



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 71543

(13) C2

(51) 7 C07D405/06,405/14,A61K31/41,31/44

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 2,4,4-ТРИЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ 1,3-ДІОКСОЛАНУ ЯК АНТИФУНГІЦИДИ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ (ВАРІАНТИ)

1

2

(21) 2000010162

(22) 07.07.1998

(24) 15.12.2004

(86) PCT/EP98/04194, 07.07.1998

(31) 97202181.0

(32) 11.07.1997

(33) BE

(46) 15.12.2004, Бюл. № 12, 2004 р.

(72) Месроель Левен, BE, Хесрес Ян, NL, Оддс Франк Кристофер, GB, Ван-Ден Босше Хьюго, BE, Ван Дер Векен, BE

(73) ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В., BE

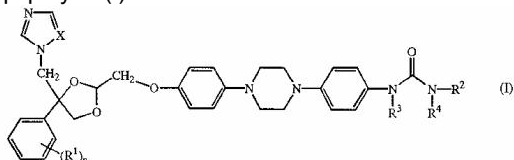
(56) EP, 0 402 989, A, 1990

EP, 0 228 125, A, 1987

EP, 0 006 711, A, 1980

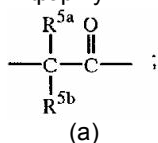
WO, 93/09114, A, 1993

(57) 1. 2,4,4-тризаміщені похідні 1,3-діоксолану формули (I)

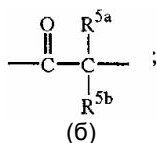


їх N-оксиди, їх фармацевтично прийнятні солі або їх стереохімічна ізомерна форма, де n дорівнює нулю, 1, 2 чи 3;

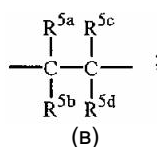
X означає N чи CH;

кожен R¹ незалежно означає галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, аміногрупу, гідроксигрупу, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілоксигрупу або трифторметильну групу; R² означає водень, C₃₋₇ алкеніл, C₃₋₇алкініл, арил; C₃₋₇циклоалкіл;C₁₋₆алкіл або C₁₋₆алкіл, який заміщений гідроксигрупою,C₁₋₄алкілоксигрупою, C₃₋₇циклоалкілом чи арилом; R³ та R⁴ кожен незалежно означає водень,C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл чи арил; абоR³ і R⁴ разом утворюють бівалентний радикал – R³–R⁴– формули:

(a)

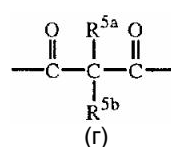


(b)

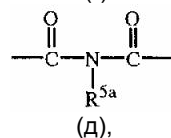


(B)

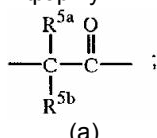
або



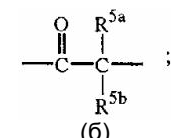
(r)



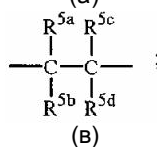
(D)

де R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d} кожен незалежно означає водень C₁₋₆алкіл чи арил; і арил означає фенол або фенол, який заміщений одним, двома чи трьома замісниками, вибраними з галогену, нітрогрупи, ціаногрупи, аміногрупи, гідроксигрупи, C₁₋₄алкіл, C₁₋₄алкілоксигрупи або трифторметильної групи; для використання у медицині, зокрема у виробництві препаратів для лікування грибкових інфекцій.2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що n дорівнює 1 чи 2 і кожен R¹ незалежно означає галоген.3. Сполука за п. 1 чи 2, яка відрізняється тим, що R³ та R⁴ незалежно означають водень чи C₁₋₆алкіл, або R³ і R⁴ разом утворюють бівалентний радикал –R³–R⁴– формули:

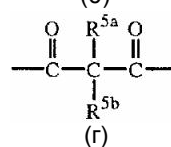
(a)



(b)

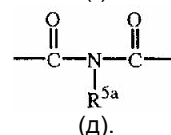


(B)



(r)

або



(D)

4. Сполука за будь-яким із пп.1-3, яка відрізняється тим, що R² означає C₃₋₇циклоалкіл чи C₁₋₆алкіл.

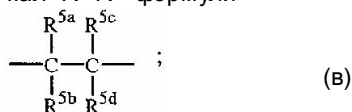
5. Сполука за будь-яким із п.1-4, яка відрізняється тим, що замісники 1,3-діоксоланового кільця мають цис-конфігурацію.

(13) C2

(11) 71543

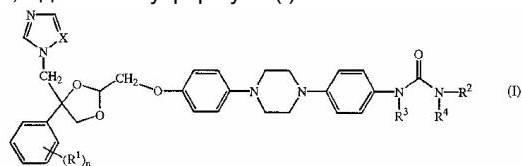
(19) UA

6. Сполука за будь-яким із пп.1-5, яка **відрізняється** тим, що фенольне кільце в 4 положенні 1,3-діоксоланового кільця є 2,4-дифторфенільним кільцем; R^3 і R^4 разом утворюють бівалентний радикал $-R^3-R^4-$ формули

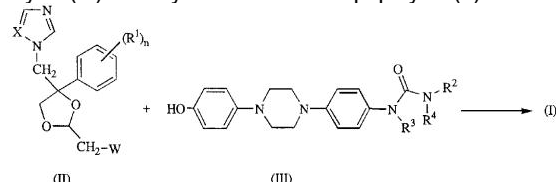


де R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} і R^{5d} означають водень, і R^2 означає метильну групу, етильну групу, пропильну групу, бутильну групу, 1-метилетил чи 1-метилпропіл.

7. Спосіб отримання 2,4,4-тризаміщених похідних 1,3-діоксолану формули (I)



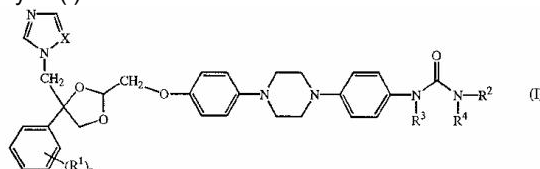
який **відрізняється** тим, що проводять О-алкілювання відповідно заміщеного фенолу формули (III) алкілюючим агентом формули (II)



де W означає відповідну реакційну групу, що відходить в результаті реакції, в придатному реакційно-інертному розчиннику в присутності придатної основи, і оптимально в інертній атмосфері,

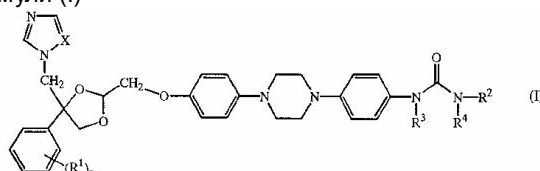
і, якщо необхідно, перетворюють сполуки формули (I) в іншу і далі, якщо необхідно, перетворюють сполуки формули (I) в терапевтично активну нетоксичну сіль при дії кислоти, чи навпаки, перетворюють сольову форму у вільну основу при дії лугу; і, якщо потрібно, отримують їх стереохімічні ізомерні форми чи їх N-оксидні форми.

8. Фармацевтична композиція, що містить активний компонент і фармацевтично прийнятий носій, яка **відрізняється** тим, що як активний компонент вона містить терапевтично ефективну кількість 2,4,4-тризаміщених похідних 1,3-діоксолану формули (I)



та іншу антифунгіцидну композицію.

9. Фармацевтична композиція, що містить активний компонент і фармацевтично прийнятий носій, яка **відрізняється** тим, що як активний компонент вона містить терапевтично ефективну кількість 2,4,4-тризаміщених похідних 1,3-діоксолану формули (I)



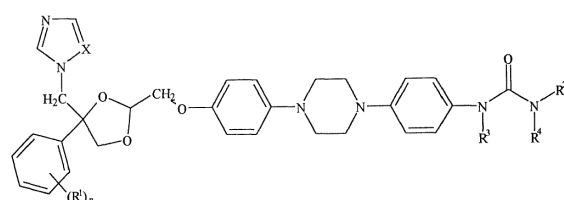
Даний винахід стосується нових 2,4,4-тризаміщених 1,3-діоксоланових антифунгіцидів і способу їх отримання; крім того, в ньому надані композиції, які їх містять, а також їх використання в медицині.

В патенті EP-A-0,118,138 описані 2,2,4-тризаміщені 1,3-діоксолани, які мають антимікробні властивості і є ефективними для інгібування росту *Candida albicans*. Сполуки, які описуються в даному винаході, структурно відрізняються від них формою заміщення 1,3-діоксоланового кільця.

В патентній заявці WO 88/05048 описані 2,4,4-тризаміщені 1,3-діоксоланові похідні, які проявляють антифунгіцидну активність. Сполуки, які описуються в цьому винаході, структурно відрізняються природою замісників у 4-(4-фенілпіперазиніл)феноксиметильній частині в 2-й позиції 1,3-діоксоланового кільця.

Було виявлено, що сполуки даного винаходу проявляють активність проти великої кількості грибків, зокрема, проти дерматофітів.

Даний винахід стосується нових сполук формули (I)



їх N-оксидів, їх фармацевтично прийнятних солей та їх різних форм стереохімічних ізомерів, де

p означає нуль, 1, 2, чи 3;

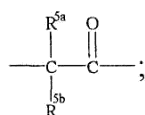
X означає N чи CH;

кожне R^1 незалежно означає галоген, нітрогрупу, ціаногрупу, аміногрупу, гідроксигрупу, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілоксигрупу чи трифторметильну групу;

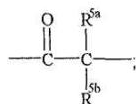
R^2 означає водень, C_{3-7} алкеніл, C_{3-7} алкініл, арил; C_{3-7} циклоалкіл; C_{1-6} алкіл чи C_{1-6} алкіл, який заміщений гідроксигрупою, C_{3-7} алкілоксигрупою, C_{3-7} циклоалкілом чи арилом;

R^3 та R^4 кожен незалежно означає водень, C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл чи арил; чи

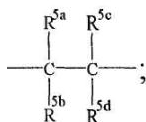
R^3 і R^4 разом утворюють бівалентний радикал $-R^3-R^4-$ формули:



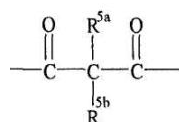
(а)



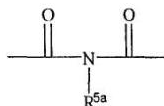
(б)



(в)



(г)



(д)

де R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} кожен незалежно означає водень C_{1-6} алкіл чи арил; і арил означає феніл чи феніл, який заміщений одним, двома, чи трьома замісниками, вибраними з галогену, нітрогрупи, ціаногрупи, аміногрупи, гідроксигрупи, C_{1-4} алкіл, C_{1-4} алкілоксигрупи чи трифторметильної групи.

Для внесення ясності у вжиті вище та нижче терміни, галоген означає фтор, хлор, бром та йод; C_{1-4} алкіл означає прямі та розгалужені ланцюги насичених вуглеводневих радикалів, які містять від 1 до 4 атомів вуглецю, такі як, наприклад, метильна група, етильна група, пропильна група, 1-метилетил, бутильна група, 2-бутил, 2-метилпропіл, 2,2-диметилетил і таке інше; при цьому C_{1-6} алкіл включає значення C_{1-4} алкілу, і його вищі гомологи, які мають 5 чи 6 вуглецевих атомів, такі як, наприклад, пентильна група, 2-метилбутил, гексильна група, 2-метилпентил і таке інше; C_{3-6} алкіл означає прямі та розгалужені ланцюги насичених вуглеводневих радикалів, які містять від 3 до 6 атомів вуглецю, такі як, наприклад, пропильна група, 1-метилетил, бутильна група, 2-метилпропіл, 2,2-диметилетил, пентильна група, 2-метилбутил, гексильна група, 2-метилпентил і таке інше; C_{3-7} алкеніл означає прямі чи розгалужені вуглеводневі радикали, які містять один подвійний зв'язок і містять від 3 до 7 атомів вуглецю, такі як, наприклад, 2-пропеніл, 3-бутеніл, 2-бутеніл, 2-пентеніл, 3-метил-2-бутеніл, 2-гексеніл, 2-гептеніл і таке інше, і вуглецевий атом згаданого C_{3-7} алкенілу, який зв'язаний з атомом азоту, переважно є насиченим; C_{3-7} алкініл означає прямі чи розгалужені вуглеводневі радикали, які містять один потрійний зв'язок і містять від 3 до 7 атомів вуглецю, такі як, наприклад, 2-пропініл, 3-бутиніл, 2-бутиніл, 2-пентиніл, 3-метил-2-бутиніл, 2-гексиніл, 2-гептиніл і таке інше, і вуглецевий атом згаданого C_{3-7} алкінілу, який зв'язаний з атомом азоту, переважно є насиченим; C_{3-7} циклоалкіл, як правило, означає циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил та циклогептил.

Фармацевтично прийнятні солі, які згадуються тут і вище, включають в себе й терапевтично активні нетоксичні сольові форми, які здатні утворювати сполуки формули (I). Останні зручно можуть бути отримані обробкою основної форми такими

відповідними кислотами, як неорганічні кислоти, наприклад, галогеноводневі кислоти, тобто хлорводнева кислота, бромоводнева кислота і таке інше; сірчана кислота; азотна кислота; фосфорна кислота і таке інше; чи органічними кислотами, наприклад, оцтовою кислотою, пропанкарбоною кислотою, гідроксіоцтовою кислотою, 2-гідроксипропанкарбоною кислотою, 2-оксопропанкарбоною кислотою, етандикарбоною кислотою, пропандикарбоною кислотою, бутандикарбоною кислотою, (Z)-2-бутендикарбоною кислотою, (E)-2-бутендикарбоною кислотою, 2-гідроксибутандикарбоною кислотою, 2,3-дігідроксибутандикарбоною кислотою, 2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбоною кислотою, метансульфоною кислотою, етансульфоною кислотою, бензенсульфоною кислотою, 4-метилбензенсульфоною кислотою, циклогексансульфоаміною кислотою, 2-гідроксибензойною кислотою, 4-аміно-2-гідроксибензойною кислотою та іншими подібними кислотами. І навпаки, сольову форму можна перетворити у вільну основну форму, діючи на неї лугом.

Термін сіль також включає в себе гідрати та розчинні форми, які здатні утворювати речовини формули (I). Прикладами таких солей є, наприклад, гідрати, алкоголяти і таке інше.

N-оксидні форми сполук, які описуються в цьому винаході, включають в себе речовини формули (I), в яких один чи декілька атомів азоту перераховано в так звану N-оксидну форму.

Кожного разу використовуючи тут та далі термін "речовини формули (I)" мають на увазі, що він включає також їх N-оксидні форми, їх фармацевтично прийнятні солі та їх стереохімічні ізомерні форми.

Цікавою групою речовин є такі речовини формули (I) для яких виконується одна чи більше наступних умов:

- 1) n означає 1 чи 2;
- 2) R^1 означає галоген;
- 3) R^2 означає C_{3-7} циклоалкіл чи C_{1-6} алкіл;
- 4) R^3 означає водень чи C_{1-6} алкіл, та R^4 означає водень чи C_{1-6} алкіл; чи R^3 і R^4 утворюють бівалентний радикал $-R^3-R^4-$ формули (а), (б), (в), (г) чи (д), в яких R^5 означає водень чи C_{1-6} алкіл.

Цікавими сполуками є такі сполуки формули (I), в яких n означає 1 чи 2 та кожний R^1 незалежно означає галоген, і більш цікавими зокрема є такі сполуки, в яких n означає 2 та обидва R^1 означають фтор, особливо коли атоми фтору знаходяться в 2- та 4-положенні фенольного кільця.

Також цікавими є такі сполуки формули (I), в яких X означає N.

Іншими цікавими сполуками є такі сполуки формули (I), в яких R^3 та R^4 утворюють бівалентний радикал $-R^3-R^4-$ формули (а), (б), (в), (г) чи (д), де R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} кожен незалежно означає водень чи C_{1-6} алкіл; зокрема, $-R^3-R^4-$ означає радикал формули (в), в якому обидва R^{5a} і R^{5b} означають водень та R^{5c} і R^{5d} кожен незалежно означає водень чи C_{1-6} алкіл; чи радикал формули (г), в якому обидва R^{5a} і R^{5b} означають C_{1-6} алкіл; чи радикал формули (д), в якому R^{5a} означає C_{1-6} алкіл.

Також виявлено інші цікаві групи сполук фор-

мули (I), в яких R^2 означає C_{3-7} циклоалкіл чи C_{1-6} алкіл, переважно такі, в яких R^2 означає C_{3-6} алкіл, де алкільний ланцюг є нерозгалуженим в α -положенні. Перевага надається згаданим алкільним ланцюгам, які включають, наприклад, 1-метилетил та 1-метилпропіл.

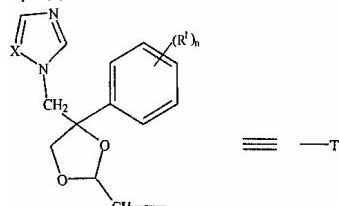
Надається перевага такій групі сполук, як сполуки формули (I), в яких фенольне кільце, яке знаходиться в 4-положенні 1,3-діоксоланового кільця, є 2,4-дифторфенільним кільцем; та R^3 і R^4 утворюють бівалентний радикал $-R^3-R^4-$ формули (в), в якому обидва R^{5a} і R^{5b} означають водень та R^{5c} і R^{5d} обидва означають водень чи обидва означають C_{1-6} аліл; і R^2 означає C_{1-6} алкіл.

Також надається перевага таким сполукам формули (I), в яких замісники 1,3-діоксоланового кільця мають цис-конфігурацію, особливо енантіомерно чистим цис-ізомерам.

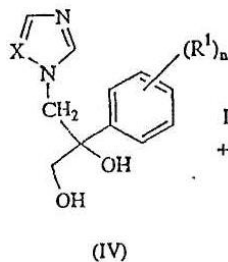
Більш переважними є такі сполуки формули (I), в яких фенольне кільце, яке знаходиться в 4-положенні 1,3-діоксоланового кільця, є 2,4-дифторфенільним кільцем; та R^3 та R^4 утворюють бівалентний радикал $-R^3-R^4-$ формули (в), в якому R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} та R^{5d} означають водень; та R^2 означає метильну групу, етильну групу, пропільну групу, бутильну групу, 1-метилетил чи 1-метилпропіл, особливо 1-метилетил.

Більш переважними є 1-[4-[4-[4-(2,4-дифторфеніл)-4-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-2-іл]-метокси]-феніл]-1-піперазеніл]-феніл]-3-(1-метилетил)-2-імідазолідіон; їх N-оксидні форми, їх фармацевтично прийнятні солі та їх стереохімічні ізомерні форми.

В наступних параграфах описані різні шляхи отримання сполук формули (I). Для спрощення структурної формули сполук формули (I) та проміжних сполук, що використовуються для їх отримання, 2,4,4-тризаміщена частина буде надалі представлена символом T.



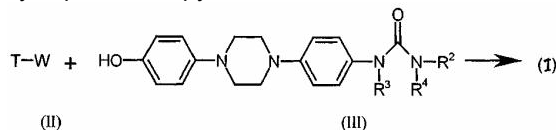
Сполуки формули (I) зручно можна отримати шляхом O-алкілювання відповідно заміщеного фенолу формули (III) алкілюючим агентом формули (II). В формулі (II) тут і далі літера W означає



(IV)

В формулі (V) тут та вище, кожне R незалежно являє алкільну групу або обидва радикали, взяті разом, можуть також утворювати бівалентний алкандіільний радикал такий як, наприклад, 1,2-етандііл, 1,3-пропандііл, 2,2-диметил-1,3-

відповідну реакційну групу, яка відходить в результаті реакції, таку як, наприклад, галоген чи сульфонілоксигрупа.



(II)

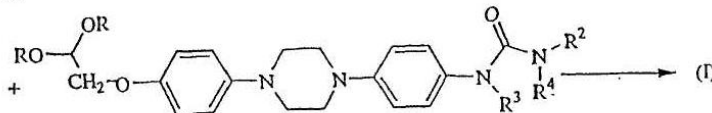
(III)

Згадана реакція O-алкілювання може бути зручно проведена в придатному для цього реакційно-інертному розчиннику в присутності відповідної основи та в умовах інертної атмосфери, такої як, наприклад, аргон, який не містить кисню, чи азот в газовому стані. Придатними розчинниками є, наприклад, вуглеводні, галогеновані вуглеводні, алканоли, прості ефіри, кетони, складні ефіри, неполярні апротонні розчинники або їх суміші. Кислота, яка звільняється під час протікання реакції, може бути зв'язана, придатною основою, такою як, наприклад, карбонат натрію, карбонат калію, гідроксид натрію, гідрид натрію і таке інше; чи аміни, наприклад, тріетиламін. В деяких випадках краще перетворювати заміщений фенол (III) в його сольову форму з металом, наприклад в натрієву сіль, реакцією (III) з металічною основою, наприклад гідридом натрію і таке інше, та надалі використовувати вказану металічну сіль в реакції з (II). Реакційна суміш можна перемішувати та підігрівати з метою збільшення швидкості реакції.

В цьому та наступних способах отримання, продукти реакції можуть бути виділені з реакційного середовища і надалі, якщо необхідно, очищені за допомогою методологій, відомих з рівня техніки, таких як, наприклад, екстракція, кристалізація, розтирання в порошок та хроматографія.

Альтернативно, згадане O-алкілювання може бути проведено за допомогою відомих з рівня техніки умов каталітичних реакцій фазового переносу. Згадані умови включають перемішування реагентів з придатною основою і, оптимально, в інертній атмосфері, як зазначалося вище, та в присутності відповідного каталізатора фазового переносу. Деяке підвищення температури може відповідно збільшити швидкість хімічної реакції.

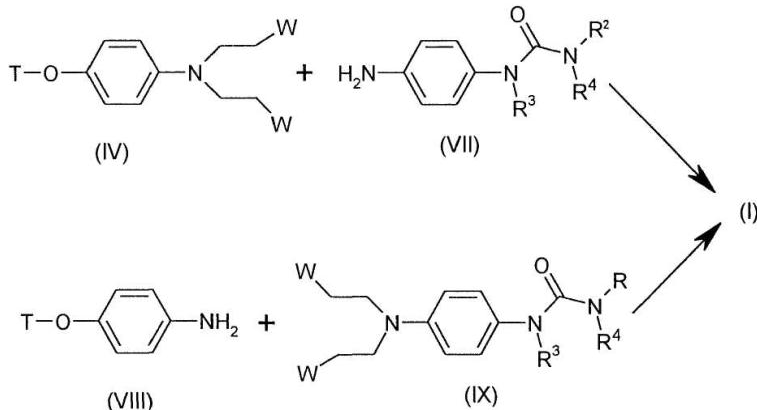
Сполуки формули (I) можуть також бути отримані шляхом переацетилювання ацеталю формули (V) 1,2-діолами формули (IV), перемішуванням реагентів в відповідному реакційно-інертному розчиннику в присутності відповідного кислотного каталізатора.



(V)

пропандііл і таке інше. Придатними кислотними каталізаторами є, наприклад, хлороводнева кислота і бромоводнева кислота, сірчана кислота і таке інше, чи сульфонова кислота. Відповідними реакційно-інертними розчинниками є, наприклад,

ароматичні вуглеводні, галогеновані вуглеводні, прості ефіри або суміші перелічених розчинників. Згадана реакція переацетилювання зручно може бути проведена при температурах в діапазоні приблизно від 0°C до кімнатної температури. Однак, в деяких випадках, реакція може проводитись при дещо підвищених температурах для зміщення рівноваги в бік утворення ацеталю формули (I). Спирт



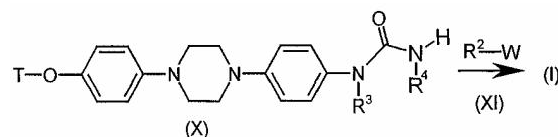
Згадана реакція циклізації зручно може бути проведена перемішуванням реагентів, при необхідності в реакційно-інертному розчиннику такому, як наприклад, вода, ароматичний розчинник, алканол, кетон, складний ефір, простий ефір, неполярний апротонний розчинник або їх суміш. Додавання відповідної основи, такої як, наприклад, карбонат натрію, гідрокарбонат натрію, карбонат калію, гідроксид натрію, оксид кальцію, ацетат натрію, метоксид натрію, гідрид натрію, амід натрію і таке інше, або органічної основи, такої як, наприклад, тріетиламін, при необхідності може бути використано для зв'язування кислоти, яка утворюється в ході реакції. В деяких випадках може бути додано сіль йодоводневої кислоти, наприклад йодид калію; або використати краун-ефір, наприклад 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан. Перемішування та де-

чи діол, що вивільнюється під час протікання процесу переацетилювання, можуть бути видалені з реакційної суміші за допомогою наступних відомих з рівня техніки процедур, таких як, наприклад, перегонка.

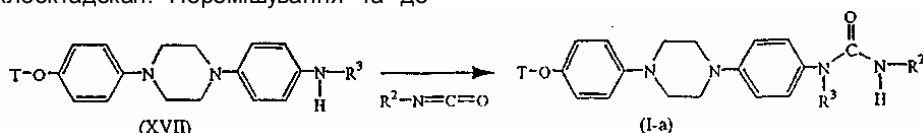
Сполуки формули (I) може бути також отримані циклізацією проміжної сполуки формули (VI) чи (IX) з відповідним аміном формули (VII) чи (VIII).

яке збільшення температури може прискорити швидкість протікання реакції.

Сполуки формули (I) можуть також бути отримані N-алкілюванням сполук формули (X) алкілюючими агентами формули R^2-W (XI), в яких значення R^2 та W визначені вище.

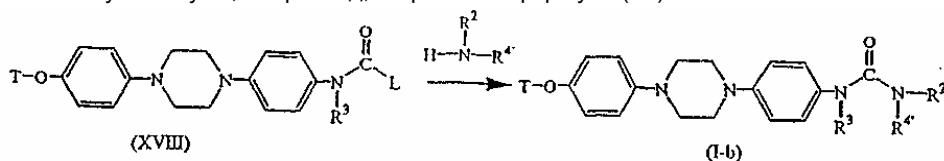


Сполуки формули (I), в яких R^4 означає водень, а згадані сполуки визначаються формулою (I-a), можуть бути отримані шляхом взаємодії проміжної сполуки формули (XVII) з ізоціанатом $R^2-N=C=O$ в реакційно-інертному розчиннику такому як, наприклад, дихлорметан.



Сполуки формули (I), в яких R^4 вибирають з водню, C_1 -алкілу, C_3 -циклоалкілу та арилу, причому згаданий R^4 визначається $R^{4'}$ та згадані сполуки визначаються формулою (I-b), можуть бути отримані взаємодією проміжної сполуки формули (XVIII), де L позначено відповідну групу, яка відходить в результаті реакції, таку, як наприклад, феноксигрупа, трихлорметоксигрупа, хлор чи імідазоліл, з проміжною сполукою NHR^2R^4 в реакційно-інертному розчиннику такому як, наприклад, тетра-

гідрофуран чи дихлорметан, та в присутності відповідної основи, такої як, наприклад, тріетиламін. У разі присутності в R^2 реакційно здатних аміногруп, останні захищають за допомогою захисної групи P, такої як, наприклад, C_1 -алкоксикорбонільна група. Відповідно, потім захист з реакційно здатної аміногрупи може бути знято, використовуючи відомі з рівня техніки методи зняття захисту, та отримано бажаний продукт формули (I-b).



Сполуки формули (I) можуть також бути перетворені один в одного наступними відомими з рівня техніки перетвореннями.

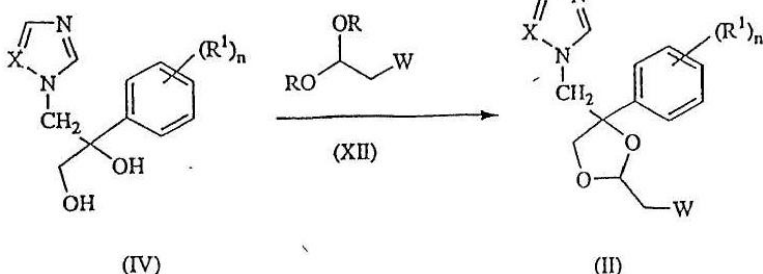
Сполуки формули (I) можуть також бути пе-

ретворені в відповідні N-оксидні форми наступними відомими з рівня техніки процедурами перетворення тривалентного азоту в його N-оксидну форму. Згадані реакції N-оксидування

можуть, взагалі, бути реалізовані взаємодією вихідної сполуки формули (I) з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних чи лужноземельних металів, наприклад, пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати пероксиациди такі як, наприклад, бензенкарбопероксиацид чи галоген заміщену бензенкарбопероксиацид, наприклад 3-хлорбензенкарбопероксиацид, наприклад 3-хлорбензенкарбопероксиацид, наприклад пероксоалканові кислоти, наприклад пероксоацетова кислота, алкілгідроперокси, наприклад, трет-бутилгідропероксид. Відповідними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі алканоли, наприклад, етанол і таке інше, вуглеводні, наприклад, толуол, кетони, наприклад 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад, дихлорметан, та суміші таких розчинників.

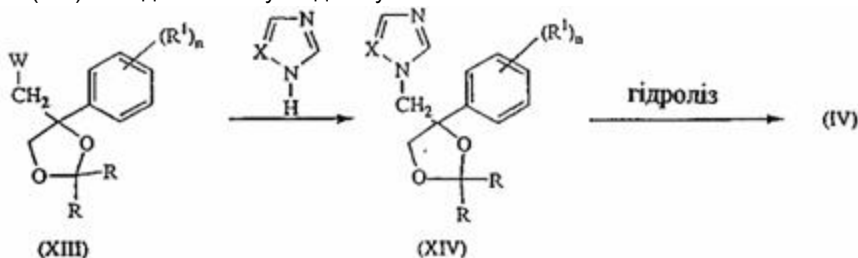
Велика кількість проміжних сполук і вихідних сполук, що використовуються в подальших синтезах, добре відомі сполуки, в той же час інші можуть бути отримані за допомогою відомих з рівня техніки методик приготування зазначених чи подібних сполук. Отримання проміжних сполук (II) описано в патенті WO88/05048; отримання (III), (VI) та (IX) описано в патентах U.S. Patent No. 4,619,931, U.S. Patent No. 4,861,879 і/чи EP-A-0,331,232.

Зокрема, проміжні сполуки формули (II) можуть бути отримані з проміжних сполук формули (IV) та ацеталів формули (XII), з наступними процедурами переацетилювання, що описані вище для отримання сполук формули (I) із (IV) та (V). Діастереоселективність ацетилювання може бути підвищена на користь утворення цис-стеріоізомера у випадку, коли W означає гідрокси-заміщені групи.



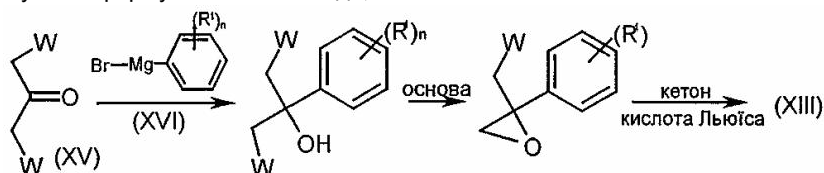
Проміжні сполуки формули (IV) можна отримати з ацеталю (XIII) N-алкілюванням 1H-імідазолом чи 1,2,4-тріазолом, з наступними гідролізом ацеталю (XIV) в підкисленому водному

середовищі. Альтернативно, гідроліз ацеталю (XIII) може бути виконано перед N-алкілюванням 1H-імідазолом чи 1,2,4-тріазолом.



Проміжна сполука (XIII) може бути отримана з похідного 2-пропанону формули (XV), реакцією з відповідно заміщеним реактивом Гріньяра формули (XVI), з наступним формуванням епоксиду,

викликаним основою, та ацетилюванням кетоном в присутності кислоти Льюїса такої як, наприклад, хлорид олова (IV).

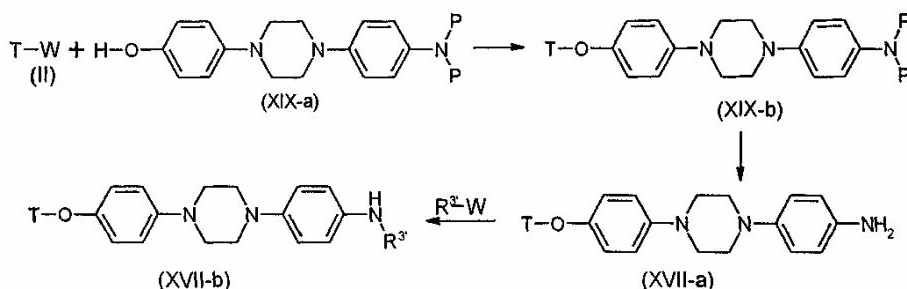


Проміжні сполуки формули (XVII), в яких R³ означає водень, при чому вказані проміжні сполуки позначаються формулою (XVII-a), можуть бути отримані реакцією проміжної сполуки формули (XIX-a), де NP₂ є захищена аміногрупа, в якій R означає, наприклад, C₁₋₄алкоксикарбонільну групу, або функціональне похідне NP₂ таке як, наприклад, нітрогрупа, з проміжною сполукою формули (II) аналогічно до процедури, що описана для реакції проміжної сполуки (II) з проміжною сполукою (III). У отриманих таким чином проміжних сполук формули (XIX-b) захист можна зняти

відомими з рівня техніки методами. У випадку, коли NP₂ означає нітрогрупу, з рівня техніки відомі технології відновлювання такі як, наприклад, відновлювання за допомогою водню в присутності каталізатора, наприклад, паладію на активованому вуглі, які можуть бути використані для отримання проміжних сполук формули (XVII-a). Проміжні сполуки формули (XVII), в яких R³ означає C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл чи арил, вказаний R³ позначається R³ та вказані проміжні сполуки позначаються формулою (XVII-b), можуть бути отримані реакцією проміжної сполуки формули

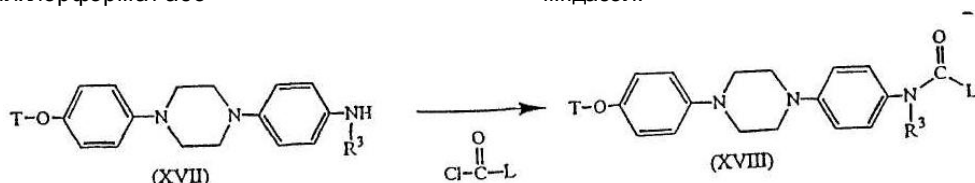
(XVII-a) з проміжною сполукою $W-R^3$ чи, у випадку, коли R^3 означає метил, з її функціональними похідними, такими як параформальдегід разом з метанолієм натрію в реакційно-інертному роз-

чиннику, такому як, наприклад, метанол, та в присутності відповідного агента відновлювання, такого як, наприклад, борогідрат натрію.



Проміжні сполуки формули (XVIII) можуть бути приготувані реакцією проміжної сполуки формули (XVII) з хлорформатом, таким як, наприклад, фенолхлорформат або

трихлорметилхлорформат, біс-(трихлорметил)-карбонатом чи з їхніми функціональними похідними, такими як, наприклад, 1,1'-карбоніл-біс-1H-імідазол.



Зручно отримувати проміжні сполуки формули (XVII) та наступні сполуки формули (I-b) в такій же самій реакційній суміші.

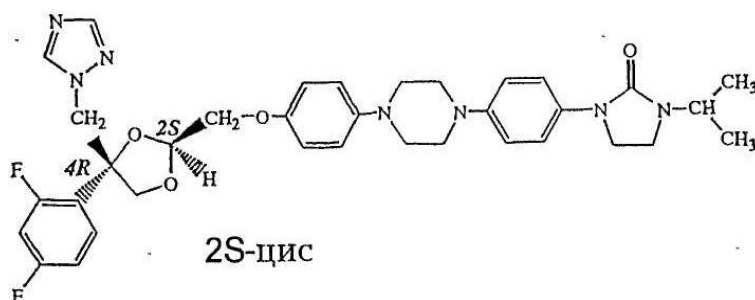
Термін "стереохімічні ізомерні форми", який використаний вище, означає всі можливі ізомерні форми, які можуть утворювати сполуки формули (I). З формули (I) зрозуміло, що сполуки цього винаходу мають в своїх структурах принаймні два асиметричні атоми вуглецю, що знаходяться в 2-та 4- положеннях діоксоланового ядра. В залежності від природи замісників R^1-R^5 , сполуки формули (I) можуть також містити три або більше асиметричних атомів вуглецю. Таким чином, сполуки формули (I) можуть існувати в різних стереохімічних ізомерних формах. Якщо вище не згадується чи визначається окремо, хімічне позначення сполук означає суміш всіх можливих стереохімічних ізомерних форм, згадані суміші містять всі діастереоізомери та енантіомери основної молекулярної структури.

Чисті стереоізомерні форми сполук та проміжних сполук, як тут було згадано, визначені як ізомери, які в значній мірі вільні від інших енантіомерних чи діастереомерних форм таких же основних молекулярних структур згаданих сполук або проміжних сполук. Зокрема, термін "стереоізомерно чистий" відноситься до сполук чи проміжних сполук, що мають стереохімічний надлишок принаймні 80% (тобто мінімум 90% одного ізомеру та максимум 10% іншого можливого ізомеру) і до стереохімічного надлишку 100% (тобто 100% одного ізомеру та відсутність інших), більш детально, сполуки або проміжні сполуки, що мають стереоізомерний надлишок від 90% до 100%, сполуки або проміжні сполуки, що мають стереоізомерний надлишок від 90% до 100%, ще більш детально, що мають стереоізомерний надлишок від 94% до 100%, та найбільш детально, що ма-

ють стереоізомерний надлишок від 97% до 100%. Термін "енантіомерно чистий" та "діастереомерно чистий" повинен бути зрозумілим подібним чином, але тоді звертають увагу на енантіомерний надлишок, чи відповідно діастереоізомерний надлишок в суміші, про яку йде мова.

Абсолютна конфігурація кожного асиметричного центру може бути описана за допомогою стереохімічних позначок R і S, і ці R та S є системою позначень, що відповідає правилам, що описані в Pure Appl. Chem. 1976, 48, 11-30. Терміни цис та транс, що використані тут, узгоджуються з номенклатурою Chemical Abstract (J. Org. Chem. 1970, 35 (9), 2849-2867), та показують положення замісників у кільцях, більш детально в діоксолановому кільці сполук формули (I). Наприклад, коли встановлюється цис або транс конфігурація діоксоланового кільця, розглядається замісник з найвищим пріоритетом біля атома вуглецю в 2 положенні діоксоланового кільця та замісник з найвищим пріоритетом біля атома вуглецю в 4 положенні діоксоланового кільця (пріоритетність замісників визначається згідно послідовних правил Кана-Інгольда-Прелонга (Cahn-Ingold-Prelog)). Коли два згадані замісники з найвищим пріоритетом знаходяться по один бік кільця, тоді конфігурація визначається як цис, якщо по різні, то конфігурація визначається як транс.

Наприклад, абсолютна конфігурація асиметричних атомів вуглецю сполуки 51, що описана нижче в прикладі В.3, тобто (2S-cis)-1-[4-[4-[4-(2,4-дифторфеніл)-4-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-2-іл]-метокси]-феніл]-1-піперазінілфеніл]-3-(1-метилетил)-2-імідазолідион, є такою, як описано вище. Так, атом вуглецю діоксоланового кільця під номером 2 в цій сполуці має S конфігурацію і атом вуглецю під номером 4 має R конфігурацію.



Чисті стереохімічні форми сполук та проміжних сполук цього винаходу можуть бути отримані з допомогою відомих з рівня техніки процедур. Наприклад, енантіомери можна відокремити один від одного селективною кристалізацією їхніх діастереомерних солей з оптично активними кислотами. Альтернативно, енантіомери можуть бути розділені за допомогою хроматографічних технологій, використовуючи хіральні стаціонарні фази. Згадані чисті стереохімічні ізомерні форми можуть також бути отримані з відповідних чистих стереохімічних ізомерних форм відповідних вихідних сполук, при умові стереоспецифічного протікання реакції. Якщо бажаним є специфічний стереоізомер, то переважно згадана сполука може бути синтезована за допомогою стереоспецифічних способів приготування. Для цих способів сприятливо, коли використовуються енантіомерно чисті вихідні сполуки. Стереохімічні ізомерні форми сполук формули (I), зрозуміло, відносяться до тих, що включені до сфери винаходу.

Діастереомерні рацемати сполук формули (I) можуть бути отримані окремо зручними для цього способами. Придатні фізичні методи розділення, які сприятливо можуть бути використані, це наприклад, селективна кристалізація і хроматографія, наприклад, колоночна хроматографія.

Тоді як стереохімічна конфігурація вже зафіксована для великої кількості проміжних сполук, наприклад, для проміжних сполук формули (II), (VI), (VII) та (X) та деяких їх попередників, також можливо розділити це та транс форми на одній з цих стадій. Розділення цис та транс форм таких проміжних сполук може бути виконано зручними способами, які описано вище для розділення цис та транс форм сполук формули (I). З них потім можуть бути отримані відповідні діастереомерні форми сполуки формули (I) способом, який описано вище. Доведено, що цис та транс рацемати можуть бути в подальшому розділені на їх оптичні ізомери, цис(+) та цис(-), відповідно транс(+) та транс(-) за допомогою відомих методик, які описано в рівні техніки. У випадку, коли в вищезгаданих проміжних сполуках і/та сполуках присутній додатковий асиметричний центр, суміші стереоізомерів, які утворилися в результаті, можуть бути в подальшому розділені за допомогою попередньо згаданих методик. Переважно, якщо бажано отримати специфічну стереохімічну форму, згадані сполуки потрібно синтезувати стереоселективними способами отримання, для яких вигідно використовувати енантіомерно чисті вихідні сполуки.

Сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні солі та їх стереохімічні ізомерні форми є корисними агентами для знищення грибків *in vivo*. Знайдено, що дані сполуки проявляють активність проти широкого кола грибків, таких як *Candida* spp, наприклад, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida kefyr*, *Candida tropicalis*; *Aspergillus* spp, наприклад, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*; *Cryptococcus neoformans*; *Sporothrix schenckii*; *Epidemophyton floccosum*; *Microsporum canis*; *Trichophyton* spp., наприклад *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton quinckeanum* та декілька *dematiaceous* *hyphomycetes*.

Сполуки цього винаходу показують підвищену антигрибкову активність проти деяких грибкових культур та мають добру оральну прийнятність. Експерименти *in vitro*, такі як визначення грибкової чутливості сполук цього винаходу наприклад для культур *Candida* і дерматофітів, і визначення ефекту даних сполук для синтезу стиролу, наприклад, на *Candida albicans* та *Trichophyton mentagrophytes*, демонструють їхню антифунгіцидну активність. Крім того, експерименти *in vivo* на деяких моделях мишей, морських свинок та пацюках, наприклад, оральне введення тестової сполуки до миші, інфікованої *Trichophyton quinckeanum* чи *Microsporum canis*, показали, що сполуки цього винаходу є ефективними антифунгіцидними препаратами. Приклад, приведений нижче, демонструє *in vitro* антифунгіцидну активність сполук цього винаходу проти *Candida kefyr* та *Trichophyton rubrum*.

З точки зору застосування сполук формули (I), пропонується спосіб лікування теплокровних тварин, включаючи людину, які страждають від грибкових інфекцій. Згаданий спосіб включає систематичне введення ефективної кількості сполуки формули (I), її N-оксидної форми, її фармацевтично прийнятної солі чи її можливої стереоізомерної форми, теплокровним тваринам, включаючи людину. Отже, сполуки формули (I) пропонуються для використання в медицині, зокрема, використання сполук формули (I) у виробництві медикаментів, що використовуються при лікуванні антигрибкових інфекцій.

Взагалі, припускається, що терапевтично ефективна щоденна доза повинна бути від 0,05 мг/кг до 20 мг/кг ваги тіла.

Наданий винахід також пропонує композиції для лікування чи попередження грибкових інфекцій, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) та фармацевтично прийнят-

ний носій чи розріджувач.

З точки зору їх корисних фармакологічних властивостей, потрібні сполуки можуть бути перераховані в різні фармацевтичні форми з метою системних чи цільових введень.

Для приготування фармацевтичних композицій цього винаходу, терапевтично ефективна кількість окремої сполуки, в основній чи сольовій формі, як активний інгредієнт, об'єднують, ретельно змішуючи з фармацевтично прийнятним носієм, котрий може давати широкий набір форм в залежності від форми приготування, бажаної для введення. Ці фармацевтичні композиції бажано мати в разовій дозованій формі, яка підходить, переважно, для орального введення, ректального введення, підшкірного введення чи введення за допомогою парентеральної ін'єкції.

Наприклад, для приготування композицій в оральній дозованій формі може бути використано будь-яке звичайне фармацевтичне середовище, таке як, наприклад, вода, гліколи, масла, спирти та інші у випадку приготування рідин, таких як суспензії, сиропи, еліксири і розчини: або твердий носій, такий як крохмаль, цукор, каолін, речовини для змашування, речовини для зв'язування, роздрібнюючі агенти та інші у випадку порошків, пілюль, капсул та таблеток. Внаслідок їх легкого введення, таблетки та капсули являють собою найбільш сприятливі оральні дозовані форми, в цьому випадку звичайно використовують твердий фармацевтичний носій. Як композиції, придатні для цільового введення, можуть бути перераховані всі композиції, які звичайно використовуються для цільового введення ліків, наприклад, креми, гелі, приправи, шампуні, настої, пасти, мазі, креми, порошки і таке інше. Зокрема, сполуки цього винаходу можуть бути сформовані в цільові композиції, які спеціально адаптовані для застосування на нігтях. В композиціях, придатних для підшкірного введення, носій необов'язково включає підсилюючий агент, який вводиться, і/чи відповідний зволожуючий агент, необов'язково скомбінований з відповідними добавками будь-якої природи в менших пропорціях, які не схильні викликати значні ефекти пошкодження шкіри. Згадані добавки можуть полегшувати введення до шкіри і/чи можуть бути корисними для отримання бажаних композицій. Ці композиції можуть бути введені різними шляхами, наприклад, як трансдермальний пластр, як пластр, як мазь. Для парентеральних композицій носій звичайно включає дистильовану воду, принаймні більшу частину. Ін'єкційні розчини, наприклад, можуть бути приготовані так, що носій включає в себе сольовий розчин, розчин глюкози чи суміш сольового розчину та розчину глюкози. Ін'єкційні суспензії також можуть бути приготовані так, що можуть бути використані відповідні рідкі носії, суспендувальні агенти і таке інше.

Для збільшення розчинності та/чи стабільності сполук формули (I) в фармацевтичних композиціях можуть бути вигідно використані α -, β - чи γ -циклодекстрини чи їх похідні. Також, супутні розчинники, такі як спирти, можуть збільшувати розчинність та/чи стійкість сполук формули (I) в фармацевтичних композиціях. Для приготуванні

водних композицій, солі заявлених сполук очевидно є більш придатними завдяки їх більшій розчинності.

Відповідними циклодекстринами є α -, β - чи γ -циклодекстрини чи прості ефіри та суміші їх простих ефірів, в яких один чи більше гідроксигруп ангідроглюкозових частин циклодекстрину заміщені на C_{1-6} алкіл, зокрема метил, етил чи ізопропіл, наприклад, випадковим чином метильований β -CD; гідрокси C_{1-6} алкіл, зокрема гідроксіетил, гідроксипропіл чи гідроксибутил; карбокси

C_{1-6} алкіл, зокрема карбоксиметил, карбоксіетил; C_{1-6} алкілкарбонільну групу, зокрема ацетильну групу; C_{1-6} алкілоксикарбоніл C_{1-6} алкіл чи карбокси- C_{1-6} алкокси C_{1-6} алкіл, зокрема карбоксиметоксипропіл чи карбоксідетоксипропіл; C_{1-6} алкілкарбонілокси C_{1-6} алкіл, зокрема 2-ацетилоксипропіл. Особливо варті уваги як комплексанти та/чи солюбілізатори β -CD, випадково метильований β -CD, 2,6-диметил- β -CO, 2-гідроксидетил- β -CO, 2-гідроксіетил- γ -CO, 2-гідроксипропіл- γ -CO та (2-карбоксиметокси)-пропіл- β -CO, і зокрема 2-гідроксипропіл- β -CD (2-HP- β -CD).

Термін змішані ефіри означає циклодекстринові похідні, в яких принаймні дві циклодекстринові гідроксигрупи етерифіковані різними групами, такими як, наприклад, гідроксипропільна група та гідроксидетильна група.

Середнє молярне заміщення (M.З.) використовується як міра середнього числа молей алкоксильних одиниць на моль ангідроглюкози. Значення M.З. може бути визначене за допомогою різноманітних аналітичних технологій, таких як ядерний магнітний резонанс (ЯМР), масс-спектроскопія (МС) та інфрачервона спектроскопія (ІЧ). В залежності від технології, яка використовується, можуть бути отримані незначні відмінності в значеннях M.З. для одного й того ж циклодекстринового похідного. Переважно, як визначається масс-спектроскопією, M.З. коливається в межах від 0,125 до 10. Середня ступінь заміщення (С.З.) визначається середнім числом заміщених гідроксильних груп на ангідроглюкозну одиницю. Значення С.З. може бути визначене за допомогою різних аналітичних технологій, таких як ядерний магнітний резонанс (ЯМР), масс-спектроскопія (МС) та інфрачервона спектроскопія (ІЧ). В залежності від технології, яка використовується, можуть бути отримані незначні відмінності в значеннях для одного й того ж циклодекстринового похідного. Переважно, як визначається масс-спектроскопією, С.З. коливається в межах від 0,125 до 3.

Цікавий шлях формування сполук, наданий у цьому винаході, комбінацією з циклодекстрином чи його похідним описано в патенті EP-A-721,337. Композиції, що там описуються, частково підходять для орального введення та включають антифунгіциди, як активний інгредієнт, достатню кількість циклодекстрину чи його похідного як солюбілізатора, водно-кислотне середовище як об'ємний рідинний носій та спиртовий супутній розчинник, що значно спрощує приготування

композиції. Згадані композиції також можуть бути зроблені більш приємними за рахунок додавання фармацевтично прийнятних підсолоджувачів і/чи ароматизаторів.

Інші зручні шляхи збільшення розчинності сполук цього винаходу, в фармацевтичних композиціях описано в патентах WO-94/05263, РСТ заявка № РСТ/EP98/01773, EP-A-499,299 і WO97/44014.

Більш детально, сполуки цього винаходу, можуть бути сформовані в фармацевтичній композиції, - що включають терапевтично ефективну кількість часточок, які містять тверду дисперсію, що включає:

а) сполуки формули (I) та

б) одне чи більше фармацевтично прийнятних водорозчинних полімерів.

Термін "тверда дисперсія" означає систему в твердому стані (на противагу до рідкого чи газоподібного стану), що містить щонайменше два компоненти, в яких один компонент диспергований в більшому чи меншому ступені в іншому компоненті чи компонентах. Коли згадана дисперсія сполук є такою, що система хімічно чи фізично є однорідною чи повністю гомогенною чи включає одну фазу, як визначено в термодинаміці, таку тверду дисперсію визначають як "твердий розчин". Тверді розчини є переважними фізичними системами, оскільки їх компоненти звичайно легко біодоступні до організму, в який вони введені.

Термін "тверда дисперсія" також включає дисперсії, які менш гомогенні ніж тверді розчини. Такі дисперсії не є хімічно і фізично однорідними чи включають більш ніж одну фазу.

Водорозчинний полімер, зокрема, є полімер, що має уявну в'язкість від 1 до 100мПа.с, коли він розчинений в 2% водному розчині при температурі 20°C.

Переважаючими водорозчинними полімерами є гідроксипропіл метилцелюлоза чи НРМС. НРМС, що має ступінь заміщення метоксильних груп приблизно від 0,8 до 2,5 та молярне заміщення гідроксипропільних груп приблизно від 0,05 до приблизно 3,0 і взагалі є водорозчинним. Ступінь заміщення метоксильних груп визначається середнім числом наявних метильних ефірних груп на ангідроглюкозну одиницю молекули целюлози. Молярне заміщення гідроксипропільних груп визначається середнім числом молей пропілен оксиду, який прореагував з кожною ангідроглюкозною одиницею молекули целюлози.

Часточки, які описуються вище, можуть бути приготовані спочатку у вигляді твердої дисперсії компонентів з наступним необов'язковим подрібненням чи перемелюванням цієї дисперсії. Існують різні технології приготування твердих дисперсій, включаючи екструзію плавлення, аерозольну сушку та розчинення-випарювання, при цьому найкращим способом є екструзія плавлення.

В подальшому зручно формувати пірольні антифунгіцидні препарати, надані в цьому винаході, в формі наночасточок, які містять поверхневий модифікатор, що адсорбований на їхній поверхні в кількостях, достатніх для підтримки

середнього ефективного розміру часточок в межах менш ніж 1000нм. Як вважають, корисні поверхневі модифікатори включають такі, які фізично приєднуються до поверхні антифунгіцидного агента, а не за рахунок хімічних зв'язків з антифунгіцидним агентом.

Прийнятні поверхневі модифікатори переважно можуть бути вибрані з відомих органічних та неорганічних експієнтів. Такі експієнти включають різноманітні полімери, олігомери з низькою молекулярною вагою, природні речовини та поверхнево активні сполуки. Переважні поверхневі модифікатори включають неіонні та аніонні поверхнево активні сполуки.

Ще один цікавий шлях формування речовин, представлених у цьому винаході, включає фармацевтичну композицію, де присутні антифунгіцидні препарати введені в гідрофільні полімери, та використання цієї суміші як покриття плівкою, що має велику кількість маленьких гранул; таким чином утворюється композиція з доброю біосприйнятністю, яка є придатною для приготування фармацевтичних дозованих форм для орального введення.

Згадані гранули складаються з (а) центрального, шарового чи сферичного ядра, (б) покриття з плівки гідрофільного полімеру та антифунгіцидного агента та (с) шару полімерного ізоляційного покриття.

Матеріалів, що підходять для використання як ядер в гранулах, є велика кількість, зважаючи на те, що згадані матеріали є фармацевтично прийнятними та мають прийнятні розміри та твердість. Прикладами таких матеріалів є полімери, неорганічні сполуки, органічні сполуки, та сахариди і їх похідні.

Ядра згаданих гранул можуть мати діаметр приблизно 60 мені, що відповідає приблизно 250мкм чи більше. Окремі гранули, що мають ядра 25-30 меш (600-710мкм), описані в патентах WO-94/05263. РСТ/EP98/01773 описує гранули, в яких ядро має діаметр від приблизно 250 до приблизно 600 (30-60меш).

Особливо вигідно формувати вищесказані фармацевтичні композиції в дозовані форми для полегшення їх введення та зручності дозування. Дозована форма, яка тут використана в описі та формулі, відноситься до фізично дискретних одиниць, придатних як одиничні дози, при чому кожна одиниця містить наперед визначену кількість активного інгредієнта, розрахованого так, щоб викликати необхідний терапевтичний ефект, разом з потрібним фармацевтичним носієм. Прикладами таких дозованих форм є таблетки (що включають помічені таблетки чи таблетки з покриттям), капсули, пілюлі, порошкові маси, вафлі, ін'єкційні розчини чи суспензії, чайна ложка, столова ложка і таке інше, та їх багаточисленні утворення.

Також зручно комбінувати антифунгіцидні сполуки, надані в цьому винаході, з іншими антифунгіцидами, такими як, наприклад, антифунгіциди, що містять пірол, наприклад, біфоконазол, кроконазол, клотримазол, іберконазол, іконазол, фентіконазол, флюконазол, флюотримазол, ісоконазол, ітраконазол, кетоконазол, ланоконазол,

міконазол, нетіконазол, омоконазол, оксиконазол, саперконазол, SCH 39304, сертаконазол, сулконазол, тіконазол, воріконазол; чи антифунгіциди, що не містять пірол, наприклад, аморолфін, бутенафін, циклопірокс, кітеронел, нафтідін, ізотретіноїн, рімопрогін, тербінафін. Зокрема вигідно комбінувати сполуки, представлені в цьому винаході, з іншими дерматологічними антифунгіцидами.

Комбінування антифунгіцидних сполук та сполук формули (I) може бути використано в медицині. Так, цей винахід також відноситься до продукту, що містить (а) сполуку формули (I), та (б) інші антифунгіцидні сполуки, як скомбіновано-го препарату для одночасного, окремого чи послідовного використання при антифунгіцидному лікуванні. Різні лікарські засоби в таких препаратах можуть бути скомбіновані в єдиному приготуванні разом з фармацевтично прийнятними носіями. Альтернативно такі продукти можуть містити наприклад комплект, який містить контейнер з відповідною композицією, яка в свою чергу містить сполуку формули (I), і іншу упаковку з композицією, яка містить інший антифунгіцид. Такий продукт може мати перевагу в тому, що на основі діагнозу пацієнта можна вибрати для його лікування сприйнятливі кількості кожного компоненту та послідовність і час їх введення.

Наступні приклади приведені для ілюстрації винаходу.

Експериментальна частина.

Для деяких сполук формули (1) абсолютна стереохімічна конфігурація асиметричного атому (ів) вуглецю не була експериментально визначена. У цих випадках стереохімічну ізомерну форму, яку була ізольована першою, позначили як "А", і другу як "В", без подальшого визначення фактично стереохімічної конфігурації.

Далі використовуються позначення: ДМФ, що означає N,N-диметилформамід, EtOAc, що означає етилацетат, ДІПЕ, що означає діізопропіловий ефір.

А. Отримання проміжних сполук.

Приклад А-1.

а) До охолодженої до температури -78°C суміші 2-хлор-1-(2,4-дифторфеніл)-1-етанолу (30г), хлоридометану (56,4г) і тетрагідрофурану (267мл), яка перемішується, додали по краплям 6%-ний розчин комплексу метилтіюлітйброміду в діетиловому ефірі (215мл). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і потім піддавали гідролізу з NH_4Cl . Додали водний NaOH і суміш перемішували на протязі 1 години. Органічний шар відділили, промили, висушили, відфільтрували і розчинник випарили. Залишок було очищено над силікагелем (елюент: гексан/ $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ у співвідношенні 98/2). Розчинник потрібної фракції випарили і отримали 2-(хлорметил)-2-(2,4-дифторфеніл)-оксиран з виходом 11г (16,8%) (проміжна сполука 1).

б) Суміш проміжної сполуки (1) (22г), 2-пропанолу (158мл) і каталітичної кількості трифтор[1,1'-окси-біс-етан]бору перемішували на протязі ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливали у водний розчин NaHCO_3 , і про-

дукт екстрагували CH_2Cl_2 . Екстракт промили водою, висушили, відфільтрували і розчинник випарили. Залишок було очищено над силікагелем (елюент: гексан). Розчинник потрібної фракції випарили і отримали 4-(хлорметил)-4-(2,4-дифторфеніл)-2,2-диметил-1,3-діоксолан з виходом 21г (74,3%) (проміжна сполука 2).

Подібним чином було отримано:

4-(хлорметил)-4-(фторфеніл)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (проміжна сполука 3); і 4-(хлорметил)-4-(хлорфеніл)-2,2-диметил-1,3-діоксолан (проміжна сполука 4).

Приклад А-2.

а) Суміш проміжної сполуки (2) (55г), метанолу (395мл), води (100мл) і хлороводневої кислоти (6,35мл) перемішували на протязі ночі при температурі відгону розчинника. Після охолодження реакційну суміш нейтралізували NaHCO_3 і розчинник випарили. До залишку було додано етилацетат і цей розчин промили NaCl , висушили, відфільтрували і розчинник випарили, отримуючи 3-хлор-2-(2,4-дифторпропеніл)-1,2-пропандіол з виходом 45г (96,5%) (проміжна сполука 5).

б) Суміш 1Н-1,2,4-тріазола (1,37г), дисперсії гідриду натрію в мінеральному маслі (50%) (0,6мл) і ДМФ (47мл) перемішували на протязі 3год при температурі 80°C . Додали проміжну сполуку (5) (1,5г) і суміш перемішували на протязі 1год при температурі 80°C . Розчинник випарили і залишок було очищено над силікагелем ($\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ у співвідношенні 98/2). Розчинник потрібної фракції випарили і отримали 2-(2,4-дифторфеніл)-3-(1Н-1,2,4-тріазол-1-іл)-1,2-пропандіол з виходом 0,7г (40,9%) (проміжна сполука 6, $T_f = 132,3^{\circ}\text{C}$).

в) Суміш проміжної сполуки (6) (0,16моль) в метансульфоновій кислоті (100мл) і CH_2Cl_2 (1000мл) перемішували на льодовій бані. По краплям додали 1-бром-2,2-діетоксітан (0,2моль) при температурі 10°C . Суміші дозволили нагрітись до кімнатної температури, потім перемішували на протязі ночі, виливали у насичений водний розчин NaHCO_3 і екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відділили, висушили, відфільтрували і розчинник випарили. Залишок було очищено над силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ у співвідношенні від 100/0 до 98/2). Потрібну фракцію зібрали і розчинник випарили. Залишок скомбінували із залишком, отриманим в результаті такої ж реакції, яка протікала відокремлено. Цей комбінований залишок далі очищували і розділяли на енантіомери хіральною колоночною хроматографією над Chiralcel OD (елюент: гексан/етанол у співвідношенні 75/25). Очищені групи фракцій зібрали і випарили їх розчинник, в результаті чого отримали (2R-цис)-1-[[2-(бромметил)-4-(2,4-дифторфеніл)-1,3-діоксолан-4-іл]-метил]-1Н-1,2,4-тріазол з виходом 45,4г;

$\alpha_{20}^D = -4,26^{\circ}$ ($c = 28,2\text{мг/3мл}$ в ДМФ) (пром. спол. 7) і (2S-цис)-1-[[2-(бромметил)-4-(2,4-дифторфеніл)-1,3-діоксолан-4-іл]-метил]-1Н-1,2,4-тріазол з виходом 36,3г; $\alpha_{20}^D = +5,83^{\circ}$ ($c = 16,46\text{мг/2мл}$ в ДМФ) (проміжна сполука 8).

Приклад А-3.

а) До суміші дисперсії гідриду натрію (50%) в діетиловому ефірі (25мл) і ДМФ (900мл), яка перемішується, додали по краплинам розчин 1Н-1,2,4-тріазолу (40г) в ДМФ (225мл). Перемішування продовжувались на протязі 3 год при температурі 60°C. Додали по краплинам розчин проміжної сполуки (3) (50г) в ДМФ (225мл) при температурі 130°C і суміш перемішували на протязі ночі. Розчинник випарили і залишок було очищено над силікагелем (елюент: $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ у співвідношенні 98/2). Очищені фракції зібрали і розчинник випарили, в результаті чого було отримано 1-[[4-(4-фторфеніл)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл]-метил]-1Н-1,2,4-тріазол з виходом 38г (68,5%) (проміжна сполука 9).

б) Суміш проміжної сполуки (9) (38г), метанолу (320мл), води (200мл) і концентрованої хлорводневої кислоти (60мл) перемішували на протязі ночі при температурі відгону розчинника. Після охолодження реакційну суміш виливали у водний розчин NaHCO_3 . Розчинник випарили і залишок перемішували в етилацетаті. Осад відфільтрували і фільтрат висушили, профільтрували і випарили, отримали 2-(4-фторфеніл)-3-(1Н-1,2,4-тріазол-1-іл)-1,2-пропандіол з виходом 25,5г (78,4%) (проміжна сполука 10).

в) Суміш проміжної сполуки (10) (25г), 2-бром-1,1-діетоксітану (20,6г) і метансульфонової кислоти (225г) перемішували на протязі 2 год при кімнатній температурі. Реакційну суміш по краплинам додали до водного розчину NaHCO_3 . Потім суміш екстрагували CHCl_3 . Екстракт промили водою, висушили, відфільтрували і розчинник випарили. Залишок було очищено над силікагелем (елюент: CHCl_3 /етилацетат/гексан у співвідношенні 50/30/20). Потрібну фракцію зібрали і розчинник випарили. Залишок перетворили в сіль хлорводневої кислоти в 4-метил-2-пентаноні. Сіль відфільтрували і висушили, в результаті чого отримали моногідрохлорид цис-1[[2-(бромметил)-4-(4-фторфеніл)-1,3-діоксолан-4-іл]-метил]-1Н-1,2,4-тріазола з виходом 7г (17,6%) (проміжна сполука 11).

Подібним чином були отримані:

цис-1[[2-(бромметил)-4-(4-хлорфеніл)-1,3-діоксолан-4-іл]-метил]-1Н-1,2,4-тріазол (проміжна сполука 12);

цис-1[[2-(бромметил)-4-(2,4-дихлорфеніл)-1,3-діоксолан-4-іл]-метил]-1Н-1,2,4-тріазол (проміжна сполука 13);

цис-1[[2-(бромметил)-4-(4-хлорфеніл)-1,3-діоксолан-4-іл]-метил]-1Н-імідазол (пром. спол. 14); і

цис-1[[2-(бромметил)-4-(4-фторфеніл)-1,3-діоксолан-4-іл]-метил]-1Н-імідазол (проміжна сполука 15).

Приклад А-4.

а) 2,2-диметилмалоніл хлорид (0,057моль) додали до розчину N-[4-[4-(4-метоксифеніл)-1-піперазиніл]-феніл]-сечовини (0,057моль) в тетрагідротіофені, 1,1-діоксид (200мл). Після перемішування на протязі 15 хвилин реакційну суміш нагрівали до температури 40°C на протязі 3 годин і при температурі 50°C на протязі 2 годин. Потім реакційну суміш залишили стояти на про-

тязі ночі при температурі 25°C. Продукт осадили діетиловим ефіром і викристалізували за допомогою затирання. Продукт перекристалізовували з 2-пропанолу, в результаті чого отримали 1-[4-[4-(4-метоксифеніл)-1-піперазиніл]-феніл]-5,5-диметил-2,4,6-(1Н, 3Н, 5Н)-піримідин-тріон з виходом 20,1г (проміжна сполука 16).

б) 80%-ний NaN (0,0174моль) промили вільним від масла гексаном. Додали ДМФ (70мл) під атмосферою аргону. Додали проміжну сполуку (16) (0,0166моль) і суміш перемішували на протязі 30 хвилин. Додали йодетан (0,0182моль) і суміш нагрівали на протязі 3 годин до температури 80-90°C. Реакційну суміш виливали у воду і продукт екстрагували CH_2Cl_2 . Екстракт висушили і розчинник випарили. Залишок було очищено над основним Al_2O_3 (елюент: CH_2Cl_2). Очищену фракцію зібрали і розчинник випарили. Залишок перекристалізовували з ацетонітрила, в результаті чого отримали 1-етил-3-[4-[4-(4-метоксифеніл)-1-піперазиніл]-феніл]-5,5-диметилпіримідин-2,4,6-(1Н, 3Н, 5Н)-тріон з виходом 3,0г (проміжна сполука 17).

в) Розчин проміжної сполуки (17) (0,0068моль) в HBr (60мл; 48%) і оцтову кислоту (30мл) нагрівали із зворотнім холодильником на протязі 5 годин. Реакційну суміш виливали в розчин K_2CO_3 і продукт екстрагували CH_2Cl_2 . Екстракт висушили, відфільтрували і розчинник випарили. Залишок перекристалізовували з ацетонітрилу, 2-пропанону і потім очищували над силікагелем (елюент: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ у співвідношенні 2/98). Залишок перекристалізовували з ацетонітрила, в результаті чого отримали 1-етил-3-[4-[4-(4-гідроксифеніл)-1-піперазиніл]-феніл]-5,5-диметилпіримідин-2,4,6-(1Н, 3Н, 5Н)-тріон з виходом 1,2г (40%) (проміжна сполука 18).

Приклад А-5.

а) Суміш проміжної сполуки (8) (0,048моль) в 1,3-диметил-2-імідазолідині (200мл) перемішували в потоці N_2 на протязі 15 хвилин. Додали NaOH (3мл; 50%). Суміш перемішували на протязі 30 хвилин. Додали 4-[4-(4-нітрофеніл)-1-піперазиніл]-фенол (0,04моль), а потім NaOH (2,4г; тверда речовина). Суміш перемішували при температурі 70°C в потоці N_2 на протязі 9 годин і при кімнатній температурі на протязі ночі, потім виливали у воду і перемішували протязі 1 години. Осад відфільтрували і розчинили в CH_2Cl_2 . Органічний розчин промили, висушили, відфільтрували і розчинник випарили. Залишок було очищено колоночною хроматографією над силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{EtOAc}$ /гексан у співвідношенні 48/2/30/20). Очищені фракції зібрали і розчинник випарили. Залишок перекристалізовували з EtOAc . Осад відфільтрували і висушили, в результаті чого отримали (2S-цис)-1-[4-[4-(2,4-дифторфеніл)-4-(1Н-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-2-іл]-метокси]-феніл]-4-(4-нітрофеніл)-піперазин з виходом 9г (проміжна сполука 19).

б) Суміш проміжної сполуки (19) (0,0155моль) в тетрагідрофурані (250мл) було прогідрогеновано при температурі 50°C з використанням паладію на активованому вуглеці (2г; 10%) як каталізатора, в присутності розчину тіофену (1мл). Після насичення H_2 (3екв.) каталізатор відфільт-

рували і фільтрат випарили. Залишок розтерли в порошок в 2-пропанолі. Осад відфільтрували і висушили, в результаті чого отримали (2S-цис)-4-[4-[4-[(2,4-дифторфеніл)-4-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-2-іл]-метокси]-феніл]-1-піперазиніл]-бензнамін з виходом 8г (94%) (проміжна сполука 20; $T_f=180^\circ\text{C}$; $\alpha_{20}^D = +20,45^\circ$ ($c=26,16\text{мг/5мл}$ в ДМФ)).

в) Суміш проміжної сполуки (20) (0,0033моль), параформальдегіду (0,0066моль) і NaOCH_3 (0,022моль) в метанолі (50мл) перемішували і нагрівали із зворотнім холодильником на протязі 4 годин. Додали NaBH_4 (0,008моль). Суміш перемішували і нагрівали із зворотнім холодильником на протязі 1 години і потім суміш було охолоджено. Додали H_2O . Осад відфільтрували і висушили. Залишок було очищено колоночною хроматографією над силікагелем на скляному фільтрі (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{EtOAc}/\text{n-гексан}$ у співвідношенні 48/2/30/20). Очищені фракції зібрали і розчинник випарили. Залишок розтерли в порошок в 2-пропанолі, відфільтрували і висушили, в результаті чого отримали (В-цис)-4-[4-[4-[(2,4-дифторфеніл)-4-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-2-іл]-метокси]-феніл]-1-піперазиніл]-бензоламін з виходом 1,2г (64%) (проміжна сполука 21; $T_f=181^\circ\text{C}$; $\alpha_{20}^D = +20,63^\circ$ ($c=24,96\text{мг/5мл}$ в ДМФ)).

В. Отримання сполук формули (I).

Приклад В.1.

Суміш проміжної сполуки (18) (0,0114моль) в ДМФ (50мл) перемішували при кімнатній температурі в потоці N_2 . Додали біс-(триметилсиліл)-амід натрію (0,012моль). Суміш перемішували на протязі 10 хвилин. Додали проміжну сполуку (7) (0,015моль). Суміш перемішували при температурі 60°C на протязі 6 годин, потім охолодили, виливали у H_2O і екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відділили, промили водою, висушили, відфільтрували і розчинник випарили. Залишок було очищено колоночною хроматографією над силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{EtOAc}/\text{n-гексан}$ у співвідношеннях 49/1/30/20 і 47/3/30/20). Очищені фракції зібрали і розчинник випарили. Залишок перекристалізовували з етанолу. Осад відфільтрували і висушили, в результаті чого отримали (2R-цис)-1-етил-3-[4-[4-[4-[(2,4-дифторфеніл)-4-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-2-іл]-метокси]-феніл]-1-піперазиніл]-феніл]-5,5-диметил-2,4,6-(1H,3H,5H)-піримідинтріон з виходом 2,2г (27%);

$\alpha_{20}^D = -13,92^\circ$ ($c=20,11\text{мг/2мл}$ в ДМФ) (Сполука 48; $T_f=126,1^\circ\text{C}$).

Приклад В.2.

1-етил-3-[4-[4-[(4-гідроксифеніл)-1-піперазиніл]-феніл]-5-пропіл-1,3,5-тріазин-2,4,6-(1H,3H,5H)-тріон (0,011моль) розчинили під потоком N_2 в ДМФ (40мл) і толуолі (10мл). Додали гібрид натрію (0,011моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі і потім додали по краплям при температурі 70°C суміш проміжної сполуки (8) (0,015моль) в ДМФ (20мл). Суміш перемішували при температурі 70°C на протязі 5

годин, потім охолодили, вилили у воду і екстрагували CH_2Cl_2 . Органічний шар відділили, промили водою, висушили, відфільтрували і розчинник випарили. Залишок було очищено колоночною хроматографією над силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{EtOAc}/\text{гексан}$ у співвідношеннях 49/1/30/20 і 48/2/30/20). Очищені фракції зібрали і розчинник випарили. Залишок перекристалізовували з етанолу. Осад відфільтрували і висушили, в результаті чого отримали (2S-цис)-1-етил-3-[4-[4-[4-[(2,4-дифторфеніл)-4-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-2-іл]-метокси]-феніл]-1-піперазиніл]-феніл]-5-пропіл-1,3,5-тріазин-2,4,6-(1H,3H,5H)-тріон з виходом 3,28г (40%);

$\alpha_{20}^D = +15,73^\circ$ ($c=19,96\text{мг/2мл}$ в ДМФ) (проміжна сполука 47; $T_f=158,8^\circ\text{C}$).

Приклад В.3.

а) Суміш 1-[4-[4-(4-гідроксифеніл)-піперазиніл]-феніл]-3-(1-метилетил)-2-імідазолідинону (0,037моль) і гідроксиду натрію (0,165моль) в ДМФ (500мл) перемішували при температурі 50°C в потоці N_2 на протязі 1 години. Додали по краплям суміш проміжної сполуки (8) (0,055моль) в ДМФ (100мл). Суміш перемішували при температурі 50°C в потоці N_2 на протязі ночі. Розчинник випарили. Залишок розчинили в CH_2Cl_2 . Органічний розчин промили, висушили, відфільтрували і розчинник випарили. Залишок було очищено двічі колоночною хроматографією над силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{гексан}/\text{EtOAc}$ у співвідношенні 50/20/30). Очищені фракції зібрали і розчинник випарили. Залишок розтирали в порошок в ДІПЕ і EtOAc , потім відфільтрували і висушили, в результаті чого отримали (2S-цис)-1-[4-[4-[4-[(2,4-дифторфеніл)-4-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-2-іл]-метокси]-феніл]-1-піперазиніл]-феніл]-3-(1-метилетил)-2-імідазолідинон з виходом 14,97г (62,5%);

$\alpha_{20}^D = +17,54^\circ$ ($c=25,37\text{мг/5мл}$ в ДМФ) (Сполука 51; $T_f=177,8^\circ\text{C}$).

б) Сполуку 51 (0,0045моль) розчинили в киплячому 2-пропанолі (200мл). Додали HCl в 2-пропанолі (0,0048моль) і суміш концентрували до об'єму 100мл, потім їй дозволили закристалізуватися. Осад відфільтрували і висушили, в результаті чого отримали гідрохлорид (2S-цис)-1-[4-[4-[4-[(2,4-дифторфеніл)-4-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-2-іл]-метокси]-феніл]-1-піперазиніл]-феніл]-3-(1-метилетил)-2-імідазолідинона з виходом 1,5г (48%), (1:1) (Сполука 52).

Приклад В.4.

Цис-1-[4-[4-[4-[(2,4-дифторфеніл)-4-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-2-іл]-метокси]-феніл]-1-піперазиніл]-феніл]-3-(1-метилпропіл)-2-імідазолідинон отримали таким самим способом, який описано в прикладі В.3, але додатково використовували каталітичну кількість йодиду калію (Сполука 21; $T_f=155,1^\circ\text{C}$).

Приклад В.5.

Ізопропіл-ізоціанат (0,008моль) додали в процесі виконання суміші проміжної сполуки (20) (0,0055моль) в CH_2Cl_2 (100мл). Суміш перемішували на протязі 1 години. Знову додали ізопропіл-

ізоціанат (0,114моль). Суміш перемішували на протязі 4 годин. Розчинник випарили. Залишок було очищено колоночною хроматографією над силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ у співвідношеннях 99/1 і 98/2). Очищені фракції зібрали і розчинник випарили. Залишок прокип'ятили в етанолі. Суміш було охолоджено. Осад відфільтрували і висушили, в результаті чого отримали (2S-цис)-N-[4-[4-[4-[(2,4-дифторфеніл)-4-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-2-іл]-метокси]-феніл]-1-піперазиніл]-феніл]-N'-(1-метилетил)-сечовину з виходом 2,6г (74%);

$\alpha_{20}^D = +18,64^\circ$ (с=24,68мг/5мл в ДМФ) (Сполука 53; $T_f = 196^\circ\text{C}$).

Приклад В.6.

а) 1,1'-карбонілбіс-1H-імідазол (0,006моль) додали в процесі виконання суміші проміжної сполуки (20) (0,0055моль) в тетрагідрофурані (100мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі 3 годин. Додали N-метил-2-пропанамін (0,0073моль) і тріетиламін (0,01моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі ночі. Додали H_2O . Осад відфільтрували і висушили. Залишок було очищено колоноч-

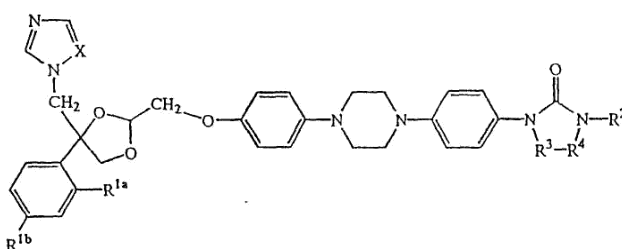
ною хроматографією над силікагелем (елюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ у співвідношенні 98/2). Очищені фракції зібрали і розчинник випарили. Залишок прокип'ятили в етанолі. Суміш охолодили. Осад відфільтрували і висушили, в результаті чого отримали

(В-цис)-N-[4-[4-[4-[(2,4-дифторфеніл)-4-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-2-іл]-метокси]-феніл]-1-піперазиніл]-феніл]-N'-метил-N'-(1-метилетил)-сечовина з виходом 1,8г (50%); $\alpha_{20}^D = +18,27^\circ$ (с=24,08мг/5мл в ДМФ) (Сполука 54; $T_f = 186^\circ\text{C}$).

б) (В-цис)-N-[4-[4-[4-[(2,4-дифторфеніл)-4-(1H-1,2,4-тріазол-1-ілметил)-1,3-діоксолан-2-іл]-метокси]-феніл]-1-піперазиніл]-феніл]-N,N'-диметил-N'-(1-метилетил)-сечовина (Сполука 56) була отримана аналогічно сполуці (54), але замість 1,1'-карбоніл-біс-1H-імідазолу в тетрагідрофурані використовували трихлорметилхлорформат в CH_2Cl_2 .

Сполуки, приведені в таблиці 1, були отримані способом, який описано в одному з вищеведених прикладів.

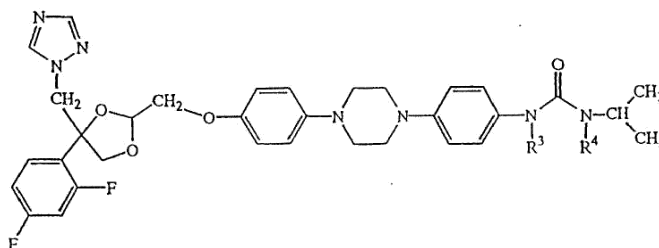
Таблиця 1



Спол. №	Прикл. №	X	R ^{1a}	R ^{1b}	-R ³ -R ⁴ -	R ²	Фізичні дані T _f , в °C
1	B3a	N	H	F	C(=O)C(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	153,1; (±)-цис
2	B3a	CH	H	Cl	C(=O)C(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	200,3; (±)-цис
3	B3a	CH	H	F	C(=O)C(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	216,7; (±)-цис
4	B3a	CH	H	Cl	CH ₂ CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	203,8; (±)-цис
5	B3a	CH	H	Cl	CH ₂ C(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	182,4; (±)-цис
6	B3a	N	H	F	CH ₂ CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	174,2; (±)-цис
7	B3a	N	H	Cl	C(=O)C(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	169,2; (±)-цис
8	B3a	CH	H	Cl	CH ₂ CH ₂	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	170,0; (±)-цис
9	B3a	N	H	Cl	CH ₂ C(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	142,9; (±)-цис
10	B3a	N	H	Cl	CH ₂ CH ₂	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	159,5; (±)-цис
11	B3a	CH	H	F	CH ₂ CH ₂	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	182,1; (±)-цис
12	B3a	CH	H	F	CH ₂ C(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	192,1; (±)-цис
13	B3a	N	H	F	CH ₂ C(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	146,1; (±)-цис
14	B3a	N	H	F	CH ₂ CH ₂	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	174,0; (±)-цис
15	B4	N	F	F	CH ₂ C(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₃	184,7; (+)-цис
16	B4	N	F	F	CH ₂ C(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	174,0; (+)-цис
17	B4	N	F	F	CH ₂ CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	184,7; (+)-цис
18	B4	N	F	F	C(=O)C(CH ₃)	(CH ₂) ₂ CH ₃	162,2; (±)-цис
19	B4	N	F	F	C(CH ₃) ₂ C(=O)	CH ₂ CH ₃	160,7; (+)-цис
20	B4	N	F	F	C(=O)CH(CH ₂ CH ₃)	CH ₂ CH ₃	156,2; (±)-цис
21	B4	N	F	F	CH ₂ CH ₂	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	155,1; (±)-цис
22	B4	N	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	174,8; (±)-цис
23	B3a	CH	H	F	CH ₂ CH ₂	CH ₂ (CH ₃) ₂	203,6; (±)-цис
24	B3a	CH	H	F	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	222,1; (+)-цис
25	B3a	CH	H	F	CH ₂ CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	209,7; (±)-цис
26	B3a	CH	H	F	CH ₂ CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	185,9; (±)-цис

27	B3a	CH	H	Cl	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	239,8; (+)-цис
28	B3a	CH	H	Cl	CH ₂ CH ₂	CH(CH ₃) ₂	203,3; (±)-цис
29	B3a	CH	H	Cl	CH ₂ CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	209,9; (±)-цис
30	B3a	CH	F	F	CH ₂ CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	168,8; (±)-цис
31	B3a	CH	H	F	CH ₂ CH ₂	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	200,8; (+)-транс
32	B3a	CH	F	F	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	205,7; (±)-цис
33	B3a	CH	F	F	CH ₂ CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	180,8; (+)-цис
34	B3a	CH	F	F	CH ₂ CH ₂	CH(CH ₃) ₂	163,1; (+)-цис
35	B3a	CH	F	F	CH ₂ CH ₂	CH ₂ (CH ₃)C ₂ H ₅	137,3; (±)-цис
36	B3a	CH	H	F	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	169,6; (+)-цис
37	B3a	CH	H	Cl	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	184,8; (±)-цис
38	B3a	N	H	Cl	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₃	194,0; (±)-цис
39	B3a	CH	H	F	CH ₂ CH ₂	циклопентил	220,1; (+)-цис
40	B3a	N	H	F	CH ₂ CH ₂	CH(CH ₃) ₂	186,4; (±)-цис
41	B3a	N	F	F	CH ₂ CH ₂	CH(CH ₃) ₂	168,5; (+)-цис
42	B3a	CH	H	F	CH ₂ CH ₂	CH ₃	241,5; (±)-цис
43	B3a	N	H	F	CH ₂ CH ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	169,0; (±)-цис
44	B3a	CH	H	F	CH ₂ CH ₂	CH(C ₂ H ₅) ₂	152,9; (±)-цис
45	B3a	CH	H	F	CH ₂ CH ₂	CH(CH ₃)C ₂ H ₅	162,6; (±)-цис
46	B1	N	F	F	C(=O)N[(CH ₂) ₂ CH ₃]C(=O)	CH ₂ CH ₃	156,9; 2R-цис
47	B2	N	F	F	C(=O)N[(CH ₂) ₂ CH ₃]C(=O)	CH ₂ CH ₃	158,8; 2S-цис
48	B1	N	F	F	C(=O)C(CH ₃) ₂ C(=O)	CH ₂ CH ₃	126,1; 2R-цис
49	B2	N	F	F	C(=O)C(CH ₃) ₂ C(=O)	CH ₂ CH ₃	114,8; 2S-цис
50	B1	N	F	F	CH ₂ CH ₂	CH(CH ₃) ₂	177,3; 2R-цис
51	B3a	N	F	F	CH ₂ CH ₂	CH(CH ₃) ₂	177,8; 2S-цис
52	B3b	N	F	F	CH ₂ CH ₂	CH(CH ₃) ₂	2S-цис; HCl(1:1)

Таблиця 2



Спол. №	Прикл. №	R ³	R ⁴	Фізичні дані
53	B5	H	H	(2S-цис); T _f =196°C; α ₂₀ ^D = +18,64° (c=24,68мг/5мл в ДМФ)
54	B6a	H	CH ₃	(2S-цис); HCl (1:1); T _f =186°C; α ₂₀ ^D = +18,27° (c=24,08мг/5мл в ДМФ)
55	B5	CH ₃	H	(2S-цис); T _f =112°C; α ₂₀ ^D = +17,57° (c=24,76мг/5мл в ДМФ)
56	B6b	CH ₃	CH ₃	(2S-цис); α ₂₀ ^D = +17,42° (c=24,68мг/5мл в ДМФ)

С. Фармакологічні приклади.

Приклад С. 1: вимірювання антифунгіцидної активності in vitro

Дослідну сполуку розчинили до концентрації 10⁻²М в диметилсульфоксиді (ДМСО) і розвели в CYG бульйоні (Odds, F.C. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1992; 36: 1727-1737), в результаті чого утворився розчин з концентрацією 25мкМ, для більшості тестів 5мкМ. Для деяких сполук тести проводились при концентраціях 100, 10, 1, 0, 0,1мкМ. Культурам було прищеплено *Candida kefyr* з початковою концентрацією 10⁴/мл і

Trichophyton rubrum еквівалентної концентрації визначеної нефелометрично. Культури витримували в лунках посудини для мікророзбавлення при температурі 37°C на протязі 48год (*C. kefyr*) і при температурі 30°C на протязі 5-7 днів (*T. rubrum*). Ріст в лунках, які містили тестові сполуки, оцінювали методом нефелометрії як відсоткове відношення росту в контрольному зразку, вільному від сполук, і найнижчої концентрації сполуки, яка інгібує ріст ізолюваного нижче 35% контролю росту, і цю величину визначили як найнижча активна доза (НАД).

Таблица 2

Спол. №	НАД (мкМ) vs	
	C. kefir	T. rubrum
1	≤25	>25
2	≤5	≤5
3	≤25	≤5
4	≤5	≤5
5	≤25	≤5
9	≤25	≤25
12	≤25	≤5
13	≤5	≤5
19	≤5	≤25
20	≤5	>25
21	≤0,1	≤0,1
23	≤5	≤5
24	≤25	≤5
25	≤5	≤5
26	≤25	≤5
27	≤5	≤5
28	≤25	≤5
29	≤25	≤5
30	≤5	≤5
32	≤25	≤5
34	≤5	≤5
35	≤25	≤5
40	≤25	≤5
41	≤0,1	≤0,1
42	≤5	≤5
44	≤5	≤5
46	1	100
47	>100	1
48	10	>100
49	1	1
50	1	1
51	≤0,1	≤0,1
52	≤0,1	≤0,1

Р. Приклади композицій.

"Активний інгредієнт" (АІ.), який використовують повсюди у всіх прикладах, означає сполуку формули (1), її фармацевтично прийнятну сіль чи її стереохімічну ізомерну форму.

Приклад D. 1: Суспензії наночастинок.

Приготували розчин води для ін'єкцій і Pluronic™ F108 (540г). Додали подрібнювальне середовище, ZrO, стабілізований магнізією, і АІ. у формі часточок (540г). Суспензію, яка утворилась в результаті, диспергували при кімнатній температурі за допомогою валиків на протязі 14 днів. Подрібнювальне середовище відділили від суспензії, яку потім розвели водою для ін'єкцій до загального об'єму 54 літрів. Всі маніпуляції проводились асептично відповідно до Європейських та FDA стандартів.

Приклад D.2: таблетка, пресована в розтопленому стані.

40/60 (об/об) суміш АІ. (21,74кг) і гідроксипропіл-метилцелюлоза 2910 5мПа.с⁽¹⁾ чи НРМС 2910 5мПа.с (32,11кг) просіяли і змішували в орбітальному міксері до тих пір, поки суміш не ста-

ла гомогенною. 1500г цієї суміші наситили в подвійно-гвинтовому плавильному екструдері типу APV-Baker MP19 L/D 15, який має наступні операційні параметри: температура першої камери становить 245°C, температура другої камери становить 265°C, подвійний гвинт має швидкість 20-300 обертів/хв, і пресували на протязі 120 хвилин. Екструдат помістили в жорна млина типу Fitzmill, отвори просіювального сита становили 0,3175см і швидкість обертання становила 1640 обертів в хвилину. Перемелений екструдат знову помістили в жорна млина, цього разу з отворами сита 0,160см і швидкістю обертання 1640 обертів в хвилину. Потім мікрокристалічну целюлозу (351г, 21 масових %), Crospovidone (117г, 7 масових %), Aerosil (колоїдний діоксид кремнію) (5г, 0,3 масових %) і Sterotex (8г, 0,5 масових %) просіяли і перемішали з перемеленим екструдатом (1169г, 71 масових %), використовуючи орбітальний міксер, до тих пір, поки отримають гомогенну суміш. Цю суміш використовують для отримання овальних двоопуклих помічених навіпіл таблеток.

Приклад D.3: оральний розчин.

100мл пропіленгліколя піддавали обробці 3,76мл концентрованої HCl, перемішували і слабо нагрівали. Додавали 10г АІ. і перемішували до гомогенізації. В ділительній посудині 400г гідроксипропіл-β-циклодекстрину розчинили в 400мл дистильованої води. Повільно додали розчин АІ. до циклодекстринового розчину під час перемішування. Додали незакристалізований розчин (190мл) сорбіту (70%) і перемішували до гомогенізації. Сахарат натрію (0,6г) розчинили в 50мл дистильованої води і додали до суміші. рН суміші відрегулювали за допомогою розчину 10N NaOH до рН 2,0±0,1. Розчин, який утворився в результаті, розвели дистильованою водою до кінцевого об'єму 1 літр. Фармацевтично дозовану форму отримали фільтруванням попереднього розчину і перенесенням його в відповідну упаковку, наприклад, в 100мл скляну пляшку з гвинтовим ковпачком.

Приклад D.4: 2% топічний гель.

До розчину гідроксипропіл-β-циклодекстрину (200мг) в очищеній воді додали АІ. (20мг) під час перемішування. Додали хлороводневу кислоту до повного розчинення і додали гідроксид натрію до рН=6,0. Додали цей розчин до дисперсії carrageenan PJ (10мг) в пропіленгліколі (50мг) під час перемішування. Під час повільного перемішування суміш нагрівали до температури 50°C і далі охолоджували до температури близько 35°C, після чого додали етиловий спирт (95%; 50 мг). Додали очищену воду в мінімальній кількості 1г і суміш перемішували до гомогенізації.

Приклад P.5: 2% крем.

Стеариловий спирт (75мг), цетиловий спирт (20мг), моностеарат сорбіту (20мг) і ізопропіл міристат (10мг) витримують в посудині з двостінним кожухом і нагрівають до тих пір, поки суміш повністю розтопиться. Цю суміш додали до окремо отриманої суміші очищеної води, пропіленгліколю (200мг) і polysorbate 60 (15мг), яка мала температуру від 70°C до 75°C, під час використання гомогенізатора для рідин. Суміш, яка утворилась в результаті, далі охолоджували до тем-

ператури нижче 25°C, під час цього продовжували перемішування. Розчин A.I. (20мг), polysorbate 80 (1мг) і очищеної води в мінімальній кількості 1г і розчин безводного сульфата натрію (2мг) в очищеній воді потім додали до емульсії, під час цього продовжували перемішування. Крем гомогенізували і помістили у відповідні трубки.

Приклад D.6: 2% крем.

Суміш A.I. мікродроблення (2г), фосфатидилхолін (20г), холестерол (5г) і етиловий спирт (10г) перемішували і нагрівали при температурі 55-60°C до повного розчинення і додали до розчину метил-пара-амінобензойної кислоти (0,2г), пропіл-пара-амінобензойної кислоти (0,02г), динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (0,15г) і хлориду натрію (0,3г) в очищеній воді (в кількості 100г) до гомогенізації. Додали гідроксипропілметилцелюлозу (1,5г) в очищеній воді і продовжували перемішування до повного набування.

Приклад D.7: формування гранул

Іноксову посудину наповнили метиленхлоридом (375кг) і денатурованим етанолом (250кг) через фільтр (5мк). Додали A.I. (21,74кг) і гідроксипропілметилцелюлозу мПа.с (32,61кг) під час перемішування. Перемішування продовжувалось до отримання повного розчинення.

Окрему іноксову посудину наповнили метиленхлоридом (21,13кг) і поліетиленгліколем 20000 (3,913кг) під час перемішування. Додали денатурований етанол (14,09кг) і розчин, що розпиляється, і перемішували до гомогенізації.

Псевдорідкий шар гранулятора, обладнаний 18-ти дюймовою вставкою Wurster (оприскувач дна), навантажили в цукрові сфери (41,74кг) з 25-30меш (600-700мкм). Ці сфери нагрівали з осушеним повітрям при температурі 50-55°C. Об'єм розрідженого повітря контролювали за допомогою відкриття клапану відсосу повітря спочатку приблизно на 50% його максимуму, збільшуючи до 60% в кінці процесу розприскування. Раніше отриманий розчин для розприскування потім роз-

прискували на сфери, які рухались в апараті, з початковою швидкістю звільнення близько від 600 до 700г/хв за допомогою розпилювача повітряного тиску при приблизно 3,5кг/см² (0,343МПа). Після звільнення приблизно на 30% розчину, який розприскується, швидкість звільнення збільшили до 700-800г/хв. Коли процес розприскування завершився, покриті сфери висушили за допомогою подальшого насичення сухим повітрям при температурі 50-55°C на протязі 10 хвилин. Потім покриті сфери охолоджували в апараті за допомогою насичення сухим повітрям при температурі 20-25°C на протязі приблизно від 10 до 20 хвилин,

д) Проміжне підсушення

Покриті сфери помістили у вакуумний тумблер-осушувач і сушили на протязі як мінімум 24 годин, переважно на протязі 36 годин, при температурі приблизно 80°C підтиском приблизно 200-300мбар (20-30кПа). Тумблер-осушувач працював з мінімальною швидкістю обертання (від 2 до 3 обертів в хвилину). Осушені покриті сфери просіяли через сито (Sweco S24C; розмір отворів сита 1,14мм).

е) Процес ізоляційного покриття.

Осушені покриті сфери знову помістили в псевдорідкий шар гранулятора, обладнаний вставкою Wurster і нагрівали з сухим повітрям при температурі 50-55°C. Раніше отриманий розчин для розприскування методом закритого покриття потім розприскували на покриті сфери, які рухались в апараті. Розчин розприскували з початковою швидкістю звільнення близько від 400 до 500г.хв⁻¹ за допомогою розпилювача повітряного тиску при приблизно 2,5бар (0,25МПа). Коли процес розприскування завершився, гранули висушували за допомогою подальшої подачі сухого повітря при температурі 50-55°C на протязі 10 хвилин. Потім покриті сфери охолоджували в апараті за допомогою насичення сухим повітрям при температурі 20-25°C на протязі приблизно від 5 до 15 хвилин. Гранули вилучили з апарату і помістили в відповідні контейнери.