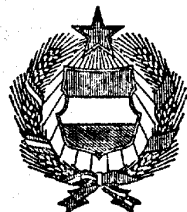


(19) HU

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 186 677

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

A bejelentés napja: (22) 83. 04. 01.

(21) 1141/83

A bejelentés elsőbbsége: (33) DE

(32) 82.04. 02.

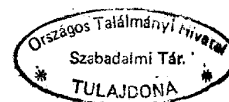
(31) (P 32 12 388.4)

A közzététel napja: (41) (42) 84. 12. 28.

Megjelent: (45) 87. 05. 29.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄

C 07 D 249/08;
C 07 D 233/60



Feltaláló(k): (72)

dr. ELBE Hans-Ludwig, vegyész, dr. SCHALLER Klaus, mikro-
biológus, Wuppertal, dr. BÜCHEL Karl Heinz, vegyész, Bur-
scheid, dr. PLEMPPEL Manfred, biológus, Haan, DE

Szabadalmas: (73)

BAYER AG., Leverkusen, DE

(54) ELJÁRÁS SZUBSZTITUÁLT HIDROXI-ALKIL-IMIDAZOL- ÉS -TRIAZOL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű
hidroxi-alkil-imidazo-triazol-származékok és savaddíciós
sóik előállítására, a képletben

R¹ jelentése halogénatommal vagy rövidszénláncú alkil-
csoporttal szubsztituált fenilcsoport, adott esetben
halogénatommal és/vagy rövidszénláncú alkilcsoport-
tal szubsztituált fenoxycsoport, adott esetben halo-
génatommal szubsztituált benzilcsoport-, halogén-
fenil-tio-csoport vagy halogén-fenoxi-metilcsoport,

R² jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

R³ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

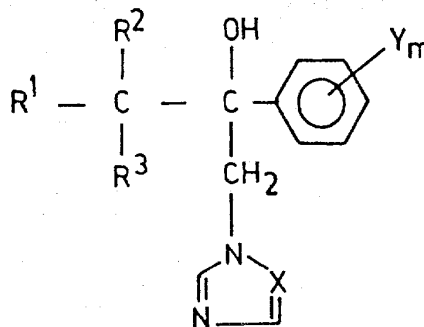
X jelentése nitrogénatom vagy =CH-csoport,

Y jelentése halogénatom

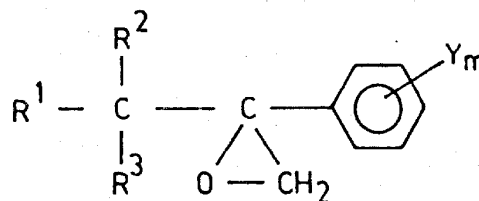
m értéke 0 vagy 1.

A találmány szerinti eljárást úgy végzik, hogy vala-
mely (II) általános képletű oxiránt – a képletben R¹, R²,
R³, Y és m jelentése a fenti – valamely (III) általános
képletű azol-származékkal – a képletben X jelentése a
fenti és M jelentése hidrogénatom, vagy egy alkálifém-
atom – valamely hígítószer és adott esetben egy bázis
jelenlétében reagáltatnak, és kívánt esetben egy savval
savaddíciós sót képeznek.

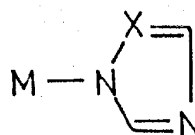
A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek
kedvező antimikotikus hatással rendelkeznek és gyógyá-
szati készítmények hatóanyagaként alkalmazhatók.



(I)



(II)



(III)

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű szubsztituált hidroxil-alkil-imidazol- és -triazol-származékok és e vegyületek savaddíciós sóinak előállítására. E vegyületek antimikotikus hatással rendelkeznek.

Ismeretes, hogy bizonyos hidroxil-alkil-azolil-származékok, mint például az 1,2-bisz(4-klór-fenil)-2-hidroxi-3-(imidazol-1-il)-propán vagy az 1,1-bisz(3-klór-fenil)-1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)-etán és továbbá a 2-(4-bifenilil)-2-hidroxi-1-fenil-3-(1,2,4-triazol-1-il)-propán kedvező antimikotikus tulajdonságokat mutatnak (lásd a 26 23 129 és a 28 51 086 számú NSZK-beli közrebecsátási iratot).

A találmány szerinti új (I) általános képletű hidroxil-alkil-azol-származékok ugyancsak antimikotikus hatást mutatnak; a képletben

R¹ jelentése halogénatommal vagy rövidszénláncú alkil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport, adott esetben halogénatommal és/vagy rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált fenoxycsoport, adott esetben halogénatommal szubsztituált benzil-csoport, halogén-fenil-tio-csoport vagy halogén-fenoxi-metilcsoport,

R² jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

R³ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

X jelentése nitrogénatom vagy =CH-csoport,

Y jelentése halogénatom,

m értéke 0 vagy 1.

Az (I) általános képletű vegyületek aszimmetriás szénatommal rendelkeznek és ezért optikai izomerek formájában fordulhatnak elő.

Az (I) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű oxiránt – a képletben R¹, R², R³, Y és m jelentése a fenti – valamely (III) általános képletű azol-származékkal – a képletben X jelentése a fenti és M jelentése hidrogénatom, vagy egy alkilifématom – valamely hígítószer és adott esetben egy bázis jelenlétében reagáltatunk.

Az (I) általános képletű hidroxilalkil-azol-származékok intenzív antimikotikus tulajdonságot mutatnak: a találmány szerinti vegyületek kedvezőbb, gyógyászatiilag jobban hasznosítható in vivo hatást mutatnak, mint a technika állásából ismert, 1,2-bisz(4-klór-fenil)-2-hidroxi-3-(imidazol-1-il)-propán vagy az 1,1-bisz(3-klór-fenil)-1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)-etán és a 2-(4-bifenilil)-2-hidroxi-1-fenil-3-(1,2,4-triazol-1-il)-propán, amely vegyületek kémiaiilag közelállóak. Ily módon a találmány szerinti vegyületek a gyógyászati gyakorlatot gazdagítják.

Ezen túlmenően a találmány szerinti hidroxil-alkil-azol-származékok hasznos közbelső termékek. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket a hidroxycsoporton reagáltatva éterre alakíthatjuk át; ezen túlmenően például savhalogénidekkel, vagy karbamoil-kloridokkal ismert módon karbamoil- vagy savszármazékokká alakíthatók.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

R¹ jelentése egyszeresen vagy kétszeresen, azonosan vagy eltérően szubsztituált fenil-, -O-fenil, S-fenil, benzil- vagy fenoxi-metilcsoport,

R² jelentése metil-, vagy etilcsoport,

R³ jelentése metil-, vagy etilcsoport,

||

X jelentése nitrogénatom vagy –CH-csoport,

Y jelentése fluor-, klór- vagy brómatom,

m értéke 0 vagy 1.

2

Az (I) általános képletű vegyületeket célszerűen savaddíciós só formájában állíthatjuk elő.

Az addíciós sók képzéséhez felhasználható savak közül említhetjük meg a hidrogén-halogénsavakat, mint például a sósavat, hidrogén-bromidot, célszerűen a sósavat, továbbá a foszforsavat, salétromsavat az egy- és kétértékű karbonsavakat, hidroxil-karbonsavakat, mint például az ecetsavat, maleinsavat, borkósavat, borostyánkősavat, fumársavat, citromsavat, szalicilsavat, szorbinsavat, tejsavat, továbbá a szulfonsavakat, mint például a p-toluolszulfonsavat és az 1,5-naftalin-diszulfonsavat.

Az (I) általános képletű vegyületek közül a példákban ismertetett vegyületeken túlmenően a táblázatban felüntetett vegyületeket állíthatjuk elő.

I. általános képletű vegyületek

	R ¹	R ²	R ³	Y _m
20 (a) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2-Cl
(b) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2-Cl
(c) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	3-Cl
(d) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	3,4-Cl ₂
(d) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	3-Cl
25 (e) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	3-Cl
(c) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(a) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(c) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	3,4-Cl ₂
(a) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	3,4-Cl ₂
30 (c) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2-Cl
(d) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2-Cl
(e) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	4-Cl
(e) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(e) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2-Cl
35 (e) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	4-F
(d) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	4-F
(d) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	4-Cl
(c) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2-F
(d) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2-F
40 (e) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2-F
(d) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(b) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(b) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	4-Cl
(h) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2-Cl
45 (i) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2-Cl
(j) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	3-Cl
(k) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	3,4-Cl ₂
(k) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	3-Cl
(l) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	3-Cl
50 (j) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(h) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(j) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	3,4-Cl ₂
(h) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	3,4-Cl ₂
(j) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2-Cl
55 (k) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2-Cl
(l) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	4-Cl
(l) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(l) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	4-F
(k) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	4-F
60 (k) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	4-Cl
(j) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2-F
(k) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2-F
(l) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2-F
(k) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
65 (i) képletű csoport		CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂

R ¹	R ²	R ³	Y _m
(i) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	4-Cl
(m) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2-Cl
(n) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2-Cl
(o) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	3-Cl
(p) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	3,4-Cl ₂
(p) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	3-Cl
(r) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	3-Cl
(o) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(m) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(o) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	3,4-Cl ₂
(m) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	3,4-Cl ₂
(o) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2-Cl
(p) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2-Cl
(r) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	4-Cl
(r) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(r) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2-Cl
(r) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	4-F
(p) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	4-F
(p) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	4-Cl
(o) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2-F
(p) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2-F
(r) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2-F
(p) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(n) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(r) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	4-Cl
(s) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2-Cl
(t) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2-Cl
(u) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	3-Cl
(v) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	3,4-Cl ₂
(v) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	3-Cl
(z) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	3-Cl
(u) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(s) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(n) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	3,4-Cl ₂
(s) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	3,4-Cl ₂
(z) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2-Cl
(v) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2-Cl
(z) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	4-Cl
(z) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(z) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2-Cl
(z) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	4-F
(v) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	4-F
(v) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	4-Cl
(u) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2-F
(v) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2-F
(z) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2-F
(v) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(t) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	2,4-Cl ₂
(t) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	4-Cl

Abban az esetben, ha kiindulási anyagként 2-(4-klór-fenil)-2-[(4-klór-fenil)-terc-butil]-oxiránt és 1,2,4-triazolt alkalmazunk, a reakció lefutását az A reakcióvázlat szemlélteti.

A találmány szerinti eljárásához kiindulási anyagként alkalmazott oxiránokat a (II) általános képlettel jellemezhetjük. A képletben R¹, R², R³, m és Y jelentése a fentiekben megadottakkal azonos.

E vegyületeket újak, azonban ismert módon állíthatók elő, oly módon, hogy valamely (IV) általános képletű ketont, a képletben R¹, R², R³, Y és m jelentése a fentiekben megadott,

α) az (V) képletű dimetil-szulfoxónium-metiliddel reagáltatunk egy hígítószer jelenlétében, vagy

β) a (VI) képletű trimetil-szulfónium-metilsulfáttal reagáltatunk közömbös szerves oldószer és egy bázis jelenlétében.

A (II) általános képletű oxiránok előállításához szükséges (IV) általános képletű ketonok részben ismertek [ld. pl. J. Am. Chem. Soc. 1981, 4200 ff; Zh. Org. Khim. (1973), 544-46; Bull. Soc. Chim. France 1972, 7, 2756-59 és Zh. Org. Khim. 12, (1976) 967-69] illetőleg ismert módon állíthatók elő.

Az α) eljárásához használt (V) képletű dimetil-szulf-oxónium-metilid ismert vegyület [ld. J. Am. Chem. Soc. 87, 1363-1364 (1965)]. E vegyületet frissen előállított állapotban használják fel, úgyhogy in situ trimetil-szulfoxónium-jodidot nátrium-hidriddel, illetőleg nátrium-amiddal reagáltatnak, valamely hígítószer jelenlétében.

A β) eljárásához használt VI képletű trimetil-szulfónium-metilsulfát szintén ismert [ld. Heterocycles 8, 397 (1977)]. E vegyületet szintén közvetlenül az előállítás után használjuk fel; e vegyület dimetil-szulfid, és dimetil-sulfát in situ reakciójával állítható elő.

Az α) eljárásnál hígítószerként dimetil-szulfoxidot használunk.

Az α) eljárás hőmérsékletét szélesebb tartományban változtathatjuk; általában 80-120 °C között dolgozunk. A (II) általános képletű vegyületek α) eljárás szerinti előállításánál és a reakcióelegy feldolgozásánál ismert módon járunk el [ld. J. Am. Chem. Soc. 87, 1363-1364 (1965)].

A (II) általános képletű oxiránszármazékoknak a β) eljárás szerinti előállításánál közömbös oldószerként acetónitril jön elsősorban számításba.

A β) eljárásnál bázisként erős szerves bázisokat használunk, előnyösen nátrium-metilátot alkalmazunk. A β) eljárásnál a reakció hőmérsékletét szélesebb tartományban változtathatjuk; általában 0 és 60 °C között, előnyösen szobahőmérsékleten dolgozunk. A (II) általános képletű oxirán-származékok β) eljárás szerinti előállításánál a keletkező reakcióelegy feldolgozását szakasos módon végezzük [ld. Heterocycles 8, 397 (1977)].

A (II) általános képletű vegyületeket elkülönítés nélkül közvetlenül továbbreagáltathatjuk.

A kiindulási anyagként alkalmazott azokat a (III) általános képlettel ábrázolhatjuk. A képletben X jelentése a fentiekben ismertetett jelentéssel azonos. M előnyösen hidrogénatom, nátrium- vagy káliumatom.

A találmány szerinti eljárásnál hígítószerként közömbös szerves oldószereket használhatunk; ezek közül említjük meg az alkoholokat, mint például az etanolt, metoxietanolt, vagy propanolt, a ketonokat, mint például a 2-butanont; a nitrileket, mint például az acetónitrilt; az észtereket, így például az etilacetátot, az étereket, mint például a dioxánt; az aromás szénhidrogéneket, mint például a benzolt vagy toluolt; vagy az amidokat, mint például a dimetil-formamidot.

A találmány szerinti eljárásnál bázisként bármely szerves vagy szerves bázis figyelembe jöhet: ezek közül említjük meg az alkáli-karbonátokat, mint pl. a nátrium- vagy kálium-karbonátot; az alkáli-hidroxidokat, mint pl. a nátrium-hidroxidot, az alkáli-alkoholátokat, mint pl. a nátrium- vagy kálium-metilátot, vagy -etilátot; az alkáli-hidrideket, mint például a nátrium-hidridet;

továbbá a rövidszénláncú tercier alkil-aminokat, a ciklo-alkil-aminokat, aralkilaminokat, előnyösen a trimetilaminot.

A reakció hőmérséklete széles tartományban változtatható, általában 0 és 200 °C között, célszerűen 60 és 150 °C közötti hőmérsékleten dolgozunk.

A találmány szerinti eljárásnál 1 mól (II) általános képletű oxiránra, 1–2 mól (III) általános képletű azolvgyületet és adott esetben 1–2 mól bázist alkalmazunk; a végtermékek elkülönítése általában ismert módon történik.

Az (I) általános képletű vegyületeket savaddíciós sóvá alakíthatjuk át ismert módon; például valamely (I) általános képletű vegyületet közömbös oldószerben oldunk és az oldathoz savat, például sósavat adunk. A képződött só ismert módon, például szűréssel különítjük el és adott esetben a kapott anyagot közömbös szerves oldószerrel mosva, tisztíthatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek és e vegyületek savaddíciós sói antimikrobiális, elsősorban antimikotikus hatást mutatnak; e vegyületek széles hatásspektrummal rendelkeznek, különösen Dermatophyták és sarjadzó gombák, továbbá a kétfázisú gombák így pl. a Candida-félék ellen, mint amilyen a Candida-albicans, az Epidermophyton-félék, így az Epidermophyton floccosum, az Aspergillus-félék, így az Aspergillus niger és Aspergillus fumigatus, a Trichophyton-félék, így a Trichophyton mentagrophytes, a Microsporon-félék, így a Microsporon felineum és a Torulopsis-félék, így a Torulopsis glabrata ellen alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó készítmények a humán gyógyászatban alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületeket tartalmazó készítményeket, például alkalmazhatjuk Trichophyton mentagrophytes és Trichophyton-félék, Mikrosporon-félék, Epidermophyton floccosum, sarjadzó gombák és kétfázisú gombák valamint penészgombák által előidézett dermatomykosis eseteiben.

Az állatgyógyászatban a fent felsorolt esetekben szintén alkalmazhatók a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó készítmények.

A találmány tárgyához tartozik a gyógyászati készítmények előállítására is: ezek nem toxikus, közömbös, gyógyászatiilag megfelelő hordozóanyagokat és egy vagy több találmány szerinti hatóanyagot tartalmaznak.

A gyógyászati készítményeket előállíthatjuk dózisegységek alakjában is; ez azt jelenti, hogy a tabletták, drázsék, kapszula, pilula, kúp vagy ampulla a hatóanyag egyszeri dózisének, ennek törtrészét vagy többszörösét tartalmazza. A dózisegységek tartalmazhatják így pl. az egyszeri dózis felét, harmadát, vagy negyedét. A dózisegység azt a mennyiségű hatóanyagot tartalmazza, amely egy alkalommal beadható, és amely általában a napi dózis negyedének, harmadának, felének felel meg vagy a napi dózissal egyenlő.

Nem toxikus, közömbös, gyógyászatiilag megfelelő segédanyagokon szilárd, fél-szilárd vagy folyékony hígítószereket, töltőanyagot, segédanyagokat értünk. Az előnyös készítmények közül említjük meg a tablettákat, drázsékat, kapszulákat, pilulákat, granulátumokat, kúpot, oldatokat, szuszpenziókat, emulziókat, kenőcsöket, pasztákat, zseléket, krémeket, oldatokat, pudereket, aeroszolokat.

A tabletták, drázsék, kapszulák, pilulák és granulátu-

mok a hatóanyag mellett a) a szokásos töltőanyagokat vagy hígítóanyagokat, mint pl. keményítőt, tejcukrot, nádcukrot, glükózt, mannitot vagy kovasavat, b) kötőanyagokat, pl. karboximetil-cellulózt, alginátot, zselatint, polivinilpirrolidont, c) nedvesség-megkötőanyagot, pl. glicerint, d) szétesést elősegítő anyagot, így pl. agar-agart, kalcium-karbonátot vagy nátrium-hidrogén-karbonátot, e) az oldást késleltető anyagot, így pl. paraffint, f) az abszorpciót elősegítő anyagot, így pl. kvaterner ammónium-vegyületeket, g) nedvesítőszereket, így pl. cetilalkoholt, glicerimonosztearátot, h) abszorpciószert, így pl. kaolint, vagy bentonitot, i) csúsztatószeret, így pl. talkumot, kalciumot, vagy magnézium-sztearátot, szilárd polietilén-glikolokat, vagy pedig az a–i) pontok alatt felsorolt anyagok elegendőt tartalmaznak.

A tablettákat, drázsékat, kapszulákat, pilulákat, granulátumokat szokásos bevonóanyagokkal láthatjuk el, a készítményt oly módon is összeállíthatjuk, hogy az a hatóanyagot a szervezet egy meghatározott részén, adott esetben késleltetve adja le, ahol is beágyazó anyagként pl. egy polimér-anyagot vagy viaszt használunk.

A hatóanyagot adott esetben egy vagy több, fent megadott hordozóanyaggal együtt mikrokapszula formájában is elkészíthetjük.

A kúpot a hatóanyagok és a szokásos vízoldható vagy vízben nem oldható segédanyagok segítségével készíthetjük el, így pl. polietilén-glikollal, zsírokkal, mint pl. kakaóvajjal, továbbá hosszabb szénláncú észterekkel, így pl. legalább 14 szénatomos zsírsavalkoholoknak legalább 16 szénatomos zsírsavakkal készült észtereivel, továbbá e vegyületek elegyével.

A kenőcsök, paszták, krémek és zselék a hatóanyag mellett a szokásos hordozóanyagot tartalmazhatják, így pl. állati vagy növényi zsírokat, viaszokat, paraffinokat, keményítőt, tragantot, cellulózzsármazékokat, polietilén-glikolt, szilikont, bentonitot, kovasavat, talkumot, vagy cinkoxidot, továbbá a vegyületek elegyét.

A porok és aeroszolok a hatóanyag mellett a szokásos hordozóanyagot tartalmazhatják, így tejcukrot, talkumot, kovasavat, alumínium-hidroxidot, kalcium-szilikátot, poliamidporokat, vagy ezen anyagok elegyét. Az aeroszol készítmények a szokásos hatóanyagokat, így pl. klór-fluor-szénhidrogéneket tartalmazhatnak.

Az oldatok és az emulziók a hatóanyag mellett a szokásos segédanyagokat, így oldószereket, oldásközvetítő anyagokat és emulgeátorokat tartalmazhatnak, így pl. vizet, etilalkoholt, izopropilalkoholt, etil-karbonátot, etil-acetátot, benzilalkoholt, benzil-benzoátot, propilén-glikolt, 1,3-butilén-glikolt, dimetil-formamidot, olajokat, elsősorban gyapotolajat, földimogyoróolajat, kukorica-csiraolajat, olivajajat, ricinusolajat, szezámolajat, glicerint, glicerín-formált, tetrahidrofurfurilalkoholt, polietilén-glikolokat, zsírsav-észtereket vagy e vegyületek elegyét.

A parenterális célra szánt oldatokat vagy emulziókat steril és a vérrel izotóniás alakban állíthatjuk elő.

A szuszpenziók a hatóanyag mellett szokásos hordozóanyagot, így híg folyékony hígítószereket, pl. vizet, etilalkoholt, propilén-glikolt, szuszpendálószereket, pl. etoxilezett izosztetilalkoholt, polioxietilénszorbitot vagy szorbitánészteret, mikrokristályos cellulózt, alumínium-metahidroxidot, bentonitot, agar-agart, tragantot, továbbá e vegyületek elegyét tartalmaznak.

Az említett készítmények tartalmazhatnak színezőszereket, konzerválószereket, továbbá íz- és illatjavító

anyagokat, pl. borsmentaolajat, eukaliptuszolajat, édesítőszeret, pl. szacharint.

A gyógyászati készítmények 0,1–99,5, előnyösen 0,5–95 súly% hatóanyagot tartalmazhatnak. A gyógyászati készítmények a találmány szerinti hatóanyag mellett egyéb gyógyászati anyagokat is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti készítmények előállítása ismert módon, a hatóanyagoknak és a vivőanyagoknak az elkeverésével történik. A találmány szerinti készítmények a humángyógyászatban és az állatgyógyászatban a betegségek megelőzésére ill. a betegségek gyógyítására használhatók.

A találmány szerinti hatóanyagokat tartalmazó készítményeket lokálisan, orálisan, parenterálisan, intraperitoneálisan és/vagy rektálisan, célszerűen parenterálisan, elsősorban intravénásan adhatjuk be.

Általában a humán és az állatgyógyászatban előnyös ha a találmány szerinti hatóanyagot 10–300, 50–200 mg/kg testsúly-dózisban adjuk be 24 óránként; adott esetben a kívánt hatást a dózis megfelelő elosztásával érjük el.

A fent megadott dózisértéktől el lehet térni a testsúlytól, a megbetegedés fajtájától, a gyógyászati készítmény féleségétől, a beadás időtartamától illetőleg időközzeitől függően. Bizonyos esetekben eredményes lehet, hogy ha a fenti dózisérték alatti mennyiséget adjuk be, más esetekben a fent megadott dózisértéket túl kell lépni. Az optimális dózisértéket, az alkalmazás módját a szakember állapítja meg.

Előállítási példák

1. példa

(1) képletű vegyület előállítása

7,7 g (0,108 mól) imidazol-nátriumnak 60 ml n-propanollal készült oldatához visszafolyató hűtő alkalmazásával, forralás közben 30 g (0,0935 mól) 2-(4-klór-fenil)-2-(4-klór-fenil-terc-butil)-oxiránnak 40 ml n-propanolos oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 48 óra hosszat kevertetjük, majd lehűtjük, vizet adunk hozzá és metilén-kloriddal extrahálunk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, vákuumba betöményítjük. Az olajos maradékot diizopropil-éterrel kevertetjük. A keletkező kristályos csapadékot leszívjuk és szárítjuk. Így módon 12,7 g (35%) 2,4-bisz(4-klór-fenil)-3,3-dimetil-1-(imidazol-1-il)-2-butanolt kapunk. Op.: 174 °C.

Kiindulási anyag előállítása

(51) képletű vegyület előállítása

59,2 g (0,47 mól) dimetil-szulfátnak és 32 g (0,517 mól) dimetil-szulfidnak 270 ml acetonitrillel készült oldatát 5 napig szobahőmérsékleten kevertetjük; mintegy 2 óra alatt az oldathoz ezután 20–25 °C hőmérsékleten 81,5 g (0,2655 mól) (4-klór-fenil)-(4-klór-fenil-terc-butil)-ketonnak 80 ml acetonitrillel készült oldatát csepegtetjük. Ugyanazon a hőmérsékleten az elegyhez 28,7 g (0,53 mól) nátrium-metilátot adunk. Ezután a reakcióelegyet 12 óra hosszat kevertetjük, majd ezután

vákuumban betöményítjük. A maradékot 200 ml etil-acetát és 150 ml víz elegyével egy éjszakán át kevertetjük. Ezután a szerves fázist elkülönítjük, nátrium-szulfáttal szárítjuk, vákuumban betöményítjük. 72,6 g (85,2%) nyers 2-(4-klór-fenil)-2-(4-klór-fenil-terc-butil)-oxiránt kapunk, amit közvetlenül továbbreagáltathatunk.

(52) képletű vegyület előállítása

85 g (0,466 mól) (4-klór-fenil)-izopropil-eton, 31,3 g (0,56 mól) kálium-hidroxid és 5 g tetrabutil-ammónium-bromidnak 120 ml toluollal készült elegyét visszafolyató hűtő alkalmazásával forraljuk, majd az elegyhez 75 g (0,466 mól) 4-klór-benzilkloridnak 60 ml toluollal készült oldatát csepegtetjük. A reakcióelegyet 12 óra hosszat visszafolyató hűtő alatt kevertetjük, lehűtjük, vízzel mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. 81,5 g (60%) (4-klór-fenil)-(4-klór-fenil-terc-butil)-ketont kapunk, n_D^{20} : 1,5711.

2. példa

A (2) képletű vegyület előállítása

30 g (0,093 mól) 2-(4-klór-fenil)-2-[2-(p-klór-fenoxi)-prop-2-il]-oxiránnak 40 ml n-propanollal készült oldatát szobahőmérsékleten 7,6 g (0,107 mól) 1,2,4-triazol-nátriumnak 60 ml n-propanollal készült oldatához csepegtetjük. A reakcióelegyet 48 óra hosszat visszafolyató hűtő alkalmazásával, keverés közben forraljuk, majd lehűtjük, vizet adunk hozzá és metilén-kloriddal extrahálunk. A szerves fázist nátrium-szulfáttal szárítjuk, vákuumba betöményítjük. Az olajos maradékot oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk. 6,7 g (18,4%) 3-(4-klór-fenoxi)-2-(4-klór-fenil)-3-metil-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-butanolt kapunk. A kapott anyagot szobahőmérsékleten 2C ml telített sósav/éter oldattal keverjük. A keletkező csapadékot leszívjuk, kevés éterrel mossuk, majd vákuumban 40 °C hőmérsékleten szárítjuk. 6,5 g (89%) 3-(4-klór-fenoxi)-2-(4-klór-fenil)-3-metil-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-butanol-hidrokloridot kapunk. Op.: 135 °C.

Kiindulási vegyületek előállítása

(53) képletű vegyület előállítása

59,2 g (0,47 mól) dimetil-szulfát és 32 g (0,557 mól) dimetil-szulfidnak 270 ml acetonitrillel készült oldatát 5 napig szobahőmérsékleten kevertetjük. Ezután 2 órán belül 20–25 °C hőmérsékleten 87 g (4-klór-fenil)-[2-(p-klór-fenoxi)-prop-2-il]-ketonnak 80 ml acetonitrillel készült oldatát csepegtetjük hozzá. Ugyanezen a hőmérsékleten 28,7 g (0,53 mól) nátrium-metilátot adunk az elegyhez. ezt 12 óra hosszat kevertetjük, majd betöményítjük. A maradékot 200 ml etilacetát és 150 ml víz elegyével egy éjszakán át kevertetjük. Ezután a szerves fázist elkülönítjük, nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd vákuumban betöményítjük. Így módon 49 g (76%) nyers 2-(4-klór-fenil)-2-[2-(p-klór-fenoxi)-prop-2-il]-oxiránt kapunk, amit közvetlenül továbbreagáltathatunk.

(54) képletű vegyület előállítása

52 g (0,3982 mól) p-klór-fenolt és 55 g (0,3982 mól) kálium-karbonátot 400 ml toluóllal elegyítünk, majd az elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával és vízelválasztó feltét alkalmazásával 2 óra hosszat forraljuk. Ezután az elegyet 40 °C-ra lehűtjük, majd (2-bróm-prop-2-il)-(4-klór-fenil)-keton 170 ml toluóllal készült oldatát csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyet 5 óra hosszat 100 °C hőmérsékleten kevertetjük, ezt követően lehűtjük, vizet adunk hozzá, majd a szerves fázist elkülönítjük. A szerves fázist nátrium-hidroxiddal, majd vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, majd betöményítjük. Ily módon 87 g (85%-os hozam) nyers (4-klór-fenil)-[2-(p-klór-fenoxi)-prop-2-il]-ketont kapunk, amit közvetlenül továbbreagáltatunk.

(55) képletű vegyület előállítása

65,5 g (0,36 mól) (4-klór-fenil)-izopropil-ketont 200 ml kloroformban oldunk, majd ehhez 1 ml hidrogén-bromid jégeces oldatát adjuk; ezután 30 °C hőmérsékleten 57,5 g (0,36 mól) brómot csepegtetünk hozzá. Az elegyet 30 percig, szobahőmérsékleten kevertetjük, majd vákuumban betöményítjük, 86,6 (92%) nyers (2-bróm-prop-2-il)-(4-klór-fenil)-ketont kapunk, amit közvetlenül továbbreagáltatunk.

A fentiekben leírtak szerint állíthatjuk elő a táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket.

Példa-szám	R ¹	R ²	R ³	X	Y _m	Olvadáspont (°C)
3 (u) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	CH	4-Cl		138
4 (o) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	N	4-Cl		137
5 (u) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	N	4-Cl		109
6 benzil-csoport	-CH ₃	CH ₃	N	4-F		120
7 benzil-csoport	CH ₃	CH ₃	CH	4-F	118-120	45
8 (o) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	CH	4-F	165-167	
9 (o) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	N	4-F	124	
10 (m) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	CH	4-Cl	126	
11 (m) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	N	4-Cl	112	
12 (r) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	CH	4-F	93	
13 (m) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	CH	-	164-65	
14 (j) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	N	4-Cl	74-76	
15 (m) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	N	-	102-04	
16 (j) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	CH	4-Cl	94	
17 (e) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	CH	4-Cl	80-82	

6

Példa-szám	R ¹	R ²	R ³	X	Y _m	Olvadáspont (°C)
5	18 (e) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	N	4-Cl	96-98
	19 (d) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	N	4-Cl	114-16
	20 (d) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	CH	4-Cl	194
10	21 2-metil-4-klór-fenoxi-csoport	CH ₃	CH ₃	N	4-Cl	117
	22 fenoxi-csoport	CH ₃	CH ₃	N	4-Cl	82
15	23 fenoxi-csoport	CH ₃	CH ₃	CH	4-Cl	188
	24 p-metil-fenil-csoport	CH ₃	CH ₃	N	4-Cl	62
20	25 p-metil-fenil-csoport	CH ₃	CH ₃	CH	4-Cl	106
	26 (x) képletű csoport	C ₂ H ₅	CH ₃	N	4-Cl	104-06 182-84
	27 (c) képletű csoport	C ₂ H ₅	CH ₃	N	4-Cl	(HCl)
25	28 (m) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	N	4-F	118
	29 (c) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	N	4-F	82
30	30 (a) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	N	4-F	78
	31 (c) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	CH	4-F	154
	32 (a) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	CH	4-F	178
35	33 (m) képletű csoport	CH ₃	CH ₃	CH	4-F	50
	34 (a) képletű csoport	C ₂ H ₅	CH ₃	N	4-F	114
40	35 (c) képletű csoport	C ₂ H ₅	CH ₃	N	4-F	66

Hatástani példák

A hatás vizsgálatánál összehasonlító anyagként (A), (B) és (C) képletű ismert vegyületeket alkalmaztunk.

A. példa

Antimikotikus in vitro hatás vizsgálata

Kísérleti körülmények

Az in vitro vizsgálatokhoz hígítási sorozatot készítünk; 5×10⁴ csiraszám/ml inokulummal végezzük az ellenőrzést. Táptalajként az alábbiakat használjuk:

- 50 a) Dermatophyta és sarjadzó gombákhoz Sabourand-féle táptalajt,
 60 b) élesztőkhöz húskivonat-szőlőcukor/bouillon.
 20 °C hőmérsékleten végezzük a tenyésztést; a tenyésztés ideje 24-96 óra élesztők esetében, 96 óra dermatophyta és sarjadzó gombák esetében.
 65 A találmány szerinti, 1., 2., 3., 4. és 5. példában

ismertetett vegyületek kedvezőbb antimikotikus hatást mutatnak, mint a technika állásából ismert (A), (B) és (C) képletű vegyületek.

A. táblázat

Antimikotikus in vitro hatás

Hatóanyag	MHK-értékek γ /ml konc. táptalajban			
	Trichophyton mentagr.	Micor-sporum canis	Candida-albi-cans	Torulop-sis glabrata
(A) (ismert)	32	64	16	32
(B) (ismert)	16	32	16	16
(C) (ismert)	<1	16	>64	-

Találmány szerinti vegyületek példa száma	1	2	3	4	5
1	≤ 1	8	4	≤ 1	
2	≤ 1	16	16	8	
3	4	16	4	16	
4	≤ 1	16	≤ 1	4	
5	≤ 1	≤ 1	16	4	

B. példa

Antimikotikus in vivo hatás (orális) vizsgálata egerekkel

Kísérleti körülmények:

SPF-CF₁ típusú egereket intravénásan 1–2 10^6 logaritmikusan növekvő Candida-sejtekkel fertőzünk; a Candida-sejteket fiziológiás konyhasó-oldatba szuszpendáljuk. A kezelés előtt 1 órával, majd a fertőzést követően 2 órával az állatokat 25–100 mg/testsúly/kg dózisu készítménnyel orálisan kezeljük.

Eredmény:

A kezeletlen állatok a fertőzést követő 3–6 nap után elpusztulnak. A túlélést a fertőzést követő 6. napon ellenőrizzük; a kezeletlen kontroll állatoknál a túlélés mintegy 5%. Az 1. és 4. példák szerinti vegyületek kedvezőbb hatást mutattak, mint a technika állásából ismert (A), (B) és (C) képletű vegyületek. Az értékelést az alábbi jelzések segítségével fejezzük ki;

++++ = nagyon jó hatás = 90% túlélő a fertőzés utáni 6. napon
 +++ = jó hatás = 80% túlélő a fertőzés utáni 6. napon
 ++ = hatás = 60% túlélő a fertőzés utáni 6. napon
 + = gyenge hatás = 40% túlélő a fertőzés utáni 6. napon
 = hatás nyomokban =
 k.W. = nincs hatás

B. táblázat

Antimikotikus in vivo hatás (orális) vizsgálata egerekkel

Hatóanyag	Hatás
(A) (ismert)	+
(B) (ismert)	k.W.
(C) (ismert)	k.W.

Találmány szerinti vegyületek példa száma	1	4
1	+++	
4	+++++	

C. példa

Készítmények előállítás

1. Oldat:	
(I) ált. képletű hatóanyag (I):	10 g
Alkohol, tiszta (96 %-os)	300 g
Izopropilmirisztát	526 g
	836 g
2. Kenőcs:	
(I) ált. képletű hatóanyag:	10 g
Arlacel 60	20 g
(Szorbitan-monosztearát)	
Tween 60	15 g
(Polioxietilén(20)-szorbitán-monosztearát)	
Mesterséges:	30 g
Telített zsírsavak és zsíralkoholok elegye C ₁₄ -C ₁₈ C ₁₄ -C ₁₈	
Lanette D	100 g
(Cetil-Alkohol és sztearil-alkohol elegye)	
Etanol G	135 g
(2-Oktil-dodekanol)	
Benzilalkohol	10 g
Víz, sómentesített:	680 g
	1000 g

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- Eljárás az (I) általános képletű hidroxil-alkil-imidazol- és -triazol-származékok és savaddíciós sóik előállítására, a képletben R¹ jelentése halogénatommal vagy rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált fenilcsoport, adott esetben halogénatommal és/vagy rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált fenoxycsoport, adott esetben halogénatommal szubsztituált benzilcsoport, halogén-fenil-tio-csoport vagy halogén-fenoxi-metilcsoport, R² jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

R^3 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

X jelentése nitrogénatom vagy =CH-csoport,

Y jelentése halogénatom,

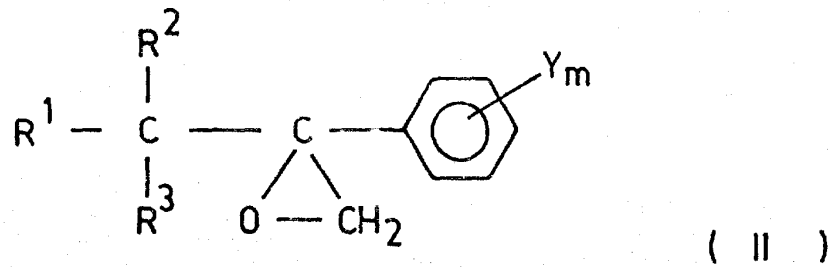
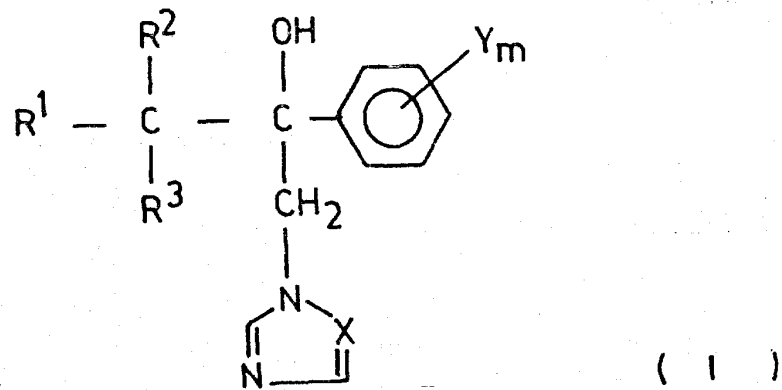
m értéke 0 vagy 1 –

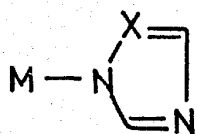
azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű oxiránt – a képletben R^1 , R^2 , R^3 , Y és m jelentése a fenti – valamely (III) általános képletű azol-származékkal – a képletben X jelentése a fenti és M jelentése hidrogénatom, vagy egy alkálifématom – valamely

hígítószer és adott esetben egy bázis jelenlétében reagáltatunk, és kívánt esetben egy savval savaddíciós sót képezünk.

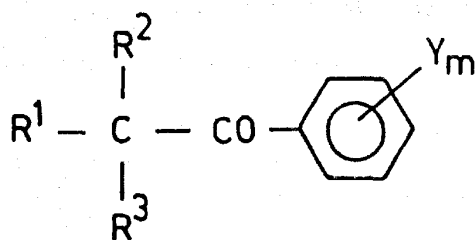
2. Eljárás antimikotikus hatású gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, a képletben R^1 , R^2 , R^3 , X, Y és m jelentése az 1. igénypontban megadottal azonos, vagy savaddíciós sóját a gyógyászatban szokásos hordozó és/vagy segédanyagokkal gyógyászati készítménnyé alakítunk.

10 lap, képletekkel

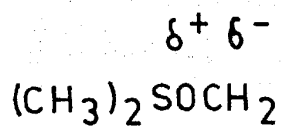




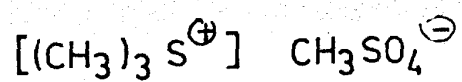
(III)



(IV)



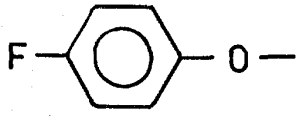
(V)



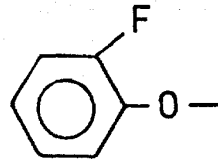
(VI)

186 677

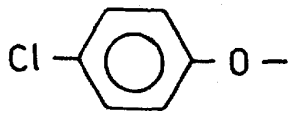
NSZO₄: C 07 D 249/08;
C 07 D 233/60



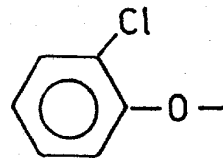
(a)



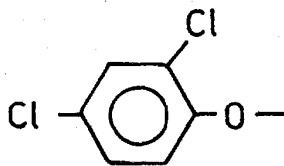
(b)



(c)

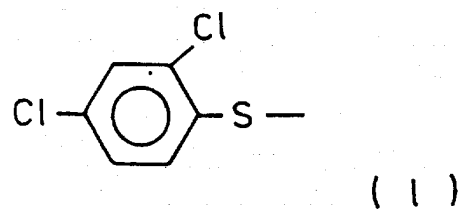
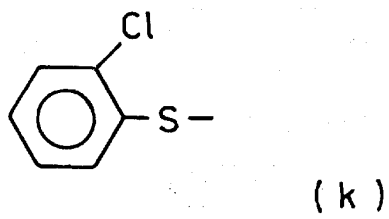
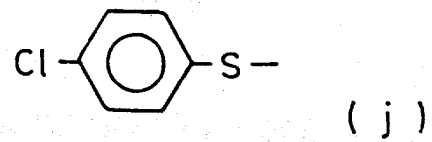
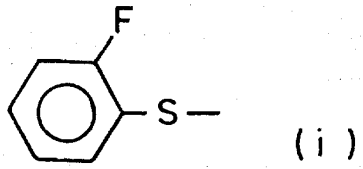
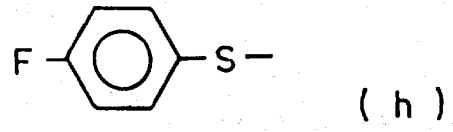


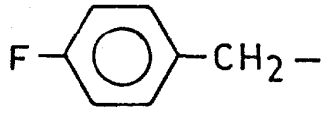
(d)



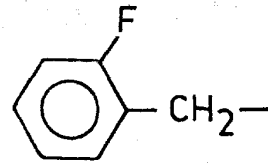
(e)

5

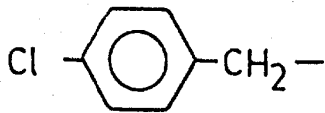




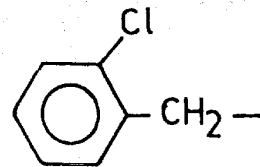
(m)



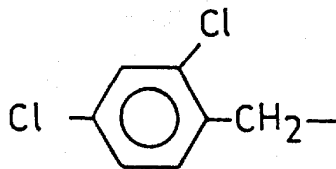
(n)



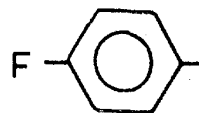
(o)



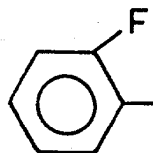
(p)



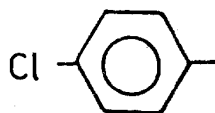
(r)



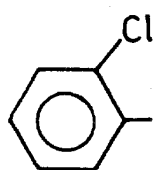
(s)



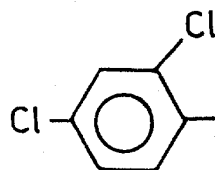
(t)



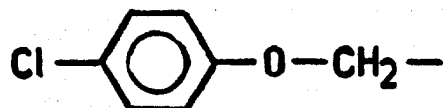
(u)



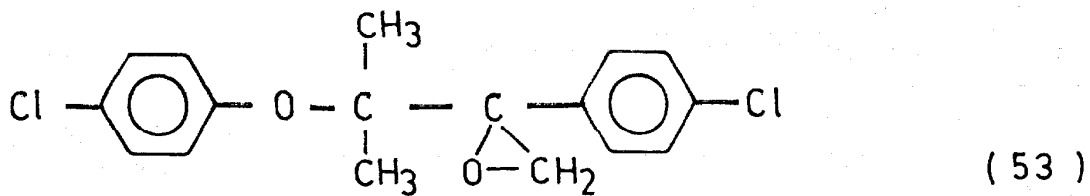
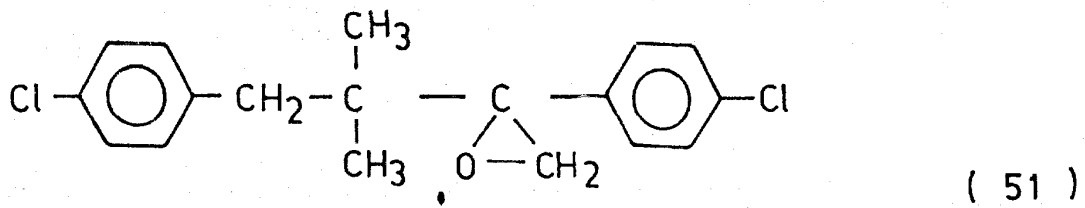
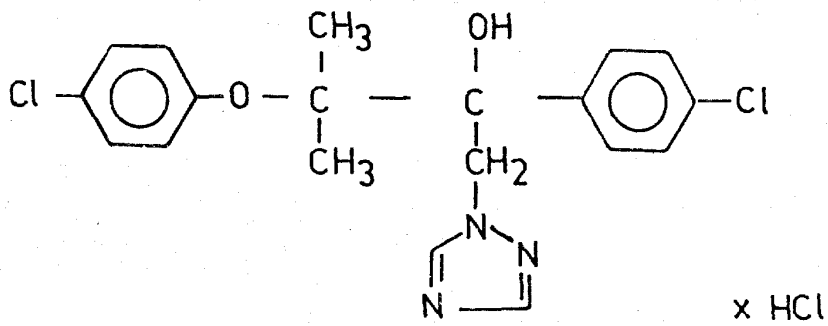
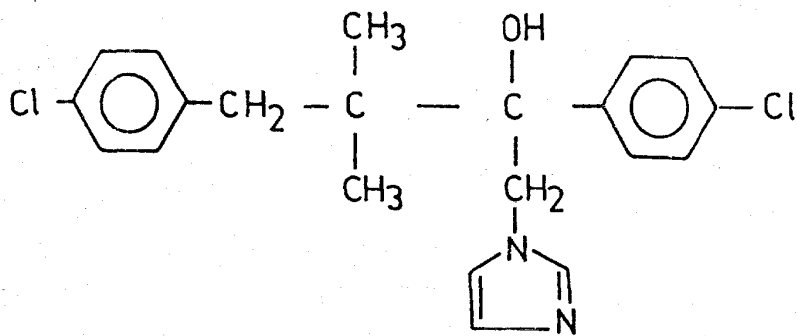
(v)

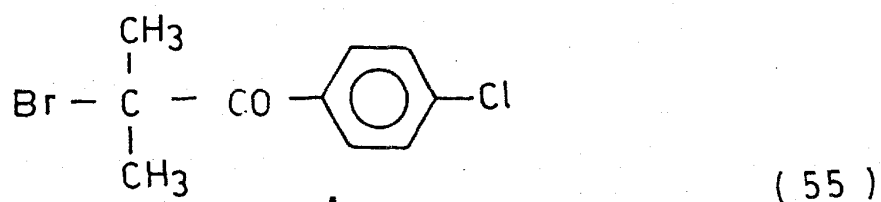
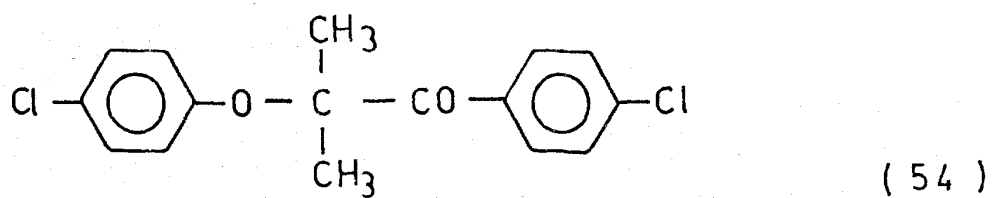
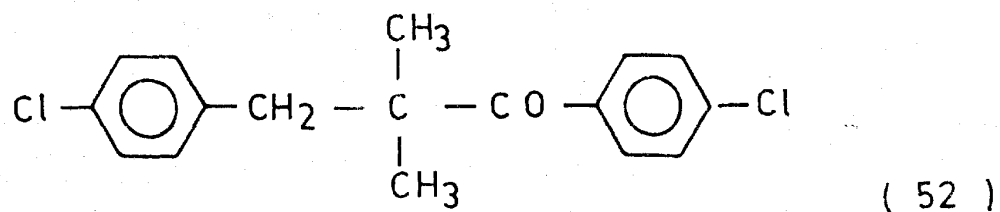


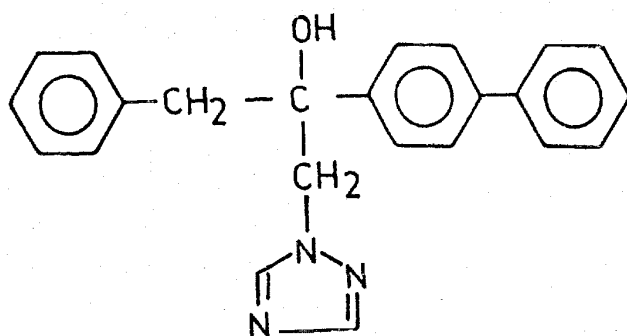
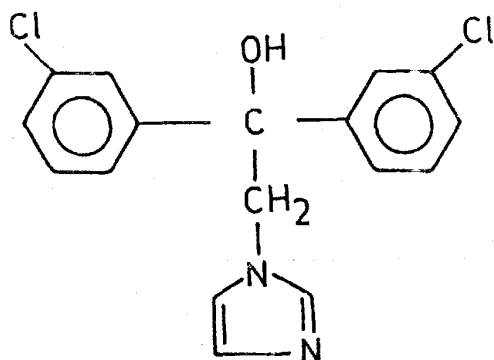
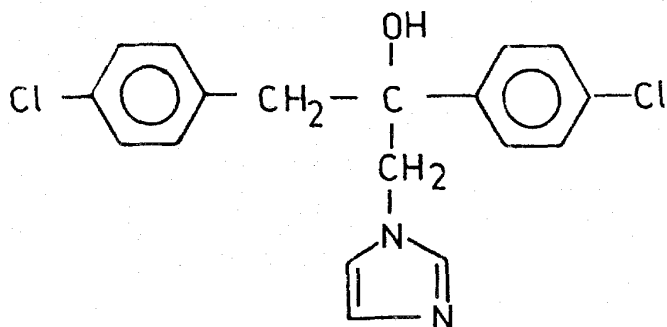
(z)



(x)







A reakcióvázlat

