až 20 mg na kilogram telesnej hmotnosti denne, ešte výhodnejšie 5 mg na kilogram telesnej hmotnosti až 10 mg na kilogram telesnej hmotnosti denne.

Zvyčajná parenterálna dávka pre človeka na fungicídne použitie je v rozmedzí od 0,5 mg na kilogram telesnej hmotnosti denne do 20 mg na kilogram telesnej hmotnosti denne, a to jednorazovo alebo v rozdelených dávkach, pričom je výhodné rozmedzie od 1 do 10 mg na kilogram telesnej hmotnosti denne.

Presné množstvo a frekvencia podania zlúčenín podľa tohto vynálezu na fungicídne použitie bude závisieť od pohľavia, veku a stavu pacienta a taktiež od ťažkosti infekcie, ako bola stanovená ošetroujúcim lekárom.

Príklady uskutočnenia vynálezu

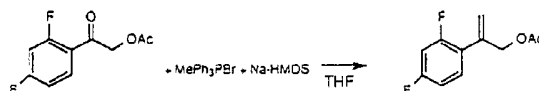
Zlúčenina podľa tohto vynálezu sa pripraví podľa schém I-IX uvedených a v nasledujúcich príkladoch sa používajú komerčne dostupné východiskové materiály.



Príklad la

2-Acetyloxy-1-(2,4-difluórfenyl)etanón

K zmesi 246 g octanu sodného, 3 g jodidu sodného a 3 l DMF sa pridá 191 g 2-chlór-2',4'-difluóracetónfénu (Aldrich Chemical Co.). Zmes sa mieša pri teplote 20 °C počas 18 hodín, a potom sa koncentruje na 1 l. Zvyšok sa naleje do 6 l zriedenej vodnej HCl a extrahuje sa pomocou EtOAc. Extrakt sa premyje soľankou, suší nad bezvodým Na₂SO₄, filtruje sa a po odparení filtrátu sa získa zvyšok. Chromatografovaním tohto zvyšku na silikagéli, eluovaním pomocou CH₂Cl₂-hexánu sa získa 198 g zlúčeniny uvedenej v titule.

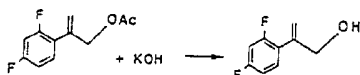


Príklad lb

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

Suspenduje sa 131 g MEPh₃PBr v 270 ml mechanicky miešaného bezvodého THF pri teplote 20 °C. Pridá sa 393 ml 1M NaN(Me₃Si)₂ v THF, najprv pomaly a potom rýchlo počas 5 minút, pričom sa aplikuje chladiením ľadom tak, aby sa teplota udržiavala nižšia než 23 °C. Tvoriaca zmes sa mieša počas jednej hodiny pri teplote 20 až 24 °C, chladí sa potom na teplotu -70 °C a mieša sa ďalšiu polhodinu. Potom sa k tejto zmesi pridá roztok 65,5 g produktu z príkladu la v 140 ml bezvodého THF tak pomaly, aby sa teplota udržiavala pod -70 °C. V miešaní sa pokračuje, pričom je tvoriaca sa reakčná zmes vystavená pôsobeniu chladiaceho kúpeľa celú noc, počas ktorej sa postupne teplota zvyšuje na 20 °C. K takto utvorenej suspenzii sa pridá 50 ml EtOAc, a potom sa pridajú 3 l hexánu. Zmes sa nechá stáť

15 minút a pomocou vákuového filtra sa odstráni Ph_3PO . Ešte vlhký filtračný koláč sa prevedie do kadičky. Koláč sa dôkladne rozotrie s 1/2 l hexánu a späť sa použije vákuový filter na odstránenie zvyškov produktu. Spojené hexánové filtráty sa premyjú dvakrát 1 l zmesi metanolu a vody v objemovom pomere 1 : 1, a potom soľankou. Organická vrstva sa suší nad MgSO_4 , filtruje sa a po odparení sa získa červený olej. Pridá sa 1,5 l hexánu a filtruje sa pomocou vákuového filtra cez Celitovú priechku, pričom sa získa jasne žltý roztok, ktorý je číry. Žltý olej sa podrobí chromatografii na silikagéli, eluuje pomocou 1/2 l hexánu, potom 1 l hexánu a EtOAc v objemovom pomere 15 : 1. Spojením homogénnych frakcií sa získa 38,6 g zlúčeniny uvedenej v titule, ako olej.



Príklad 1c

2-(2,4-Difluórphenyl)-2-propenol

Rozpustí sa 40 g produktu z príkladu 1b v 400 ml dioxánu. Pridá sa roztok 18 g 85 % KOH v 315 ml vody. Takto vzniknutá zmes sa intenzívne mieša počas jednej hodiny, a potom sa zmes naleje do 1 l Et_2O . Vodná vrstva sa separuje a extrahuje sa 250 ml Et_2O . Organické vrstvy sa spoja a premyjú sa vodou, a potom soľankou. Organický extrakt sa suší nad bezvodým K_2CO_3 a pridá sa k nemu 10 g aktívneho uhlia. Filtráciou a odparením filtrátu sa získa 31,3 g zlúčeniny uvedenej v titule, v podobe oleja plavej farby.

Príklad 1d

(S)-(-)-[2-[2-(2,4-Difluórphenyl)]oxiranyl]metanol

K roztoku 13 g L-(+)-dietylvivánu v 2,3 l CH_2Cl_2 sa pridá 33 g aktivovaného práškoveho $3 \cdot 10^{-1}$ nm molekulového sita a takto utvorená zmes sa ochladí na teplotu -5°C . Pridá sa roztok 15,4 ml tetra-izopropoxidu titánu v 100 ml CH_2Cl_2 počas 2 až 3 minút, a potom sa vzniknutá zmes ochladí na teplotu -22°C . Pridá sa 109,5 ml 5,5M roztoku terc.butylhydroperoxidu v 2,2,4-trimetylpentáne počas 4 až 6 minút a utvorená zmes sa ochladí na teplotu -25°C . Zmes sa mieša pri teplote -25°C 25 minút, a potom sa pridá roztok 40 g 2-(2,4-difluórphenyl)-3-propenolu z príkladu 1c v 100 ml CH_2Cl_2 počas 3 až 4 minút. Takto utvorená zmes sa mieša pri teplote -27°C počas 4 až 5 hodín. Pridá sa 102 ml 30 % vodného hydroxidu sodného nasýteného chloridom sodným a vzniknutá zmes sa mieša polhodinu počas zahrievania na teplotu $+10^\circ\text{C}$. K zmesi sa pridá 100 g bezvodého MgSO_4 a 33 g Celitu a mieša sa pri teplote $+10^\circ\text{C}$ polhodinu. Zmes sa filtruje pomocou vákuového filtra, utvorený filtračný koláč sa premyje 1,2 litrom dietyléteru (Et_2O), a potom 1,5 litrom toluénu a spojené organické vrstvy sa sušia nad bezvodým MgSO_4 . Organická vrstva sa filtruje a filtrát sa odparí vo vákuu za vzniku zvyšku. Zvyšok sa rozpustí v 1 l Et_2O a filtráciou zmesi pomocou vákuového filtra sa odstránia nerozpustné podiely. Filtrát sa filtruje vákuovým filtrom cez 100 g silikagéliu a filtračná priehradka sa premyje 200 ml čerstvého Et_2O . Odparením filtrátu vo vákuu sa získa 41 g (94 %) surovej zlúčeniny uvedenej v titule vo forme žltého oleja, $[\alpha]_D^{25} -36,7^\circ$ ($c = 1$, MeOH); PMR (CDCl_3) δ 7,40 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,31 (d, 1H), 2,84 (d, 1H), 1,91 (m, 1H, zameniteľný deutériom).

Príklad 2

(R)-(+)-[2-[2-(2,4-Difluórphenyl)]oxiranyl]metanol

Postupuje sa rovnakým spôsobom ako v príklade 1d okrem toho, že sa použije ekvivalentné množstvo D-(-)-dietylvivánu namiesto L-(+)-dietylvivánu, pričom sa získa surová zlúčenina uvedená v titule, $[\alpha]_D^{25} + 33,9^\circ$ ($c = 1$, MeOH). Purifikáciou časti surovej zlúčeniny pomocou silikagélovej chromatografie sa získa homogénna vzorka podľa TLC $[\alpha]_D^{25} + 40,0^\circ$ ($c = 1$, MeOH).

Príklad 3

(R)-(-)-2-(2,4-Difluórphenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-1,2-propándiol

Rozpustí sa 8,91 g 1H-1,2,4-triazolu v 150 ml bezvodého DMF a ochladí sa na teplotu 0 až 5°C . Pridá sa 2,81 g hydridu sodného (60 % olejová disperzia) a vzniknutá zmes sa mieša 30 minút pri izbovej teplote. K nej sa potom pridá 10,9 g produktu z príkladu 1d. Utvorená zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote 60 až 70°C . Pridaním 10 ml vody sa zmes ochladí na izbovú teplotu a odparením vo vákuu sa získa zvyšok. Tento zvyšok sa rozpustí v 100 ml vody a 900 ml etylacetátu (EtOAc). Etylacetátové vrstvy sa spoja a premyjú sa 100 ml soľanky. Tieto etylacetátové extrakty sa ďalej sušia nad bezvodým MgSO_4 a odparia sa. Takto utvorený olejový zvyšok sa jemne rozotrie s 10 ml CH_2Cl_2 a pridá sa 100 ml Et_2O . Táto zmes s CH_2Cl_2 - Et_2O sa mieša 1 hodinu pri izbovej teplote. Po filtrácii sa získa 11,2 g (75 %) zlúčeniny uvedenej v titule, $[\alpha]_D^{25} -70,7^\circ$ ($c = 1$, MeOH), hmotnostné spektrum (FAB): $256[\text{M}+\text{H}]^+$. Rekryštalizáciou 1,0 g filtrovaného produktu z 5 ml CH_3CN sa získa 0,83 g zlúčeniny uvedenej v titule, s teplotou topenia 99 až 100°C $[\alpha]_D^{25} -70,7^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH); elementárna analýza: počítané pre $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1/2\text{CH}_3\text{CN}$; 52,27 C, 4,57 H, 17,78 N, 13,78 F; nájdené: 52,26 C, 4,58 H, 17,54 N, 13,78 F; PMR(DMSO) δ 8,25 (s, 1), 7,66 (s, 1), 7,33 (m, 1), 7,09 (t, 1), 5,72 (s, 1), 5,05 (t, 1), 4,53 (s, 2), 3,61 (m, 2).

Príklad 4

(S)-(+)-2-(2,4-Difluórphenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-1,2-propándiol

Postup bol rovnaký ako pri príklade 3 okrem toho, že sa použije ekvivalentné množstvo z príkladu 2 namiesto produktu z príkladu 1, pričom sa získala zlúčenina uvedená v titule, s teplotou topenia 95 až 101°C ; $[\alpha]_D^{25} + 70,0^\circ$ ($c = 1$, MeOH). Hodnota PMR a hmotnostné spektrum bolo konzistentné so štruktúrou zlúčeniny uvedenej v titule.

Príklad 5

(R)-2-(2,4-Difluórphenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-1,2-propándiol-1-metánsulfonát

Suspenduje sa 10,9 g práškoveho produktu z príkladu 3 v 150 ml CH_2Cl_2 . K nemu sa pridá 8,95 ml trietylamínu a takto vzniknutá zmes sa ochladí na teplotu 0 až 5°C . Pridá sa 3,64 ml metánsulfonylchloridu v 20 ml CH_2Cl_2 počas 10 minút. Utvorená zmes sa mieša 1 hodinu pri izbovej teplote. Potom sa ochladí na teplotu 0 až 5°C , extrahuje sa 100 ml studeného (0 až 5°C) 5 % KH_2PO_4 , ďalej 100 ml studenej (0 až 5°C) vody, ďalej 50 ml soľanky. Separovaná organická vrstva sa suší nad bezvodým MgSO_4 a po odparení sa získa 13,7 g (96 %) zlúčeniny uvedenej v titule. PMR (CDCl_3) δ 7,95 (s, 1), 7,82 (s, 1), 7,53 (m, 1), 6,81 (m, 2), 4,84 (d, 1), 4,65 (d, 1), 4,46 (m, 2), 3,05 (s, 3).

Príklad 6

(S)-2-(2,4-Difluórphenyl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)-1,2-propándiol-1-metánsulfonát

Postup je rovnaký ako pri príklade 5 okrem toho, že sa použije ekvivalentné množstvo produktu z príkladu 4 na-

miesto produktu z príkladu 3, pričom sa získa zlúčeniny uvedené v titule. Hodnota PMR je konzistentná so štruktúrou zlúčeniny uvedenej v titule.

Príklad 7

(R)-1-[2-[2-(2,4-Difluórfenyl)]oxiranylmetyl]-1,2,4-triazol

Rozpustí sa 13,7 g produktu z príkladu 5 v 200 ml bezvodého DMF a takto vytvorený roztok sa ochladí na teplotu 10 až 15 °C. K nemu sa pridá 1,71 g hydridu sodného (60 %-ná olejová disperzia) a získaná reakčná zmes sa mieša pri izbovej teplote 90 minút. Potom sa koncentruje vo vákuu na 50 ml. Potom sa pridá 200 ml chladnej vody (0 až 5 °C) a extrahuje sa tromi dávkami 200 ml EtOAc. Spojené extrakty sa premyjú 100 ml soľanky. Extrakty EtOAc sa sušia nad bezvodým MgSO_4 a odparia sa na 10,8 g zvyšku. Zvyšok sa aplikuje do CH_2Cl_2 kolónu so 400 g MPLC stupňa silikónového gélu, vopred pripraveného zo suspenznej náplne s CH_2Cl_2 obsahujúceho 1 ml Et_3N na liter. Eluuje sa 1 litrom, každý s 25, 50 a 75 % EtOAc v CH_2Cl_2 , nasledovaný 2 litrami EtOAc. Spojením frakcií sa získa 6,92 g (68 %) zlúčeniny uvedenej v titule. Hmotnostné spektrum (FAB): 238 $[\text{M}+\text{H}]^+$; PMR (CDCl_3) d 7,97 (s, 1), 7,77 (s, 1), 7,07 (m, 1), 6,73 (m, 2), 4,73 (d, 1), 4,41 (d, 1), 2,84 (d, 1), 2,78 (d, 1).

Príklad 8

(S)-1-[2-[2-(2,4-Difluórfenyl)]oxiranylmetyl]-1,2,4-triazol

Postup je rovnaký ako pri príklade 7 okrem toho, že sa použije ekvivalentné množstvo produktu z príkladu 6 namiesto produktu z príkladu 5, pričom sa získa zlúčeniny uvedené v titule. Hodnota PMR je konzistentná so štruktúrou zlúčeniny uvedenej v titule.

Príklad 9

Etyl(5R-cis)-, a (5R-trans)-5-(2,4-difluórfenyl)-2-oxo-5-[1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]tetrahydro-3-furánkarboxylát

Rozpustí sa 9,35 ml dietylmalonátu v 70 ml bezvodého DMSO. Pridá sa 2,24 g hydridu sodného (60 %-ná olejová disperzia) v dvoch dávkach a takto vzniknutá zmes sa mieša pri izbovej teplote 1 hodinu. Pridá sa 6,65 g produktu z príkladu 7 a reakčná zmes sa ďalej mieša 18 hodín pri teplote 50 až 55 °C. Reakčná zmes sa potom ochladí na izbovú teplotu a naleje sa do dobre miešanej zmesi, zloženej z 500 ml KH_2PO_4 , 500 ml soľanky a 1 l EtOAc. Vodná vrstva sa oddelí a premyje ďalšími 300 ml EtOAc. Spojené extrakty EtOAc sa premyjú 500 ml soľanky, potom sa sušia nad bezvodým MgSO_4 a po odparení sa získa olej. Olej sa aplikuje na kolónu s 400 mg MPLC stupňa silikagéliu pripraveného s hexánom. Ďalej sa eluuje 500 ml hexánu, potom 2 l zmesi 50 % EtOAc: hexán (objemovo), ďalej 2 l EtOAc. Spojením frakcií sa získa 8,66 g (80 %) zlúčeniny uvedenej v titule. Hmotnostné spektrum (FAB): 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$; PMR (CDCl_3) d 8,08 (s, 2), 7,91 (s, 1), 7,71 (s, 1), 7,42 (m, 1), 7,13 (m, 1), 7,85 (m, 2), 4,60 (m, 4), 3,49 (t, 1), 3,14 (t, 1), 3,89 (m, 4), 1,18 (m, 6).

Príklad 10

Etyl(5R-cis)-, a (5R-trans)-5-(2,4-difluórfenyl)-2-oxo-5-[1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]tetrahydro-3-furánkarboxylát

Postup je rovnaký ako pri príklade 9 okrem toho, že sa použije ekvivalentné množstvo produktu z príkladu 8 namiesto produktu z príkladu 7, pričom sa získa zlúčeniny uvedené v titule. Hodnota PMR je konzistentná so štruktúrou zlúčeniny uvedenej v titule.

Príklad 11

(R)-(-)-4-(2,4-Difluórfenyl)-2-hydroxymetyl-5-[1H-(1,2,4-triazol-1-yl)]-1,4-pentadiol

Rozpustí sa 8,5 g produktu z príkladu 9 v 125 ml EtOH a pridá sa 2,15 g LiCl. Zmes sa ochladí na teplotu 0 °C, mieša sa a po častiach sa pridá 1,92 g NaBH_4 . Zmes sa mieša 18 hodín bez ďalšieho chladenia. K zmesi sa pridá 125 ml MeOH a 10 ml vody a mieša sa 4 hodiny. Zmes sa odparí do sucha a precipitát sa extrahuje horkým EtOH. Extrakt sa odparí dosucha, pridá sa 200 ml THF a na miešanú zmes sa pôsobí ultrazvukom 15 minút. Zmes sa filtruje a filtrát sa odparí. Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikagéli, eluuje sa zmesou CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH (v objemovom pomere 95 : 5 : 1) a získa sa 3,9 g zlúčeniny uvedenej v titule. Hmotnostné spektrum (FAB): 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$; PMR (DMSO) d 8,25 (s, 1), 7,69 (s, 1), 7,35 (m, 1), 7,13 (m, 1), 6,94 (m, 1), 6,27 (s, 1), 5,16 (t, 1), 4,44 (m, 4), 3,39 (m, 1), 3,20 (m, 1), 3,05 (t, 2), 2,11 (m, 1), 1,52 (m, 1).

Príklad 12

(S)-(+)-4-(2,4-Difluórfenyl)-2-hydroxymetyl-5-[1H-(1,2,4-triazol-1-yl)]-1,4-pentadiol

Postup je rovnaký ako pri príklade 11 okrem toho, že sa použije ekvivalentné množstvo produktu z príkladu 10 namiesto produktu z príkladu 9, pričom sa získa zlúčenina uvedená v titule. Časť surového produktu sa chromatografuje na silikagéli eluovaním zmesi CH_2Cl_2 : MeOH : NH_4OH , získa sa homogénny produkt pomocou TLC. Rozpustením látky vo vode, filtrovaním a lyofilizáciou filtrátu sa získa zlúčenina uvedená v titule. $[\alpha]_D^{25} + 54,50$ (c = 1, MeOH).

Príklad 13

(R)-(-)-4-(2,4-Difluórfenyl)-2-[[4-(metylfenyl)-sulfonyloxy)metyl]-5-[1H-(1,2,4-triazolyl)]-1,4-pentadiol-1-(4-metylbenzén)sulfonát

Rozpustí sa 4,4 g produktu z príkladu 11 v 50 ml zmesi CH_2Cl_2 : THF (1 : 1, objemovo). Pridá sa 4,7 ml Et_3N a 180 mg N,N'-dimetylamino-pyridínu a roztok sa ochladí na teplotu 0 °C. K nemu sa pridá 5,9 g p-toluénsulfonylchloridu po častiach a takto utvorená reakčná časť sa mieša polhodinu pri teplote 0 °C, a potom sa mieša 5 hodín pri izbovej teplote. Pridá sa 100 ml EtOAc a zmes sa filtruje pomocou vákuového filtra. Filtrát sa koncentruje a pridá sa k nemu 150 ml EtOAc a premyje sa 5 % vodným roztokom KH_2PO_4 . Organická vrstva sa premyje studeným 5 % vodným NaHCO_3 , potom nasýtenou soľankou a potom sa suší nad bezvodým MgSO_4 . Zmes sa filtruje a filtrát sa odparí. Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikagéli, eluuje sa zmesou EtOAc a hexánu a získa sa 6,4 g (73 %) zlúčeniny uvedenej v titule, PMR (CDCl_3) d 7,95 (s, 1), 7,67 (m, 5), 7,30 (m, 6), 6,70 (t, 2), 4,74 (d, 1), 4,53 (d, 1), 4,13 (m, 1), 3,97 (m, 1), 3,80 (m, 2), 2,43 (s, 6), 1,95 (m, 2), 1,77 (m, 1). Hmotnostné spektrum (FAB): 622 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Príklad 14

(S)-(+)-4-(2,4-Difluórfenyl)-2-[[4-(metylfenyl)-sulfonyloxy)metyl]-5-[1H-(1,2,4-triazolyl)]-1,4-pentadiol-1-(4-metylbenzén)sulfonát

Postup je rovnaký ako pri príklade 13 okrem toho, že sa použije ekvivalentné množstvo produktu z príkladu 12 namiesto produktu z príkladu 11, pričom sa získa zlúčenina uvedená v titule. $[\alpha]_D^{25} + 14,2^\circ$ (c = 1, MeOH).

Príklad 15

(-)-(5R-cis)-5-(2,4-Difluórfenyl)-5-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-metyl]tetrahydro-3-furánmetano-1,4-toluénsulfonát

Rozpustí sa 6,3 g surového produktu z príkladu 13 v 150 ml toluénu a takto vzniknutý roztok sa zahreje na teplotu 100 °C. Pridá sa 2,4 g 60 %-nej disperzie NaH v oleji, a to po častiach, a táto reakčná zmes sa zahrieva pod spätným chladičom dovtedy, kým nie je cyklizácia úplná (približne 3 až 4 hodiny). Reakčná zmes sa ochladí a roztok sa dekantuje, aby sa odstránil prebytok NaH. Roztok sa premyje 5 %-ným vodným KH_2PO_4 . Odparením organickej vrstvy vzniknutý zvyšok sa chromatografuje na silikagéli, eluuje sa zmesou acetónu a hexánu, pričom sa získa 1,6 g (35 %) zlúčeniny uvedenej v titule ako menej polárnej z dvoch produktov, $[\alpha]_D^{25} -39,4^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3); PMR (CDCl_3) δ 8,09 (s, 1), 7,88 (m, 3), 7,31 (m, 3), 6,81 (m, 2), 4,52 (ABq, 2), 3,99 (m, 1), 3,85 (m, 1), 3,70 (m, 1), 3,59 (m, 1), 2,49 (m, 2), 2,47 (s, 3), 1,90 (m, 1). Hmotnostné spektrum (FAB): 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Príklad 16

(+)-(5R-cis)-5-(2,4-Difluórfenyl)-5-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-metyl]tetrahydro-3-furánmetano-1,4-toluénsulfonát

Postup je rovnaký ako pri príklade 15 okrem toho, že sa použije ekvivalentné množstvo produktu z príkladu 14 namiesto produktu z príkladu 13, pričom sa získa zlúčenina uvedená v titule. $[\alpha]_D^{25} + 40,3^\circ$ ($c = 0,3$, CHCl_3), s teplotou topenia 96 až 98 °C.

Príklad 17

(-)-[(2R)-cis]-4-[4-[4-[5-(2,4-Difluórfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]furan-3-yl]metoxy]fenyl-1-piperaziny]fenyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-ón

Zlúčenina uvedená v titule sa pripraví z p-toluénsulfonátu uvedenom v príklade 15 a z 4-[4-(4-nitrofenyl)-1-piperaziny]fenolu (príklad 3a US patentu č. 4 791 111) pri použití syntetickej schémy uvedenej v schéme V a podľa J. Heres a kol. J. Med. Chem. 1984, diel 27, str. 894 - 900, na strane 898 a 900.

Príklad 18

(-)-[(2R)-cis]-4-[4-[4-[5-(2,4-Difluórfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]-3-furanyl]metoxy]fenyl-1-piperaziny]fenyl-2,4-dihydro-2-[1(S)-metyl-2(R)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-ón

a. 2-O-SEM éter (2R,3R)-2,3-butándiol

K miešanému roztoku 4,95 g (2R,3R)-2,3-butándiolu (55 mmol) a 9,3 g SEM-Cl (55,7 mmol) v 55 ml bezvodého DMF sa pri teplote 0 °C pridá v 4 častiach behom 10 minút 2,34 g 60 %-nej olejovej disperzie NaH (58,5 mmol). Vzniknutá zmes sa mieša pri teplote 0 °C 4 hodiny, a potom cez noc pri okolitej teplote. Zakalená reakčná zmes sa nalcje do 0,5 l roztoku 5 % KH_2PO_4 , a potom sa extrahuje 2 x 300 ml éteru. Spojené éterové roztoky sa premyjú jedenkrát destilovanou vodou, nasýtenou soľankou, sušia sa nad MgSO_4 a po odparení sa získa bezfarebná kvapalina. Okamihovou chromatografiou cez silikagél (350 g) 1 l 10 % EtOAc v hexáne, 2 l 10 % EtOAc v hexáne a 1 l 15 % EtOAc v hexáne sa získa 1,74 g titúlnej zlúčeniny (výťažok 14,4 %) MS: $(\text{M}+\text{H})^+ = 221$.

b. Brosylácia

Zmes 0,7 g 2-O-SEM éteru z príkladu 18: (a) (3,18 mmol) a 0,97 g 4-brómbenzylsulfonfylchloridu (3,82 mmol) v 5 ml bezvodého pyridínu sa mieša pri okolitej teplote pod atmosférou dusíka 6 hodín. Načervenalá kašovitá reakčná zmes

sa zriedi 50 ml ľadom chladenej vody a extrahuje sa 2 x 25 ml éteru. Spojené éterové roztoky sa premyjú 2 x 25 ml 1 % roztoky CuSO_4 , destilovanou vodou, nasýtenou soľankou, sušia sa nad MgSO_4 a po odparení sa získa načervenalý olejovitý zvyšok. Okamihovou chromatografiou cez 50 g silikagélu s 1 l 10 % EtOAc v hexáne sa získa 1,02 g p-brómtoluénsulfonátu ako bezfarebnej kvapaliny (výťažok 72,9 %) $[\alpha]_D^{25} = -3,69^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 1$).

c. Alkylačná reakcia

Zmes 0,98 g p-toluénsulfonátu z príkladu 18(b) (2,23 mmol), 0,69 g 3H-1,2,4-triazol-3-ónu z príkladu 17 (1,12 mmol) a 0,37 g uhličitanu cézneho (1,12 mmol) v 20 ml bezvodého DMF sa mieša pri teplote 80 °C pod atmosférou dusíka cez noc (cca 20 hodín). Reakčná zmes sa zriedi 100 ml ľadovej vody a extrahuje sa 2 x 50 ml etylacetátu. Spojené organické roztoky sa premyjú jedenkrát destilovanou vodou, nasýtenou soľankou, sušia sa nad MgSO_4 a po odparení sa získa hnedý pevný zvyšok. Okamihovou chromatografiou zvyšku cez 125 g silikagélu s 1,2 l 80 % EtOAc v hexáne sa získa 0,327 g produktu v podobe hnedej pevnej látky (výťažok 35,7 %). MS = $(\text{M}+\text{H})^+ = 81,7$.

d. Kyslá hydrolyza zlúčeniny 18(c) na produkt uvedený v titule

Zmes 0,32 g SEM-éteru z príkladu 18(c) a 6 ml 6N HCl v 6 ml metanolu sa mieša pri okolitej teplote 4 hodiny, a potom sa odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa zriedi 5 ml ľadovej vody a opatrne sa alkalizuje 10 % roztokom Na_2CO_3 na pH = 8-9. Extraktiou vytvorenej reakčnej zmesi, a potom premytím nasýtenou soľankou, sušením nad MgSO_4 a odparením sa získa hnedý zvyšok. Filtráciou tohto hnedého zvyšku cez 50 g silikagelovú kolónu a eluovaním s 0,75 l 4 % MeOH v CH_2Cl_2 sa získa 0,26 g produktu uvedeného v titule v podobe hnedej pevnej látky, výťažok 96,6 %. MS = $(\text{M}+\text{H})^+ = 687$; $[\alpha]_D^{25} = -23,65^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 1$).

Príklad 19

(-)-[(2R)-cis]-4-[4-[4-[5-(2,4-Difluórfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)metyl]-3-furanyl]metoxy]fenyl-1-piperaziny]fenyl-2,4-dihydro-2-[1(R)-metyl-2(R)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-ón

a. Mitsunabuova reakcia

K miešanému roztoku 0,72 g 2-O-SEM éteru z príkladu 18(a) (3,27 mmol), 2,1 g trifenyfosfinu (8,06 g) a 1,2 g kyseliny p-nitrobenzoovej (7,17 mmol) v 30 ml suchého benzénu sa pri teplote 0 °C pridá po kvapkách 1,25 ml (8,06 mmol) dietylazodikarboxylátu („DEAD“). Vzniknutý číry žltý roztok sa zakalí a zmes sa mieša pri okolitej teplote 2 hodiny, a potom sa zmes prevedie do 100 g silikagelovej kolóny. Eluovaním sa prevádza 15 % EtOAc v hexáne a získa sa 1,5 g 3-β-nitrobenzoátu s absolútnou konfiguráciou S (95 % výťažok) MS: 219 ($\text{M}^+ -150$), 252 ($\text{M}^+ -117$).

b. Alkická hydrolyza p-nitrobenzoátu

Roztok 1,12 g p-nitrobenzoátu z príkladu 19(a) (3 mmol) a 3,5 ml 1N roztoky NaOH v 20 ml metanolu sa mieša pri teplote okolia 3 hodiny. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa zriedi 10 ml destilovanej vody a extrahuje sa 2 x 20 ml éteru. Spojené éterové roztoky sa premyjú jedenkrát nasýtenou soľankou, sušia sa nad MgSO_4 a po odparení sa získa 0,67 g zodpovedajúceho alkoholu v podobe bez-

farebnej kvapaliny (cca 100 %), ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia priamo v ďalšej reakcii.

c. Brosylácia, alkylácia a kyslá hydrolyza

Postupuje sa rovnako ako v príklade 18(c) a (d) a zlúčenina uvedená v titule sa pripraví v 32 % výťažku v 3 stupňoch z produktov príkladu 19(b) a príkladu 17. MS = $[M+H]^+ = 687$; $[\alpha]_D^{23} = -23,65^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 1$).

Príklad 20

(-)-[(2R)-cis]-4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluórfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-3-furanyl]metoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(5)-1-metyl-3-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-ón

a. Tvorba TBDPS éteru

K roztoku 0,9 g (R)-(-)-1,3-butándiolu (10 mmol), 1,5 g imidazolu (22 mmol) v 10 ml bezvodého DMF sa pri teplote 0°C počas 3 minút pridajú 3 ml terc.butylchlorid-fenylsilánu („TBDPS“) (11 mmol). Reakčná zmes sa mieša pri teplote 0°C 4 hodiny, zriedi sa 50 ml ľadovej vody a extrahuje sa 2 x 30 ml éteru. Vodná fáza sa extrahuje 50 ml éteru a spojené éterové roztoky sa premyjú jednou nasýtenou soľankou, sušia sa nad MgSO_4 a po odparení sa získa bezfarebný zvyšok. Okamihovou chromatografiou cez 150 g silikagél 1,5 1 5 % EtOAc v hexáne a 1 1 10 % EtOAc v hexáne sa získa 2,87 g TBDPS éteru (87,5 %). MS: $[M+H]^+ = 569/571$; $[\alpha]_D^{23} = +2,45^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 1$).

c. Alkylácia

p-Brómtoluénsulfonát z príkladu 20(b), 0,95 g (1,74 mmol) reaguje so zlúčeninou z príkladu 17 podľa postupu príkladu 18(c) a získa sa 0,49 zodpovedajúceho alkylovaného produktu vo výťažku 60,3 %. MS: $[M+H]^+ = 925$; $[\alpha]_D^{23} = -32,27^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 1$).

d. Kyslá hydrolyza

0,32 g zlúčeniny z príkladu 20(c), 0,32 g (0,35 mmol) sa hydrolyzuje 6N roztokom HCl podľa postupu uvedeného v príklade 18(d) a získa sa 0,22 g zlúčeniny uvedenej v titule (výťažok 92,4 %); MS: $M^+ = 686$; $[M+Na]^+ = 709$; $[\alpha]_D^{23} = -38,52^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 1$).

Alternatívne sa roztok 0,19 g zlúčeniny z príkladu 20(c) a 60 mg tetrabutylamóniumfluoridu (0,23 mmol) v 5 ml THF mieša pri teplote okolia počas 24 hodín. Hneď roztok sa koncentruje na sirup. Okamihovou chromatografiou sirupu cez 50 g silikagél 0,5 1 2 % roztoku MeOH v CH_2Cl_2 , a potom 0,5 1 4 % roztoku MeOH v CH_2Cl_2 sa získa 0,11 g titulnej zlúčeniny (výťažok 88,7 %).

Príklad 21

(-)-[(2R)-cis]-4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluórfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-3-furanyl]metoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(R)-1-metyl-3-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-ón

Postupuje sa rovnako ako v príklade 20 okrem toho, že ekvivalentné množstvo S-(+)-1,3-butándiolu nahradí zodpovedajúci enantiomér R. Celkový 31,8 % výťažok zlúčeniny uvedenej v titule sa získa v 4 stupňoch; MS = $[M+H]^+ = 687$.

Príklad 22

(-)-[(2R)-cis]-4-[4-[4-[[5-(2,4-Difluórfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-3-furanyl]metoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl]-2,4-dihydro-2-[1(S)-metyl-2-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-ón

a. Benzylácia

K roztoku 10 g (2R,3R)-(-)-2,3-butándiolu (111 mmol) v 40 ml bezvodého CH_2Cl_2 a 80 ml cyklohexánu sa pri teplote 0°C pridá 1 ml trifluórmétánsulfónovej kyseliny (ThOH) a potom po kvapkách 21 ml benzyltrichlóracetimidátu (113 mmol). Vzniknutá kaša sa mieša pri teplote okolia cez noc, a potom sa zriedi 125 ml hexánu a filtruje sa. Spojené koncentráty sa spoja na žltý sirup. Okamihovou chromatografiou žltého sirupu cez 250 mg silikagél 1,5 1 7 % EtOAc v hexáne, 2 1 15 % EtOAc v hexáne, 2 1 25 % EtOAc v hexáne a 1,5 1 10 % MeOH v CH_2Cl_2 sa získa 11,88 g 2-monobenzyléteru východiskovej látky (74,5 % výťažok) a 2,03 g nezreagovanej východiskovej látky MS: $[M+H]^+ = 181$.

b. Mitsunobuova reakcia

5,4 g 2-monobenzyléteru z príkladu 22(a) sa prevedie na 6,6 g 3-benzoátového esteru (výťažok 66,9 %) Mitsunobuovou reakciou podľa postupu opísaného v príklade 19(a); MS: $[M+H]^+ = 330$.

c. Alkalická hydrolyza

5,3 g produktu z príkladu 22(b) sa alkalicky hydrolyzuje podľa postupu uvedeného v príklade 19(b) a získa sa 2,33 g 2-monobenzyléteru (2R,3S)-2,3-butándiolu (výťažok 80,3 %); MS: $[M+H]^+ = 181$; $[\alpha]_D^{23} = -23,75^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 1$).

d. Tvorba SEM éteru

K miešanému roztoku 3,14 g produktu z príkladu 22(c) (17,44 mmol) a 3,8 ml di-izopropyletylamínu (2,82 g, 21,8 mmol) v 30 ml bezvodého CH_2Cl_2 sa pri teplote okolia pridá v jednej dávke 3,8 ml SEM-Cl (3,64 g, 21,8 mmol). Tvorí sa dym a vzniknutý žltý roztok sa mieša 20 hodín. Oranžovo sfarbená reakčná zmes sa odparí pri zníženom tlaku a pevné zvyšky sa rozdelia medzi éter a vodu. Éterový roztok sa premyje jednou destilovanou vodou, nasýtenou soľankou, suší sa a koncentrovaním sa získa surový produkt. Okamihovou chromatografiou surového produktu cez 250 g silikagél 2 1 3 % EtOAc v hexáne sa získa 5,3 g 3-O-SEM éteru produktu z príkladu 22(c) (98 % výťažok) v podobe bezfarebnej kvapaliny; MS: $[M+H]^+ = 311$.

e. Hydrogenolýza

Zmes 5,25 g produktu z príkladu 22(d) (16,94 mmol) a 0,5 g 10 % Pd/C v 150 ml metanolu sa hydrogenuje pri zníženom tlaku 6 hodín. Katalyzátor sa odfiltruje a premyje sa ďalším metanolom. Spojené filtráty sa koncentrujú a získa sa bezfarebná kvapalina. Okamihovou chromatografiou tejto kvapaliny cez 150 g silikagél 2 1 10 % EtOAc v hexáne sa získa 3,53 g voľného alkoholu (výťažok 95 %) v podobe bezfarebnej kvapaliny; MS: 174, 103.

f. Brosylácia

1 g produktu z príkladu 22(e) sa prevedie na zodpovedajúci p-brómtoluénsulfonát v 76,2 % výťažku podľa postupu uvedeného v príklade 18(b); $[\alpha]_D^{23} = -1,53^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 1$).

g. Alkylačná reakcia

1,48 g p-toluénsulfonátu z príkladu 22(f) reaguje s produktom z príkladu 17 a získa sa 0,75 g 2-alkylovaného triazol-3-ónu (výťažok 54,3 %); $[\alpha]_D^{23} = -32,69^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 1$).

h. Kyslá hydrolyzá

Hydrolyzou 0,7 g produktu z príkladu 22(g) podľa postupu uvedenom v príklade 18(d) sa získa 0,51 g zlúčeniny uvedenej v titule vo forme krému (výťažok 86,7 %); $[\alpha]_D^{23} = -32,69^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 1$).

Príklad 23

(-)-[(2R)-cis]-4-(4-[4-[5-(2,4-Difluórfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-3-furanyl]metoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl]-2,4-dihydro-2-(1(S)-metyl-2(S)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-ón

a. Mitsunobuova reakcia

Produkt zo stupňa c príkladu 22 (1,99 g, 9,05 mmol) reaguje s kyselinou p-nitrobenzoovou podľa postupu opísaného v príklade 19(a) a získa sa 3,3 g produktu (výťažok 98,8 %); $\text{MS} = [\text{M}+\text{H}]^+ = 221$.

b. Alkalická hydrolyzá

Produkt zo stupňa (a) tohto príkladu (2,36 g, 6,4 mmol) sa hydrolyzuje 7 ml 1N NaOAc a získa sa 1,18 g 3-O-SEM éteru (2S,3S)-2,3-butándiolu (výťažok 83,7 %). MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 221$; $[\alpha]_D^{23} = +55,15^\circ$ (CHCl_3 ; $c = 1$).

Tvorba p-brómtoluénsulfonátu

Produkt zo stupňa (b) tohto príkladu (1,15 g) sa prevedie na p-brómtoluénsulfonát podľa postupu opísaného v príklade 18(b) a získa sa 3,47 g p-brómtoluénsulfonátu (výťažok 97,7 %).

d. Alkylácia a kyslá hydrolyzá

Postupuje sa rovnako ako v príklade 18(c) a (d) okrem toho, že sa použije produkt z príkladu 23(c) namiesto produktu z príkladu 18(b) a získa sa zlúčenina uvedená v titule.

Príklad 24

(2R-cis)-4-[4-[4-[5-(2,4-Difluórfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-furan-3-yl]metoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(S)-1-etyl-2(S)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-ón

a. Metylester kyseliny (S)-mliečnej sa prevedie na zodpovedajúci benzyloxymetyléter podľa postupu, ktorý opísal W. C. Still a kol., *Tetrahedron Letters*, 21, 1035 - 1038 (1980).

Redukcia na aldehyd

37,7 ml 1M roztoku DIBAL-H sa po kvapkách pridá pod atmosférou dusíka k miešanému roztoku 7,67 g esteru zo stupňa (a) tohto príkladu v toluéne pri teplote -78°C (suchý ľad, acetónový kúpeľ). Po 6 minútach sa pridá metanol (10 ml) a potom vodný roztok Rochelesovej soli. Po zahriatí na izbovú teplotu sa zmes rozdelí medzi EtOAc a vodu. Organická fáza sa oddelí, premyje sa vodou, suší sa (MgSO_4) a koncentraciou sa získa surový aldehyd, ktorý sa použije bez čistenia v ďalšom stupni.

b. Grignardova reakcia

THF roztok 80 ml 1M roztoku Grignardovho činidla, etylmagnéziumbromidu, sa pridá po kvapkách a pri teplote -78°C (suchý ľad/acetónový kúpeľ) pod atmosférou dusíka k miešanému THF roztoku surového aldehydu získaného zo stupňa (b) tohto príkladu. Po skončení pridávania sa vzniknutá zmes nechá pomaly cez noc vyhriať na izbovú teplotu a potom sa pokračuje v miešaní 48 hodín. Pridá sa vodný roztok Rochelesovej soli a vzniknutá zmes sa rozdelí

medzi acetón a vodu. Organická fáza sa oddelí, premyje vodou, suší (MgSO_4) a koncentruje. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi EtOAc a hexánu v pomere 1 : 10 ako elučného činidla a získa sa (i) nepolárny alkohol (2S,3S) 2,31 g, 31 % v podobe bezfarebného oleja,

(ii) zmes obidvoch alkoholov, 1,23 g, 41 % a

(iii) polárny alkohol (2S,3R), 1,23 g, 16 % v podobe bezfarebného oleja.

c. Brosylácia polárneho alkoholu

4-Brómbenzylsulfonfylchlorid (1,435 g, 4,1 mmol) sa pridá pri izbovej teplote pod atmosférou dusíka k miešanému roztoku (0,605 g, 2,7 mmol) polárneho (2S,3S) alkoholu za stupňa (b) tohto príkladu a 2,20 g (5,9 mmol) DMAP v CH_2Cl_2 . Vzniknutá zmes sa mieša 12 hodín, a potom sa rozdelí medzi EtOAc a vodu. Organická fáza sa oddelí, premyje sa vodou, suší a koncentruje. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli s použitím zmesi EtOAc a hexánu (1 : 10) ako elučného činidla a získa sa žiadaný p-brómtoluénsulfonát (85 %) v podobe bezfarebného oleja.

d. Alkylácia a kyslá hydrolyzá

Postupuje sa rovnako ako v príklade 18(c) okrem toho, že sa použije (2S,3S)-p-brómtoluénsulfonát zo stupňa (c) tohto príkladu namiesto produktu z príkladu 18(c). Získa sa zlúčenina uvedená v titule ako biela pevná látka s teplotou topenia $170 - 172^\circ\text{C}$.

Príklad 25

(2R-cis)-4-[4-[4-[5-(2,4-Difluórfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-furan-3-yl]metoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(R)-1-etyl-2(S)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-ón

Postupuje sa rovnako ako v príklade 24 okrem toho, že nepolárny alkohol zo stupňa (b) príkladu 24 sa prevedie na (2S,3S)-3-p-brómtoluénsulfonát. Alkyláciou p-brómtoluénsulfonátu nasledovanou kyslou hydrolyzou SEM-chrániacej skupiny podľa postupu opísaného v príklade 24(d) sa získa zlúčenina uvedená v titule.

Príklad 26

(2R-cis)-4-[4-[4-[5-(2,4-Difluórfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-furan-3-yl]metoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(R)-1-etyl-2(R)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-ón

Postupuje sa rovnako ako v príklade 24 okrem toho, že sa použije metylester kyseliny (R)-mliečnej namiesto metylesteru kyseliny (S)-mliečnej zo stupňa (a) príkladu 24. V stupňoch (c) a (d) sa použije (2R,3S) alkohol a získa sa zlúčenina uvedená v titule.

Príklad 27

(2R-cis)-4-[4-[4-[5-(2,4-Difluórfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-furan-3-yl]metoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(S)-1-etyl-2(R)-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-ón

Postupuje sa rovnako ako v príklade 26 okrem toho, že sa použije v kroku (c) a (d) (2S,3R) alkohol a získa sa zlúčenina uvedená v titule.

Príklad 28

(2R-cis)-4-[4-[4-[5-(2,4-Difluórfenyl)-tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-furan-3-yl]metoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(R)-1-etyl-3-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-ón

a. Redukcia

K metyl (3R)-hydroxyvalerátu (5,289 g, 40,0 mmol) rozpustenom v 100 ml bezvodého THF sa pri teplote 0 až 5 °C pridá po kvapkách 60 ml 1M THF roztoku LiAlH₄ (60 mmol). Roztok sa nechá ohriať na teplotu okolia a ku vzniknutej zmesi sa postupne pridá 2,5 ml vody, po kvapkách 2,5 ml 15 % NaOH a 7,5 ml vody. Vzniknutá reakčná zmes sa mieša pri teplote okolia 4 hodiny. Anorganická pevná látka sa odfiltruje, filtrát sa odparí a získa sa 4,31 g (3R)-1,3-pentadiolu.

b. Tvorba 1-O-SEM éteru

Postupuje sa rovnako ako v príklade 18(a) okrem toho, že sa použije ekvivalentné množstvo produktu zo stupňa (a) tohto príkladu namiesto (2R,3R)-2,3-butándiolu a získa sa zlúčenina uvedená v titule.

c. Mitsunobuova reakcia

Postupuje sa rovnako ako v príklade 19(a) okrem toho, že sa použije ekvivalentné množstvo produktu zo stupňa (b) tohto príkladu namiesto 2-SEM éteru (2R,3R)-2,3-butándiolu a získa sa 3,34 g zodpovedajúceho p-nitrobenzoátu.

d. Alkalická hydrolyza

Postupuje sa rovnako ako v príklade 19(b) okrem toho, že sa použije ekvivalentné množstvo p-nitrobenzoátového esteru zo stupňa (c) tohto príkladu a získa sa 1,88 g 1-O-SEM éteru (3S)-1-pentadiolu.

e. Brosylácia, alkylácia a kyslá hydrolyza

Postupuje sa rovnako ako v príklade 18(b), (c) a (d) okrem toho, že sa použije ekvivalentné množstvo produktu zo stupňa (c) tohto príkladu namiesto zodpovedajúceho 1-O-SEM éteru (2R,3R)-2,3-butándiolu použitého v príklade 19(b) a získa sa 1,04 g zlúčeniny uvedenej v titule tohto príkladu. $[\alpha]_D^{23} = -8,42^\circ$ (CHCl₃; c = 1).

Príklad 29

(2R-cis)-4-[4-[4-[4-[5-(2,4-Difluórfenyl)]tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)furan-3-yl]metoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(S)-1-etyl-3-hydroxypropyl]-3H-1,2,4-triazol-3-ón

Podľa postupov (a) a (b) príklade 28 sa pripraví 1-O-SEM-(3R)-1,3-pentadiol, ktorý sa prevedie priamo na 3R p-brómtoluénsulfonát podľa postupu uvedeného v príklade 18(b). 3R p-brómtoluénsulfonát sa použije na alkyláciu produktu z príkladu 17 podľa postupov uvedeného v príklade 18(c). Vzniknutý produkt sa spracuje kyslou hydrolyzou podľa postupu uvedeného v príklade 18(d) a získa sa 368 mg (90 % výťažok) zlúčeniny uvedenej v titule; $[\alpha]_D^{23} = -47,11^\circ$ (CHCl₃; c = 1).

Príklad 30

(2R-cis)-4-[4-[4-[4-[5-(2,4-Difluórfenyl)]tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)furan-3-yl]metoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl]-2,4-dihydro-2-[1-hydroxy-(2R)-butyl]-3H-1,2,4-triazol-3-ón

a. Príprava (2S)-1,2-butándiolu

Roztok (2S)-3-butén-1,2-diolu, zakúpený od fy Eastman Kodak (3 g, 0,034 mmol) v 40 ml etanolu sa hydrogenuje v prítomnosti 300 mg 10 % Pd/C cez noc. Vzniknutá zmes sa filtruje cez Celit. Filtračný koláč sa premyje etanolom, spojené filtráty sa odparia a získa sa 2,08 g (68 % výťažok) zlúčeniny uvedenej v titule.

b. Tvorba 1-O-SEM éteru, brosylácia, alkylácia a kyslá hydrolyza

Postupuje sa rovnakým postupom ako v príklade 18(a) až (d) okrem toho, že sa použije ekvivalentné množstvo produktu zo stupňa (a) tohto príkladu namiesto (2R,3R)-2,3-butándiolu použitého v príklade 18 a získa sa zlúčenina uvedená v titule. $[\alpha]_D^{23} = -24,3^\circ$ (CHCl₃; c = 1).

Príklad 31

(2R-cis)-4-[4-[4-[4-[5-(2,4-Difluórfenyl)]tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-3-furanyl]metoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl]-2,4-dihydro-2-[1-hydroxy-(2S)-butyl]-3H-1,2,4-triazol-3-ón

Postupuje sa rovnakým postupom ako v 30 okrem toho, že sa použije ekvivalentné množstvo (2R)-3-butén-1,2-diolu, zakúpeného od fy Eastman Kodak, namiesto (2S)-3-butén-1,2-diolu stupňa (a) príkladu 30. Nasledujúcimi postupmi podľa príkladu 30(b) sa získa zlúčenina uvedená v titule. $[\alpha]_D^{23} = -29,4^\circ$ (CHCl₃; c = 1).

Príklad 32

(-)(2R-cis)-4-[4-[4-[4-[5-(2,4-Difluórfenyl)]tetrahydro-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-furan-3-yl]metoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl]-2,4-dihydro-2-[(S)-1-etyl-(2S)-hydroxy]propyl-3H-1,2,4-triazol-3-ón

a. (S)-2-(benzyloxy)propiánaldehyd selektívnej redukcie pyrrolidínamidu kyseliny (S)-(O-benzyl)mliečnej

K roztoku pyrrolidínamidu kyseliny (S)-(O-benzyl)mliečnej pripravenému podľa postupu uvedeného v Tetrahedron, 1989, diel 45, str. 57 - 67 (5 g, 0,0214 mol), rozpustenému v 20 ml toluénu, ochladenému v ľadovom metanolovom kúpeli sa pridá pomaly a pri miešaní 4,25 ml RED-AL (3,4 M roztok bis(2-metoxymetoxym)-aluminium-hydrid sodný) v toluéne, dostupný podľa Aldrich Chemical Catalogue #19, 619 - 3. Roztok sa mieša 5 hodín, ochladí sa 2,5 ml acetónu, a potom 35 ml 2N HCl. Vzniknutá zmes sa extrahuje EtOAc. Organické extrakty sa premyjú vodou, NaHCO₃ a soľankou a sušia sa cez Na₂SO₄ a po odparení sa získa produkt uvedený v titule.

b. (S)-2-(Benzyloxy)-N-(formylamina)propánimín

Propionaldehyd zo stupňa (a) (1 g, 16,09 mmol) sa pridá po kvapkách k roztoku mravenčanu hydrazínu (0,73 g, 12,18 mmol) rozpustenom v 5 ml metanolu a vzniknutá reakčná zmes sa mieša cez noc. Odparením sa odstráni rozpúšťadla a vzniknutý zvyšok sa mieša s éterom. Nerozpustený prebytok mravenčanu hydrazínu sa odstráni filtráciou a po odstránení éteru sa získa zvyšok, ktorý sa chromatografuje na silikagéli pri použití 20 % EtOAc v hexáne (objemovo) a získa sa 805 mg, titulného produktu v podobe svetložltej voskovitej pevnej látky, ktorá má silnú aktivitu UV; MS [M+H]⁺ = 207.

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

Etylmagnéziumbromid (1,3 ml, 3,9 mmol, 3,0 molárny v etylétere) sa pridá k miešanému roztoku 200 mg (0,97 mmol) propánimínu zo stupňa (b) v 10 ml etylétere pri 10 °C. Vzniknutá reakčná zmes sa mieša cez noc pri izbovej teplote, a potom sa ochladí vodou. Organická vrstva sa oddelí, odstráni sa rozpúšťadla a získa sa zvyšok, ktorý sa chromatografuje na silikagéli pri použití 30 až 50 % EtOAc v hexáne (objemovo) a získa sa 113 mg (50 % výťažok) zlúčeniny uvedenej v titule v podobe oleja. Pomer S,S izoméru k S,R izoméru je 94 : 6. Ak sa reakcia opakuje v prítomnosti 1,2 ekvivalentov bis(trimetylsilyl)acetamidu,

pomer izoméru S,S k izoméru S,R sa zlepši na 99 : 1, MS: $[M+H]^+ = 327$.

d. Cyklizačná reakcia

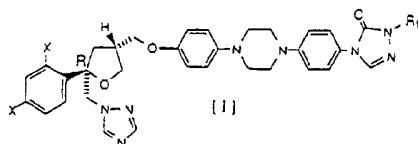
Roztok 156,3 mg (0,66 mmol) produktu zo stupňa (c) a 400 mg (0,60 mmol) zlúčeniny 17F zo schémy V a 1 mol DBU (1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-én) sa mieša pri teplote 80 °C 6 hodín. Potom sa zvýši teplota na 100 °C až 110 °C a miešanie pokračuje cez noc. Reakčná zmes sa ochladí na izbovú teplotu a miešanie pokračuje cez víkend. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a zvyšok sa čistí preparatívnou TLC (80 % EtOAc v hexáne, objemovo) a získa sa 200 mg benzyléru zlúčeniny uvedenej v titule tohto príkladu v podobe penovitej pevnej látky; MS: $[M+H]^+ = 792$. Cyklizačná reakcia je vynálezom Mergélshega Gala a kol., ktorá je opísaná v US patentovej prihláške S.N. (zástupca Docket#CD0475).

e. Hydrogenolýza

K roztoku benzylesteru (190 ml, 0,24 mmol) zo stupňa (d) rozpustenému v 10 ml metanole sa pridá 40 mg Pd sady na uhlíku a 4 mg kyseliny mravčej. Reakčná nádoba sa uzavrie veľkou guľatou bankou a zahrieva sa na teplotu 60 °C počas 4 hodín. Katalyzátor sa odfiltruje cez Celit a filtrát sa naleje do studenej vody. Vo vzniknutom roztoku sa upraví pH pomocou amoniaku na hodnotu 4 až 5. Vzniknutá zmes sa extrahuje EtOAc. Organická vrstva sa oddelí a suší sa cez Na_2SO_4 . Rozpúšťadlo sa odstráni, surový produkt sa čistí preparatívnou TLC (5 % metanol v CH_2Cl_2 , objemovo) a získa sa 95 mg zlúčeniny uvedenej v titule tohto príkladu (57 %) v podobe hnejkej pevnej látky. MS: $[M+H]^+$: 701; $[\alpha]_D^{25} = -28,4^\circ$ (CHCl_3 ; c = 1).

PATENTOVÉ NÁROKY

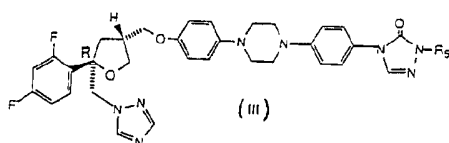
1. Tetrahydrofuránová zlúčenina všeobecného vzorca (I)



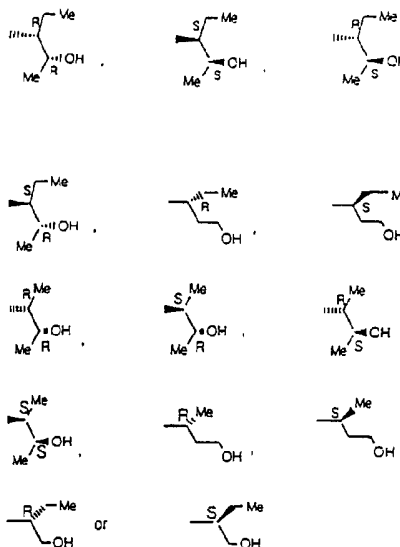
v ktorej obidve X znamenajú nezávisle F alebo Cl alebo jedno X znamená nezávisle F a druhé X znamená nezávisle Cl, R^1 znamená $(\text{C}_4\text{--}\text{C}_8)$ alkylskupinu s rovným alebo rozvetveným reťazcom, substituovanú jednou hydroxyskupinou.

2. Tetrahydrofuránová zlúčenina podľa nároku 1, v ktorej R^1 znamená C_4 - alebo C_5 -alkylskupinu vybranú z $-\text{C}^*\text{H}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}^*\text{H}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{C}^*\text{H}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}^*\text{H}(\text{OH})\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}^*\text{H}(\text{CH}_3)\text{C}^*\text{H}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{C}^*\text{H}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}^*\text{H}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, kde na uhlíku označené (*) majú absolútnu konfiguráciu R alebo S.

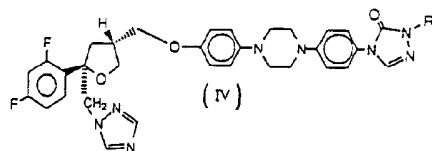
3. Tetrahydrofuránová zlúčenina všeobecného vzorca (III)



v ktorej R^5 je

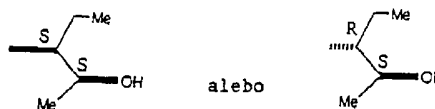


4. Tetrahydrofuránová zlúčenina všeobecného vzorca (IV)

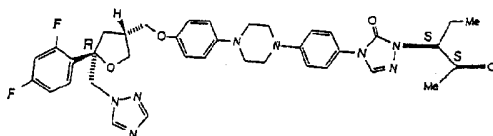


v ktorej R^9 je $-\text{C}^*\text{H}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{C}^*\text{H}(\text{OH})\text{CH}_3$ alebo $-\text{C}^*\text{H}(\text{CH}_3)\text{C}^*\text{H}(\text{OH})\text{CH}_3$.

5. Tetrahydrofuránová zlúčenina podľa nároku 3, v ktorej R^5 je

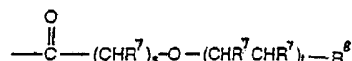


6. Tetrahydrofuránová zlúčenina všeobecného vzorca



7. Farmaceuticky prijateľný ester zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov.

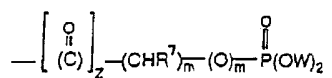
8. Farmaceuticky prijateľný ester zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa niektorého z nárokov 1 až 6, v ktorom vodík hydroxyskupiny je nahradený skupinou všeobecného vzorca



v ktorom R^7 je H alebo C_{1-6} -alkylová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom, výhodne H; s je celé číslo 0 až 6; t je celé číslo 1 až 6; R^8 je R^7 alebo $-(\text{CHR}^7)_x-\text{CO}_2\text{R}^7$.

9. Farmaceuticky prijateľný ester zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa niektorého z nárokov 1 až 6, v ktorom

vodík hydroxyskupiny je nahradený skupinou všeobecného vzorca



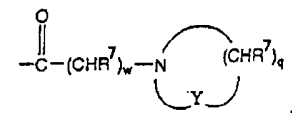
v ktorom z je 0 alebo 1; m je 0 alebo 1; R^7 je H alebo C_{1-6} -alkylová skupina s priamym alebo rozvetveným reťazcom, výhodne H; n je celé číslo 0 až 6 a W je H, CH_2Ar alebo



a kde Ar je fenyl alebo fenyl substituovaný skupinou halo-, kyano-, nitro- alebo trihalometylovou skupinou.

10. Farmaceuticky prijateľný ester zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov, kde vodík hydroxyskupiny je nahradený $\text{SO}(\text{OH})_2$.

11. Farmaceuticky prijateľný ester zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa niektorého z nárokov 1 až 6, kde vodík hydroxyskupiny je nahradený skupinou všeobecného vzorca

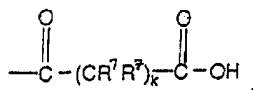


kde R^7 má význam uvedený, W je celé číslo 1 až 5, výhodne 1 až 3; q je celé číslo 3 alebo 4 a Y je CHR^7 , $-\text{O}-$, NH , NR^7 , S, SO alebo SO_2 .

12. Farmaceuticky prijateľný ester zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa niektorého z nárokov 1 až 6, kde vodík hydroxyskupiny je nahradený priamou alebo rozvetvenou alkanoylovou skupinou alebo alkanoylová skupina je prípadne substituovaná hydroxyskupinou alebo éterovou skupinou.

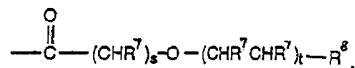
13. Farmaceuticky prijateľný ester zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa niektorého z nárokov 1 až 6, kde jedna hydroxyskupiny je esterifikovaná prírodným aminokyselínovým zvyškom, v ktorom aminoskupina je prípadne chránená konvenčnou ochrannou skupinou.

14. Farmaceuticky prijateľný ester zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa niektorého z nárokov 1 až 6, kde vodík hydroxyskupiny je nahradený skupinou všeobecného vzorca

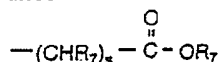


kde R^7 má význam uvedený už skôr a k je celé číslo 1 až 8.

15. Farmaceuticky prijateľný ester zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa niektorého z nárokov 1 až 6, kde vodík hydroxyskupiny je nahradený skupinou všeobecného vzorca



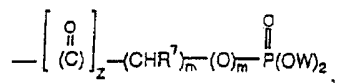
kde R^7 je H alebo C_{1-6} priama alebo rozvetvená alkylová skupina, R^8 je R^7 alebo



s a t sú celé čísla 1 až 6.

16. Farmaceuticky prijateľný ester zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa niektorého z nárokov 1 až 6, kde vo-

dík hydroxyskupiny je nahradený skupinou všeobecného vzorca



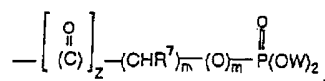
kde z je 0 alebo 1, m je 0 alebo 1, a kde R^7 je H alebo C_{1-6} priama alebo rozvetvená alkylová skupina a W je H a-



lebo CH_2Ar alebo,

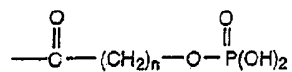
kde Ar je fenyl alebo fenyl substituovaný skupinou halo-, kyano-, nitro- alebo trihalometylovou skupinou.

17. Farmaceuticky prijateľný ester zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 5 alebo 6, kde vodík hydroxyskupiny je nahradený

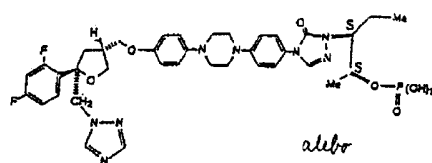


kde z je 0 alebo 1, R^7 je H; m je 0 alebo 1; n je celé číslo 0 až 6 a W je H.

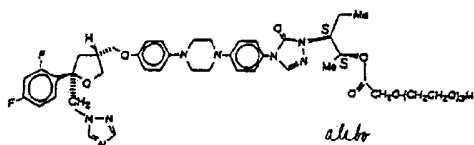
18. Farmaceuticky prijateľný ester zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 5 alebo 6, kde vodík hydroxyskupiny je nahradený



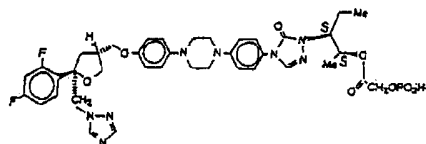
19. Tetrahydrofuránová zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktorou je



alebo



alebo



20. Farmaceuticky prijateľná soľ tetrahydrofuránovej zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov.

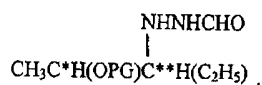
21. Farmaceutický prostriedok na liečenie alebo prevenciu fungicídnych infekcií, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje fungicídne účinné množstvo tetrahydrofuránovej zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov a farmaceuticky prijateľný nosič.

22. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 21, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je vo forme orálnej alebo parenterálnej.

23. Spôsob prípravy tetrahydrofuránovej zlúčeniny všeobecného vzorca (III), podľa nároku 3, v ktorom R^4 znamená $C^*H(C_2H_5)C^*H(OH)CH_3$, kde absolútna konfigurácia každého atómu uhlíka označeného ako C^* je rovnaká, t. j. S,S alebo R,R v podstate neobsahuje konfiguráciu S,R alebo R,S, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že S alebo R ester kyseliny mliečnej sa prevedie na zodpovedajúci amid, ktorý sa selektívne redukuje na zodpovedajúci aldehyd a ten sa prevedie na zodpovedajúci N-formylamino-propánimín vzorca



ktorý reaguje s etylmagnéziumbromidom Grignardovou reakciou za vzniku zlúčeniny všeobecného vzorca



kde absolútna stereochemia indukovaná na atóme uhlíka označeného C^{**} je v podstate rovnaká ako na uhlíku označenom C^* a kde PG znamená konvenčnú ochrannú hydroxyskupinu, akou je benzylskupina.

24. Spôsob podľa nároku 23, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že ako východisková látka sa používa metylester kyseliny S-mliečnej a že Grignardova reakcia sa uskutočňuje v prítomnosti viac ako jedného ekvivalentu bis(trimetylsilyl)acetamidu.

Koniec dokumentu
