

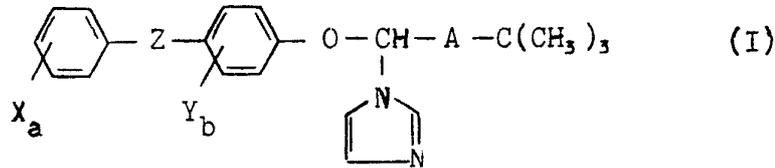




insbesondere als Antimykotika mit sporozider Wirkung verwendet werden.

Es ist bereits bekannt geworden, dass einige N-Trityl-imidazole eine antimykotische Wirkung aufweisen (vergleiche belgische Patentschrift 720 801).

Antimykotisch wirksame Imidazolyl(1)-äther-ketone sind

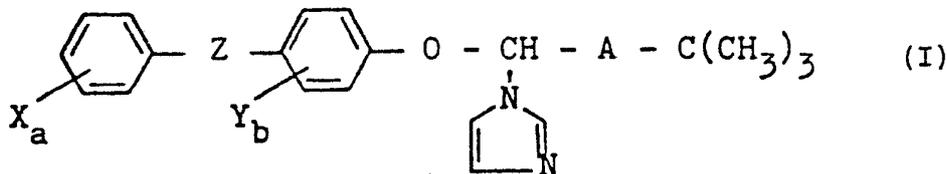


in welcher

X, Y für Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkylthio, Nitro, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino steht, Z für eine direkte Bindung, Methylen, Sauerstoff, Schwefel, Sulfonyl, Alkoxymethylen oder die Ketogruppe steht, A für eine Ketogruppe oder eine C(OH)R-Gruppierung steht, in der R für Alkyl oder Wasserstoff steht, und

15 a und b für ganze Zahlen von 0 bis 3 stehen, sowie deren nichttoxische, physiologisch verträglichen Salze starke antimykotische Wirkungen mit gleichzeitiger sporozider Wirksamkeit aufweisen.

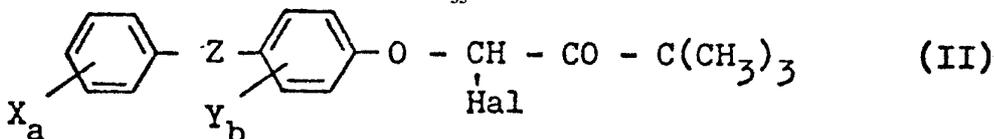
Weiterhin wurde ein Verfahren zur Herstellung von Diaryl-oxy-imidazolyl-O,N-acetalen der Formel (I)



in welcher

X, Y für Halogen, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkylthio, Nitro, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino steht, Z für eine direkte Bindung, Methylen, Sauerstoff, Schwefel, Sulfonyl, Alkoxymethylen oder die Ketogruppe steht,

30 A für eine Ketogruppe und a und b für ganze Zahlen von 0 bis 3 stehen, und deren nichttoxischen, physiologisch verträglichen Salzen, gefunden, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man Verbindungen der Formel (II)



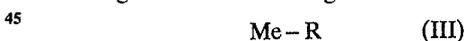
in welcher

X, Y, Z, a und b die oben angegebene Bedeutung haben und Hal für Chlor oder Brom steht, mit Imidazol umgesetzt und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in deren nichttoxische, physiologisch verträgliche Salze überführt.

Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart eines Säurebindemittels und gegebenenfalls in Gegenwart eines Verdünnungsmittels, und gegebenenfalls werden die dabei erhaltenen Imidazolyl-ketone in an sich bekannter Weise zu den entsprechenden Alkoholen reduziert oder reaktiv alkyliert. Die Reduktion oder reduktive Alkylierung kann gemäß folgenden Varianten durchgeführt werden:

1. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators und gegebenenfalls in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels, oder
2. mit Aluminium-isopropylat in Gegenwart eines Lösungsmittels, oder
3. mit komplexen Hydriden, gegebenenfalls in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels, oder
4. mit Formamidsulfinsäure und Alkalihydroxid, gegebenenfalls in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels.

Ferner wird die reduktive Alkylierung durch Umsetzung mit metallorganischen Verbindungen der Formel



in welcher

R die oben angegebene Bedeutung hat und Me für ein Alkalimetall oder den Rest B-Mg steht, wobei B für Chlor, Brom oder Jod steht, in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels bewerkstelligt.

Die reduzierten Verbindungen der Formel (I) besitzen zwei asymmetrische Kohlenstoffatome; sie können deshalb in der erythro- wie in der threo-Form vorliegen. In beiden Fällen 55 liegen sie vorwiegend als Razemate vor.

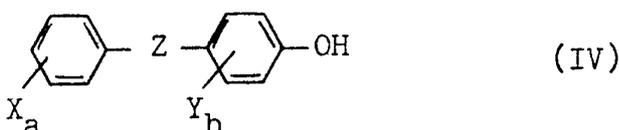
Überraschenderweise zeigen im allgemeinen die erfindungsgemäss hergestellten Diaryloxy-imidazolyl-O,N-acetale bei guter und breiter antimykotischer Wirksamkeit eine gleichzeitige sporozide Wirkung, die bei den bekannten Imidazol-derivaten und auch bei Handelsprodukten, wie z. B. Griseofulvin 60 und Nystatin nicht vorhanden ist. Die erfindungsgemäss hergestellten Stoffe stellen somit allgemein eine Bereicherung der Pharmazie dar.

Verwendet man beispielsweise 1-Brom-1-(4-phenylsulfonyl-phenoxy)-3,3-dimethylbutan-2-on und Imidazol als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:

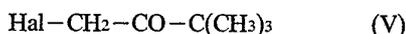


1-Chlor-1-[4'-(4''-trifluormethylthiobenzyl)-  
(2',3'-dichlorphenoxy)]-3,3-dimethylbutan-2-on  
1-Chlor-1-[4'-(3'',5''-dichlorbenzyl)-(2'-methyl-  
phenoxy)]-3,3-dimethylbutan-2-on  
1-Brom-1-[4'-(4''-tert.butylbenzyl)-phenoxy]-3,3-  
dimethylbutan-2-on  
1-Brom-1-[4'-(2'-äthylaminobenzyl)-(2'-nitro-  
phenoxy)]-3,3-dimethylbutan-2-on

Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden Halogenätherketone der Formel (II) sind noch nicht bekannt, können aber nach bekannten Verfahren hergestellt werden, indem man z. B. die Verbindungen der Formel



in welcher X, Y, Z, a und b die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem Halogenketon der Formel



in welcher Hal für Halogen, vorzugsweise Chlor und Brom, steht, umgesetzt. Das noch verbliebene aktive Wasserstoffatom kann anschliessend in üblicher Weise gegen Halogen ausgetauscht werden (vergleiche auch Herstellungsbeispiele).

Als Salze für die Verbindungen der Formel (I) kommen insbesondere Salze mit physiologisch verträglichen Säuren infrage. Hierzu gehören vorzugsweise die Halogenwasserstoffsäuren, wie z. B. die Chlorwasserstoffsäure und die Bromwasserstoffsäure, insbesondere die Chlorwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, mono- und bifunktionelle Carbonsäuren und Hydroxycarbonsäuren, wie z. B. Essigsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Salizylsäure, Sorbinsäure, Milchsäure, 1,5-Naphthalin-disulfonsäure.

Für die erfindungsgemässe Umsetzung kommen als Verdünnungsmittel vorzugsweise polare organische Lösungsmittel infrage. Hierzu gehören vorzugsweise Nitrile, wie Acetonitril; Sulfoxide, wie Dimethylsulfoxid; Formamide, wie Dimethylformamid; Ketone, wie Aceton; Äther, wie Diäthyläther und Tetrahydrofuran; Nitroalkane, wie Nitromethan und unsymmetrische Chlorkohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid und Chloroform.

Die Umsetzung wird in Gegenwart eines Säurebinders vorgenommen. Man kann alle üblicherweise verwendbaren anorganischen oder organischen Säurebinder zugeben, wie Alkalicarbonate, beispielsweise Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und Natriumhydrogencarbonat, oder wie niedere tertiäre Alkylamine, Cycloalkylamine oder Aralkylamine, beispielsweise Triäthylamin, Dimethylbenzyl-cyclohexylamin; oder wie Pyridin und Diazabicyclooctan. Vorzugsweise verwendet man einen entsprechenden Überschuss an Imidazol.

Die Reaktionstemperaturen können in einem grösseren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 20 bis etwa 150°C, vorzugsweise bei 60 bis 120°C. Bei Anwesenheit eines Lösungsmittels wird zweckmässigerweise beim Siedepunkt des jeweiligen Lösungsmittels gearbeitet.

Bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens setzt man auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II) vorzugsweise 2 Mol Imidazol und 1 Mol Säurebinder ein, Unter- bzw. Überschreitungen um etwa bis zu 20% können vorgenommen werden. Zur Isolierung der Verbindungen der Formel (I) wird

in der Regel das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit einem organischen Solvens aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase kann über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit werden.

Der Rückstand wird allgemein durch Destillation bzw. Umkristallisation gereinigt.

Für die erfindungsgemässe Reduktion gemäss Variante 1 können als Verdünnungsmittel polare organische Lösungsmittel in Frage kommen. Hierzu gehören vorzugsweise Alkohole, wie Methanol und Äthanol und Nitrile, wie Acetonitril. Die Umsetzung wird üblicherweise in Gegenwart eines Katalysators vorgenommen. Vorzugsweise werden Edelmetall-, Edelmetalloxid- (bzw. Edelmetallhydroxid-) Katalysatoren oder sogenannte «Raney-Katalysatoren» verwendet, insbesondere Platin, Platinoxid und Nickel. Die Reaktionstemperaturen können in einem grösseren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen 20 und 50°C, vorzugsweise bei 20 bis 40°C. Die Reaktion kann bei Normaldruck, aber auch bei erhöhtem Druck (z. B. 1 bis 2 atü) durchgeführt werden. Bei der Umsetzung gemäss Variante 1 setzt man auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II) in der Regel etwa 1 Mol Wasserstoff und 0,1 Mol Katalysator ein; zur Isolierung der Verbindungen wird normalerweise vom Katalysator abfiltriert, vom Lösungsmittel im Vakuum befreit und die erhaltenen Produkte der Formel (I) können durch Destillation bzw. Umkristallisation gereinigt werden. Wenn gewünscht, werden die Salze der erfindungsgemässen Verbindungen nach üblichen Methoden gewonnen.

Arbeitet man gemäss Variante 2, so können als Verdünnungsmittel für die erfindungsgemässe Umsetzung bevorzugte Alkohole, wie Isopropanol, oder inerte Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, in Frage kommen. Die Reaktionstemperaturen können wiederum in einem grösseren Bereich variiert werden; im allgemeinen arbeitet man zwischen 20 und 120°C, vorzugsweise bei 50 bis 100°C. Zur Durchführung der Reaktion setzt man üblicherweise auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II) etwa 1 bis 2 Mol Aluminiumisopropylat ein. Zur Isolierung der Verbindung der Formel (I) wird das überschüssige Lösungsmittel normalerweise durch Destillation im Vakuum entfernt und die entstandene Aluminium-Verbindung mit verdünnter Schwefelsäure oder Natronlauge zersetzt. Die weitere Aufarbeitung kann in üblicher Weise erfolgen.

Arbeitet man gemäss Variante 3, so können als Verdünnungsmittel für die erfindungsgemässe Umsetzung polare organische Lösungsmittel in Frage kommen. Hierzu gehören vorzugsweise Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Butanol, Isopropanol, und Äther, wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran. Die Reaktion wird im allgemeinen bei 0 bis 30°C, vorzugsweise bei 0 bis 20°C durchgeführt. Hierzu setzt man in der Regel auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II) etwa 1 Mol eines komplexen Hydrids, wie Natriumborhydrid oder Lithiumalanat, ein. Zur Isolierung der Verbindungen der Formel (I) wird allgemein der Rückstand in verdünnter Salzsäure aufgenommen, anschliessend alkalisch gestellt und mit einem organischen Lösungsmittel extrahiert. Die weitere Aufarbeitung kann in üblicher Weise erfolgen.

Als Verdünnungsmittel können für die erfindungsgemässe Reduktion gemäss Variante 4 polare organische Lösungsmittel, vorzugsweise Alkohole, wie Methanol und Äthanol, aber auch Wasser, in Frage kommen. Die Reaktionstemperaturen können auch hier in einem grösseren Bereich variiert werden; man arbeitet allgemein bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C, vorzugsweise bei 50 bis 100°C. Zur Reaktionsdurchführung setzt man in der Regel auf 1 Mol der Verbindungen der Formel (II) etwa 1 bis 3 Mol Formamidinsulfonsäure und 2 bis 3 Mol Alkalihydroxid ein. Zur Isolierung der Endprodukte wird üblicherweise das Reaktionsgemisch vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit Wasser und organischen

Lösungsmittel extrahiert, in üblicher Weise aufgearbeitet und gereinigt.

Bei der erfindungsgemässen reduktiven Alkylierung gemäss Variante 5 werden solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I) erhalten, bei denen R nicht für Wasserstoff steht. Die dazu notwendigen metall-organischen Verbindungen sind allgemein durch die Formel (III) eindeutig beschrieben. In dieser steht R vorzugsweise für Alkyl mit bis zu 6, insbesondere bis zu 4 Kohlenstoffatomen. Me in der Formel (III) steht vorzugsweise für Lithium, Natrium und die sogenannte «Grignard-Gruppierung Mg-B», wobei B für Chlor, Brom und Jod steht. Die metall-organischen Verbindungen der Formel (III) sind allgemein bekannt (eine Zusammenfassung und Übersicht über zahlreiche Veröffentlichungen findet sich z. B. bei G. E. Coates, «Organo-Metallic Compounds», 2. Auflage, Methuen and Co., London (1960)).

Für die erfindungsgemässe reduktive Alkylierung gemäss Variante 5 können als Verdünnungsmittel vorzugsweise wasserfreie Äther, wie Diäthyl- und Dibutyläther sowie Tetrahydrofuran in Frage kommen. Die Reaktionstemperaturen können zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise zwischen 30 und 60°C variiert werden. Bei der Durchführung setzt man üblicherweise auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II) etwa 1 Mol der metall-organischen Verbindung der Formel (III) ein. Die Aufarbeitung der durch metall-organische Reaktionen erhaltenen Gemische kann in üblicher und allgemein bekannter Weise erfolgen.

Die Salze der Verbindungen der Formel (I) können in einfacher Weise nach üblichen Salzbildungsmethoden, z. B. durch Lösen der Base in Äther, z. B. Diäthyläther, und Hinzufügen der Säure, z. B. Chlorwasserstoff, erhalten werden und in bekannter Weise, z. B. durch Abfiltrieren isoliert und gegebenenfalls gereinigt werden.

Die neuen Verbindungen der Formel (I) sowie deren Salze weisen im allgemeinen sehr starke antimykotische Wirkungen auf. Sie zeigen in der Regel ein breites Wirkungsspektrum beispielsweise gegen Dermatophyten und Hefen als auch gegen biphasische Pilze und Schimmelpilze. Im Gegensatz zu anderen bekannten Azol-Antimykotika und Handelsprodukten, wie Griseofulvin, Nystatin, Pimericin oder 5-Fluorcytosin, zeigen die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen üblicherweise eine gute sporozide Wirksamkeit gegenüber Mikro- und Makrokonidien von Dermatophyten sowie Konidiosporen von *Aspergillus fumigatus*.

Als Indikationsgebiete in der Humanmedizin können beispielsweise genannt werden:

Dermatomykosen und Systemmykosen durch Trichophyton mentagrophytes und andere Trichophytonarten, Mikrosporon-Arten, Epidermophyton floccosum, Sprosspilze und biphasische Pilze, sowie Schimmelpilze.

Als Indikationsgebiete in der Tiermedizin können beispielsweise aufgeführt werden:

Alle Dermatomykosen und Systemmykosen, insbesondere solche, die durch die oben genannten Erreger hervorgerufen werden.

Es können pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht toxischen, inerten, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die Verbindung der Formel I und/oder deren Salze enthalten, oder die aus der Verbindung der Formel I und/oder deren Salze bestehen, hergestellt werden.

Es können auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten hergestellt werden. Dies bedeutet, dass in der Regel die Zubereitungen in Form einzelner Teile, z. B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z. B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder  $\frac{1}{2}$ ,  $\frac{1}{3}$ , oder  $\frac{1}{4}$  einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis ent-

hält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

5 Unter nicht toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind üblicherweise feste, halb feste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen. Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gelée, Crèmes, Lotions, Puder und Sprays genannt.

Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z. B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z. B. Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltmittel, z. B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z. B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumbicarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z. B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z. B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z. B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (h) Adsorptionsmittel, z. B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z. B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyäthylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Überzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, dass sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes, gegebenenfalls verzögert abgeben, wobei als Einbettungsmassen z. B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffen auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffen enthalten, z. B. Polyäthylenglykole, Fette, z. B. Kakaofett und höhere Ester z. B. C<sub>14</sub>-Alkohol mit C<sub>16</sub>-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

Salben, Pasten, Crèmes und Gelée können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyäthylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z. B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem oder den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z. B. Wasser, Äthylalkohol, Isopropylalkohol, Äthylcarbonat, Äthylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnussöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyäthylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem oder den Wirkstoffen die

üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z. B. Wasser, Äthylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z. B. äthoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyäthylensorbit- und Sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

Die genannten Formulierungsformen können auch Farbstoffe, Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksverbessernde Zusätze, z. B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl und Süßmittel, z. B. Sacharin enthalten.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in der Regel in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gewichtsprozent der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können ausser den erfindungsgemässen Wirkstoffen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen kann in üblicher Weise nach bekannten Methoden erfolgen, z. B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäss hergestellten Wirkstoffe sowie deren pharmazeutische Zubereitungen, die einen oder mehrere erfindungsgemässe Wirkstoffe enthalten, können in der Human- und Veterinärmedizin zur Verhütung, Besserung und/oder Heilung der oben angeführten Erkrankungen verwendet werden.

Die Wirkstoffe oder die pharmazeutischen Zubereitungen können lokal, oral, parenteral, intraperitoneal und/oder rectal, vorzugsweise parenteral, insbesondere intravenös appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemässen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 10 bis etwa 300, vorzugsweise 50 bis 200 mg/kg Körpergewicht je

24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen.

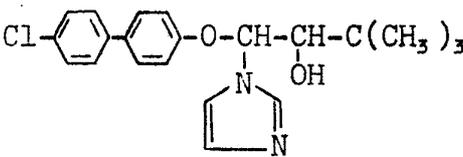
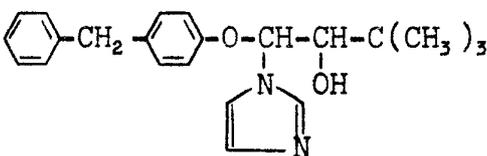
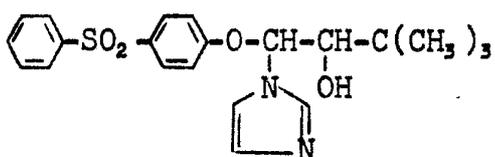
Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Menge Wirkstoff auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muss. Die Festlegung der jeweils erforderlichen optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

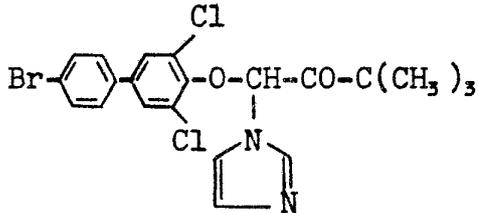
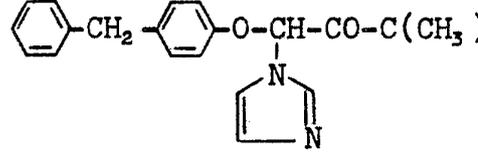
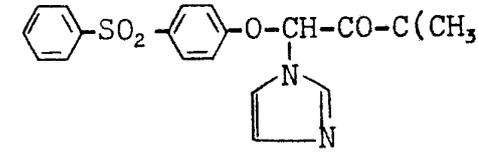
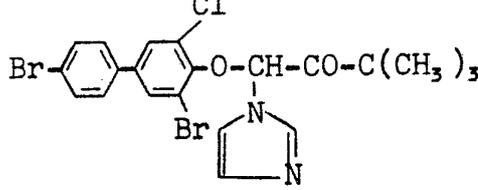
Die gute mikrobiologische Wirksamkeit der erfindungsgemäss hergestellten Wirkstoffe kann durch die folgenden in vitro- und in vivo-Versuche demonstriert werden.

Nach diesen Angaben können die Präparate als gut verträglich und sehr gut wirksame Antimykotika mit breitem Wirkungsspektrum sowohl für die orale als auch für parenterale und lokale Applikation bezeichnet werden. Vor allem im Hinblick auf die sporozide Wirkung erweisen sich die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen als überlegen gegenüber den bekannten Azol-Antimykotika und den Handelsprodukten Griseofulvin, Nystatin, Pimericin und 5-Fluorcytosin. Bei einer Einwirkungsdauer von 10 Tagen beträgt die sporozide Wirkung der Präparate – mit wenigen Ausnahmen – über 99%.

#### 1.) in vitro-Wirksamkeit

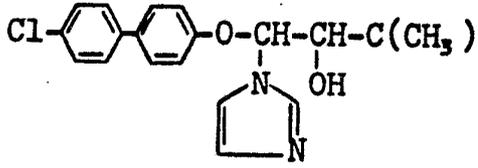
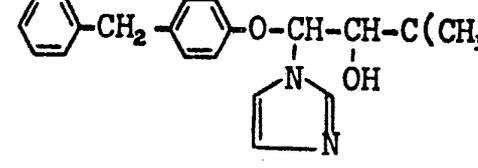
Die in vitro-Prüfung erfolgte im Reihenverdünnungstest. Einsatzgrösse:  $10^3$  Keime/ml, als Nährsubstrate dienten Sabouraud's milieu d'épreuve, Fleischwasser-Traubenzucker-Bouillon, Malzextrakt-Agar und Blutagar nach Francis. Bebrütungstemperatur war  $28^\circ\text{C}$ , Bebrütungszeit 24–96 Stunden.

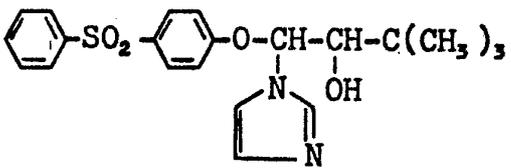
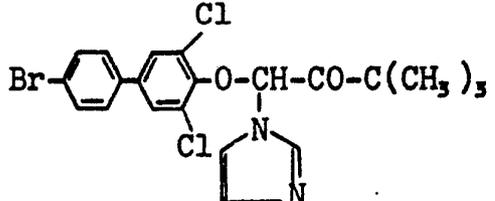
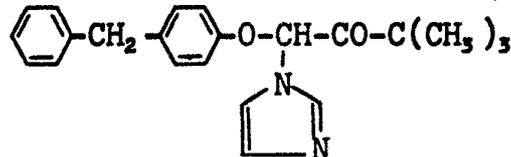
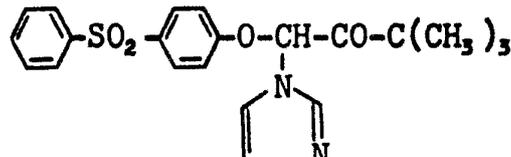
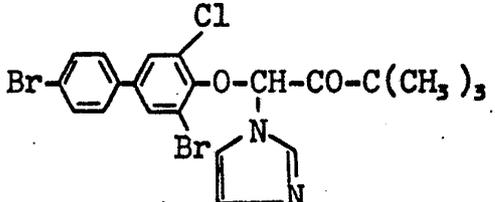
Präparat	in $\gamma$ /ml MHK-Werte gegenüber				
	Trich. ment.	Cand. alb.	Asp. fum.	Torulopsis glab.	Sporothrix Schenckii
	<1	4	2–4	4	0,1
	<	4	<1	4	0,5
	<1	2–4	<1	4	0,5

Präparat	in $\gamma$ /ml MHK-Werte gegenüber				
	Trich. ment.	Cand. ab.	Asp. fum.	Torulop- sis glab.	Sporothrix Schenckii
	4	8	4	2	0,1
	<1	16	2	4	2
	64	4	1	2	2
	8	8	4	4	4

## 2. in vivo-Wirksamkeit

In der folgenden Tabelle ist die in vivo-Wirkung der beanspruchten Präparate bei oraler Applikation – Modell Mäusecandidose und Mäusetrichophytie – und bei lokaler Applikation – Modell Meerschweinchentrichophytie – zusammengestellt:

Präparat	Therapeutische Wirksamkeit		
	bei oraler Gabe von $2 \times 100$ mg/kg KG täglich Candidose % Überlebende	Trichophytie	bei lokaler Applikation 1%iger Lösung $1 \times$ täglich vom 3.–13. Tag p.i.
Kontrolle	5	starke Dermato- phytose	starke Dermatophytose
	80	+++	++++
	60	++	+++

Präparat	Therapeutische Wirksamkeit		
	bei oraler Gabe von 2 × 100 mg/kg KG täglich Candidose % Überlebende	Trichophytie	bei lokaler Applikation 1%iger Lösung 1 × täglich vom 3.-13. Tag p.i.
	80	++	+++
	50	++	+++
	50	+++	++
	80	++	+++
	40	+	++

++++ sehr gute Wirkung = keine Infektionszeichen  
 +++ gute Wirkung = sehr geringe Infektionszeichen  
 ++ Wirkung = leichter Haarausfall  
 + schwache Wirkung = Haarausfall, Schuppenbildung

### 3.) Toxizität und Hautverträglichkeit

Bei oraler Applikation an Mäusen und Ratten zeigten die beanspruchten Präparate eine DL<sub>50</sub> von durchschnittlich 400–700 mg/kg Körpergewicht. Die Hautverträglichkeit 1%iger Lösungen ist gut.

### 4.) Sporozide Wirkung

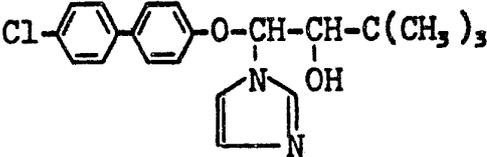
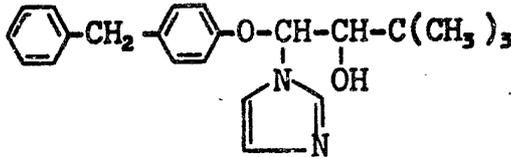
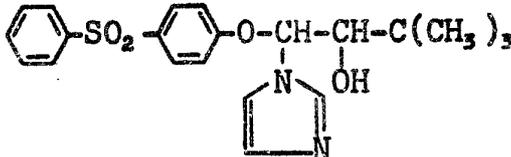
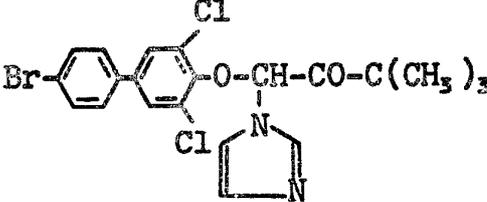
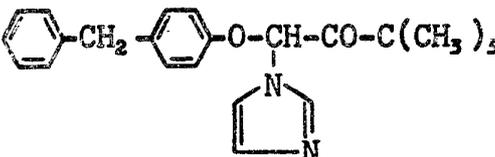
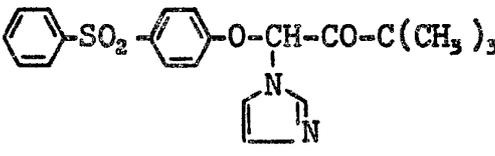
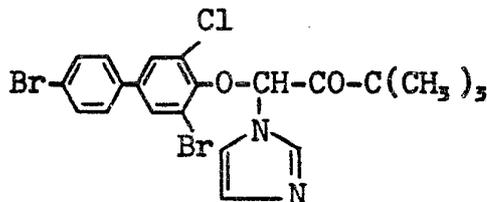
Im Gegensatz zu anderen Azol-Antimykotika zeigen die beanspruchten Verbindungen eine sporozide Wirksamkeit gegenüber Mikro- und Makrokonidien von Dermatophyten sowie Konidiosporen von *Aspergillus fumigatus*.

Versuchsordnung:

Ca. 10<sup>4</sup> Sporen von *Trich. ment.* oder *Trich. Quincke anum*

oder *Aspergillus fumigatus* werden pro ml phys. NaCl-Lösung suspendiert und mit den genannten Präparaten in Konzentrationen von 1, 5, 10, 50 und 100 γ/ml Suspensionslösung versetzt. Man inkubiert die Sporensuspensionen für 24, 48, 72, 96, 120 und 240 Stunden, entnimmt nach den angegebenen Inkubationszeiten je Konzentration und Röhrchen 0,1 ml spatelt auf Malzextrakt-Petrischalen homogen aus und zählt die Anzahl der – nach 48 Std. Inkubationszeit bei 28°C – noch auskeimenden Sporen im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen. In der folgenden Tabelle sind die nach einer Einwirkungszeit von 72 Std. bei Präparatkonzentrationen von 10 γ/ml noch keimenden Sporenzahlen für die einzelnen Präparate zusammengestellt:

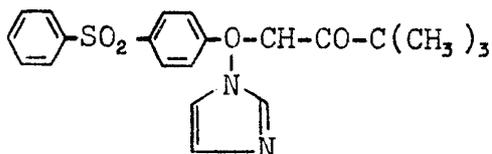
65

Präparat	Anzahl noch keimfähiger Sporen nach Einwirkung von 10 $\gamma$ Präparat/ml und 72 Std. Einwirkungs-dauer	
	Trich. ment.	Aspergillus fum.
Kontrolle	10 <sup>5</sup> = Rasen	10 <sup>5</sup> = Rasen
	80	35
	110	40
	60	70
	90	40
	40	60
	10 <sup>5</sup> = Rasen	70
	60	45

Nach diesem Ergebnis werden unter den angegebenen Versuchsbedingungen mehr als 90% der inokulierten Sporen abgetötet. Bei einer Einwirkungs-dauer von 10 Tagen beträgt die sporozide Wirkung der Präparate – mit einer Ausnahme – über 90%.

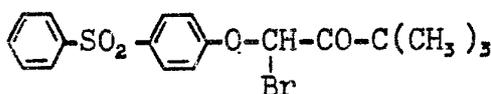
## Herstellungsbeispiele

## Beispiel 1

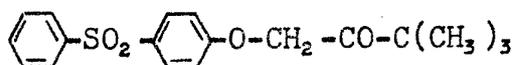


44 g (0,107 Mol) 1-Brom-1-(4'-phenylsulfonyl-phenoxy)-3,3-dimethylbutan-2-on werden in 500 ml absolutem Acetonitril mit 34 g (0,5 Mol) Imidazol 26 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschliessend im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen. Der entstehende Niederschlag wird zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen und aus Benzol umkristallisiert. Man erhält 26 g (66% der Theorie) 1-[Imidazolyl-(1)]-1-(4-phenyl-sulfonyl-phenoxy)-3,3-dimethylbutan-2-on vom Schmelzpunkt 146°C.

## Ausgangsprodukt



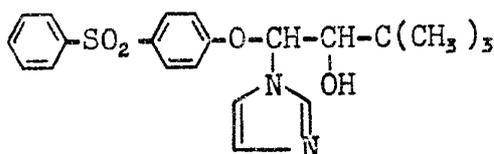
Zu 99,6 g (0,3 Mol) 1-(4'-Phenylsulfonyl-phenoxy)-3,3-dimethylbutan-2-on, suspendiert in 600 ml Tetrachlorkohlenstoff, werden bei Raumtemperatur 49 g Brom zugetropft. Nach Eintreten der Entfärbung wird der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und aus Benzol umkristallisiert. Man erhält 89 g (72% der Theorie) 1-Brom-1-(4-phenylsulfonyl-phenoxy)-3,3-dimethylbutan-2-on vom Schmelzpunkt 157-162°C.



280 g (2 Mol) gepulverte Pottasche werden in 2 Liter Methyläthyl-keton suspendiert. Dazu gibt man 467 g (2 Mol) 4-Phenylsulfonyl-hydroxyphenyl und erhitzt zum Sieden. Danach tropft man während 1 Stunde 269 g (2 Mol)  $\alpha$ -Chlorpinakolon zu und erhitzt 15 Stunden lang unter Rückfluss. Nach dem Erkalten wird der feste Rückstand abgenutscht, gewaschen und aus Ligroin umkristallisiert. Man erhält 687 g (85% der Theorie) 1-(4'-Phenylsulfonyl-phenoxy)-3,3-dimethylbutan-2-on vom Schmelzpunkt 105-108°C.

## Beispiel 2

(Reduktion nach Variante 3)

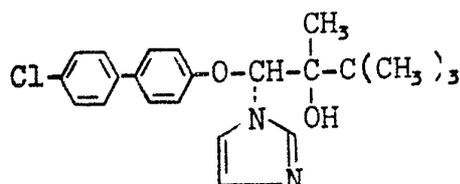


Zu 11 g (0,028 Mol) 1-[Imidazolyl-(1)]-1-(4-phenylsulfonyl-phenoxy)-3,3-dimethylbutan-2-on, suspendiert in 100 ml Methanol, werden bei -5°C 1,6 g (0,042 Mol) Natriumborhydrid portionsweise zugegeben. Man lässt 17 Stunden bei

Raumtemperatur rühren. Danach gibt man zum Reaktionsgemisch 6,5 ml konz. Salzsäure und rührt wiederum 17 Stunden bei Raumtemperatur. Anschliessend wird mit je 200 ml Methylenechlorid dreimal ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Zum Rückstand werden 50 ml n-Pentan gegeben und die Kristalle abgesaugt. Man erhält 10 g (90% der Theorie) 1-[Imidazolyl-(1)]-1-(4-phenylsulfonyl-phenoxy)-3,3-dimethylbutan-2-ol vom Schmelzpunkt 198°C.

## Beispiel 3

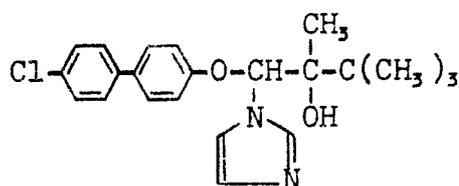
(Umsetzung nach Variante 5)



2,4 g (0,1 Mol) Magnesiumspäne werden in 30 ml Äther suspendiert. Dazu tropft man eine Lösung von 14,2 g (0,1 Mol) Methyljodid in 50 ml absolutem Äther. Nach 2 Stunden wird bei 10°C eine Lösung von 18,4 g (0,05 Mol) 1-[4-(4'-Chlor-phenyl)-phenoxy]-1-[imidazolyl-(1)]-3,3-dimethylbutan-2-on in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und 15 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch bei 0°C in eine Lösung von 10 g Ammoniumchlorid in 500 ml Wasser eingerührt und über Nacht stehen gelassen. Die Ätherphase wird abgetrennt, zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Zurück bleibt ein Öl, das beim Anreiben mit heissem Petroläther kristallisiert. Es wird aus 40 ml Essigester umkristallisiert. Man erhält 16,6 g (86% der Theorie) 1-[4-(4'-Chlorphenyl)-phenoxy]-1-[imidazolyl-(1)]-2-methyl-3,3-dimethylbutan-2-ol vom Schmelzpunkt 177°C.

## Beispiel 4

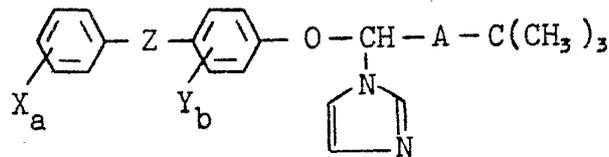
(Salzbildung)



5 g (0,013 Mol) 1-[4-(4'-Chlorphenyl)-phenoxy]-1-[imidazolyl-(1)]-2-methyl-3,3-dimethylbutan-2-ol werden in 25 ml Aceton und 25 ml Methylenechlorid gelöst. Dazu werden 20 ml ätherische Salzsäure gegeben, das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert und der Rückstand mit Aceton aufgekocht. Man erhält 4,7 g (86% der Theorie) 1-[4-(4'-Chlorphenyl)-phenoxy]-1-[imidazolyl-(1)]-2-methyl-3,3-dimethylbutan-2-ol-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 220-224°C (Zers.)

Entsprechend den Beispielen 1 bis 4 werden die Verbindungen der folgenden Tabelle 1 erhalten.

Tabelle 1



Beispiel Nr.	X	a	Y	b	Z	A	Schmelzpunkt (°C)
5	4-Cl	1	2-Cl	1	-	CO	102-104
6	4-Cl	1	2-Cl	1	-	CO	67-100 (x HCl)
7	4-Br	1	2,6-Cl <sub>2</sub>	2	-	CO	132-134
8	-	0	-	0	-CH <sub>2</sub> -	CO	82
9	4-Br	1	2-Br, 6-Cl	2	-	CO	127-129
10	-	0	-	0	-O-	CO	94-97
11	-	0	-	0	-O-	CO	151 (x HCl)
12	4-NO <sub>2</sub>	1	-	0	-	CO	180-181 (x HCl)
13	-	0	-	0	-CO-	CO	128
14	4-Cl	1	-	0	-	CHOH	132-133
15	4-Cl	1	-	0	-	CHOH	173-177 (x H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )
16	4-Cl	1	-	0	-	CHOH	187-192 (x HCl)
17	4-Cl	1	-	0	-	CHOH	158-164 (x 2H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )
18	4-Cl	1	-	0	-	CHOH	145-150 (x HNO <sub>3</sub> )
19	-	0	-	0	-CH <sub>2</sub> -	CHOH	142
20	-	0	-	0	-CH-	CHOH	120-124
					OCH <sub>3</sub>		
21	4-Cl	1	-	-	-O-	CO	89-92
22	4-CH <sub>3</sub>	1	-	-	-O-	CO	79-81
23	4-CH <sub>3</sub>	1	-	-	-O-	CH(OH)	122-126
24	4-Cl	1	-	-	-S-	CO	zähfl. Öl
25	4-Cl	1	-	-	-S-	CH(OH)	104-07
26	4-Cl	1	2-Cl	1	-O-	CO	
27	4-NO <sub>2</sub>	1	-	-	-O-	CO	
28	2-Cl;	2	-	-	-O-	CO	
	4-NO <sub>2</sub>						
29	2,6-Cl <sub>2</sub>	3	-	-	-O-	CO	
	4-CF <sub>3</sub>						
30	4-Cl	1	2-Cl	1	-	C(CH <sub>3</sub> )OH	183-184