

(19) DANMARK



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164499 B

(21) Patentansøgning nr.: 1006/84

(51) Int.Cl.5 C 07 D 249/08

(22) Indleveringsdag: 24 feb 1984

(41) Alm. tilgængelig: 09 sep 1984

(44) Fremlagt: 06 jul 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 08 mar 1983 GB 8306351

(71) Ansøger: *IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC.; Thames House North; Millbank; London SW1P 4QG, GB

(72) Opfinder: Francis Thomas *Boyle; GB

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Triazolylpropanolforbindelser, der virker mod svampe, fremgangsmåde til fremstilling heraf og farmaceutiske eller veterinære midler indeholdende disse

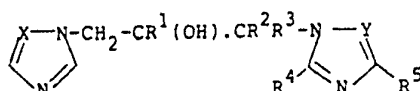
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 836/84 (PL §2,2.3), 1350/84 (PL §2,2.3)=159205
EP off.g.skrift nr. 44605
GB off.g.skrift nr. 2099818

(57) Sammendrag:

1006-84

Hidtil ukendt antifungal azolforbindelse med formlen:



hvor X og Y er CH eller N, R¹ er eventuelt substitueret phenyl eller phenylalkyl, 1-6C-alkyl eller 3-8C-cykloalkyl, R² og R³ er hydrogen eller 1-6C-alkyl, og R⁴ og R⁵ er hydrogen, NH₂, 1-6C-alkyl, alkoxyalkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylamino eller alkenyl, hvori hvert alkyl-, alkoxy- eller alkenyl-del har 1-6 carbonatomer, phenyl, phenyl-(1-6C)-alkyl, phenoxy-(1-6C)-alkyl eller phenyl-(2-6C)-alkenyl, hvor phenylet eventuelt kan være substitueret, eller en heterocykl,yl,

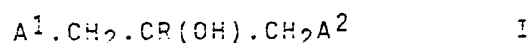
fortsættes

DK 164499 B

(heterocyklyl)-(1-6C)-alkyl eller (heterocyklyl)-(2-6C)-alkenyl, hvor heterocyklylringen i hvert tilfælde eventuelt kan være substitueret, forudsat at mindst én af R^2 , R^3 , R^4 og R^5 er forskellig fra hydrogen, og syreadditionssaltene af disse forbindelser, som indeholder et basisk nitrogen, samt fremgangsmåder til deres fremstilling, midler med indhold heraf og fremgangsmåder til bekæmpelse af plantesvampesygdomme.

Opfindelsen angår hidtil ukendte antifungale triazolypropa-
nolderivater, en fremgangsmåde til fremstilling af dem, samt
farmaceutiske og veterinære midler indeholdende dem.

- 5 Europæisk patentansøgning nr. 81302146.6 (svarende til EP-
offentliggørelsesskrift nr. 44.605) redegør for azolypropa-
nolderivater med formlen:



10

hvor R er alkyl, cykloalkyl, aryl eller aralkyl, der hver
eventuelt kan være substitueret, og A^1 og A^2 er imidazoly-
eller 1,2,4-triazol-1-ylradikaler, og deres syreadditions-
salte, metalkomplekser, ethere og estere, og beskriver anven-
15 delsen af sådanne forbindelser som farmaceutiske og landbrugs-
mæssige antifungale midler og som plantevækstregulerende
midler.

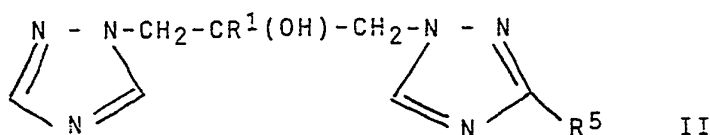
20 Britisk patentansøgning nr. 2.099.818A beskriver specielt for-
bindelsen med formlen I, hvor R er et 2,4-difluorphenylradi-
kal, og dets farmaceutiske og veterinære antifungale anvende-
lighed.

25 Ved sammenligning med en af de bedste kendte forbindelser, som
sælges under handelsnavnet "fluconazol", og som kendes fra GB-
patentansøgning nr. 2.099.818 udviser forbindelserne ifølge
opfindelsen højere sikkerhedsmarginer.

30 Ved et forsøg med gravide rotter i en for moderen toksisk do-
sis, som i det tidligste trin indikeres ved forringelse af mo-
derens vægtforøgelse, forårsagede fluconazol signifikante, te-
ratogene virkninger på fostrene. Med en typisk forbindelse
ifølge den foreliggende opfindelse (eksempel 34 nedenfor) sås
der ikke nogen teratogene virkninger hos fostrene ved en do-
35 sis, som var fem gange så stor som den mindste toksiske dosis
for moderen.

Ved behandling af en patient med en forbindelse ifølge den foreliggende opfindelse ville fremkomsten af toksicitet for moderen således være en indikation for at ophøre behandling med forbindelsen, før nogen teratogen skade var blevet påført fostret. I tilfælde af fluconazol kunne der allerede være sket skade på fostret, før forekomsten af nogen advarende indikator i form af toksicitet for moderen.

Ifølge den foreliggende opfindelse tilvejebringes en forbindelse med formlen:



hvor R^1 er et phenylradikal, som bærer en eller to substituenten valgt blandt trifluormethyl og halogen, og R^5 er et phenylradikal eller styrylradikal, som bærer en eller to substituenten valgt blandt trifluormethyl og halogen.

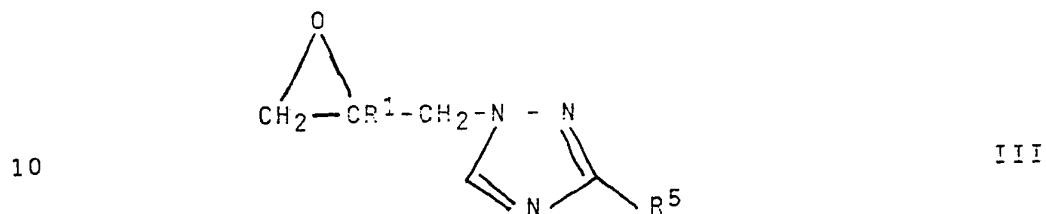
Det må forstås, at da carbonatomet, der bærer substituenterne R^1 og hydroxy, er asymmetrisk substitueret, vil forbindelserne ifølge opfindelsen eksistere i racemiske meso- eller optisk aktive former. Det er almen viden på dette område, hvorledes sådanne former kan separeres og isoleres, og deres antifungale egenskaber bestemmes.

En særlig foretrukken undergruppe inden for den ovenfor foretrukne gruppe udgøres af de forbindelser, hvor R^1 er et 4-trifluormethyl-, 2,4-difluor-, 2,4-dichlor- eller 2-fluor-4-trifluormethyl-phenylradikal, og R^5 er et 4-trifluormethyl-, 4-fluor-, 2,4-difluor- eller 4-chlorphenyl- eller -styrylradikal.

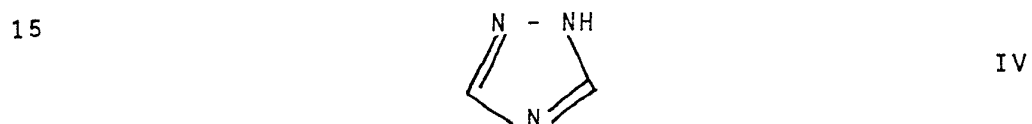
Forbindelserne med formlen II kan fremstilles ved hjælp af fremgangsmåder, som er almindelige kendte til fremstillingen af lignende forbindelser.

Opfindelsen angår således også følgende fremgangsmåder, hvori R^1 og R^5 har de ovenfor angivne betydninger, som er ejendommelige ved:

5 (a) reaktionen af et epoxid med formlen:



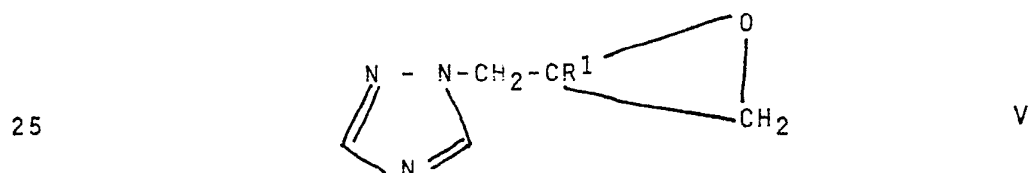
enten per se eller dannet in situ, med en triazol med formlen:



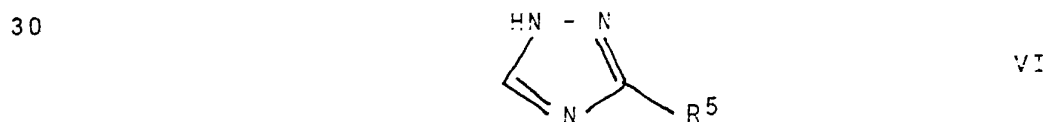
i nærværelse af en stærk base, eller

20

(b) reaktionen af et epoxid med formlen:



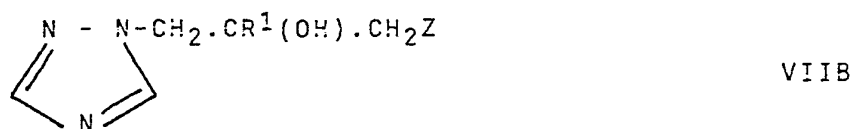
enten per se eller dannet in situ, med en triazol med formlen:



i nærværelse af en stærk base, eller

35

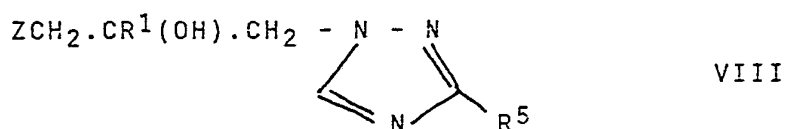
(c) reaktionen af en halogenforbindelse med formlen:



5

hvor Z er et halogen, fortrinsvis brom eller jod, med en triazol med formlen VI, eller

10 (d) reaktionen af en halogenforbindelse med formlen:

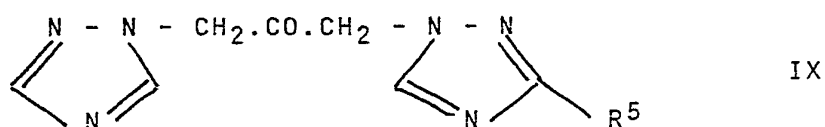


15

hvor Z har ovennævnte betydning med en triazol med formlen IV,

(e) reaktionen af en keton med formlen:

20

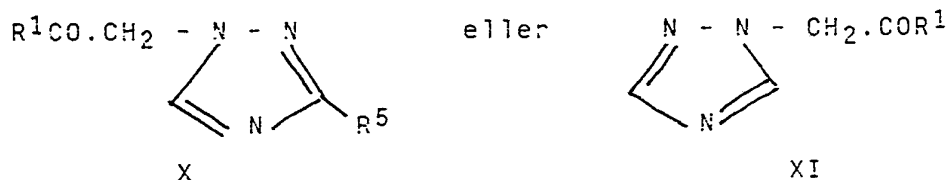


25

med et Grignard-reagens, R^1MgHal , hvor Hal er et halogen, eller med et phenyllithiumderivat, R^1Li ,

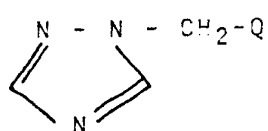
(f) reaktionen af en keton med formlen:

30



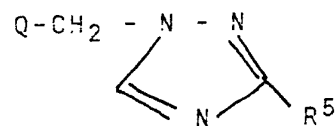
35

med et Wittig-reagens henholdsvis med formlen:



XII

eller



XIII

5

hvor Q er et triphenylphosphinhalogenid ($\text{Hal}^-\cdot\text{PH}_3\text{P}^+_6$) eller trialkylphosphit $(\text{R}^6\text{O})_2\text{PO}-$, (hvor R^6 er 1-6C-lavere alkyl) radikal, hvilket Wittig-reagens kan være dannet forud eller dannes in situ.

10

15

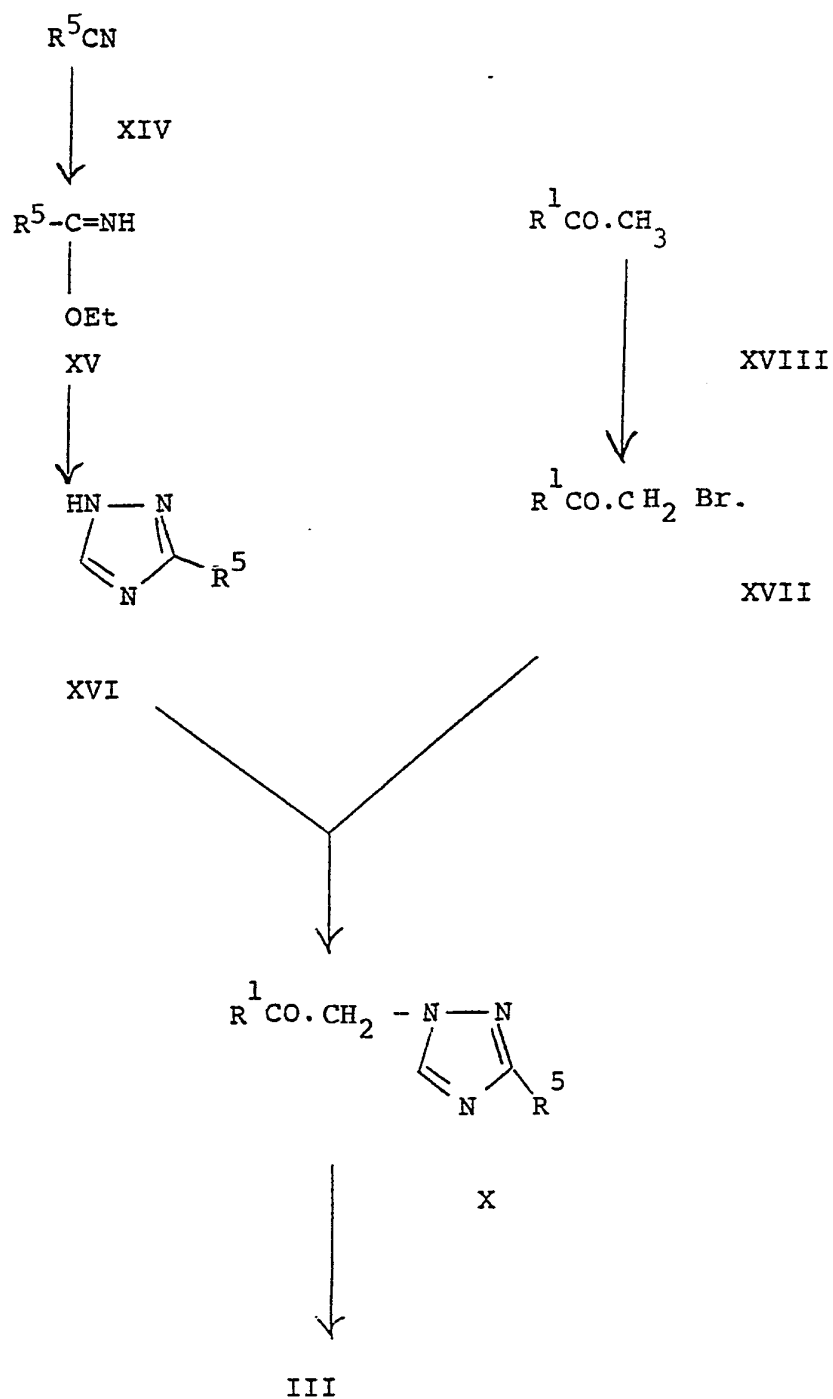
Epoxidet med formlen III, der blev anvendt som udgangsmateriale ved ovennævnte proces, kan opnås ved at omsætte et nitril R^5CN (XIV) med f.eks. ethanol i nærværelse af en syre til dannelsen af en imido-ester XV, som derpå omsættes med formohydrazid, $\text{NH}_2\cdot\text{NH}\cdot\text{CHO}$, til dannelsen af en triazol XVI. Triazolen XVI behandles derpå med en α -bromketon XVII, opnået ved bromering af en keton XVIII, til dannelsen af en azolylketon, som ved reaktion med dimethylsulfoniummethyld eller dimethyloxosulfoniummethyld giver et triazolepoxidudgangsmateriale med formlen III.

20

25

30

35



Epoxidet med formlen V, der blev anvendt som udgangsmateriale i den ovennævnte proces, kan opnås ved bromering af en methylketon XXVIII, behandling af den således opnåede bromketon XXIX med 1,2,4-triazol i nærværelse af en stærk base til dannels af triazolketonen XXX, og omsætning af triazolketonen XXX med et Wittig-reagens med formlen XXXI, hvori Q har den ovenfor anførte betydning. Den således opnåede olefin XXXII epoxideres derpå, f.eks. med m-chlorperbenzoesyre, til dannels af det krævede epoxidudgangsmateriale V.

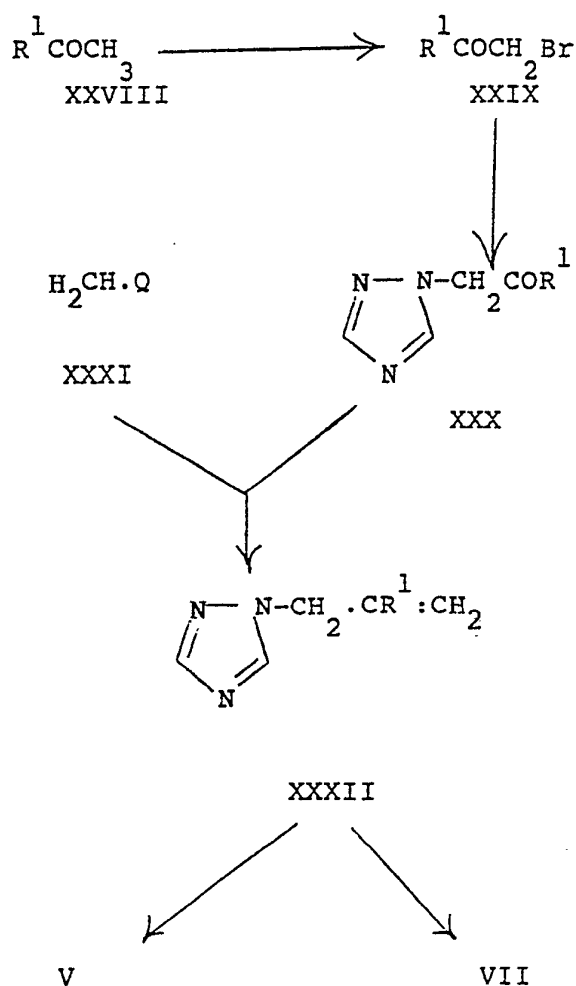
10

15

20

25

30



35

Alternativt kan epoxidet III eller epoxidet V dannes in situ i reaktionen ud fra den tilsvarende keton og dimethylsulfoniumjodid eller dimethylsulfoniumjodid.

Halogenforbindelsen med formlen VII, der blev anvendt som udgangsmateriale i den ovennævnte proces, kan opnås ved omsætning af en olefin XXXII med en hypohalogensyre på sædvanlig måde.

5

Halogenforbindelsen med formlen VIII, der blev anvendt som udgangsmateriale i ovennævnte proces, kan opnås på tilsvarende måde som VII, under anvendelse af en passende keton i stedet for methylketonen XXVIII, og omsætning af bromketonen svarende til XXIX med en passende substitueret 1,2,4-triazol.

10

Ketonerne med formlen IX og XI, der blev anvendt som udgangsmaterialer i ovennævnte proces, kan fremstilles ved hjælp af den samme almene fremgangsmåde, som er beskrevet ovenfor i forbindelse med fremstillingen af ketonen X.

15

Wittig-reagenserne med formlerne XII og XIII, der blev anvendt som udgangsmaterialer i ovennævnte proces, kan fremstilles ved omsætning af 1-chlormethyl-1,2,4-triazol med enten triphenylphosphin, som beskrevet i europæisk patent-publikation nr. 60222, eller med kaliumdiethylphosphit.

20

Som angivet ovenfor besidder forbindelserne ifølge opfindelsen antifungale egenskaber, som gør dem nyttige ved behandlingen af candidosis og dermatophytinfektioner hos mennesker.

25

Denne antifungale virkning mod *Candida albicans*, en svamp, der forårsager candidosis, og *Trichophyton mentagrophytes*, var. *quinkeanum*, en svamp, som forårsager ringorm, blev påvist på følgende måde:

30

Hunmus, der vejede ca. 30 g, injiceredes sub-cutant en fredag med 0,5 mg østradiolbenzoat. Den følgende mandag (dag 0) klippes de på ryggen og doseres derpå oralt med testforbindelser. De podes derpå med *Candida albicans* i vagina og *Trichophyton mentagrophytes* var. *quinkeanum* på ryggen, og gives derpå en anden dosis af den samme forbindelse. Doseringen gentages én gang dagligt på dagene 1-4. Dag 7 vurderes hudlæsioner

35

visuelt, og vaginalprøver udtages til dyrkning på agar. Grupper på 5 mus anvendes, og forbindelser doseres i begyndelsen ved en koncentration på 250 mg/kg. Dosen reduceres derpå trinvis, indtil der findes en minimum effektiv dosis (MED). MED for 1-(2,4-dichlorphenyl)-2-[5-(4-chlorstyryl)-1,2,4-triazol-1-yl]-1-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)ethanol var f.eks. i denne
5 test 5 mg/kg, og der blev ikke påvist nogen åbenbar toksicitet ved denne MED.

Opfindelsen angår således også et farmaceutisk eller veterinært
10 nært antisvampemiddel, som omfatter en antifungal effektiv mængde af en forbindelse med formlen II sammen med et farmaceutisk eller veterinært acceptabelt fortyndingsmiddel eller bærestof.

15 Midlet ifølge opfindelsen kan have en konventionel farmaceutisk form, som er velegnet til oral administration, f.eks. en tablet, en kapsel, en emulsion eller en vandig eller olieagtig opløsning eller suspension, eller velegnet til topisk applikation, f.eks. en creme, salve eller gel. Midlet kan
20 indeholde konventionelle farmaceutiske hjælpestoffer og kan fremstilles ved hjælp af konventionelle farmaceutiske teknikker.

Foretrukne farmaceutiske eller veterinære midler ifølge opfindelsen er midler, som er velegnede til oral administration, og specielt tabletter og kapsler indeholdende fra 1
25 til 100, fortrinsvis 5 til 50 mg af en forbindelse ifølge opfindelsen.

30 Opfindelsen belyses, men begrænses ikke af følgende eksempler.

Eksempel 1.

En blanding af 2,4-dichlor- α -(1,2,4-triazol-1-yl)acetophenon
35 (1,5 g), trimethylsulfoxoniumjodid (1,6 g), 3-(4-chlorstyryl)-1,2,4-triazol (1,4 g) og kaliumhydroxid (0,8 g) i tert.-butylalkohol (15 ml) blev omrørt og opvarmet til 70°C i 16 timer. Reaktionsblandingen blev inddampet til tørhed, og gummiresten blev fordelt mellem ethylacetat og vand. Ethylacetatlaget blev skilt fra, vasket med vand, tørret med vandfrit magnesium-

sulfat og filtreret, og filtratet blev indampet til tørhed. Gummiresten blev underkastet middeltryk-væske-kromatografi (MPLC) på K60 silica under anvendelse af chloroform/petroleumsether (kogepunkt 60-80°C) 75/25 vol/vol, derefter chloroform og
5 derefter methanol/chloroform 2/98 vol/vol som elueringsmid-
ler til opnåelse af 1-(2,4-dichlorphenyl)-2-[3-(4-chlorsty-
ryl)-1,2,4-triazol-1-yl]-1-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)ethanol,
smeltepunkt 155-157°C og 1-(2,4-dichlorphenyl)-2-[5-(4-chlor-
styryl)-1,2,4-triazol-1-yl]-1-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)etha-
10 nol, smeltepunkt 193-196°C.

3-(4-chlorstyryl)-1,2,4-triazolet, der blev anvendt som ud-
gangsmateriale i det ovennævnte eksempel, kan fremstilles
på følgende måde:

15 4-chlorcinnamonitril (5 g) blev opløst i en blanding af di-
ethylether (10 ml) og absolut ethanol (5 ml) og omrørt ved
0°C. Hydrogenchloridgas blev ledt i opløsningen i 1 time,
og den resulterende opløsning fik lov til at henstå ved 5°C
i 16 timer.

20

De resulterende hvide krystaller blev filtreret fra og vasket
med ether til opnåelse af et hvidt fast stof, som blev opløst
igen i ethanol (50 ml). Denne opløsning blev behandlet succes-
sivt med triethylamin (5 ml), og en opløsning af formohydra-
25 zid (2 g) i ethanol (15 ml) og omrørt ved stuetemperatur i
2 timer. Den resulterende opløsning blev opvarmet under til-
bagesvaling i 1 time og derpå indampet til tørhed. Resten
blev fordelt mellem ethylacetat og vand, ethylacetatlaget
blev derpå tørret med vandfrit magnesiumsulfat og filtreret,
30 og filtratet blev indampet til tørhed. Gummiresten blev un-
derkastet middeltrykkromatografi på K60 silica under anvendel-
se af chloroform som elueringsmiddel til opnåelse af 3-(4-
chlorstyryl)-1,2,4-triazol, smeltepunkt 178-182°C.

35

2,4-dichlorphenyl- α -(1,2,4-triazol-1-yl)acetophenonen, der
blev anvendt som udgangsmateriale i den ovennævnte proces,
kan fremstilles på følgende måde:

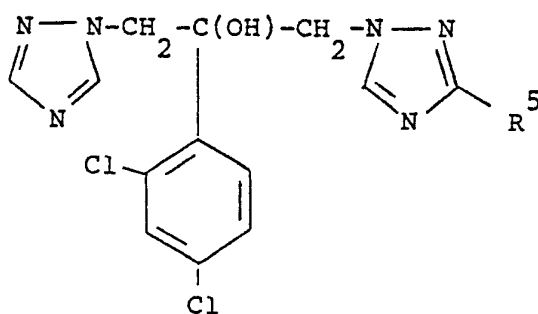
α ,2,4-trichloracetophenon (20 g) blev opløst i acetonitril
 (25 ml) og tilsat dråbevis til en tilbagesvalende opløsning
 af 1,2,4-triazol (6,2 g) og kaliumcarbonat (13,4 g) i aceto-
 nitril (25 ml). Efter endt tilsætning fik opløsningen lov
 5 til at afkøle og blev omrørt i 2 timer. Opløsningsmidlet blev
 afdampet, og resten blev fordelt mellem ethylacetat og vand.
 Ethylacetatlaget blev skilt fra, vasket to gange med vand
 og to gange med saltvand, tørret over natriumsulfat og fil-
 treret. Filtratet blev indampet til tørhed under reduceret
 10 tryk, og resten blev kromatograferet på en K60 silicasøjle,
 idet der blev elueret med ethylacetat, til opnåelse af 2,4-
 dichlor- α -(1,2,4-triazol-1-yl)-acetophenon, som efter krystal-
 lisation fra ethylacetat/petroleumsether (kogepunkt 60-80°C),
 havde smeltepunktet 116-117°C.

15

Eksempel 2.

Den i første del af eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde blev
 gentaget under anvendelse af det passende substituerede tri-
 azol i stedet for 3-(4-chlorstyryl)-1,2,4-triazol, til opnåel-
 20 se af følgende forbindelse :

25

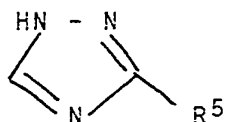


30

Nr.	$\begin{matrix} 5 \\ R \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{Smp.} \\ \text{O} \\ \text{C} \end{matrix}$
2	3-trifluormethylstyryl	136-139

35

Den substituerede triazol, der blev anvendt som udgangsmaterialer ved fremstillingen af forbindelsen i eksempel 2, fremstilles ved hjælp af fremgangsmåden, der er beskrevet i anden del af eksempel 1, under anvendelse af det passende nitril i stedet for 4-chlorcinnamonitril:



10

Triazol til eksempel nr.	R ⁵	Smp. °C
2	3-trifluormethylstyryl	134-138

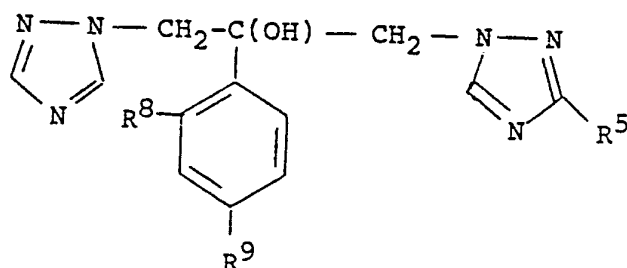
15

Eksempler 3-18.

Fremgangsmåden, der er beskrevet i første del af eksempel 1, blev gentaget under anvendelse af den passende substituerede triazol i stedet for 3-(4-chlorstyryl)-1,2,4-triazol, til dannelse af forbindelserne, der er angivet i den efterfølgende tabel:

25

30

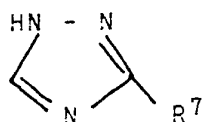


35

	Nr.	R ⁹	R ⁸	R ⁵	Smp. °C
5	3	Cl	H	4-chlorophenyl	151-154
	4	Cl	H	4-fluorstyryl	177-180
	5	Cl	H	2,4-dichlorstyryl	190-200
	6	F	F	4-trifluormethylphenyl	163-166
	7	F	F	4-fluorstyryl	142-145
10	8	F	F	4-trifluormethylstyryl	104-107
	9	CF ₃	H	4-fluor- α -methylstyryl	69-70
	10	CF ₃	H	4-fluorophenyl	128-130
	11	CF ₃	H	4-chlorophenyl	133-135
	12	F	F	4-chlorstyryl	105-107
15	13	F	F	4-fluorophenyl	165-167
	14	CF ₃	H	4-fluorstyryl	234-236
	15	CF ₃	H	3,4-difluorophenyl	134-136
	16	F	F	2,4-difluorophenyl	144-147
	17	F	F	2,4-dichlorstyryl	181-183
	18	CF ₃	H	4-trifluorphenyl	182-184

20 De følgende substituerede triazoler, der blev anvendt som udgangsmaterialer til fremstillingen af forbindelserne ifølge eksemplerne 3-8, 10, 11 og 13-18, blev fremstillet ved hjælp af fremgangsmåden, der er beskrevet i anden del af eksempel 1, under anvendelse af den passende nitril i stedet for 4-chlorcinnamonitril, men idet den hydrogenchloridgassede opløsning fik lov til at henstå ved 5°C i 48 timer i stedet for 16 timer, og gummiresten blev opvarmet til 120°C i 1 time før mediumtrykkromatografi:

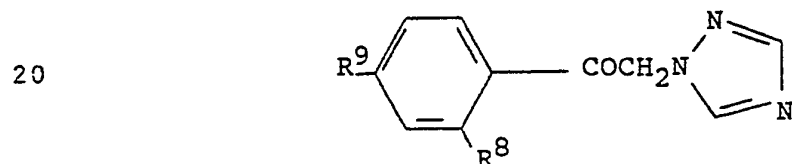
30



35

	Triazol til eksempel nr.	R ⁷	Smp. °C
	3, 11	4-chlorphenyl	185-189
	4, 7, 14	4-fluorstyryl	140-143
5	8	4-trifluormethylstyryl	141-143
	10, 13	4-fluorphenyl	163-164
	15	3,4-difluorphenyl	147-148
	16	2,4-difluorphenyl	131-132
	5, 17	2,4-dichlorstyryl	211-213
10	6, 18	4-trifluormethylphenyl	182-184

Fremgangsmåden, der er beskrevet i tredje del af eksempel 1, blev gentaget under anvendelse af den passende acetophenon i stedet for $\alpha,2,4$ -trichloracetophenon, til fremstilling af de følgende triazolacetophenoner til anvendelse som udgangsmaterialer ved fremstillingen af forbindelserne ifølge eksemplerne 3-17:

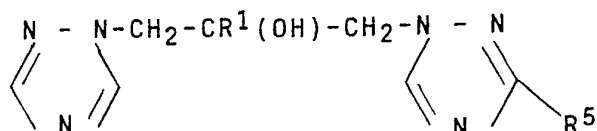


25	Triazolacetophenon til eksempel nr.	R ⁸	R ⁹	Smp. °C
	3, 4, 5	H	Cl	151-152 (a)
	6-8, 12, 13, 16, 17	F	F	106-109 (b)
30	9-11, 14, 15	H	CF ₃	126-129 (c)

- (a) Natriumhydrid anvendt i stedet for kaliumcarbonat.
- 35 (b) Reaktionen tilbagesvalet i 45 minutter efter blanding af reagenser og derpå oparbejdet straks.
- (c) Reagenser blandet ved 0°C, omrørt ved 0°C i 2 timer og derpå ved stuetemperatur i 2 timer.

P a t e n t k r a v .

1. Triazolylpropanforbindelse, k e n d e t e g n e t ved
5 formlen:



10

hvor R^1 er et phenylradikal, som bærer en eller to substituenter valgt blandt trifluormethyl og halogen, og R^5 er et phenylradikal eller styrylradikal, som bærer en eller to substituenten valgt blandt trifluormethyl og halogen.

15

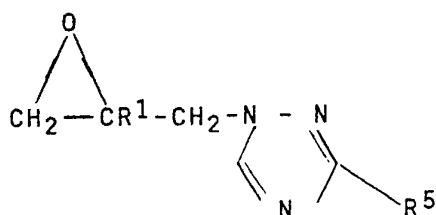
2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 er et 4-trifluormethyl-, 2,4-difluor-, 2,4-dichlor- eller 2-fluor-4-trifluormethylphenylradikal, og R^5 er et 4-trifluormethyl-4-fluor-, 2,4-difluor- eller 4-chlorphenyl- eller
20 -styrylradikal.

20

3. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved

25

(a) Reaktionen af et epoxid med formlen:



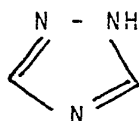
30

III

enten som sådant eller dannet in situ, med en triazol med
formlen:

35

16

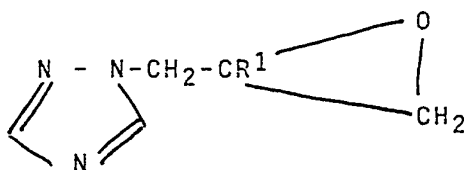


IV

5 i nærværelse af en stærk base, eller

(b) reaktionen af et epoxid med formlen:

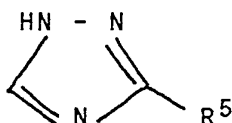
10



V

15

enten som sådant eller dannet in situ, med en triazol med formlen:



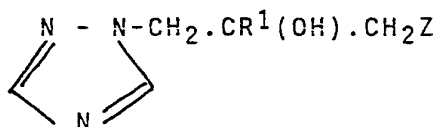
VI

20

i nærværelse af en stærk base, eller

(c) reaktionen af en halogenforbindelse med formlen:

25



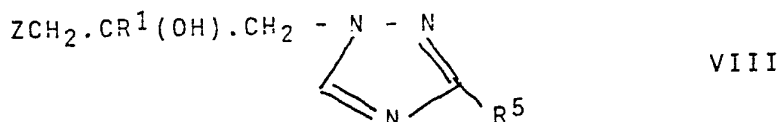
VIIB

30

hvor: Z er et halogen, fortrinsvis brom eller jod, med en triazol med formlen VI, eller

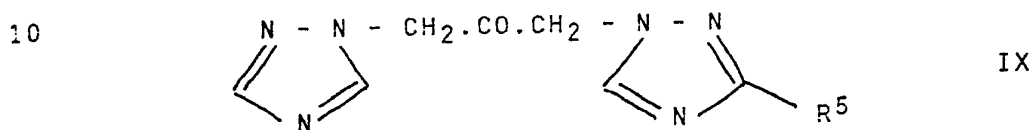
35

(d) reaktionen af en halogenforbindelse med formlen:



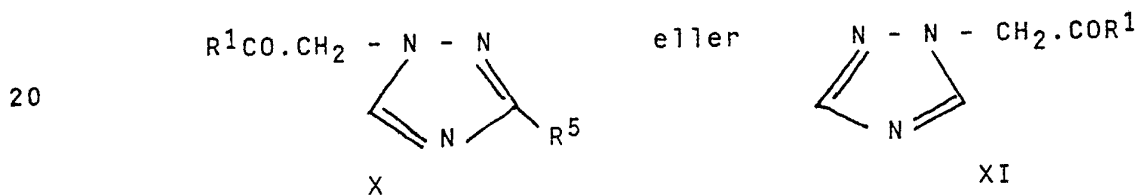
5 hvori Z har ovennævnte betydning, med en triazol med formlen IV,

(e) reaktionen af en keton med formlen:

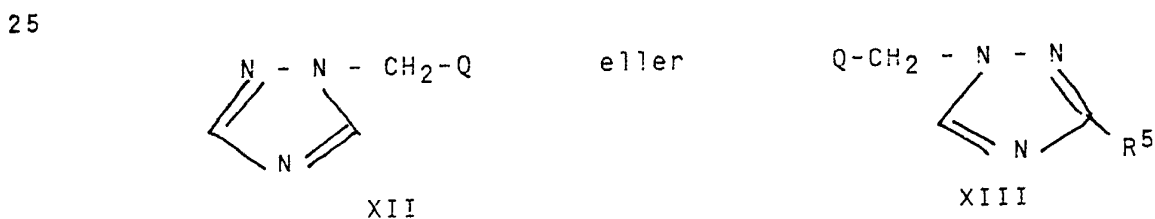


med et Grignard-reagens, R^1MgHal , hvori Hal er et halogen, eller med et phenyllithiumderivat, R^1Li ,

(f) reaktionen af en keton med formlen:



med et Wittig-reagens henholdsvis med formlen:



30 hvori Q er et triphenylphosphinhalogenid ($\text{Hal}^-\cdot\text{PH}_3\text{P}^{+-}$) eller trialkylphosphit $(\text{R}^6\text{O})_2\text{PO}^-$, hvilket Wittig-reagens kan være dannet forud eller dannes in situ,

35 hvori R^1 og R^5 har de i krav 1 anførte betydninger, og R^6 er et 1-6C lavere alkylradikal.

4. Farmaceutisk eller veterinært antiseptikum, k e n -
d e t e g n e t ved, at det omfatter en antifungal effektiv
mængde af en forbindelse ifølge krav 1 sammen med et farma-
ceutisk eller veterinært acceptabelt fortyndingsmiddel eller
5 bærestof.

10

15

20

25

30

35