SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 688

(21) Číslo prihlášky: **349-94**

(22) Dátum podania prihlášky: **25. 3. 1994**

(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **11. 6. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **06/2001**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **105 200**

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **29. 3. 1993**

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **IL**

(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 2. 1995**
Vestník ÚPV SR č.: **2/95**

(47) Dátum udelenia a sprístupnenia patentu verejnosti: **23. 3. 2001**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7] :

C07D 249/08
A61K 31/41

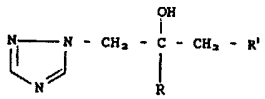
(73) Majiteľ: **Teva Pharmaceutical Industries LTD, Jeruzalem, IL;**

(72) Pôvodca: **Veinberg Alexander, Rehovot, IL;**
Senderichin Alexander, Jeruzalem, IL;

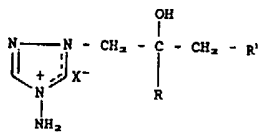
(74) Zástupca: **ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, v. o. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Regioselektívny spôsob prípravy derivátov 1-(1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-olu**

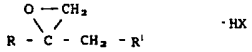
(57) Anotácia:
Opísaný je regioselektívny spôsob prípravy derivátov 1-(1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-olu všeobecného vzorca (I) a (Ia), kde R je fenyl alebo C_1-C_4alkylfenyl, prípadne substituovaný jednou alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi halogénovými skupinami, R^1 je C_1-C_4alkyl alebo 1,2,4-triazol-1-yl a X je anión silnej kyseliny, vybraný zo skupiny chlorid, síran, p-toluénsulfonát, metánsulfonát, spočívajúci v tom, že sa nechá reagovať soľ oxiránu všeobecného vzorca (II) alebo oxirán všeobecného vzorca (II'), kde R, R^1 a X majú uvedený význam, v kyslom prostredí so 4H-4-amino-1,2,4-triazolom a vzniknutá zlúčenina vzorca (Ia) sa deaminuje za vzniku zlúčeniny vzorca (I).



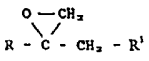
(I)



(Ia)



(II)

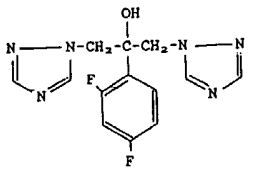


(II')

SK 281688 B6

Oblasť techniky

Prihláška vynálezu sa zaoberá regioselektívnym spôsobom prípravy derivátov 1-(1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-olu, hlavne derivátov 1,3-bis(1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-olu. Prihláška vynálezu sa hlavne zaoberá vylepšeným spôsobom prípravy 2-(2,4-difluórfenyl)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-olu, ktorý je známy aj pod triviálnym názvom flukonazol, vzorca (IV)



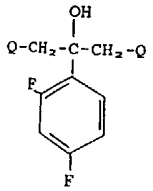
(IV)

a ktorý je vhodný na liečenie hubových ochorení u ľudí a zvierat.

Doterajší stav techniky

Príprava flukonazolu vzorca (IV) iným spôsobom bola opísaná v britskom patente č. 2 099 818.

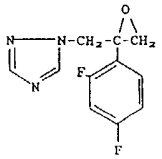
Prvý spôsob zahŕňa reakciu zlúčeniny vzorca (V)



(V),

kde Q je ľahko odstupujúca skupina, s 1,2,4-triazolom, v ktorom Q je atóm Cl alebo Br.

Druhý možný spôsob predstavuje reakciu oxiránu vzorca (VI)



(VI)

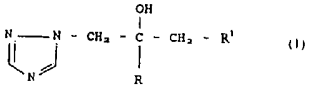
s 1,2,4-triazolom.

V oboch prípadoch sú reakcie neregioselektívne a vznikajú dva izoméry v reakčnej zmesi. V britskom patente č. 2 099 818 sa ďalej píše: „Produkt bude vždy znečistený izomérom, v ktorom jeden z triazolových kruhov je pripojený k susednej CH_2 skupine cez polohu 4." To je dôvod prečo britský patent č. 2 099 818 poukazuje na potrebu stĺpcovej chromatografie na izoláciu požadovaného produktu od vedľajšieho produktu izoflukonazolu.

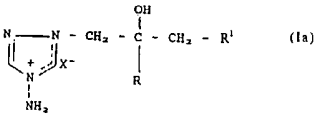
Tento nedostatok regioselektivity vo flukonazolovom postupe opísanom v britskom patente 2 099 818 znamená nasledovné nevýhody: nízky celkový výťažok; potreba stĺpcovej chromatografie; nepoužiteľnosť v bežných priemyselných prevádzkach a znečistenie konečného produktu s izoflukonazolom.

Podstata vynálezu

V rozpore s opisom spomínaného britského patentu sa podľa tohto vynálezu prekvapujúco našiel regioselektívny spôsob prípravy derivátov 1-(1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-olu všeobecného vzorca (I) a (Ia)



(I)



(Ia),

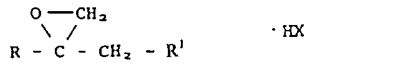
kde:

R je fenyl alebo C_1-C_4alkylfenyl, prípadne substituovaný jednou alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi halogénovými skupinami,

R^1 je C_1-C_4alkyl alebo 1,2,4-triazol-1-yl a

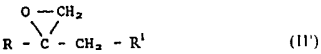
X je anión silnej kyseliny;

zahrnujúci reakciu soli oxiránu všeobecného vzorca (II)



(II)

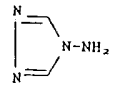
v ktorom R, R^1 a X majú uvedený význam, alebo oxiránu všeobecného vzorca (II')



(II')

v ktorom R a R^1 majú uvedený význam,

v kyslom prostredí so 4H-4-amino-1,2,4-triazolom vzorca (III)



(III)

a prípadne sa vzniknutá zlúčenina vzorca (Ia) deaminuje za vzniku zlúčeniny vzorca (I).

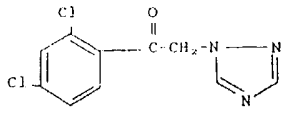
Vo vybraných príkladoch uskutočnenia vynálezu bude častejšie opísaný spôsob so soľou oxiránu všeobecného vzorca (II), ako je vysvetlené, ako spôsob s oxiránom všeobecného vzorca (II') v prítomnosti kyseliny.

X je výhodne anión silnej kyseliny vybraný zo skupiny chlorid, síran, p-toluénsulfonát alebo metánsulfonát.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú podľa tohto vynálezu pripravované v reakčnom prostredí deamináciou medziproduktov zlúčenín všeobecného vzorca (Ia), pričom reakčné medziprodukty sú tiež nové zlúčeniny a neboli predtým spomínané alebo navrhované na použitie v spôsobe prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I). Všeobecné vzorce (I) a (Ia) sú uvedené. Tieto nové medziprodukty sa môžu podľa potreby izolovať alebo in situ použiť na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I), ako je vysvetlené a doložené príkladmi v tejto prihláške.

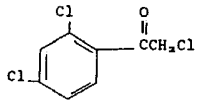
Ako bude neskôr ukázané v prihláške vynálezu, do reakcie sa používa 4-amino-1,2,4-triazol vzorca (III), v ktorom možnosť 4-alkylácie je zablokovaná aminoskupinou.

Bret A. Astleford, et al, J. Org. Chem., Vol. 54, No. 3, s. 731 (1989) opisuje syntézu 1-(2,4-dichlórfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etanónu vzorca (VII):



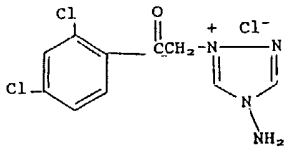
(VII)

regioselektívnym postupom využívajúc 4H-4-amino-1,2,4-triazol vzorca (III) v kondenzácii s 2-chlór-2',4'-dichlóracetofenónom vzorca (VIII):



(VIII)

s výsledkom čistého izoméru hydrochloridu vzorca (IX)



(IX)

ktorý sa potom deaminuje s dusitanom sodným za vzniku 1-2,4-dichlórfenyl-1-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)etanónu vzorca (VII).

Ako bude neskôr ukázané, podľa publikácie Astleforda a kol., aj keď nespomína reakciu 4-amino-1,2,4-triazolu s oxiránom, táto je uvedená v porovnávacom príklade A podľa reakčných podmienok v publikácii. Spomínaná reakcia dáva zmes produktov, v ktorých je flukonazol len v minoritnom zastúpení.

Podobne aj reakčné podmienky opísané v príklade D britského patentu 2,099,818 boli odskúšané na 4-amino-1,2,4-triazole namiesto triazolu, ako je ďalej uvedené v porovnávacom príklade B. Žiadaný produkt nebol dominantne prítomný v reakčnej zmesi.

Reakcie opísané v stave techniky Astlefordom a kol. a britským patentom č. 2,099,818 medzi triazolom alebo aminotriazolom a chloridom, alebo medzi triazolom a oxiránom uvádzajú bázické reakčné prostredie. Nová reakcia podľa tohto vynálezu aminotriazolu s oxiránom prekvapujúco vyžaduje kyslé reakčné prostredie.

Zvlášť výhodne sa ako anión silnej kyseliny používa metánsulfonát alebo p-toluénsulfonát.

Reakcia podľa vynálezu využíva deamináciu zlúčeniny vzorca (Ia) za vytvorenia zlúčeniny vzorca (I) a zvlášť výhodne sa v regioselektívnej reakcii ako R používa 2,4-difluórfenyl, a ako R^1 sa používa 1,2,4-triazol-1-yl, keď výsledkom procesu je flukonazol vzorca (IV).

Ako bude konštatované neskôr, flukonazol pripravený novým spôsobom podľa tohto vynálezu, ako aj jeho farmaceuticky použiteľné soli, môže byť použitý na prípravu farmaceutických zmesí, ako bolo uvedené napríklad podľa britského patentu č. 2 099 818, inštrukcie ktorého sú spomenuté v prihláške vynálezu.

Tak, ako je známe a myslené v spomínanom patente, vhodné farmaceuticky využiteľné soli sú adičné soli s kyselinami. Farmaceuticky prijateľné adičné soli zlúčenín všeobecného vzorca (I) s kyselinami sú tvorené silnými kyselinami, ktoré tvoria netoxické adičné soli obsahujúce farmaceuticky prijateľný anión ako hydrochlorid, hydrobromid alebo síran.

Tieto soli sa dajú získať obyčajnými postupmi, ako napríklad zmiešaním roztokov s ekvimolárnym množstvom voľnej bázy a žiadanej kyseliny. Želaná soľ sa získa fitráciou, ak je nerozpustná, alebo odparením rozpúšťadla.

Tento vynález poskytuje aj zlúčeninu všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky použiteľnú soľ, pripravenú podľa postupu v tejto prihláške vynálezu na použitie pri liečení hubových ochorení u ľudí.

Navyše všeobecný princíp reakcie podľa tohto vynálezu medzi oxiránom alebo soľami kyseliny s oxiránom a 4H-amino-1,2,4-triazolom môže byť použitý v podobných prípadoch, keď substituovaný oxirán alebo jeho soľ s kyselinou má reagovať s 1,2,4-triazolom.

Príklad takej reakcie, kde sa môže uvedený postup použiť, je napríklad reakcia (R)-(-)-2-(2,4-difluórfenyl)-2,3-epoxypropanolu s 1,2,4-triazolom opísaná v Drugs of the Future, Vol 18, s. 424-427, (1993), v ktorom 1,2,4-triazol môže byť nahradený 4H-4-amino-1,2,4-triazolom s využitím spomenutých podmienok na dosiahnutie želaného produktu.

Antifungálna látka všeobecného vzorca (I) (alebo jej soľ) na použitie v humánnej medicíne môže byť podaná samostatne, ale skôr v zmesi s farmaceutickým nosičom vybraným podľa zamýšľaného spôsobu podávania a zaužívanej farmaceutickej praxe. Napríklad môže byť podaný perorálne vo forme tabletky obsahujúcej také plnivá ako škrob, laktóza alebo v kapsule, alebo tobolke samostatne, alebo v zmesi s plnivami, alebo vo forme tinktúry, alebo suspenzie s prímesou chuťových farbiacich prísad. Môže sa podávať parenterálne, napríklad do žily, do svalu alebo pod kožu. Na parenterálne podanie je najvhodnejšia forma sterilný vodný roztok, ktorý môže obsahovať ďalšie látky ako napríklad dostatok solí alebo glukózy na vytvorenie izotonického roztoku.

Na perorálne a parenterálne podanie ľuďom sa predpokladá denná dávka antifungálnej látky všeobecného vzorca (I), od 0,1 do 5 mg/kg (v rozdelených dávkach) pri oboch spôsoboch podania. Predpokladá sa, že tabletky a kapsuly budú obsahovať od 5 mg do 0,5 g aktívnej látky na podanie jednotlivo ako aj dve a viac súčasne, podľa potreby. V každom prípade lekár bude určovať vhodnú dávku pre daného pacienta. Dávka bude závisieť od veku, hmotnosti a reakcie pacienta. Uvedené dávky sú príklady pre priemerné prípady. Samozrejme môžu nastať aj individuálne prípady, v ktorých budú hodnoty podaných dávok vyššie alebo nižšie, a teda mimo rozsahu tu uvádzaných hodnôt.

Prípadne antifugálna látka všeobecného vzorca (I) môže byť podaná aj vo forme rektálnych a vaginálnych čapíkov alebo môže byť aplikovaná povrchovo vo forme krému, roztoku, masti, alebo prášku. Napríklad môže byť zamiešaná do masti obsahujúcej vodnú emulziu polyetylénglykolov alebo tekutý parafín, alebo môže byť zamiešaná do koncentrátu so stabilizátormi a konzervačnými látkami, ak je treba.

Reakciu podľa tohto vynálezu je vhodné robiť v alkoholoch, vode, dimetylsulfoxide, dimetylformamide, acetonitrile, atď., pri 50 až 100 °C, najlepšie vo vriacom 2-propanole a následne deaminovať dusitanom sodným.

Ako bolo už spomenuté, R je výhodne halogénmi substituovaný aryl, a keď R je 2,4-difluórfenyl a R^1 je 1,2,4-triazol-1-yl, získaný produkt je flukonazol vzorca (IV).

Pri uskutočnení spôsobu podľa predloženého vynálezu, flukonazol vzorca (IV) je izolovaný v podstate čistom stave, bez potreby stĺpcovej chromatografie. Na rozdiel od britského patentu č. 2 099 818, žiadne izomérne vedľajšie produkty neboli pozorované ani v surovej reakčnej zmesi. Výťažok flukonazolu je tiež podstatne vyšší v porovnaní s britským patentom č. 2 099 818.

Aj keď na lepšie vysvetlenie a porozumenie bude vynález v nasledujúcich príkladoch doložený konkrétnymi výhodnými uskutočneniami, ich účelom nie je obmedziť

túto prihlášku vynálezu len na uvedené príklady. Naopak, účelom je pokryť všetky alternatívy, modifikácie a ekvivalenty, ktoré môžu byť zahrnuté do rozsahu vynálezu, ako je uvedené v pripojených nárokoch. Nasledovné príklady, ktoré obsahujú výhodné postupy, poslúžia na ilustráciu uskutočnenia vynálezu. Rozumie sa tým, že uvedené podrobnosti slúžia len ako príklady a na účely ilustrácie výhodných uskutočnení vynálezu s cieľom presvedčiť o tom, čo je najužitočnejšie a o ľahkej pochopiteľnosti opisu postupu ako aj princípoch a zásadách vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava [2-hydroxy-2-(2',4'-difluórfenyl)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-1-(4H-4-amino-1,2,4-triazólium)metánsulfonátu.

Zmes oxiránovej soli vzorca (II), kde R je 2,4-difluórfenyl, R^1 je 1,2,4-triazol-1-yl a X je metánsulfónový anión (4,8 g), 4H-4-amino-1,2,4-triazolu (III) (1,5 g) a 2-propanolu (500 ml) sa nechala refluxovať 35 hodín. Produkt vykryštalizoval a bol ešte prekryštalizovaný z 2-propanolu s výťažkom 1,35 g (27 %) bielych kryštálov.

T. t. 98-101 °C; UV (etanol) max. 204 nm (ε = 11 200); max 201 nm (ε = 645); max. 266 nm (ε = 573).

Príklad 2

Príprava 2-(2',4'-difluórfenyl)1,3-bis(1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-olu (flukonazolu vzorca (IV))

Zmes oxiránovej soli vzorca (II), kde R je 2,4-difluórfenyl, R^1 je 1,2,4-triazol-l-yl, a X je metánsulfónový anión (167 g), 4H-4-amino-1,2,4-triazolu (III) (84 g) a 2-propanolu (500 ml) sa refluxovala 7 hodín, na čo bolo rozpúšťadlo odparené do sucha za vákua. Zvyšok obsahujúci nový medziprodukt vzorca (Ia), uvedený , bol rozpustený vo vode (2000 ml) a premytý etylacetátom. Pridala sa koncentrovaná kyselina chlorovodíková (180 ml) do vychladeného vodného roztoku (5 °C) a potom sa prikvapkával roztok dusitanu sodného (72,5 g) vo vode (250 ml) (5 - 7 °C). Zmes bola zohriata na laboratórnu teplotu, pridal sa metylénchlorid a následne hydroxid amónny tak, aby pH bolo 8. Vrstva metylénchloridu sa oddelila a vodná vrstva sa znovu premyla metylénchloridom. Zmiešané metylénchloridové frakcie sa premyli zriedeným hydroxidom amónnym (1 %) a odparili do sucha. Chromatograficky sa zistilo, že metylénchloridový roztok obsahoval 130 g flukonazolu.

Produkt sa ďalej čistil rozpustením vo vodnom roztoku kyseliny chlorovodíkovej a vyzrážal hydroxidom amónnym. Uvedená zlúčenina bola rekryštalizovaná z izopropanolu s výťažkom 93 g bielych kryštálov. Fyzikálne a spektrálne vlastnosti sú v súlade s britským patentom č. 2,099,818.

Výťažok: 92,9 g (60,5%), T. t. 138-140 °C.

Príklad 3

Alternatívny spôsob prípravy flukonazolu

Zmes oxiránu všeobecného vzorca (II') (410 mg), kde R je 2,4-difluórfenyl a R^1 je 1,2,4-triazol-1-yl, 4H-4-amino-1,2,4-triazolu (III) (284 mg) metánsulfónovej kyseliny (190 mg) sa v 2-propanole (1,5 ml) refluxovala 4 hodiny, po ktorých sa rozpúšťadlo odparilo do sucha za vákua. Zvyšok sa rozpustil vo vode (6 ml), ochladil na 5 °C a pridala sa koncentrovaná kyselina chlorovodíková (1 ml) a následne sa prikvapkával roztok dusitanu sodného (300 mg) vo vode (2 ml). Výsledná zmes sa nechala voľne ohriať na laboratórnu teplotu. Pridal sa (6 ml) metylénchlorid a hydroxidom amónnym sa upravilo pH na 10. Fázy sa rozseparovali.

Podstatná prítomnosť flukonazolu v organickej fáze sa potvrdila chromatograficky. Reakčná zmes však obsahovala viac vedľajších produktov ako zmes podľa výhodného postupu v príklade 2.

Porovnávací príklad A

Pokus o prípravu flukonazolu

Zmes oxiránu všeobecného vzorca (II'), kde R je 2,4-difluórfenyl (500 mg), R^1 je 1,2,4-triazol-1-yl, a n je 0, 4H-4-amino-1,2,4-triazolu (III) (176 mg) a 2-propanolu (4 ml) sa refluxovala 4 hodiny. Následne sa rozpúšťadlo odstránilo za vákua a zvyšok sa rozpustil vo vode (6 ml), ochladil a pridala sa koncentrovaná kyselina chlorovodíková (1,5 ml) a následne sa prekvapkal dusitan sodný (300 mg) vo vode (2 ml). Získaná zmes sa zahriala na laboratórnu teplotu. Pridal sa (6 ml) metylénchlorid a hydroxidom amónnym sa upravilo pH na 10. Fázy sa odseparovali.

Chromatografická analýza organickej fázy potvrdila širokú zmes produktov, pričom flukonazol bol minoritným produktom.

Porovnávací príklad B

Pokus o prípravu flukonazolu

Zmes oxiránovej soli vzorca (II) (1,68 g), kde R je 2,4-difluórfenyl, R^1 je 1,2,4-triazol-1-yl, a X je metánsulfónový anión, 4H-4-amino-1,2,4-triazolu (III) (840 mg), bezvodého uhličitanu draselného (2,27 g) v dimetylformamide (9 ml) sa zahrievala pri 90 °C počas 4,5 hodiny. Potom sa zmes ochladila na 5 °C a pridala sa koncentrovaná kyselina chlorovodíková (4 ml). Dusitan sodný (700 mg) vo vode (6 ml) sa prikvapkal a zmes sa nechala ohriať na laboratórnu teplotu. Pridalo sa (12 ml) metylénchloridu a hydroxidom amónnym sa upravilo pH na 10. Fázy sa odseparovali.

Chromatografická analýza organickej fázy ukázala širokú zmes produktov, pričom ani jeden nebol flukonazol.

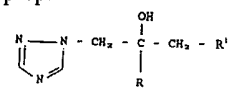
Porovnávací príklad C

Pokus o prípravu flukonazolu

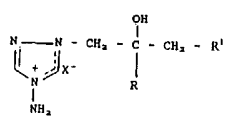
Suspenzia epoxidovej soli (II) (50 mg), aminotriazolu (III) (25 mg) a uhličitanu draselného (69 mg) v acetonitrile (3 ml) sa zahrievala pod refluxom 21 hodín. Chromatografický test potvrdil len prítomnosť východiskových zlúčenín. Pre odborníka je jednoznačné, že vynález sa neobmedzuje na uvedené príklady, ale že môže ukázať riešenie v iných konkrétnych príkladoch bez odbočenia od základnej myšlienky vynálezu. Preto je žiaduce, aby uvedené príklady boli považované za ilustratívne a nie za obmedzujúce príklady. Poznámka patrí k pripojeným nárokom skôr ako predchádzajúcemu opisu. Preto sú tam zahrnuté všetky zmeny, ktoré sa vyskytnú vo význame a rozmedzí ekvivalencie nárokov.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Regioselektívny spôsob prípravy derivátov 1-(1,2,4-triazol-1-yl)-propan2-olu všeobecného vzorca (I) a (Ia)



(I)



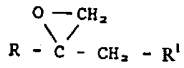
(Ia),

kde R je fenyl alebo C_1-C_4alkylfenyl, prípadne substituovaný jednou alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi halogénovými skupinami,
R^1 je C_1-C_4alkyl alebo 1,2,4-triazol-1-yl a X je anión silnej kyseliny,
v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa soľ oxiránu všeobecného vzorca (II)



(II),

kde symboly R, R^1 a X majú uvedený význam; alebo oxirán všeobecného vzorca (II')



(II'),

kde symboly R a R^1 majú uvedený význam,
nechá v kyslom prostredí reagovať so 4H-4-amino-1,2,4-triazolom, a prípadne sa vzniknutá zlúčenina vzorca (Ia) deaminuje za vzniku zlúčeniny vzorca (I).

2. Regioselektívny spôsob podľa nároku 1 na prípravu derivátov 1,3-bis(1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-olu, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa soľ oxiránu všeobecného vzorca (II) alebo oxirán všeobecného vzorca (II'), kde R je fenyl alebo C_1-C_4alkylfenyl, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi halogénmi, R^1 je 1,2,4-triazol-1-yl a X má význam uvedený v nároku 1, nechá v kyslom prostredí reagovať so 4H-4-amino-1,2,4-triazolom, a prípadne sa vzniknutá zlúčenina vzorca (Ia) deaminuje za vzniku zlúčeniny vzorca (I).

3. Regioselektívny spôsob podľa nároku 1 na prípravu derivátov 1,3-bis(1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-olu, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa soľ oxiránu všeobecného vzorca (II), kde R je fenyl alebo C_1-C_4alkylfenyl, prípadne substituovaný jedným alebo viacerými rovnakými alebo rôznymi halogénmi, R^1 je 1,2,4-triazol-1-yl a X má význam uvedený v nároku 1, nechá v kyslom prostredí reagovať so 4H-4-amino-1,2,4-triazolom.

4. Regioselektívny spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že východiskovou látkou je soľ oxiránu všeobecného vzorca (II) alebo oxirán všeobecného vzorca (II'), kde R je 2,4-difluórfenyl a R^1 a X majú významy uvedené v nároku 1.

5. Regioselektívny spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že východiskovou látkou je soľ oxiránu všeobecného vzorca (II) alebo oxirán všeobecného vzorca (II'), kde R a R^1 majú významy uvedené v nároku 1 a X je anión vybraný zo skupiny zahrnujúcej chlorid, síran, p-toluénsulfonát a metánsulfonát.

6. Spôsob podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že východiskovou látkou je soľ oxiránu všeobecného vzorca (II) alebo oxirán všeobecného vzorca (II'), kde R a R^1 majú významy uvedené v nároku 1 a X je metánsulfonát.

7. Spôsob podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že východiskovou látkou je soľ oxiránu všeobecného vzorca (II) alebo oxirán všeobecného vzorca (II'), kde R a R^1 majú významy uvedené v nároku (I) a X je p-toluénsulfonát.

8. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa získaná zlúčenina vzorca (Ia) deaminuje na zlúčeninu vzorca (I).

9. Spôsob podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa oxirán všeobecného vzorca (II), kde R, R^1 a X majú významy uvedené v nároku 1, nechá reagovať so 4H-4-amino-1,2,4-triazolom v prítomnosti aspoň jedného hmotnostného ekvivalentu kyseliny na 1 mól oxiránu.

Koniec dokumentu