



УКРАЇНА

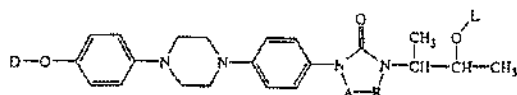
(19) UA (11) 61919 (13) C2

(51) 7 C07D405/14, A61K31/495

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) АМІНОКИСЛОТНИЙ СКЛАДНИЙ ЕФІР, ЩО МІСТИТЬ АЗОЛ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ, ПРО-
МІЖНІ СПОЛУКИ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

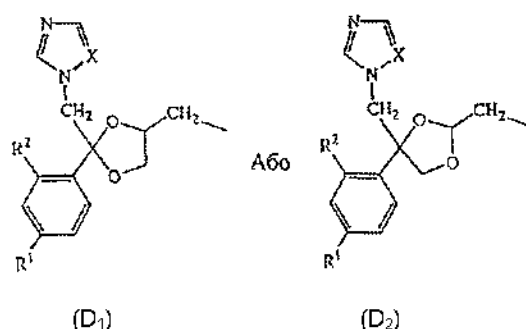
1

(21) 99020835
(22) 03 02 1998
(24) 15 12 2003
(86) PCT/EP98/00646, 03 02 1998
(31) 97200374 3
(32) 11 02 1997
(33) EP
(31) 97203228 8
(32) 15 10 1997
(33) EP
(46) 15 12 2003, Бюл № 12, 2003 р
(72) Меерлоел Ливен, BE, Хеерес Ян, NL, Хендрікс
Роберт Йозеф, BE
(73) Янссен Фармацевтика Н В, BE
(56) WO 95 19983 A 27 07 1995
WO 97 00255 A 03 01 1997
WO 96 38443 A 05 12 1996
WO 95 17407 A 29 06 1995
(57) 1 Амінокислотний складний ефір, що містить
азол формули (I)

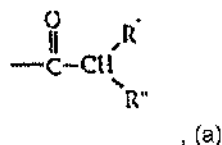


, (I)
його N-оксидна форма, фармацевтично прийнятна
адитивна сіль або стереохімічна ізомерна форма,
де
-A-B- утворюють бівалентний радикал з формулою
-N=CH- (a),
-CH=N- (b),
-CH=CH- (c),
де один атом водню в радикалі (a) та (b) може бути
заміщений C₁ алкільним радикалом, та до двох
атомів водню у радикалі (c) можуть бути заміщені
C₁ алкільним радикалом,
L - ацильна складова амінокислоти,
D - радикал формули

2



де X - N або CH,
R¹ - галоген,
R² - водень або галоген
2 Сполука за п 1, яка відрізняється тим, що L - це
радикал формули (a)

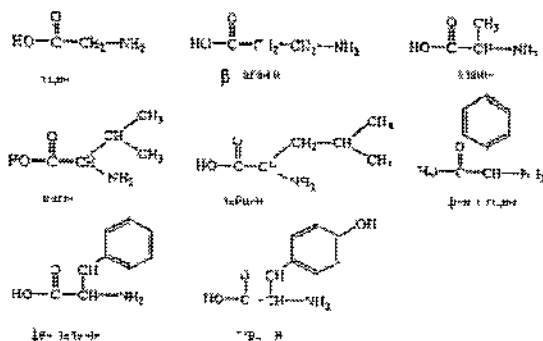


де
R' - аміно, моно або ді(C₁ алкіл)аміно, аміноC₁
алкіл, C₁ алкілоксикарбоніламіно, бензілоксикар-
боніламіно, трифторметоксикарбоніламіно, 1-
піролідиніл, 1-піперидиніл, 4-морфолініл, 1-
піперазиніл або 1-піперазиніл, заміщений C₁
алкілом, гідроксисC₁ алкілом, аміноC₁ алкілом або
C₁ алкіламіноC₁ алкілом,
R'' - водень, C₁ алкіл, арил, C₁ алкіл, заміщений
арилом, C₁ алкілто, індолілом, аміно, гідрокси, ме-
ркапто, амінокарбонілом, карбоксиллом, гуанідині-
лом, імідазолілом, або
R' та R'' взяті разом утворюють -CH₂-CH₂-CH₂-NH-,
арил - феніл або феніл, заміщений гідрокси або
галогеном
3 Сполука за п 2, яка відрізняється тим, що L -
ацильна складова одноі із наступних амінокислот

(13) C2

(11) 61919

(19) UA



або тих їх похідних, в яких амінна складова є моно- або дизаміщеною C_1 валкілом або монозаміщена трет-бутилоксикарбонілом

4 Сполука за будь-яким із пп 1-3, яка відрізняється тим, що замітники на діоксолановому кільці мають цис-конфігурацію

5 Сполука за будь-яким із пп 1-4, яка відрізняється тим, що D - радикал формули D1

6 Сполука за будь-яким із пп 1-5, яка відрізняється тим, що R^1 та R^2 - фтор, X - N та -A-B- є радикалом формули (b)

7 Сполука за будь-яким із пп 1-4, яка відрізняється тим, що обидва хіральних атоми вуглецю 1-метилпропілової складової мають S конфігурацію, та D - радикал формули D1, де замітники мають на діоксолановому кільці цис-конфігурацію, а атом вуглецю під номером 2 на діоксолановому кільці має абсолютну S конфігурацію

8 Сполука за п 1, яка відрізняється тим, що вона являє собою

2-[4-[4-[4-[2-(2,4-дифторфеніл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]феніл]-1-піперазиніл]феніл]-4,5-дигідро-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-1-іл]-1-метилпропіл-N,N-діетилгліцин,

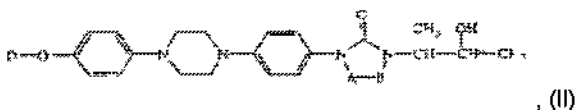
2-[4-[4-[4-[2-(2,4-дифторфеніл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]феніл]-1-піперазиніл]феніл]-4,5-дигідро-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-1-іл]-1-метилпропіл-L-фенілаланін,

2-[4-[4-[4-[2-(2,4-дифторфеніл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]феніл]-1-піперазиніл]феніл]-4,5-дигідро-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-1-іл]-1-метилпропіл-L-лейцин,

2-[4-[4-[4-[2-(2,4-дифторфеніл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]феніл]-1-піперазиніл]феніл]-4,5-дигідро-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-1-іл]-1-метилпропіл-L-валін,

2-[4-[4-[4-[2-(2,4-дифторфеніл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]феніл]-1-піперазиніл]феніл]-4,5-дигідро-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-1-іл]-1-метилпропіл-L-фенілгіцин, їх N-оксидну форму, їх фармацевтично прийнятну адитивну сіль або їх стереохімічну ізомерну форму

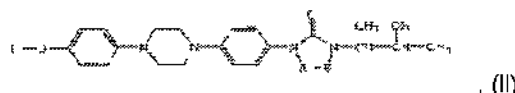
9 Енантіомерно чиста форма проміжної сполуки формули (II)



іх N-оксид або адитивна сіль, де D та -A-B- мають значення за п 1

10 Проміжна сполука формули (II) за п 9, яка відрізняється тим, що сполука являє собою [2S-[2 α , 4 α [(R*,R*)]]]-4-[4-[4-[2-(2,4-дифторфеніл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]феніл]-1-піперазиніл]феніл]-2,4-дигідро-2-(2-гідрокси-1-метилпропіл)-3H-1,2,4-триазол-3-он або [2S-[2 α , 4 α [(R*,R*)]]]-4-[4-[4-[2-(2,4-дифторфеніл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]феніл]-1-піперазиніл]феніл]-2,4-дигідро-2-(2-гідрокси-1-метилпропіл)-3H-1,2,4-триазол-3-он

11 Енантіомерна суміш проміжних сполук формули (II)



іх N-оксид або адитивна сіль, де D та -A-B- мають значення за п 1

12 Енантіомерна суміш за п 11, яка відрізняється

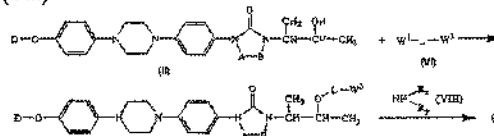
тим, що енантіомерна суміш являє собою [2 α , 4 α [(R*,R*)]]]-4-[4-[4-[2-(2,4-дифторфеніл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]феніл]-1-піперазиніл]феніл]-2,4-дигідро-2-(2-гідрокси-1-метилпропіл)-3H-1,2,4-триазол-3-он

13 Сполука за будь-яким з пп 1-8 для використання як лікарського засобу

14 Фармацевтична композиція, яка включає фармацевтично прийнятний носій та активний інгредієнт, яка відрізняється тим, що як активний інгредієнт вона містить терапевтично ефективну кількість сполуки за одним із пп 1-8

15 Фармацевтична композиція за п 14, яка відрізняється тим, що придатна для внутрішньовенного призначення

16 Спосіб отримання сполуки за п 1, який відрізняється тим, що проводять O-ацилювання проміжної сполуки формули (II) реагентом формули (VI) та далі проводять реакцію таким чином отриманої проміжної сполуки формули (VII) з аміном формули (VIII)



(VII)

де W^1 - реактивна відхідна група, зв'язана з ацильною складовою L, W^2 - реактивна відхідна група, D та -A-B- має значення за п 1, причому NR_xR_y є необов'язково моно- або дизаміщеною амінною складовою амінокислоти, як визначено відносно L у п 1, причому L' є ідентичним L, як визначено у п 1, за виключенням необов'язкової моно- або дизаміщеної амінною складової, та, за бажанням, перетворення сполук формули (I) одна в іншу за допомогою відомих у даній галузі перетворень, і далі, за бажанням перетворення сполук формули (I) у терапевтично активну нетоксичну кислотну-адитивну сіль шляхом обробки кислотою, або навпаки, перетворення форми кислотно-адитивної солі у вільну основу шляхом обробки лугом, та, за бажанням, отримання їхніх стереохімічних ізомерних або N-оксидних форм

Цей винахід стосується нових азолових проти-грибкових сполук широкого застосування та їх отримання, зокрема, до композицій, що їх вміщують, а також до їх використання в медицині.

Систематичні грибові інфекції у людини досить рідко зустрічаються у країнах із помірним кліматом і більшість видів грибків, що можуть стати хворобоутворюючими, існують коменсально у нормальних умовах у тілі і є звичайним явищем у оточуючому середовищі. Однак, протягом декількох минулих десятиріч спостерігається тенденція до збільшення числа випадків систематичних смертельно загрозливих грибових захворювань у всьому світі, які зараз становлять найбільшу загрозу для значної кількості сприйнятливих пацієнтів, особливо вже госпіталізованих. В основному зростання чисельності таких випадків можна пояснити покращанням виживання імуноскомпрометованих пацієнтів за рахунок постійного вживання антимікробних препаратів. Більш того, типова флора для більшості видів простих грибових інфекцій також змінюється і це є складною епідеміологічною проблемою, важливість якої постійно зростає. Найбільший ризик являють ті пацієнти, які мають ослаблену імунну функцію, або безпосередньо в результаті імуносупресії від прийому цитотоксичних ліків, або в разі наявності інфекції СНІДу, або як побічний ефект в результаті інших захворювань, які послаблюють імунітет, такі як рак, гостра форма лейкомії, або хірургічних операцій або тривалого діяння антимікробних агентів. В основному у людей зустрічаються такі прості систематичні грибові інфекції, як кандидоз, аспергільоз, гістоплазмоз, коксидіодомікоз, параксидіодомікоз, бластомікоз та криптококкоз.

Для лікування та профілактики хронічних грибових інфекцій у імуноскомпрометованих пацієнтів застосовуються такі протигрибкові препарати як кетоконазол, ітраконазол та флуконазол. Однак, викликає непокоєння стійкість грибових інфекцій до деяких із таких препаратів, особливо тих, що мають обмежене

застосування, наприклад, флуконазол. Як визнано у світі медицини біля 40% людей, які хронічно страждають гострим грибовим захворюванням, ледве або зовсім не можуть вживати ліки орально, і це є значним їх недоліком. Причиною такої несприйнятливості може бути знаходження пацієнтів у комі або наявність у них гострого гастропарезу. Тому вживання нерозчинних або слабо розчинних протигрибкових препаратів, наприклад, ітраконазолу, які важко призначати внутрішньовенно, навряд чи допоможе вказаній групі пацієнтів.

Отже існує потреба створення нових протигрибкових препаратів переважно широкого застосування, проти яких не існує стійкості і які можна призначати внутрішньовенно. Переважно протигрибкові препарати треба виробляти у формі фармацевтичних композицій, призначених для орального призначення. Це дає змогу лікарям продовжити лікування тими ж ліками після того, як пацієнт вийшов із тих умов, які вимагали тільки внутрішньовенного лікування ними.

У патенті США US-4,267,179 описані гетероциклічні похідні (4-фенілпіперазин-1-ил-ариліоксиметил-1,3-діоксолан-2-ил)-метил-1Н-імідазолів та 1Н-1,2,4-тріазолів, які використовуються як протигрибкові агенти. Вказаний патент стосується ітраконазолу, який зараз є широко розповсюдженим у світі протигрибковим препаратом.

У патенті США US-4,916,134 викладені вдосконалені антимікробні властивості 4-[4-[2-(2,4-діфторофеніл)-2-(1Н-азопиметил)-1,3-діоксолан-4-ил]метокси]феніл]-1-піперазинил]феніл]тріазолонів.

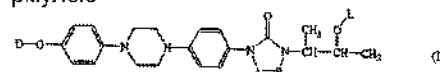
У патенті США US-4,791,111 описані похідні [4-[4-(4-феніл-1-піперазинил)феноксиметил]-1,3-діоксолан-2-ил]метил]-1Н-імідазолів та 1Н-1,2,4-тріазолів, які за структурою відносяться до деяких із сполук цього винаходу, які, як було виявлено, мають виключні антимікробні властивості. Зокрема, особлива увага у вищевказанному патенті приділяється цис-4-[4-[4-[2-(2,4-діфторофеніл)-2-(1Н-1,2,4-тріазол-1-илметил)-1,3-діоксолан-4-ил]-метокси]-феніл]-1-піперазинил]феніл]-2,4-дідро-2-(2-гідрокси-1-метилпропіл)-3Н-1,2,4-тріазол-3-он, причому вказана сполука є стереоізомерною сумішшю всіх можливих енантіомерів та діастереомерів, які мають цис-конфігурацію у 1,3-діоксолановому кільці.

У патенті WO93/19081 виявлені стереоспецифічні ізомери [2R-[2 α ,4 α ,4(R*)]], [2R-[2 α ,4 α ,4(S*)]], [2S-[2 α ,4 α ,4(S*)]] та [2S-[2 α ,4 α ,4(R*)]] ітраконазолу, який, як виявилось, має кращу розчинність у воді, ніж відповідні діастереомеричні суміші.

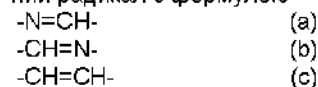
У патенті WO-95/19983 описані похідні [4-[4-(4-феніл-1-піперазинил)]феноксиметил]-1,3-діоксолан-2-ил]метил]-1Н-імідазолів та 1Н-1,2,4-тріазолів, які за структурою відносяться до деяких із сполук цього винаходу, які, як було виявлено, є розчинними у воді антимікробними агентами.

У патентах WO 95/17407, WO-96/38443 та WO-97/00255 описані тетрагідрофуранові протигрибкові сполуки. У останніх двох публікаціях описані тетрагідрофуранові протигрибкові сполуки, які можна отримувати у вигляді водного розчину та/або суспензії для внутрішньовенного призначення, та які містять групи заміщення, які легко перетворюються у гідроксильні групи у живому організмі.

Цей винахід відноситься до нових сполук з формулою

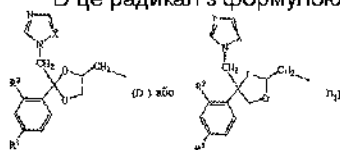


до азотнокислих форм, їхніх фармацевтично сприйнятливих адитивних солей та стереохімічно ізомерних форм, де -A-B- утворюють двохвалентний радикал з формулою



де один атом водню в радикалі (a) та (b) можна замінити C₁ алкіл радикалом, а до двох атомів водню у радикалі (c) можна замінити C₁ алкіл радикалом,

L це ацильна складова амінокислоти, і таким чином -O-L це група складних ефірів амінокислоти, D це радикал з формулою



де X це N або CH,

R¹ це гало,

R² це водень або гало

У визначеннях цього винаходу термін гало означає фтор, хлор, бром та йод (в сполуці), C₁ алкіл є родовим для прямих або розгалужених ланцюгових гідрокARBONІВ, які мають від 1 до 6 атомів вуглецю, наприклад метил, етил, пропил, бутіл, пентил або гексил та можливо розгалужені ізомери із них

При визначенні L у термін "амінокислота" слід включати, але не обмежувати,

20 α-амінокислот, звичайно присутніх у протеїнах, таких як гістидин, аланін, валін, лейцин, ізолейцин, метіонін, пролін, фенілаланін, триптофан, серин, треонін, цистеїн, тирозин, аспарагін, глютамін, аспарагінова кислота, глютамінова кислота, лізин, аргінін та псидин, та

відносно рідкісні амінокислоти, які можна визначити в спеціальних видах протеїнів, наприклад, у 4-гідроксипроліні, гідроксипізіні, десмозині та ізо-десмозині, та

більше 150 інших амінокислот, які зустрічаються у біологічно чистій чи комбінованій формі, але ні в якому разі не в протеїнах, будь то α-, β-, γ- та δ-амінокислоти, або в L- або D-конфігураціях, таких як, наприклад, β-аланін, гомогістидин та гомосерин, цитрулін, орнітин, γ-аміноасляна кислота, D-глютамінова кислота та D-аланін, та

Синтетичні аналоги амінокислот, такі як, наприклад, фенілгістидин, p-фторфенілаланін, тіонін, норлейцин та подібні

При визначенні L у термін "амінокислота" слід включати ті амінокислоти, в яких амінна складова є моно- або ді-заміщеною, у таких випадках L можна представити як -L'-NR_xR_y. Приклади R_x та R_y включають водень,

C₁ алкіл та відомі спеціалістам групи захисту складової аміно, наприклад, третибутилоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, трифторметоксикарбоніл або захисні групи, згадані у розділі 7 "Групи захисту в органічному синтезі" "Protective Groups in Organic Synthesis" Т. Грін та П. Вайтс (Джон Вільей енд Соне, інк 1991) R_x та R_y разом із атомом азоту аміно складової можуть утворювати кільце, таке як, наприклад, кільце піролідину, піперидину, морфоліну, піперазину або заміщеного піперазину, причому вказаний заміщений піперазин є кільце піперазину, заміщене у 4-й позиції цього кільця, наприклад, C₁ алкілом, гідроксипіперазіном, аміноC₁ алкілом, моно- або ді-(C₁ алкіл)аміноC₁ алкілом

Наприклад, якщо L це ацильна складова N,N-діетилглутамін, то L' це -C(=O)-CH₂- та -NR_xR_y це -N(CH₂CH₃)₂

У комерційному виробництві існує багато амінокислот, які перелічені у Каталогі та Довіднику Нова-

біохема 1997/1998 (Calbiochem-Novabiochem AG, Loefelfmgen, Swtzerland) Крім того, комерційно існують амінокислоти, які відповідають терміну "амінокислоти", які використовуються при визначенні L

Передбачається, що у склад фармацевтично сприйнятливих адитивних солей, як згадано вище, входять форми активних нетоксичних кислотно-адитивних солей, які можуть утворити сполуки з формулою (I) Останні можна легко отримати при обробці форми основи такими відповідними кислотами, як неорганічні кислоти, наприклад, гідровані кислоти, наприклад, гідрохлорна, гідробромна та інші подібні кислоти, сірчана, азотна, фосфорна та подібні кислоти, або органічні кислоти, наприклад, оцетна, пропанова, гідроксипропанова, 2-гідроксипропанова, 2-оксипропанова, щавелева, малінова, янтарна, малінова, фумарова, яблучна, винна, 2-гідрокси-1,2,3-пропанотрикарбонова кислота, метансульфокислота, етансульфокислота, бензолсульфокислота, 4-метилбензолсульфокислота, циклогексансульфамідна, 2-гідроксипропанова, 4-аміно-2-гідроксипропанова та подібні кислоти, і навпаки, форма солі може бути перетворена у вільну форму основи шляхом обробки пугом

Сполука з формулою (I), яка містить кислотні протони, може бути перетвореною у форми їхніх терапевтично активних нетоксичних металевих або аміних адитивних солей шляхом обробки відповідними органічними та неорганічними основами Форми солей відповідних основ містять, наприклад, солі амонію, солі лужних та лужноземельних металів, такі як, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію та подібні, солі із органічними основами, наприклад, солі бензотіну, N-метил-D-глюкаміну, 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіолу, гідрабаміну, та солі із амінокислотами, наприклад, аргінін, лізин та подібні Навпаки форму солі можна перетворити у вільну форму кислоти шляхом обробки кислотою

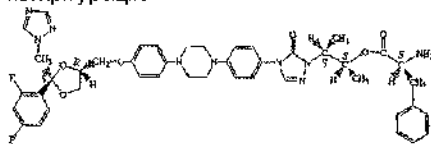
Термін "адитивна сіль" також включає гідрати та розчинні адитивні форми, здатні утворити сполуки з формулою (I) Прикладами таких форм можуть бути гідрати, алкоголяти та ін

Відповідні форми солей сполук згідно з цим винаходом включають форму солі фумарової, янтарної, L-яблучної, щавлевої, малінової, L-винної, соляної кислот, а також гідратні форми Термін "стереохімічно ізомерні форми", який вживався тут попередньо, означає всі можливі стереохімічні форми, в яких можуть існувати сполуки з формулою (I), і при цьому які також включають всі енантіомери, енантіомерні та діастереомерні суміші Якщо іншого обумовлено не було, хімічні позначення сполук означають суміші всіх можливих стереохімічно ізомерних форм, при чому вказані суміші складають всі діастереомери та енантіомери основних молекулярних структур Теж саме стосується і описаних тут проміжних сполук, які використовуються для отримання кінцевих продуктів з формулою (I)

Енантіомерно чисті форми сполук та згадані проміжні сполуки визначаються як енантіомери, у яких в основному відсутні інші енантіомери або діастереомерні форми з подібною основною молекулярною структурою вказаних та проміжних сполук

Асиметричні центри можуть мати R- або S-конфігурацію. Термін цис та транс використовується тут згідно із номенклатурою, прийнятою в "Chemical Abstracts", та відноситься до позиції заміників на кільцевій складовій, більше всього на діоксолановому кільці у сполук з формулою (I). В останньому випадку, при визначенні цис та транс конфігурації, розглядаються заміники в першу чергу на атом вуглецю в позиції 2 діоксоланового кільця та заміники в першу чергу на атом вуглецю в 4 позиції діоксоланового кільця (при чому першочерговість заміників визначається згідно із правилами порядку спідкування Кан-Інголд-Прелога). Якщо два вказані першочергових заміники розташовані на одному боці кільця, то конфігурація позначається цис, якщо ні, то позначається транс.

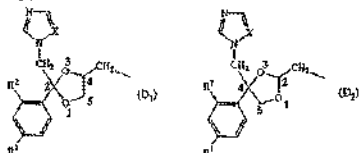
Всі сполуки з формулою (I) містять при наймі 4 асиметричних центра. Використані в цьому винаході стереохімічні ключові слова, які означають стереохімічну конфігурацію кожного із 4 або більше асиметричних центрів, також вибрані згідно із номенклатурою Chemical Abstracts. Наприклад, абсолютна конфігурація асиметричних атомів вуглецю в сполуці 23, як описано в прикладі В 2 нижче, а саме [2S-[2 α ,4 α [(R*,R*)]]]-2-[4-[4-[4-[2-(2,4-дифторфеніл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)метил]-1,3-діоксолан-4-іл]метокси]-феніл]-1-піперазинил]-феніл]-4,5-дідро-5-оксо-1H-1,2,4-триазол-1-іл]-1-метилпропил L-фенілаланін, зображена нижче. Діоксоланове кільце в цій сполуці має цис-конфігурацію.



Далі згідно із номенклатурою Chemical Abstracts, назва радикалу, яка супроводжується назвою амінокислоти, відноситься до ефірів, де амінокислота це ацильна група. Наприклад, у сполуці 23, L-фенілаланін етерифікується із вказаною групою заміщення 1-метилпропілу.

Таж сама номенклатура Chemical Abstracts використовується і для позначення енантіомерних сумішей. Наприклад, ключове слово проміжної сполуки 2i, а саме [2 α ,4 α (R*,R*)], означає, що проміжна сполука 2i це суміш двох енантіомерів, які мають відповідно [2S-[2 α ,4 α (R*,R*)]]-[2R-[2 α ,4 α (R*,R*)]], як стереохімічне ключове слово.

Нумерація кільця на діоксолановому кільці для радикалів D1 та D2 дана нижче згідно із номенклатурою Chemical Abstracts.



Для деяких сполук з формулою (I) та проміжних для їх отримання сполук абсолютна стереохімічна конфігурація не була підтверджена експериментально. У цих випадках стереохімічно ізомерна форма, яка була ізольована першою, позначається "A", другою-"B", без подальшого посилання на фактичну стереохімічну конфігурацію. Однак, вказані ізомерні форми "A" та "B" можуть однозначно характеризу-

ватися, наприклад, їхнім оптичним обертанням, якщо "A" та "B" мають енантіомерний взаємозв'язок.

Кваліфікований спеціаліст може визначити абсолютну конфігурацію таких сполук, використовуючи відомі спеціальні методи, наприклад дифракцію X променів.

Наприклад, проміжна сполука 2b, яка має стереохімічне ключове слово [2S-[2 α ,4 α [A-R*,S*]]], означає енантіомер, який має конфігурацію або [2S-[2 α ,4 α [(R*,S*)]]] або [2S-[2 α ,4 α [(S*,R*)]]], та однозначно характеризується його оптичним обертанням, яке має значення $[\alpha]_{20}^D = -17,9^\circ$ (c=49.75 мг/5 мл N,N-диметилформамід).

Це означає, що азотнокислі форми сполук згідно з цим винаходом включають сполуки з формулою (I), в яких один або декілька атомів азоту окислюються до так-званих окислів азоту.

Термін "сполуки з формулою (I)", який далі тут зустрічається, означає їхні азотнокислі форми, їхні фармацевтично сприйнятливі адитивні солі та їхні стереохімічні ізомерні форми.

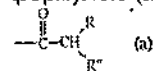
В межах обсягу цього винаходу -A-B- це відповідно радикал з формулою (b). D це відповідно радикал з формулою D.

X це відповідно N.

R¹ та R²-відповідно ідентичні, переважно хлор або фтор (в сполуці).

Зокрема, R¹ та R² це фтор (в сполуці).

Цікавою групою сполук згідно з цим винаходом є ті сполуки з формулою (I), в яких L це радикал з формулою (a).



де

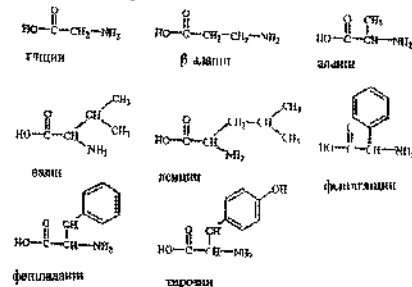
R' це аміно, моно- або ді(C₁₋₆алкіл), C₁₋₆алкілоксикарбониламіно, бензилоксикарбониламіно, трифторметоксикарбониламіно, 1-піролідинил, 1-піперидинил, 4-морфолініл, 1-піперазинил або 1-піперазинил, заміщений C₁₋₆алкілом, гідрокси C₁₋₆алкілом, аміноC₁₋₆алкілом або C₁₋₆алкіламіноC₁₋₆алкілом,

R'' це водень, C₁₋₆алкіл, арил, C₁₋₆алкіл, заміщений арилом, C₁₋₆алкілалкілію, індолилом, аміно, гідрокси, меркапто, амінокарбонілом, карбоксиллом, гуанідинілом, імідазолілом, або

R' та R'' взяті разом утворюють -CH₂-CH₂-CH₂-NH-,

Арил це феніл або феніл, заміщений гідрокси або гало.

Більш цікаву групу складають ті сполуки з формулою (I), в яких L це ацильна складова однієї із наступних амінокислот:



або ті похідні із них, в яких амінна складова це моно- або ді-заміщена.

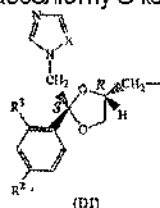
C₁ балкілом або монозаміщена трет-бутилоксикарбониллом

Особливо цікаві ацильні складові це ті вихідні із аланіну, β-аланіну, гліцину, лейцину, валіну, фенілгліцину, фенілаланіну та їхніх похідних N-трет-бутилоксикарбонилу, та N,N-діетилгліцину та N,N-діетил-β-аланіну, особливо гліцину, β-аланіну, L-аланіну, L-валіну, L-лейцину, L-фенілгліцину, L-фенілаланіну, D-фенілаланіну, N-((1,1-діметилетил)оксикарбонил)-β-аланіну, N-((1,1-діметилетил)окси-карбонил)-гліцину, N,N-діетилгліцину, N,N-діетил-β-аланіну, N-((1,1-діметилетил)окси-карбонил)-L-аланіну, N-((1,1-діметилетил)оксикарбонил)-L-лейцину, N-((1,1-діметилетил)оксикарбонил)-L-фенілгліцину, N-((1,1-діметилетил)оксикарбонил)-L-валіну, N-((1,1-діметилетил)оксикарбонил)-L-фенілаланіну, N-((1,1-діметилетил)оксикарбонил)-D-фенілаланіну

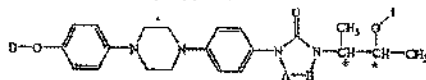
Окремі сполуки це ті сполуки з формулою (I), в яких D це радикал з формулою D1, де X це N та R¹ та R² -фтор, та -A-B- це радикал з формулою (b), та L це ацильна складова лейцину, валіну, фенілгліцину, фенілаланіну та їхні азото-трет-бутилоксикарбонильні похідні, або L це ацильна складова N,N-діетилгліцину

Інші окремі сполуки це ті сполуки з формулою (I), в яких D (D1 або D2) має цис-конфігурацію

Переважаючі сполуки це сполуки, в яких D це радикал з формулою D1, де замітники на діоксолановому кільці мають цис-конфігурацію, а атом вуглецю за номером 2 на діоксолановому кільці має абсолютну S конфігурацію, як показано нижче



Іншими переважними сполуками є ті сполуки, в яких 1-метилпропильна складова має трео конфігурацію, тобто два хіральні атоми вуглецю 1-метилпропильної частки (обидва хіральні атоми вуглецю позначені зірочками на малюнку нижче) мають абсолютно ідентичну конфігурацію, наприклад, вони обидва мають або R конфігурацію, або обидва-S конфігурацію



Переважнішими сполуками є сполуки за формулою (I) у їхніх енантімерно чистих формах, зокрема ті сполуки за формулою (I), в яких обидва хіральні атоми вуглецю 1-метилпропильної складової мають S конфігурацію, а D це радикал за формулою D1, в якому замітники на діоксолановому кільці мають цис-конфігурацію, а атом вуглецю за номером 2 на діоксолановому кільці має абсолютну S конфігурацію, яка відповідає тим сполукам з формулою (I), де D це радикал за формулою D1, який має конфігурацію [2S-[2α,4α(R*,R*)]]

Найбільш переважними є сполуки

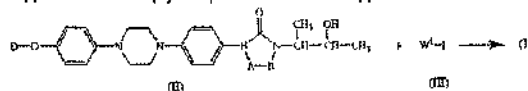
2-[4-[4-[4-[2-(2,4-діфторфеніл)-2-(1H-1,2,4-тріазол-1-илметил)-1,3-діоксолан-4-ил]метокси]-феніл]-1-піперазинил]феніл]-4,5-дгідро-5-оксо-1H-

1,2,4-тріазол-1-ил]-1-метилпропилN,N-діетилгліцин, 2-[4-[4-[4-[2-(2,4-діфторфеніл)-2-(1H-1,2,4-тріазол-1-илметил)-1,3-діоксолан-4-ил]метокси]-феніл]-1-піперазинил]-феніл]-4,5-дгідро-5-оксо-1H-1,2,4-тріазол-1-ил]-1-метилпропил L-фенілаланін, 2-[4-[4-[4-[2-(2,4-діфторфеніл)-2-(1H-1,2,4-тріазол-1-илметил)-1,3-діоксолан-4-ил]метокси]-феніл]-1-піперазинил]-феніл]-4,5-дгідро-5-оксо-1H-1,2,4-тріазол-1-ил]-1-метилпропил L-лейцин, 2-[4-[4-[4-[2-(2,4-діфторфеніл)-2-(1H-1,2,4-тріазол-1-илметил)-1,3-діоксолан-4-ил]метокси]-феніл]-1-піперазинил]-феніл]-4,5-дгідро-5-оксо-1H-1,2,4-тріазол-1-ил]-1-метилпропил L-валін, 2-[4-[4-[4-[2-(2,4-діфторфеніл)-2-(1H-1,2,4-тріазол-1-илметил)-1,3-діоксолан-4-ил]метокси]-феніл]-1-піперазинил]-феніл]-4,5-дгідро-5-оксо-1H-1,2,4-тріазол-1-ил]-1-метилпропил L-фенілгліцин, азотно-кислі форми, їхні фармацевтично сприйнятливі адитивні солі та їхні стереохімічні ізомерні форми, особливо форма [2S-[2α,4α(R*,R*)]]

Значення змінних, які використовувались у наступних реакціях, приймаються згідно із нижченаведеними визначеннями, якщо іншого не обумовлено

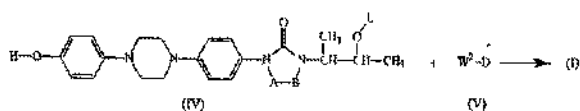
Сполуки згідно із цим винаходом можна отримати за відомими фахівцям методами етерифікації, які були описані, наприклад, у "Принципах синтезу пептидів", М Боданські, Спрингер-Ферлаг Берлін Хайделберг, 1984 ("Principles of Peptide Synthesis", M Bodanszky, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1984) Виконання окремих реакцій описані нижче

Взагалі сполуки з формулою (I) можна отримати шляхом О-ациляції проміжних спиртів з формулою (II) із ацилюючим реагентом за формулою (III), де W¹ це реактивна залишкова група, така як гало, азид або активована кислотна функція, наприклад, галофенільний ефір, наприклад, пентахлор- або пентафторфенільний ефір, яка з'єднується із ацильною часткою L. Вказану реакцію можна виконати за відомими фахівцям методами ациляції, наприклад, підмішуючи реагенти у інертний розчинник, при необхідності у суміш із основою для відбору кислоти, яка утворюється під час реакції. Інакше О-ациляція виконується з використанням відповідного зв'язкового агенту, такого як діциклогексилкарбодімід або його функціональна похідна



У цьому та наступних дослідях продукти реакції можна ізолювати від середовища реакції та при необхідності потім їх очистити за загально відомими методиками, такими, як, наприклад, екстракція, кристалізація, подрібнення в порошок та хроматографія

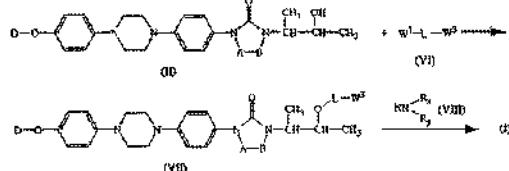
Крім того, сполуки з формулою (I) можна отримати О-алкіляцією фенолу з формулою (IV) із алкілюючим реагентом з формулою (V), де W² це реактивна залишкова група, така як гало, або група сульфонілокси. Вказану реакцію можна виконати, перемішуючи реагенти у реагентно-інертному розчиннику, при необхідності у суміш з відповідною основою для збору кислоти, яка утворюється під час реакції. У основних та проміжних сполуках, вказаних нижче, замітники такі, як було визначено вище, якщо іншого не обумовлено



Отримання проміжних сполук з формулою (V), де D це радикал за формулою

D¹, було описано у патенті США №4,267,179

Як визначено вище, змінні L можна також виразити L'-NR_xR_y, в якій дві складові, а саме V- та -NR_xR_y використовуються в наступній схемі реакції



Вищенаведена схема реакції зображує отримання сполук з формулою (I) шляхом O-ациляції проміжної сполуки за формулою (II) із реагентом за формулою (VI), де W² це реактивна залишкова група, така як гало, а W¹ визначена вище та з'єднується з ацильною складовою L', та шляхом послідовного виконання реакції таким чином отриманої проміжної сполуки з формулою (VII) із аміном з формулою (VIII)

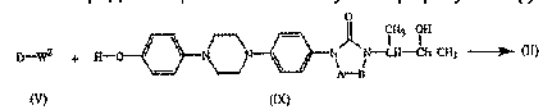
Сполуки за формулою (I) можна послідовно перетворити у відомі модифікації. Наприклад, сполуки з формулою (I), в яких L містить захищену аміночастку, можна перетворити у сполуки за формулою (I), де вказана складові не заміщується за відомими методиками позбавлення захисту, наприклад, шляхом проведення реакції із трифтороцетною кислотою у відповідному розчиннику, наприклад, діхлорметані

Сполуки з формулою (I) можна також перетворити у відповідні азотнокислі форми за відомими фахівцям методиками для перетворення трьохвалентного азоту у його азотнокислу форму. Взагалі вказану реакцію окиснення азоту можна провести, виконуючи реакцію вихідного матеріалу з формулою (I) із відповідним органічним або неорганічним перекисом. Відповідні неорганічні перекиси включають, наприклад, перекис водню, перекис лужних або земельнолужних металів, наприклад перекис натрію або калію, відповідні органічні перекиси можуть містити надкислоти, такі як, наприклад, бензокарбонадкислота або галозаміщена бензолкарбонадкислота, наприклад, 3-хлорбензолкарбонадкислота, пероксоалканоїдні кислоти, наприклад, пероксоцетна кислота, алкілпропероксид, наприклад, трет-бутильний гідропероксид. Відповідними розчинниками, наприклад вода, є нижчі спирти, наприклад етанол та ін., вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад, 2-бутанол, галогенні вуглеводні, наприклад діхлорметан, та суміші цих розчинників

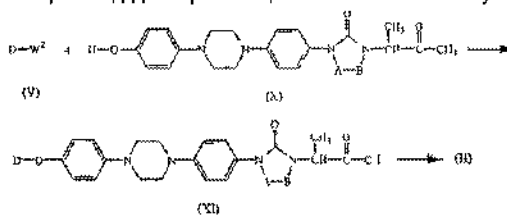
Деякі проміжні сполуки та вихідні матеріали, використані у вищенаведених реакціях, існують у комерційному виробництві, або їх можна синтезувати згідно із широко розповсюдженими методиками, описаними, наприклад, у патентах США US-4,791,111, US-4,931,444 та US-4,267,179. У цьому винаході нижче описані деякі методи отримання проміжних сполук

Наприклад, проміжні сполуки з формулою (II)

можна отримати шляхом O-алкіляції реагентів з формулою (IX), виконуючи алкіляцію реагентів за формулою (V) з описаною вище методикою O-алкіляції для отримання сполук за формулою (I)

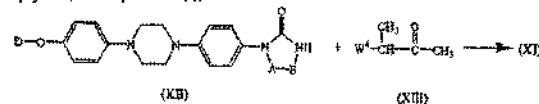


Проміжні сполуки з формулою (II) можна отримати шляхом O-алкіляції реагентів за формулою (X), виконуючи алкіляцію реагента з формулою (V) за вище описаною методикою O-алкіляції для отримання сполук з формулою (I) із подальшим диспергуванням таким чином утвореної проміжної сполуки за формулою (XI). Вказане диспергування можна виконати, перемішуючи проміжну сполуку з формулою (XI) із подрібнюючим реагентом, наприклад, борним пдридом натрію у інертному розчині, наприклад діхлорметан, метанол або їхні суміші



Отримання проміжних сполук з формулою (X) було описано в патенті США US-4,931,444

Крім того, проміжні сполуки з формулою (XI) можна отримати шляхом азотної алкіляції проміжної сполуки з формулою (XII) за відомою методикою азотної алкіляції за допомогою лужного реагента з формулою (XIII), де W⁴ це відповідна залишкова група, наприклад, гало



Чисті стереохімічні ізомерні форми сполук та проміжні сполуки згідно з цим винаходом можна отримати за допомогою відомих фахівцям методик. Діастереомери можна розділити методом фізичного розділення, наприклад, методами селективної кристалізації та хроматографії, наприклад, рідинної хроматографії. Енантіомери можна розділити шляхом селективної кристалізації їхніх діастереомерних солей з оптично активними кислотами. Відповідно енантіомери можна розділити хроматографічними методами з використанням хіральних стаціонарних фаз. Вказані чисті стереохімічні ізомерні форми можна утворити із відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних вихідних матеріалів, при умові, що реакція настає стереоспецифічно або стереоселективно. Переважно, при необхідності використання спеціального стереоізомера, вказана сполука синтезується стереоселективним або стереоспецифічним способом і отримання. Ці способи передбачають переважне використання енантіомерно чистих вихідних матеріалів. Очевидно, що стереохімічно ізомерні форми сполук з формулою (I) входять в обсяг винаходу

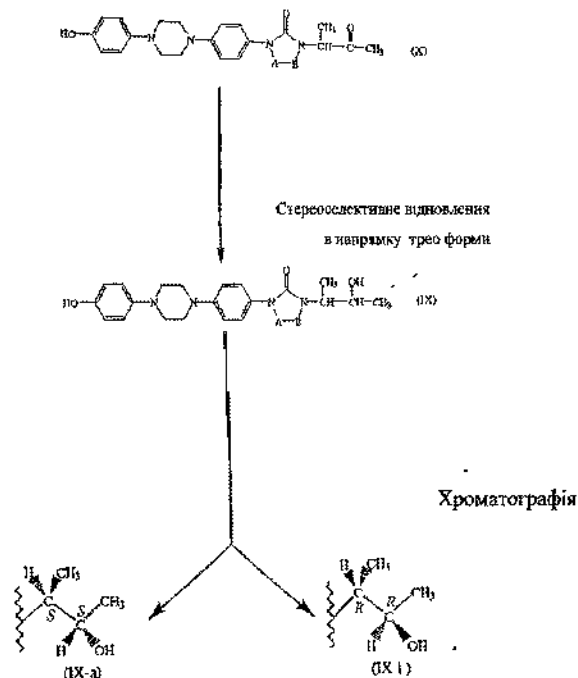
Як встановлено вище, енантіомерно чисті форми сполук з формулою (I) утворюють переважну групу сполук. Отже, енантіомерно чисті форми проміжних сполук з формулою (II), їхні азотнокислі фо-

рми та адитивні солі мають особливе значення при отриманні енантіомерно чистих сполук з формулою (I). Крім того, енантіомерні та діастереомерні суміші проміжних сполук з формулою (II) використовуються при отриманні сполук з формулою (I) з відповідною конфігурацією. Вказані енантіомерно чисті форми, а також енантіомерні та діастереомерні суміші проміжних сполук з формулою (II) вважаються новими.

4-[4-[4-[[2-(2,4-діфторфеніл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1,3-діоксолан-4-ил]метокси]феніл]-1-піперазинил]феніл]-2,4-дигідро-2-(2-гидрокси-1-метилпропіл)-3H-1,2,4-триазол-3-он у її енантіомерно чистій формі [2S-[2 α ,4 α [R*,R*]]] та відповідний аналог 2,4-дихлорфенілу є особливо переважними проміжними сполуками з формулою (II).

Зокрема, енантіомерно чисту форму [2S-[2 α ,4 α [R*,R*]]] проміжної сполуки з формулою (II) можна отримати при виконанні реакції енантіомерно чистої форми проміжної сполуки з формулою (IX), тобто форми [S-(R*,R*)] з формулою (IX-a), з відповідною енантіомерно чистою формою проміжної сполуки (V), тобто [2S-[[2 α ,4 α]], з формулою (V-a), згідно з реакцією, описаною вище. Стереоселективний синтез проміжної сполуки (IX-a), починаючи з проміжної сполуки (X), можна надати як зображено у схемі 1.

Схема 1



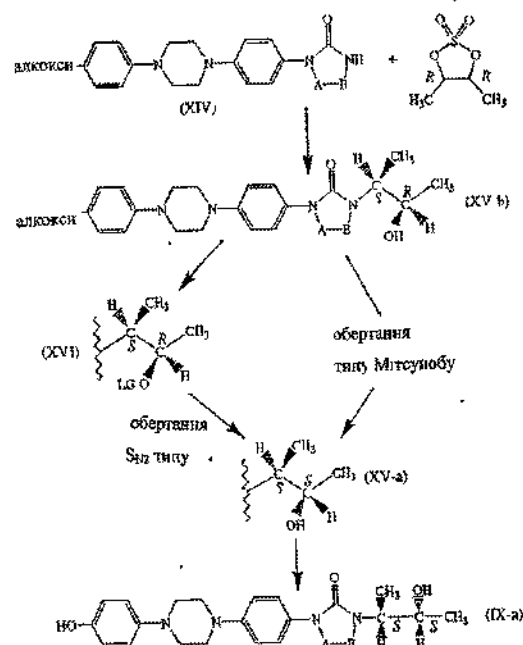
Відповідні умови стереоселективного відновлення включають використання К-селектридів у відповідному розчиннику, наприклад, диметилацетамід або тетрагідрофуран, боргідрид натрію при необхідності у комбінації із $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, ZnCl_2 або $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ у відповідному розчиннику, наприклад у диметилацетаміді, диметилформаміді, метанолі або тетрагідрофурані. Вказані умови відновлення

сприяють трео формі 2-гидрокси-1-метилпропільної складової, тобто формі, в якій два асиметричні атоми вуглецю мають абсолютно ідентичні конфігурації. Рекристалізація отриманої суміші після стереоселективного відновлення може надалі навіть покращити співвідношення трео/еритро в бік трео форми. Потім можна бажану форму [S-(R*,R*)] ізолювати хроматографічним способом, використовуючи хіральну стаціонарну фазу, таку як, наприклад, Хіралпак АД (3,5-діетилфеніл карбамат амілози), яку купляють в Японії, від фірми Дайсел Кемікал Індастріз, Лтд.

Алкоксифенільні похідні проміжних сполук з формулою (IX-a) можна отримати при проведенні тих самих реакцій, що вказані у схемі 1.

У схемі 2 зображений інший шлях отримання проміжних сполук з формулою (IX-a) або їхніх алкоксифенільних аналогів.

Схема 2



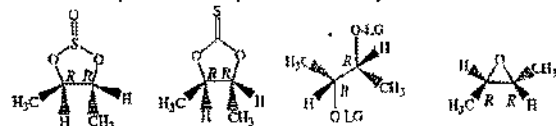
Реакція проміжної сполуки з формулою (XIV) із (4R-транс)-4,5-діметил-2,2-діоксид-1,3,2-діпксатіоланом можна провести у відповідному розчиннику, переважно у полярному неводному розчиннику, такому як, наприклад, диметилацетамід або N,N-діметилформамід, та в присутності основи, наприклад, трет-бутанолату калію, гідроксиду калію або гідриду калію. Потім до отриманої суміші можна додати кислоту, наприклад, сірчану, отримуючи при цьому проміжну сполуку з формулою (XV-b), в якій 2-гидрокси-1-метилпропільна складова має еритроформу. Потім атом вуглецю, який має функцію спирту вказаної 2-гидрокси-1-метилпропільної складової, епімеризується, переважно із 100% обертянням, при цьому отримуючи проміжну сполуку (XV-a), в якій 2-гидрокси-1-метилпропільна складова має трео форму. Існують два шляхи. Перший шлях включає перетворення функції спирту у відповідну залишкову групу O-LG, наприклад, виробляючи гідроксильну групу з орга-

нічною кислотою, наприклад, карбоною, а саме, оцетною або 4-нітробензоною кислотою, або сульфокислотою, наприклад, p -толуолсульфокислотою або метансульфокислотою, таким чином отримуючи проміжну сполуку з формулою (XVI). Атом вуглецю, який несе функцію залишкової групи у вказаній проміжній сполуці (XVI) потім може епімеризуватись, переважно із 100% обертанням, за допомогою реакції S_N2 -типу з відповідним нуклеофільним реагентом, таким як, наприклад, алкоголят, а саме, бензоїльна група, гідроксид сілїю лужного металу, а саме гідроксидом натрію або калію, ацетатом, а саме, ацетатом натрію. Вказана реакція виконується у відповідному розчиннику, переважно полярному непротонному розчиннику, такому як, наприклад, диметилацетамід, N -метилпіролідинон, диметилімідазолідинон або сульфолан. У випадку використання у S_N2 -реакції алкоголяту або ацетату, таким чином отримана проміжна сполука може бути позбавлена захисту відомими відповідними способами позбавлення захисту, отримуючи таким чином спиртову проміжну сполуку з формулою (XV-a).

Іншим шляхом для перетворення стереохімічної структури атому вуглецю, який виконує функцію спирту, є використання реакції Мітсунобу. Функція спирту проміжної сполуки із формулою (XV-b) активізується дізопропіл азодикарбоксилатом або його функціональною похідною, наприклад, діетил азодикарбоксилатом, в присутності тріфенілфосфіну та в діполярному апротонному розчиннику, наприклад диметилацетамід, або диметилформамід. Потім таким чином отриманий активізований спирт вступає в реакцію із карбоною кислотою, наприклад, 4-нітробензоною, оцетною або монохлорооцетною кислотою. Далі таким чином отриманий складний ефір, в якому складова 2-гідрокси-1-метилпропілу була перетворена у треоформу, можна гідролізувати із використанням відомих методів гідролізу, отримуючи при цьому проміжну сполуку з формулою (XV-a).

В результаті алкоксифенільну складову проміжних сполук з формулою (XV-a) можна перетворити у феноїльну складову, використовуючи, наприклад, бромоватую кислоту в оцетній кислоті у присутності тїосульфату натрію, при цьому отримуючи проміжну сполуку з формулою (IX-a).

Для (4R-транс)-4,5-діметил-2,2-діоксид-1,3,2-діоксатопану можна відповідно підібрати наступні енантіомерно чисті проміжні сполуки



Де LG це залишкова група, наприклад, p -толуолсульфоніл

Проміжні сполуки із формулою (IX-b), де складова 2-гідрокси-1-метилпропілу має форму $[R-R^*,R^*]$, можна отримати, виконуючи послідовність реакцій, зображених на схемі 2, замінюючи при цьому (4R-транс)-4,5-діметил-2,2-діоксид-1,3,2-діоксатопан на (1S-транс)-4,5-діметил-2,2-діоксид-1,3,2-діоксатопан

Альтернативно до послідовності реакцій по схемі 2, проміжні сполуки з формулою (XIV) можна

безпосередньо з'єднати з енантіомерно чистою проміжною сполукою, наприклад $[R-(R^*,S^{**})]$ -3-бром-2-бутанол-4-нітробензоатом, або з їхньою функціональною похідною, при цьому негайно отримуються проміжна сполука з формулою (XV-a)

Цікаво, що особливо чисті енантіомерні форми проміжних сполук з формулою (IV) можна синтезувати, використовуючи шлях Мітсунобу в схемі 2, по якому карбонова кислота, використана в реакції з активованим спиртом з формулою (XV-b), замінюється захищеною амінокислотою. При необхідності аміно кислоту можна позбавити захисту за відомою методикою

Сполуки з формулою (I), їхні фармацевтично сприйнятливі адитивні солі та їхні стереохімічні ізомеричні форми використовуються як агенти для боротьби із грибковими інфекціями у живому організмі. Крім того, здатність розчинюватись у водних розчинах сполук з формулою (II) робить їх придатними для внутрішньовенного призначення. Як виявилось, сполуки згідно з цим винаходом є ефективним засобом проти широкого різновиду грибків, таких як *Candida* spp., наприклад, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr*, *Candida tropicalis*, *Aspergillus* spp., наприклад, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea* spp., *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Trichophyton* spp., *Fusarium* spp., та деякі кожені плісниця

Крім того, чисті енантіомери, енантіомерні суміші та діастеремерні суміші проміжних сполук з формулою (II) є протигрибковими засобами, які мають сприятливий фармакополічний характер, що до протигрибкової активності та побічних ефектів. Хімічна стабільність деяких сполук із формулою (I) визначається у експериментальній частині опису цього винаходу. Експерименти показують, що метаболічне розщеплення цих сполук на проміжні сполуки із формулою (II) має органічний специфічний характер і не настає легко. Крім того, експерименти, проведені у штучних умовах, показують, що сполуки з формулою (I) мають

удосконалену внутрішню здатність стримувати ріст грибків, наприклад, *Candida albicans*, порівняно із проміжними сполуками з формулою (II), протигрибкова активність яких викладена у патенті США US-4,791,111. Вказані експерименти у штучних умовах включають визначення чутливості грибків до сполук згідно із цим винаходом, як описано нижче у фармакополічному прикладі. Інші експерименти у штучних умовах, наприклад, визначення впливу сполук згідно з цим винаходом на синтез стеролу, наприклад у *Candida albicans*, демонструють їхню протигрибкову активність. Крім того, експерименти у штучних умовах з деякими піддослідними мишами, морськими свинками та щурами показують, що після орального або внутрішньовенного прийому ці сполуки є активними протигрибковими засобами.

Сполуки згідно з цим винаходом також мають гарну оральну сприйнятливість. З точки зору вживання сполук з формулою (I), то останні забезпечують метод лікування теплкровних тварин та людей від грибкових інфекцій. Вказаний метод включає систематичне або місцеве призначення ефективної дози сполуки із формулою (I) у формі окислів азоту,

фармацевтично сприйнятливих адитивних солей або їхніх можливих стереоізомерів теплокровним тваринам та людям. Отже сполуки з формулою (I) передбачаються для використання в медицині, зокрема, для застосування сполуки із формулою (I) у виробництві медикаментів, ефективних при лікуванні грибкових інфекцій.

Цей винахід також передбачає виготовлення композицій для лікування та запобігання грибкових інфекцій, які включають терапевтично ефективну кількість сполуки за формулою (I) та фармацевтично сприйнятливу добавку або розчинник.

З точки зору їхніх властивостей вживання у фармакології, ці сполуки можна виробляти у різних фармакологічних формах для цілей їх призначення. Для отримання фармацевтичних композицій згідно з цим винаходом терапевтично ефективна кількість необхідної сполуки у формі основи чи адитивної солі, як активного інгредієнту, з'єднується у внутрішній суміші із фармацевтично сприйнятливою основою, яка може бути у різноманітних формах, необхідних для призначення. Фармацевтичні композиції бажано виробляти в одиничних дозах, призначених переважно для орального, прямо кишкового, підшкірного призначення або для парентеральних інфекцій. Наприклад, при виготовленні композицій у дозованій формі для орального прийому можна застосовувати будь-які фармацевтичні середовища такі як, наприклад, вода, глікол, масла, спирти та інші для рідинної оральної форми у виді суспензій, сиропів, еліксирів та розчинів, та тверді добавки, такі як крохмаль, сахар, каолін, мастило, зв'язкові речовини, дисінтегруючі агенти та інші для твердих форм у виді порошків, гранул, капсул, таблеток. Таблетки та капсули є найбільш простою у призначенні, і тому переважною формою при виготовленні одиничних доз для орального прийому, застосовуючи тверді фармацевтичні основи. До відповідних композицій для цільового застосування можна віднести всі композиції, які використовуються для виготовлення лікувальних засобів цільового призначення, наприклад, креми, гелі, перев'язочний матеріал, шампуні, тенктури (настої), пасти, мазі, бальзами, порошки та ін. Для виготовлення парентеральних композицій, основи звичайно можуть складати в основному дистильовану воду, а також інші інгредієнти для кращого розчинності, наприклад, циклодекстрини. Наприклад, розчини для ін'єкцій можна виготовити на основі, яка включає розчини солі та глюкози або їх суміші. Суспензії для ін'єкцій також можна отримати на основі відповідної рідини, суспендуючих агентів та ін. У композиціях, призначених для підшкірного призначення, основа може включати агент для кращого проникнення під шкіру та/або відповідно зволожуючий агент, який при необхідності у малих пропорціях змішується із будь-якими відповідними добавками, які не викликають значного подразнення шкіри. Вказані добавки можуть сприяти підшкірному призначенню та полегшати виготовлення необхідних композицій. Ці композиції можна призначати різними шляхами, наприклад, у вигляді накладення трансдермальних біляшок, місцевої крапкової терапії, втирання. У парентеральні композиції входять інші інгредієнти для покращання розчинності, наприклад, циклодекстрини. До відповідних циклодекстринів відносяться

α -, β -, γ -циклодекстрини або ефіри та суміші ефірів, в яких одна або більше гідрокси груп ангідроглюкозних елементів циклодекстрину заміщується C_1 алкілом, зокрема метилом, етилом або ізопропілом, наприклад, деорієнтовно метильованим β -CD, гідрокси- C_1 алкілом, зокрема гідроксиетилом, гідроксипропілом, або гідроксибутилом, карбокси- C_1 алкілом, зокрема, карбоксиметилом або карбоксиетилом, C_1 алкілкарбонілом, зокрема, ацетилом. Слід особливо відмітити, як комплексоутворюючі агенти та/або розчинники, β -CD, деорієнтовно метильований β -CD, 2,6-діметил- β -CD, 2-гідроксиетил- β -CD, 2-гідроксиетил- γ -CD, 2-гідроксипропіл- γ -CD та (2-карбоксиметокси)пропіл- γ -CO, та, зокрема, 2-гідроксипропіл- β -CO (2-HP- β -CD).

Термін "змішані ефіри" означає циклодекстринні похідні, в яких при наймі дві циклодекстринні гідроксигрупи етерифікуються із різними групами, такими як, наприклад, гідроксипропіл та гідроксиетил.

Для визначення середньої кількості моль алкокси-одиниць на кожний моль ангідроглюкози використовується середнє мольне заміщення (M3) (MS). Середній ступінь заміщення (C3) (DS) означає середню кількість заміщених гідроксильних на кожну одиницю ангідроглюкози. Значення M3 та C3 можна визначити різними аналітичними методами, наприклад, ядерного магнітного резонансу (ЯМР) (NMR), масової спектрометрії (МС) (MS) та інфрачервоної спектроскопії (ІС) (IS). Можна отримати значення заданої циклодекстринної похідної, які злегка відрізняються в залежності від застосованого методу. Вимірює переважно методом масової спектрометрії значення M3 коливаються в межах 0,125-10, а C3 - в межах 0,125-3.

Особливою перевагою при утворенні вищевказаних композицій є форма дозованих одиниць для спрощення призначення та однаковості дозування. Ця форма, згідно із описом та формулою винаходу, відноситься до фізично дискретних одиниць, призначених для одиничного дозування, причому кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта, обчисленого із розрахунку терапевтичної дії, з'єднаного з необхідною фармацевтичною основою. Прикладами таких форм одиничних доз є таблетки з чи без покриття, капсули, гранули, пакети з порошком, облатки, розчини або суспензії для ін'єкцій, дози у чайних або столових ложках та ін., та їх відповідні окремі складні.

Спеціалісти, які займаються лікуванням теплокровних тварин від грибкових інфекцій могли б легко визначити денну терапевтично ефективну дозу по результатах дослідів, описаних в цьому винаході. Взагалі, передбачається, що денна терапевтично ефективна доза повинна складати 0,05мг/кг-20мг/кг ваги тіла.

Експериментальна частина

Нижче "DMF" означає N,N-діметилформамід, "MIK" метилізобутилкетон, DIPE-діізопропілефір.

А. Отримання проміжних сполук. Приклад А-1

Суміш (+/-)-2,4-дїпро-4-[4-[4-(4-гідроксифеніл)-1-піперазинил]феніл]-2-(1-метил-2-оксопропіл)-3Н-1,2,4-тріазол-3-он (0,06 моль) охолоджували у DMF (500мл) до -10°C, а потім перемішали під струменем N_2 . Потім по краплі додавали три-сек-бутилборопідрид калію, одновалентний розчин у

тетрагидрофурані (150мл), дозволили суміші повільно нагрітись до кімнатної температури і потім влили її у воду. Осад піддали фільтрації, очистці від CH_3OH та кристалізації із CH_3OH . Осад піддали фільтрації та осушці. Залишок очистили за допомогою HPLC через CHIRALPAC AD (елюент: етанол). Було зібрано дві чисті фракції, а їхні розчинники були випарені. Кожний залишок розтерли у порошок у CH_3OH . Осад відфільтрували та осушили, отримуючи 7 г $[(S-(R^*,R^*))\text{-}2,4\text{-дгідро-}2\text{-(}2\text{-гідрокси-}1\text{-метилпропил)-}4[4\text{-[}4\text{-(}4\text{-гідроксифеніл)-}1\text{-піперазинил]феніл]-}3\text{H-}1,2,4\text{-тріазол-}3\text{-он}]$ (проміжн 1a) $[\alpha]_{20}^D = -10,81^\circ$ ($c=50,43\text{мг/}5\text{мл DMF}$)

Подібним чином були отримані $[(A-(R^*,S^*))\text{-}2,4\text{-дгідро-}2\text{-(}2\text{-гідрокси-}1\text{-метилпропил)-}4[4\text{-[}4\text{-(}4\text{-гідроксифеніл)-}1\text{-піперазинил]феніл]-}3\text{H-}1,2,4\text{-тріазол-}3\text{-он}]$ (проміжн 1b) $[\alpha]_{20}^D = -7,07^\circ$ ($c=48,8\text{мг/}5\text{мл DMF}$),

$[(B-(R^*,S^*))\text{-}2,4\text{-дгідро-}2\text{-(}2\text{-гідрокси-}1\text{-метилпропил)-}4[4\text{-[}4\text{-(}4\text{-гідроксифеніл)-}1\text{-піперазинил]феніл]-}3\text{H-}1,2,4\text{-тріазол-}3\text{-он}]$ (проміжн 1c) $[\alpha]_{20}^D = +6,86^\circ$ ($c=49,58\text{мг/}5\text{мл DMF}$),

$[(R-(R^*,R^*))\text{-}2,4\text{-дгідро-}2\text{-(}2\text{-гідрокси-}1\text{-метилпропил)-}4[4\text{-[}4\text{-(}4\text{-гідроксифеніл)-}1\text{-піперазинил]феніл]-}3\text{H-}1,2,4\text{-тріазол-}3\text{-он}]$ (проміжн 1d) $[\alpha]_{20}^D = +10,35^\circ$ ($c=48,81\text{мг/}5\text{мл DMF}$),

$[(R^*,S^*)\text{-}2,4\text{-дгідро-}2\text{-(}2\text{-гідрокси-}1\text{-метилпропил)-}4[4\text{-[}4\text{-(}4\text{-гідроксифеніл)-}1\text{-піперазинил]феніл]-}3\text{H-}1,2,4\text{-тріазол-}3\text{-он}]$ (проміжн 1e)

Крім того, подібним чином отримуються $[(R^*,R^*)\text{-}2,4\text{-дгідро-}2\text{-(}2\text{-гідрокси-}1\text{-метилпропил)-}4\text{-[}4\text{-[}4\text{-(}4\text{-гідроксифеніл)-}1\text{-піперазинил]феніл]-}3\text{H-}1,2,4\text{-тріазол-}3\text{-он}]$ (проміжн 1f),

$[(R-(R^*,R^*)+R-(R^*,S^*))\text{-}2,4\text{-дгідро-}2\text{-(}2\text{-гідрокси-}1\text{-метилпропил)-}4[4\text{-[}4\text{-(}4\text{-гідроксифеніл)-}1\text{-піперазинил]феніл]-}3\text{H-}1,2,4\text{-тріазол-}3\text{-он}]$ (проміжн 1g),

$[(R-(R^*,R^*)+S-(R^*,S^*))\text{-}2,4\text{-дгідро-}2\text{-(}2\text{-гідрокси-}1\text{-метилпропил)-}4[4\text{-[}4\text{-(}4\text{-гідроксифеніл)-}1\text{-піперазинил]феніл]-}3\text{H-}1,2,4\text{-тріазол-}3\text{-он}]$ (проміжн 1h),

$[(S-(R^*,R^*)+R-(R^*,S^*))\text{-}2,4\text{-дгідро-}2\text{-(}2\text{-гідрокси-}1\text{-метилпропил)-}4[4\text{-[}4\text{-(}4\text{-гідроксифеніл)-}1\text{-піперазинил]феніл]-}3\text{H-}1,2,4\text{-тріазол-}3\text{-он}]$ (проміжн 1i),

$[(S-(R^*,R^*)+S-(R^*,S^*))\text{-}2,4\text{-дгідро-}2\text{-(}2\text{-гідрокси-}1\text{-метилпропил)-}4[4\text{-[}4\text{-(}4\text{-гідроксифеніл)-}1\text{-піперазинил]феніл]-}3\text{H-}1,2,4\text{-тріазол-}3\text{-он}]$ (проміжн 1j)),

Приклад 2

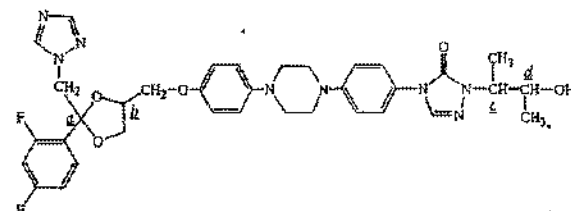
Суміш цис-(2S) 4-метилбензопсульфонат 2-(2,4-дифторфеніл)-2-(1H-1,2,4-тріазол-1-илметил)-1,3-діоксолан-4-метанол (складний ефір)

(0,0134 моль), проміжна сполука (1a) (0,0122 моль) та NaOH (0,013 моль) попередньо розмішали у DMF під струменем N_2 при температурі 60°C . Суміш охолодили та влили у воду. Осад відфільтрували та висушили. Залишок очистили методом колонкової хроматографії сілікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 94/6 до 0/100). Були відібрані чисті фракції, а розчинник був випарений. Залишок розтерли у порошок у MeK. Осад відфільтрували та осушили, отримуючи 4,7 г (56%) $[(2S\text{-}[2\alpha,4\alpha(R^*,R^*)])\text{-}4[4\text{-[}4\text{-[}2\text{-(}2,4\text{-дифторфеніл)-}2\text{-(}1\text{H-}1,2,4\text{-тріазол-}1\text{-илметил)-}1,3\text{-діоксолан-}4\text{-ил]метокси-}]\text{феніл}]\text{-}1\text{-}$

піперазинил]феніл]-2,4-дгідро-2-(2-гідрокси-1-метилпропил)-3H-1,2,4-тріазол-3-он (проміжн 2a) $[\alpha]_{20}^D = -20,14^\circ$ ($c=49,49\text{мг/}5\text{мл DMF}$)

У таблиці 1 перелічені проміжні сполуки, отримані аналогічно прикладу A 2. Асиметричні атоми вуглецю помічені a, b, c, та d, а також показані їхні абсолютна конфігурація та оптичне обертання.

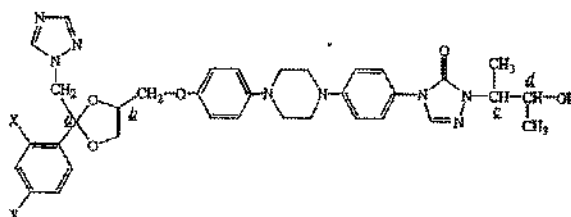
Таблиця 1



№ пром. сполук	Ключове ном. Chemical слово за Abstracts	Абсол. конфігурація атому вуглецю a, b, c, d	Оптичне обертання, як концентрація $[\alpha]_{20}^D$ у DMF
2a	$[2S\text{-}[2\alpha,4\alpha(R^*,R^*)]]$	S, R, S, S	$-20,14^\circ$ @ 49,49мг/5мл
2b	$[2S\text{-}[2\alpha,4\alpha(A\text{-}(R^*,S^*))]]$	S, R, R, S або S, R, S, R	$-17,79^\circ$ @ 49,75мг/5мл
2c	$[2S\text{-}[2\alpha,4\alpha(B\text{-}(R^*,S^*))]]$	S, R, S, R або S, R, R, S	$-9,36^\circ$ @ 50,77мг/5мл
2d	$[2S\text{-}[2\alpha,4\alpha(S^*,S^*)]]$	S, R, R, R	$-7,71^\circ$ @ 48,61мг/5мл
2e	$[2S\text{-}[2\alpha,4\alpha(A\text{-}(R^*,S^*))]]$	R, S, R, S або R, S, S, R	$+9,22^\circ$ @ 51,520мг/5мл
2f	$[2R\text{-}[2\alpha,4\alpha(B\text{-}(R^*,S^*))]]$	R, S, S, R або R, S, R, S	$+17,79^\circ$ @ 49,76мг/5мл
2g	$[2R\text{-}[2\alpha,4\alpha(R^*,R^*)]]$	R, o, R, R	$+19,49^\circ$ @ 51,81мг/5мл
2h	$[2R\text{-}[2\alpha,4\alpha(S^*,S^*)]]$	R, S, S, S	$+7,13^\circ$ @ 49,77мг/5мл

У таблиці 2 перелічені проміжні сполуки, отримані аналогічно прикладу A 2.

Таблиця 2



№ пром. спол.	X	Ключове слово за Chemical Abstracts	Абсол. конфігурація атому вуглецю a, b, c, d
2i	F	$[2\alpha,4\alpha(R^*,R^*)]$	S, R, S, S+R, S, R, R
2j	F	$[2\alpha,4\alpha(R^*,S^*)]$	S, R, S, R+R, S, A, S
2k	F	$[2\alpha,4\alpha(S^*,R^*)]$	S, R, R, S+R, S, S, R
2l	F	$[2\alpha,4\alpha(S^*,S^*)]$	S, R, R, R+R, S, S, S
2m	F	$[2S\text{-}[2\alpha,4\alpha(R^*,R^*)]] + [2S\text{-}[2\alpha,4\alpha(R^*,S^*)]]$	S, R, S, S+S, R, S, R
2n	F	$[2S\text{-}[2\alpha,4\alpha(R^*,R^*)]] + [2S\text{-}[2\alpha,4\alpha(S^*,R^*)]]$	S, R, S, S+S, R, R, S

Продовження таблиці 2

№ пром. спол.	X	Ключове слово за Chemical Abstracts	Абсол. конфігурація атому вуглецю a, b, c, d
2o	F	$[2S\text{-}[2\alpha,4\alpha(R^*,R^*)]] + [2S\text{-}[2\alpha,4\alpha(S^*,S^*)]]$	S, R, S, S+S, R, R, R

2p	F	[2S-[2 α ,4 α (R*,R*)]]+[2R-[2 α ,4 α (R*,S*)]]	S,R,S,S+R,S,R,S
2q	F	[2S-[2 α ,4 α (R*,R*)]]+[2R-[2 α ,4 α (S*,R*)]]	S,R,S,S+R,S,S,R
2r	F	[2S-[2 α ,4 α (R*,R*)]]+[2R-[2 α ,4 α (S*,S*)]]	S,R,S,S+R,S,S,S
2s	F	[2S-[2 α ,4 α (S*,S*)]]+[2S-[2 α ,4 α (R*,S*)]]	S,R,R,R+R,S,R,S
2t	F	[2S-[2 α ,4 α (S*,S*)]]+[2S-[2 α ,4 α (S*,R*)]]	S,R,R,R+R,S,R,S
2u	F	[2S-[2 α ,4 α (S*,S*)]]+[2R-[2 α ,4 α (R*,S*)]]	S,R,R,R+R,S,R,S
2v	F	[2S-[2 α ,4 α (S*,S*)]]+[2R-[2 α ,4 α (S*,R*)]]	S,R,R,R+R,S,S,R
2w	F	[2S-[2 α ,4 α (S*,S*)]]+[2R-[2 α ,4 α (R*,R*)]]	S,R,R,R+R,S,R,R
2x	F	[2R-[2 α ,4 α (R*,R*)]]+[2S-[2 α ,4 α (R*,S*)]]	R,S,R,R+R,S,R,S
2y	F	[2R-[2 α ,4 α (R*,R*)]]+[2S-[2 α ,4 α (S*,R*)]]	R,S,R,R+R,S,R,S
2z	F	[2R-[2 α ,4 α (R*,R*)]]+[2R-[2 α ,4 α (R*,S*)]]	R,S,R,R+R,S,R,S
2aa	F	[2R-[2 α ,4 α (R*,R*)]]+[2R-[2 α ,4 α (S*,R*)]]	R,S,R,R+R,S,S,R
2ab	F	[2R-[2 α ,4 α (R*,R*)]]+[2R-[2 α ,4 α (S*,S*)]]	R,S,R,R+R,S,S,S
2ac	F	[2R-[2 α ,4 α (S*,S*)]]+[2S-[2 α ,4 α (R*,S*)]]	R,S,S,S+R,S,R,S
2ad	F	[2R-[2 α ,4 α (S*,S*)]]+[2S-[2 α ,4 α (S*,R*)]]	R,S,S,S+R,S,R,S
2ae	F	[2R-[2 α ,4 α (S*,S*)]]+[2R-[2 α ,4 α (R*,S*)]]	R,S,S,S+R,S,R,S
2af	F	[2R-[2 α ,4 α (S*,S*)]]+[2R-[2 α ,4 α (S*,S*)]]	R,S,S,S+R,S,S,S
2ag	F	[2S-[2 α ,4 α (R*,S*)]]+[2S-[2 α ,4 α (S*,R*)]]	S,R,S,R+R,S,R,S
2ah	F	[2S-[2 α ,4 α (R*,S*)]]+[2R-[2 α ,4 α (R*,S*)]]	S,R,S,R+R,S,S,R
2ai	F	[2S-[2 α ,4 α (S*,R*)]]+[2R-[2 α ,4 α (R*,S*)]]	S,R,R,S+R,S,R,S
2aj	F	[2R-[2 α ,4 α (R*,S*)]]+[2R-[2 α ,4 α (S*,R*)]]	R,S,R,S+R,S,S,R
4a	Cl	[2S-[2 α ,4 α (R*,R*)]]	S,R,S,S
4b	Cl	[2S-[2 α ,4 α (R*,S*)]]	S,R,S,R
4c	Cl	[2S-[2 α ,4 α (S*,R*)]]	S,R,R,S
4d	Cl	[2S-[2 α ,4 α (S*,S*)]]	S,R,R,R
4e	Cl	[2R-[2 α ,4 α (R*,S*)]]	R,S,R,S
4f	Cl	[2R-[2 α ,4 α (S*,R*)]]	R,S,S,R
4g	Cl	[2R-[2 α ,4 α (R*,R*)]]	R,S,R,R
4h	Cl	[2R-[2 α ,4 α (S*,S*)]]	R,S,S,S
4i	Cl	[2 α ,4 α (R*,R*)]]	S,R,S,S+R,S,R,R
4j	Cl	[2 α ,4 α (R*,R*)]]	S,R,S,R+R,S,R,S
4k	Cl	[2 α ,4 α (S*,R*)]]	S,R,R,S+R,S,S,R
4l	Cl	[2 α ,4 α (S*,S*)]]	S,R,R,R+R,S,S,R

Приклад А-3

Суміш проміжної сполуки 2a (0,01 моль) та хлориду хлорацетилю (0,0115 моль) перемішували у CH_2Cl_2 (200мл) при кімнатній температурі. Потім додали піридин (0,02 моль) та перемішували суміш протягом 2 годин, промили водою, осушили, відфільтрували, а розчинник випарили. Залишок викристалізовували із MeK/DIPE . Осад відфільтрували та осушили, відбираючи 6,7г (87%) $[2\text{S}-[2\alpha,4\alpha(\text{R}^*,\text{R}^*)]]$ -

2-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-діфторфеніл)-2-(1H-1,2,4-тріазол-1-илметил)-1,3-діоксопан-4-ил]метокси]феніл]-1-піперазинил]феніл]-4,5-дгідро-5-оксо-1H-1,2,4-тріазол-1-ил-1-метилпропил хлорацетат (проміжн. 3)

Приклад А 4

а) 2,4-дгідро-4-[4-[4-(4-гідроксифеніл)-1-піперазинил]феніл]-3H-1,2,4-тріазол-3-он (0,15 моль), отриману згідно патенту WO94/18978, перемішували у діметилацетаміді (500мл) при 60°C. Потім додавали трет-бутанолат калію (0,165 моль) та перемішували суміш при 100°C під струменем N_2 протягом години а потім охолоджували до 50°C і по краплі додавали (4R-транс)-4,5-діметил-2,2-діоксид-1,3,2-діоксопан (0,165 моль). Суміш перемішували при температурі 50°C-60°C протягом 2 годин, потім по краплі додавали концентрований розчин H_2SO_4 . Суміш перемішували при температурі 50°C-60°C протягом 2 годин, і додали H_2O (20мл). Суміш перемішували при температурі 60°C протягом 20 годин, охолоджували, вливали у H_2O (1000мл), алкалізували із NaOH 50% і змішували. Осад відфільтрували, промили водою та осушили. Залишок розчинили у $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. Суміш відфільтрували, а розчинник випарили. Залишок перетерли у порошок у 2 пропанолі, відфільтрували та осушили. Залишок очистили, пропускаючи через скляний фільтр із сілікагелем (елюент $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 99/1). Були відібрані чисті фракції, а розчинник був випарений. Залишок розтерли у порошок у CH_2Cl_2 (150мл), відфільтрували та осушили при температурі 110°C, отримуючи 0,37г $[\text{S}-(\text{R}^*,\text{S}^*)]$ -2,4-дгідро-2-(2-гідрокси-1-метилпропил)-4[4-[4-(4-метоксифеніл)-1-піперазинил]феніл]-3H-1,2,4-тріазол-3-он (проміжн. 5a) $[\alpha]_{20}^{\text{D}} = -5,44^\circ$ ($c = 19,47\text{mg}/2\text{ml DMF}$)

б) 1-метокси-2-пропанол (700мл), воду (700мл) та NaOH (50%, 4,8мл) додали до 2,4-дгідро-2-[4-[4-(4-метоксифеніл)-1-піперазинил]феніл]-3H-1,2,4-тріазол-3-он (0,0925 моль), виготовленої згідно з описом патенту WO 94/18978. Отриману суміш нагрівали до 45°C та додавали транс-2,3-діметил-оксіран (0,1387 моль) перемішуючи при температурі 45°C. Отриману реактивну суміш перемішували протягом 68 годин при температурі 45°C та протягом 60 годин при температурі 60°C, потім охолоджували до 20°C. Ще раз додали NaOH (50%, 4,8мл). Отриману реактивну суміш перемішували протягом 64 годин при температурі 50°C та протягом 18 годин при температурі 100°C, потім охолоджували у морозильній камері. Суміш відфільтрували, виділяючи осад (1) та фільтрат (2). Осад (1) осушили та знов розчинили у CH_2Cl_2 (100мл) і відфільтрували. Отриманий фільтрат випарили та залишок осушили, відбираючи 2,2г (R^*,S^*) -2,4-дгідро-2-(2-гідрокси-1-метилпропил)-4[4-[4-(4-метоксифеніл)-1-піперазинил]феніл]-3H-1,2,4-тріазол-3-он (проміжн. 5bб). Фільтрат (2) випарили. Залишок перемішували у CH_2Cl_2 (150мл), відфільтрували. Отриманий фільтрат випарили та залишок осушили, отримуючи 7,4г (R^*,S^*) -2,4-дгідро-2-(2-гідрокси-1-метилпропил)-4[4-[4-(4-метоксифеніл)-1-піперазинил]феніл]-3H-1,2,4-тріазол-3-он (проміжн. 5b). Дві фракції проміжної сполуки з'єднали і далі очистили, використовуючи активоване деревне вугілля, методи колонкової хроматографії та рекристалізації, та отримуючи 1,5г (39% загального збо-

ру) (R*,S*)-2,4-дїдрo-2-(2-їдрокси-1-метилпропил)-4[4-[4-(4-метоксифенїл)-1-їпєразинїл]фенїл]-3Н-1,2,4-тїазол-3-он (проміжн 5b)

Приклад А-5

Сумїш проміжної сполуки 5a (0,00327 моль), тїфенїлфосфїну (0,00806 моль) та р-бензойної кислоти (0,00717 моль) нагрївали у тетраїдрoфуран/дїметїлацетамїдї 3/2 (50мл) до повного розчинення. До цього по краплї додавався дїєтилазодїкарбоксїлат (0,00806 моль). Сумїш перемїшували при кїмнатній температурї протягом 90 хвїлїн та при температурї 50°C протягом 1 годїни. При температурї 50°C додавався розчин NaOH (1N, 10мл). Сумїш влипи у воду (100мл) та NaOH (1N, 90мл) і потїм перемїшали. Осад вїдфїльтрували та вїкрїсталїзували із 2-пропанолу (60мл). Сумїш перемїшували протягом 48 годїн. Осад вїдфїльтрували та осушили, вїдбираючи 0,98г (71%) [S-(R*,R*)]-2,4-дїдрo-2-(2-їдрокси-1-метилпропил)-4[4-[4-(4-метоксифенїл)-1-їпєразинїл]фенїл]-3Н-1,2,4-тїазол-3-он (проміжн 5c)

Приклад А-6

а) N,N-дїметїл-4-їїрїдїнамїн (0,0102 моль) та проміжну сполуку 5a (0,00708 моль) суспендували у CH₂Cl₂ (50мл). Розчин метансульфонїлхлорїду (0,01062 моль) по краплї додавали у CH₂Cl₂ (30мл) при кїмнатній температурї. Потїм сумїш перемїшували протягом вїхїдного дня при кїмнатній температурї. Потїм знов додали N,N-дїметїл-4-їїрїдїнамїн (0,00352 моль) та метансульфонїлхлорїд (0,00358 моль), сумїш одразу перемїшали, вїмили водою (2x100мл), осушили, вїдфїльтрували через декалїт, а розчинник вїпарили. Залишок розчинїли у МІК (150мл). Додали активоване деревне вугїлля (0,5г), сумїш скїп'їтили, вїдфїльтрували вїд у теплого вїглядї та перемїшували протягом 2 годїн. Осад вїдфїльтрували та осушили, отрїмуючи 1,7г (50%) [S-(R*,S*)]-2,4-дїдрo-2-(2-метансульфонїлокси-1-метїлпропил)-4[4-[4-(4-метоксифенїл)-1-їпєразинїл]фенїл]-3Н-1,2,4-тїазол-3-он (проміжн 5d)

б) Згїдно із методїкою, описаною у Накамуї та їн (J A C S 1985, 107 p2138) проміжну сполуку 5d (0,001 моль) додавали до розчину KOH (0,03г) у CH₃OH (7мл) та тетраїдрoфуран (3мл). Сумїш перемїшували при температурї 100°C протягом 4 годїни, вїдбираючи [S-(R*,R*)]-2,4-дїдрo-2-(2-їдрокси-1-метилпропил)-4[4-[4-(4-метоксифенїл)-1-їпєразинїл]фенїл]-3Н-1,2,4-тїазол-3-он (проміжн 5c)

В Отримання кїнцевїх сполук

Приклад В-1

Сумїш N-[(1,1-дїметїлетокси)карбонїл]-L-фенїлаланїн (0,023 моль), проміжну сполуку (2a) (0,01 моль), дїцїклогексїлкарбодїїмїд (0,046 моль) і N,N-дїметїл-4-їїрїдїнамїн (0,046 моль) отрїмали одразу, перемїшуючи у CH₂Cl₂ (50мл) при кїмнатній температурї. Потїм додали води (200мл) і перемїшували сумїш протягом 1 годїни та екстрагували з CH₂Cl₂. Органїчний шар вїдїлипи, промили водою, осушили, вїдфїльтрували, а розчинник вїпарили. Залишок очїстїли методом колонкової хроматографї через сїлкагель (елїюент CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1). Вїдїбрали чїстї фракції, а розчинник вїпарили, вїдбираючи 10,8г (86,7%) [2S-[2α,4α(R*,R*)]]-2-[4-[4-[4-[2-(2,4-дїфторфенїл)-2-(1Н-1,2,4-тїазол-1-їл)-1-їлметїл]-1,3-дїоксолан-4-їл]метокси]фенїл]-1-їпєразинїл]фенїл]-4,5-дїдрo-5-оксо-1Н-1,2,4-тїазол-1-їл]-1-метїлпропил β-аланїн (S)-

їлметїл)-1,3-дїоксолан-4-їл]метокси]-фенїл]-1-їпєразинїл]-фенїл]-4,5-дїдрo-5-оксо-1Н-1,2,4-тїазол-1-їл]-1-метїлпропил N-[(1,1-дїметїлетокси) (сполука 22)

Приклад В-2

а) Сполуку 22 (0,0075 моль) змїшали одразу із тїфтороцетною кислотою (15мл) та з CH₂Cl₂. Сумїш вилипи у розчин NaHCO₃, перемїшували протягом 30 хвїлїн та екстрагували з CH₂Cl₂. Органїчний шар вїдїлипи, промили водою, осушили, вїдфїльтрували, а розчинник вїпарили. Залишок очїстїли методом колонкової хроматографї через сїлкагель (елїюент CH₂Cl₂/CH₃OH 96/4). Вїдїбрали чїстї фракції, а розчинник вїпарили, вїдбираючи 3,6г [2S-[2α,4α(R*,R*)]]-2-[4-[4-[4-[2-(2,4-дїфторфенїл)-2-(1Н-1,2,4-тїазол-1-їлметїл)-1,3-дїоксолан-4-їл]метокси]-фенїл]-1-їпєразинїл]-фенїл]-4,5-дїдрo-5-оксо-1Н-1,2,4-тїазол-1-їл]-1-метїлпропил L-фенїлаланїн (сполука 23)

б) Сполуку 23 (0,00359 моль) розчинїли у 2-ацетонї (25мл). Додали розчин (Z) 2-бутендїкїслоти (0,00359 моль) у 2-ацетон, сумїш перемїшували протягом 16 годїн. Осад вїдфїльтрували, промили 2-ацетоном (2,5мл) та осушили, отрїмуючи 3,12г [2S-[2α,4α(R*,R*)]]-2-[4-[4-[4-[2-(2,4-дїфторфенїл)-2-(1Н-1,2,4-тїазол-1-їлметїл)-1,3-дїоксолан-4-їл]метокси]-фенїл]-1-їпєразинїл]-фенїл]-4,5-дїдрo-5-оксо-1Н-1,2,4-тїазол-1-їл]-1-метїлпропил L-фенїлаланїн (Z)-2-бутендїоат (1 1) (сполука 25)

Приклад В-3

Промїжну сполуку (3) (0,0081 моль) та N,N-дїєїламїн (0,027 моль) перемїшували у DMF (50мл) протягом 8 годїн при кїмнатній температурї. Сумїш дали вїдстоятїсь протягом 5 днїв, потїм вилипи її у воду та екстрагували з CH₂Cl₂. Органїчний шар вїдїлипи, промили водою, осушили, вїдфїльтрували, а розчинник вїпарили. Залишок очїстїли методом колонкової хроматографї через сїлкагель (елїюент CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Вїдїбрали чїстї фракції, а розчинник вїпарили. Залишок розчинїли у CH₃CN (200мл) та перетворїли у сїль (E)-2-бутендїкїслоти (1 1). Осад вїдфїльтрували та осушили, вїдбираючи 5г (67%) [2S-[2α,4α(R*,R*)]]-2-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-дїфторфенїл)-2-(1Н-1,2,4-тїазол-1-їлметїл)-1,3-дїоксолан-4-їл]метокси]-фенїл]-1-їпєразинїл]фенїл]-4,5-дїдрo-5-оксо-1Н-1,2,4-тїазол-1-їл]-1-метїлпропил N,N-дїєїлїїцїн (E)-2-бутендїоат (сполука 16)

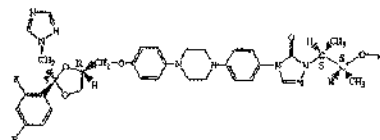
Приклад В-4

[2S-[2α,4α(R*,R*)]]-2-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-дїфторфенїл)-2-(1Н-1,2,4-тїазол-1-їлметїл)-1,3-дїоксолан-4-їл]метокси]фенїл]-1-їпєразинїл]фенїл]-4,5-дїдрo-5-оксо-1Н-1,2,4-тїазол-1-їл]-1-метїлпропил β-аланїн (0,0028 моль) розчинїли у теплого етанолї (25мл), додали (-)-(S)-їїдроксїбутендїкїслоту (0,0061 моль) та сумїш злегка прокїп'їтили до повного розчинення. Дали отрїманому чїстому розчину остїгнути до кїмнатної температурї, а розчинник вїпарили. Залишок перемїшали у 2-ацетонї, вїдфїльтрували, потїм осушили, вїдїляючи 1,53г (53%) [2S-[2α,4α(R*,R*)]]-2-[4-[4-[4-[4-[2-(2,4-дїфторфенїл)-2-(1Н-1,2,4-тїазол-1-їлметїл)-1,3-дїоксолан-4-їл]метокси]-фенїл]-1-їпєразинїл]фенїл]-4,5-дїдрo-5-оксо-1Н-1,2,4-тїазол-1-їл]-1-метїлпропил β-аланїн (S)-

гідроксибутендіоат (1 2) монодрат (сполука 12)

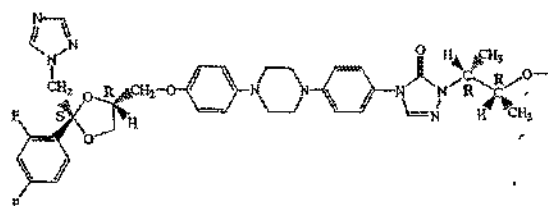
У таблиці 3 перелічені сполуки з формулою (I), отримані згідно із вищеописаними прикладами, позначеними у колонці "№ пр "

Таблиця 3



№ п/п	№ пр	-O-L	Адитивна сіль
1	B 1	Складний ефір N-((1,1-диметилетил)оксикарбонил)-β-аланіну	-
2	B 2a	Складний ефір β-аланіну	Фумарова кислота (2 3)
3	B 1	Складний ефір N-((1,1-диметилетил)оксикарбонил)-гліцину	-
4	B 2a	Складний ефір гліцину	Фумарова кислота (1 1)
5	B 2a	Складний ефір β-аланіну	Янтарна кислота (1 2)
6	B 2a	Складний ефір β-аланіну	Янтарна кислота (1 1)
7	B 2a	Складний ефір гліцину	Янтарна кислота (1 2)
8	B 1	Складний ефір N-((1,1-диметилетил)оксикарбонил)-L-аланіну	-
9	B 1	Складний ефір N-((1,1-диметилетил)оксикарбонил)-L-лейцину	-
10	B 2a	Складний ефір L-аланіну	Янтарна кислота (1 1) Дідрат (1 1)
11	B 2a	Складний ефір β-аланіну	-
12	B 4	Складний ефір β-аланіну	L-яблучна кислота (1 2) Гідрат
13	B 4	Складний ефір β-аланіну	Оксалінова кислота (2 3) Дідрат (1 2)
14	B 1	Складний ефір N-((1,1-диметилетил)оксикарбонил)-L-феніл-гліцину	-
15	B 1	Складний ефір N,N-діетил-β-аланіну	Фумарова кислота (2 3) Дідрат (1 1)
16	B 3	Складний ефір N,N-діетил-гліцину	Фумарова кислота (1 1)
17	B 1	Складний ефір N-((1,1-диметилетил)оксикарбонил)-L-валіну	-
18	B 2a	Складний ефір L-валіну	-
19	B 4	Складний ефір β-аланіну	Малеїнова кислота (1 2)
20	B 4	Складний ефір β-аланіну	L-винна кислота (1 2)
21	B 2a	Складний ефір L-лейцину	-
22	B 1	Складний ефір N-((1,1-диметилетил)оксикарбонил)-L-феніл-аланіну	-
23	B 2a	Складний ефір L-фенілаланіну	-
24	B 2a	Складний ефір L-фенілгліцину	-
25	B 2b	Складний ефір L-фенілаланіну	Малеїнова кислота (1 1)
26	B 2b	Складний ефір L-фенілаланіну	Соляна кислота (1 1)
27	B 1	Складний ефір N-((1,1-диметилетил)оксикарбонил)-D-феніл-аланіну	-
28	B 2a	Складний ефір D-фенілаланіну	-
29	B 3	Складний ефір N,N-діетил-гліцину	-

Таблиця 4



№п/п	№пр	-O-L
30	B 1	Складний ефір N-((1,1-диметилетил)оксикарбонил)-L-феніл-аланіну
31	B 2a	Складний ефір L-фенілаланіну

У таблиці 5 перелічені експериментальні (назва колонки "експ") та теоретичні (назва колонки "теор") значення елементного аналізу для вуглецю, водню, та азоту в сполуках, отриманих вище у експериментальній частині

Таблиця 5

№ сполуки	Вуглець		Водень		Азот	
	Експ	Теор	Експ	Теор	Експ	Теор
1	59,85	60,06	5,92	5,98	14,6	14,66
2	56,6	56,59	5,3	5,29	13,54	13,5
3	59,66	59,64	6,05	5,84	15,17	14,9
4	56,89	57,14	5,32	5,26	14,35	14,63
5	55,33	55,47	5,54	5,57	12,48	12,66
6	58,64	57,46	5,73	5,63	13,68	14,36
7	54,95	55,04	5,43	5,44	12,65	12,84
8	59,95	60,06	5,97	5,98	14,62	14,66
9	61,01	61,25	6,31	6,37	13,89	13,96
10	56,43	56,31	5,6	5,74	14,09	14,07
14	62,25	62,53	5,87	5,79	13,33	13,67
15	57,28	57,19	5,64	5,9	12,37	12,51
17	61,87	60,87	6,86	6,24	13,99	14,2
18	60,66	60,98	5,89	6,01	15,96	16
21	61,14	61,41	6,14	6,16	15,66	15,72
22	64,02	62,88	6,98	5,92	13,18	13,47
23	62,69	63,22	5,8	5,67	14,9	15,08
24	62,43	62,84	5,47	5,52	15,41	15,34
26	60,79	60,58	5,64	5,55	14,39	14,45
28	62,56	63,22	5,49	5,67	14,84	15,06
29	61,35	61,41	6,15	6,16	15,82	15,72
31	62,41	62,45	5,82	5,65	14,81	14,57

С Фізико-хімічний приклад

Приклад С-1 Розчинність

Надлишок сполуки додали до розчинника (тип розчинника вказаний у таблиці 6) Суміш збовтували протягом 1 дня при кімнатній температурі. Осад відфільтрували рН залишкового розчинника заміряли і занесли у таблицю. За допомогою HPLC заміряли концентрацію сполуки, яка вказана у таблиці в колонці "розчинність"

Таблиця 6

№ сполуки	Розчинник	рН	Розчинність
10	0.1M HCL	1,34	>6,20

	0 0001MHCL	4,40	2,84
12	0 1MHCL	1,34	>6,94
	0 0001MHCL	3,76	3,28
13	0 1MHCL	1,29	>6,08
	0 0001MHCL	3,17	2,95
15	0 1MHCL	1,30	>6,32
	0 0001MHCL	3,59	5,50
16	0 1MHCL	1,23	>6,17
	0 0001MHCL	3,94	3,85
18	0 1MHCL	1,26	>5,30
	0 0001MHCL	6,29	0,05
21	0 1MHCL	1,35	>5,25
	0 0001MHCL	6,68	0,11
23	0 1MHCL	1,37	>5,56
	0 0001MHCL	5,97	0,02
24	0 1MHCL	1,38	>5,49
	0 0001MHCL	5,83	0,014
25	0 1MHCL	1,45	>6,44
	0 0001MHCL	4,40	0,67
26	0 1MHCL	1,50	>6,37
	0 0001MHCL	4,00	4,64
28	0 1MHCL	1,50	>10,89
	0 0001MHCL	4,55	0,19
31	0 1MHCL	1,55	>5,84
	0 0001MHCL	4,90	0,069

Приклад С-2 Хімічна стабільність

50мг еспериментальної сполуки поміщали у відкритий скляний взбоутувач при температурі 40°C та відносній вологості 75%. Після тижневого терміну визначали залишок експериментальної сполуки

Таблиця 7

№ п/п	Стабільність
10	31,0%
12	96,1%
13	98,3%
15	90,4%
16	100,3%
18	101,7%
21	100,3%
23	99,7%
24	101,2%

D Фармакологічні приклади

Приклад D-1 Визначення грибової сприйнятливості Для оцінки активності експериментальних сполук у живому організмі був використаний список культур *Candida* плюс одиничні культури дерматофітів *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum* та *T. mentagrophytes*, *Aspergillus fumigatus* та *Cryptococcus neoformans*. Висів виробляли у вигляді бульонних культур (дріжджі) або суспензій грибового матеріалу, культивованого у скошеному поживному середовищі на агарі (плісень). Експериментальні сполуки відбирали піпеткою із штатного розчину DMSO і капали у воду для отримання серій 10-ти шарових (складних) розчинів. Висів грибок суспендували у культивованому середовищі CYG (F C Odds, Journal of Clinical Microbiology (журнал клінічної мікробіології), 29, (2735-2740, 1991), при приблизно 50 000 колоніях утворюючих одиниць (КУО) на мл та додавали у водні розчини експериментальних ліків. Культури розміщали у 96 комірок для мікророзведення (мікрокультивування) і вирощували їх протягом 2 днів при температурі 37°C (*Candida* spp.) або протягом 5 днів при температурі 30°C (інші грибки). Ріст

мікрокультур заміряли по їхній оптичній густині (ОГ) при довжині хвилі 405нм. Для культур із експериментальними сполуками у складі ОГ обчислювали як процент регуляції, ОГ без врахування піків. Затримка росту до 35% регуляції або менше була зазначена як визначна.

У таблиці 8 подані значення мінімальної концентрації інгібіторів (МКІ у 10^{-6} М) проміжної сполуки 2 як основного метаболіту та деяких сполук з формулою (I) для *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida albicans*, *Candida kefyr*, *Candida tropicalis*, *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*.

Таблиця 8

Інфекція	Значення МКІ в 10^{-6} М				
	проміж	№ сполуки			
	2a	16	18	21	23
<i>Candida glabrata</i>	10	10	10	10	10
<i>Candida krusei</i>	1	1	1	1	1
<i>Candida parapsilosis</i>	1	<0,1	<0,1	0,1	<0,1
<i>Candida albicans</i>	10	<0,1	<0,1	0,1	<0,1
<i>Candida kefyr</i>	<0,1	<0,1	<0,1	0,1	<0,1
<i>Candida tropicalis</i>	1	<0,1	<0,1	0,1	<0,1
<i>Microsporum canis</i>	1	1	10	1	<1
<i>Trichophyton rubrum</i>	1	<0,1	10	<0,1	<0,1
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	1	1	1	1	1
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1	1	1	1	1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	1	1	1	1

Приклад D-2 Аспергілоз та кандидоз, дессимінований у морських свинок

У експериментах використовували спеціальних непатогенних (СНП) морських свинок (вагою 400-500г). Тваринам, які підлягали внутрішньовенному вливанню, катетр вводили у ліву яремну вену, перевзували її і катетр з'єднували із вплиним насосом з мікропроцесорним управлінням. Тварин інфікували *Aspergillus fumigatus* (4000КУО/г ваги тіла) або *Candida albicans* (40000КУО/г ваги тіла) через бокову вену статевих членів або через імплантований катетр. Внутрішньовенні вливання (5мл/кг/денно) починали через годину після інфектування. У наступні дні призначали експериментальні композиції по два 1-годинних вливання з перервою 5 годин, всього 19 вливань, або 9,5 днів. Оральне лікування експериментальними сполуками (5мг/кг/денно) починали через годину після інфектування і повторювали двічі на день до десятого дня після інфектування (всього 19 прийомів). Для кожної групи піддослідних тварин (кількість піддослідних тварин у кожній групі дана у колонці "К" у таблиці 9), середні періоди виживання (СПВ) у днях, а також % виживших (% виж). Над тваринами кожної групи, які померли під час експерименту або вижили і були вбиті, після смерті провели дослідження на показники *Aspergillus fumigatus* та *Candida albicans* у внутрішніх органах (печінка, селезінка, нирки, легені та мозок). Заміряли залишкові КУО/г у культурно-позитивних печінках та заносили у таблиці 9 (після проведення внутрішньовенних вливань) і в таблицю 10 (після орального лікування) у вигляді середнього десятичного логарифму \log_{10} КУО/г. У колонках "% нег" таблиць 9 та 10 подані процентні кількості

культурно-негативних внутрішніх органів після лікування. Отже, найбільш ефективні експериментальні сполуки мають високі значення у колонках "СПВ",

"% виж" та "%/нег", та низькі значення у колонках «КУО/г»

Таблиця 9

№ сполуки	Aspergillus fumigatus (внутрішнє лікування)					Candida albicans (внутрішнє лікування)				
	К	СПВ (Дні)	% виж	КУО/г (печін)	% нег	К	СПВ (дні)	% виж	КУО/г (печін)	% нег
Плацебо	6	4,8	0	4,4	13	10	3,9	0	3,8	2
16	6	6,8	16,7	3,4	29	10	9,3	66,7	0	79
18	6	5,3	16,7	3,1	29	10	9,2	66,7	0	92
21	6	5,7	0	3,7	46	10	6,5	16,7	2,7	75
23	6	9,2	83,3	3,6	71	10	9,8	83,3	0	79

Таблиця 10

№ сполуки	Aspergillus fumigatus (оральне лікування)					Candida albicans (оральне лікування)				
	N	СПВ (Дні)	% виж	КУО/г (печін)	% нег	N	СПВ (Дні)	% виж	КУО/г (печін)	% нег
Placebo	10	4,3	0	4,0	5	10	4,2	0	3,2	8
16	10	6,5	40	3,1	48	10	9,6	90	0	73
18	10	5,2	0	3,2	20	10	10	100	0	68
21	10	7,0	40	3,0	55	10	9,6	90	0	83
23	10	7,8	30	3,0	55	10	10	100	0	73

Е Приклад композиції Приклад Е 1 Розчин для ін'єкцій

1,8 грам метил 4-гидроксibenзоату та 0,2 грами гідроксиду натрію розчиняли у 0,5л окропу для приготування ін'єкцій. Після охолодження приблизно до 50°C перемішуючи додавали 0,05 грам пропиленг-

ліколю та 4 грами активного інгредієнту. Розчин охолоджували до кімнатної температури, додали води у кількості достатній для приготування ін'єкцій - 1л, отримуючи розчин із містом активного інгредієнта - 4мг/мл. Розчин стерилізували шляхом фільтрації та заповнювали у стерильні ємності.