

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 753317 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 753317

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 25.11.1975

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 25.11.1975

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 28.05.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

27.11.1974 DE 2455954

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Bayer AG**, 51368 Leverkusen, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Büchel, Karl Heinz**, BRD, SAKSA, (DE)

2 • **Krämer, W.**, BRD, SAKSA, (DE)

3 • **Plempel, M.**, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Diaryylioksidi-imidatsolyyli-O,N-asetaalit, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö lääkeaineena

Diaryloxyimidazolyl-O,N-asetaler, förfarande för deras framställning och deras användning såsom läkemedel

Bayer Aktiengesellschaft, Leverkus, Länsi-Saksa.

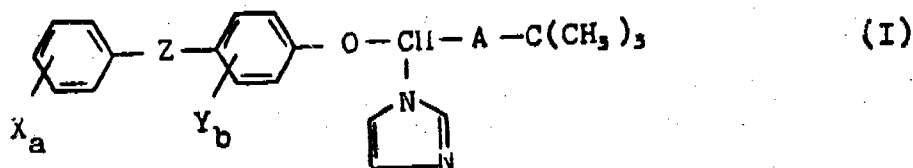
Diaryylioksi-imidatsolyyli-0,N-asetaalit, menetelmä niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttö lääkeaineina - Diaryloxy-imidazolyl-0,N-asetaler, förfarande för deras framställning och deras användning såsom läkemedel

Esilläoleva keksintö koskee uusia diaryylioksi-imidatsolyyli-0,N-asetaaaleja ja niiden suoloja, menetelmää niiden valmistamiseksi sekä niiden käyttöä lääkeaineina, erityisesti antimykoottisina aineina, joilla on itiöitä tappava vaikutus.

On jo tullut tunnetuksi, että muutamilla N-trityyli-imidatsoleilla on antimykoottinen vaikutus (vrt. belgialainen patenttihakemus 720 801).

Antimykoottisesti vaikuttavat imidatsolyyli(1)-eetteri-ketonit ovat samoin jo tunnettuja (vrt. saksalainen patenttihakemus 2 105 490 ja belgialainen patentti 804 092). Näiden yhdisteiden vaikutusspektri ei kuitenkaan ole usein kovin laaja; mutta ennen kaikkea niillä ei ole itiöitä tappavaa vaikutusta.

Todettiin, että uusilla diaryylioksi-imidatsolyyli-0,N-asetaeilla, joilla on yleinen kaava,



jossa

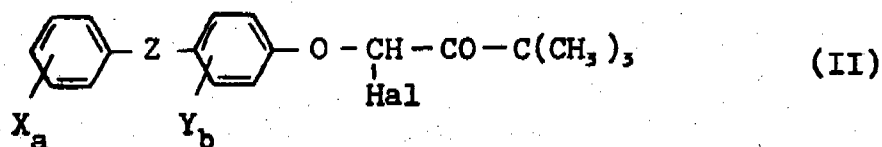
X,Y ovat halogeeni, alkyyli, alkoksi, halogeenialkyyli, nitro, amino, alkyyliamino tai dialkyyliamino,

Z on suora sidos, metyleeni, happi, rikki, sulfonyyli, alkoksimetyyleeni tai ketoryhmä,

A on ketoryhmä tai C(OH)R-ryhmittymä, jossa R on alkyyli tai vety ja a ja b ovat kokonaislukuja 0 - 3,

sekä niiden ei-myrkyllisillä, fysiologisesti sopivilla suoloilla on voimakas antimykoottinen (sienten kasvua estävä) vaikutus sekä samanaikaisesti itiöitä tappava vaikutus.

Edelleen todettiin, että kaavan (I) mukaisia yhdisteitä saadaan, jos annetaan halogeenieetteriketonien, joilla on kaava,



jossa

X, Y, Z, a ja b merkitsevät samaa kuin edellä ja

Hal on kloori tai bromi,

reagoida imidatsolin kanssa, mahdollisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa ja mahdollisesti laimennusaineen läsnäollessa ja mahdollisesti pelkistetään tällöin saadut imidatsolyyli-ketonit sinänsä tunnetulla tavalla. Tämä pelkistys voidaan suorittaa seuraavien vaihtoehtojen mukaisesti:

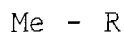
1. Vedyllä katalysaattorin läsnäollessa ja mahdollisesti poolisen liuottimen läsnäollessa, tai

2. alumiini-isopropylaatilella liuottimen läsnäollessa, tai

3. kompleksisilla hydrideillä, mahdollisesti poolisen liuottimen läsnäollessa, tai

4. formamidiinisulfiinihapolla ja alkalihydroksidilla, mahdollisesti poolisen liuottimen läsnäollessa, tai

5. metalliorgaanisilla yhdisteillä, joilla on kaava,



(III)

jossa

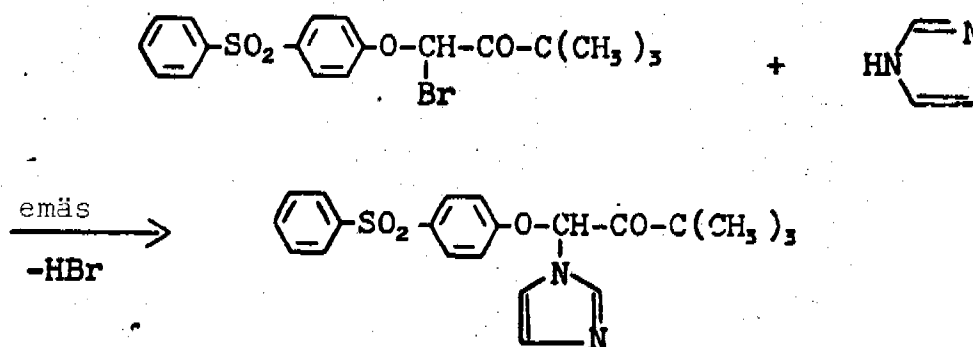
R merkitsee samaa kuin edellä ja

Me on alkalimetalli tai tähde B-Mg, jolloin B on kloori, bromi tai jodi, inertin liuottimen läsnäollessa.

Pelkistetyissä kaavan (I) mukaisissa yhdisteissä on kaksi epäsymmetristä hiiliatomia; ne voivat sen vuoksi olla erytro- ja myös treo-muodossa. Molemmissa tapauksissa esiintyvät ne etupäässä rasemaatteina.

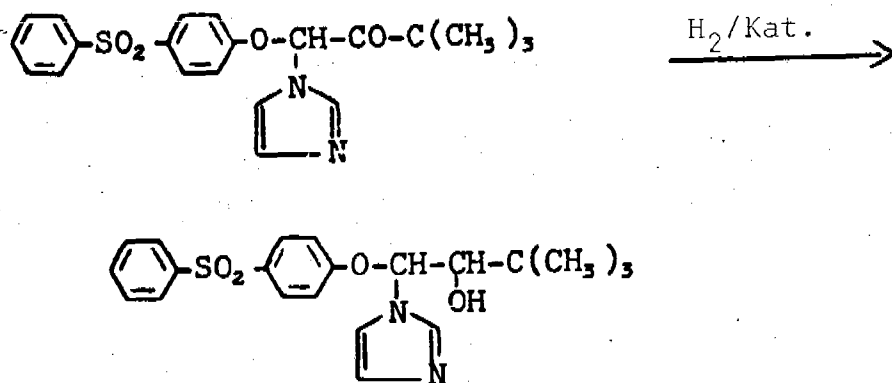
Yllättävää kyllä on keksinnönmukaisilla diaryylioksi-imidatsolyyli-0,N-asetaaleilla hyvän ja laajan antimykoottisen vaikutuksen ohella samanaikainen itiöitä tappava vaikutus, jota ei tunnetuilla imidatsolijohdannaisilla eikä myöskään kauppatuotteilla, kuten esim. griseofulviinilla ja nystatiinilla ole. Keksinnönmukaiset aineet rikastuttavat täten farmasiaa.

Jos käytetään 1-bromi-1-(4'-fenyyლისulfonyyli-fenoksi)-3,3-dimetyyli-2-onia ja imidatsolia lähtöaineina, niin voidaan reaktionkulku ilmaista seuraavalla kaaviolla:

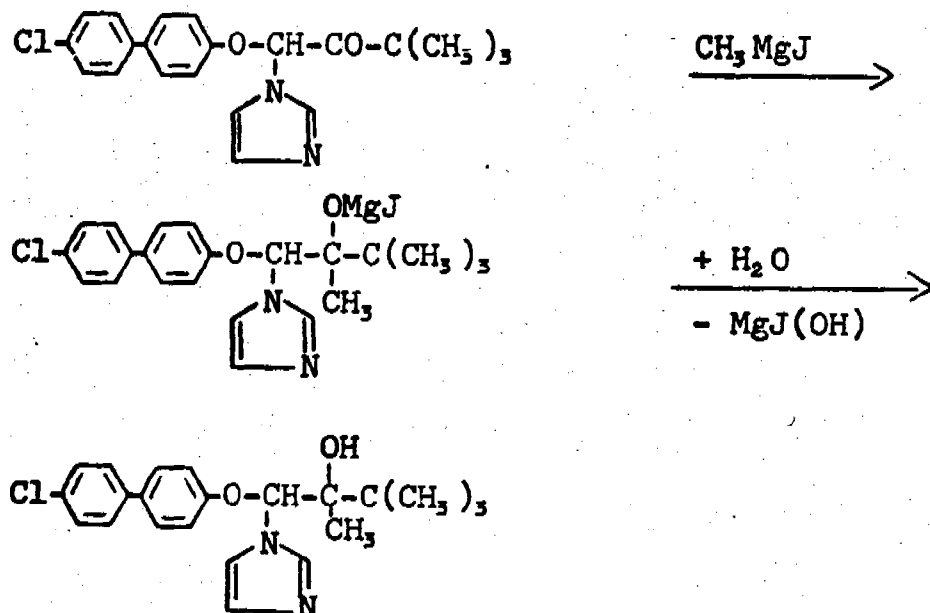


Pelkistysreaktiot näytettäköön kahdella esimerkillä:

Jos käytetään 1-(imidatsolyyli-(1))-1-(4'-fenyyლისulfonyyli-fenoksi)-3,3-dimetyyli-2-onia ja vetyä lähtöaineina, niin voidaan reaktionkulku ilmaista seuraavalla kaaviolla:



Jos käytetään 1-(4'-(4''-kloorifenyyli)-fenoksi)-1-(imidatso-lyyli-(1)-)-3,3-dimetyylibutan-2-onia ja metyylimagnesiumjodidia lähtöaineina, niin voidaan reaktionkulku ilmaista seuraavalla kaa-violla:



Muilla pelkistysaineilla tapahtuvat reaktiot ovat vastaavan-laisia ja ne voidaan määrittää vastaavasti.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä lähtöaineina käytettävät halogeenieetteriketoneit on määritetty yleisesti kaavalla (II). Tässä kaavassa merkitsevät X ja Y edullisesti halogeenia, erityisesti fluoria, klooria tai bromia; alkyyliä, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, jolloin esimerkkeinä mainittakoon metyyli, etyyli, isopropyyli ja tertiäärinen butyyli; alkoksia, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, erityisesti korkeintaan 2 hiiliatomia, kuten metoksia; edelleen edullisesti halogeenialkyylitioa, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia ja korkeintaan 5 halogeeniatomia, erityisesti korkeintaan 2 hiili- ja korkeintaan 3 samaa tai erilaista halogeeniatomia, jolloin halogeeneina ovat erityisesti fluori ja kloori, esim. mainittakoon trifluorimetyylitio; edelleen edullisesti nitroa; amina, alkyyli- ja dialkyyli-amino, joissa on korkeintaan 4, erityisesti korkeintaan 2 hiiliatomia jokaisessa alkyyliryhmässä, esimerkkeinä mainittakoon etyyliamino- ja dimetyyliamino-ryhmä. a on edullisesti kokonaisluku 0 - 2. Kaavan (II) mukaisina lähtöaineina mainittakoon esimerkiksi:

1-bromi-1-(4'-(3"-metyylifenylyli)-tenoksi)-3,3-dimetyyllibutan-2-oni

1-bromi-1-(4'-(2"-kloorifenylyli)-(3'-kloorifenoksi))-3,3-dimetyyllibutan-2-oni

1-bromi-1-(4'-(2"-bromi-4"-kloorifenylyli)-(2'-bromifenoksi))-3,3-dimetyyllibutan-2-oni

1-kloori-1-(4'-(4"-nitrofenylyli)-(2',6'-dikloorifenoksi))-3,3-dimetyyllibutan-2-oni

1-kloori-1-(4'-(4"-etoksifenylyli)-(2'-bromi-6'-kloorifenoksi))-3,3-dimetyyllibutan-2-oni

1-kloori-1-(4'-(3"-aminofenylyli)-(2'-metyylifenylyli))-3,3-dimetyyllibutan-2-oni

1-kloori-1-(4'-(2"-metyylifenoksi)-(2'-kloorifenoksi))-3,3-dimetyyllibutan-2-oni

1-kloori-1-(4'-(3"-kloorifenoksi)-fenoksi))-3,3-dimetyyllibutan-2-oni

1-kloori-1-(4'-fenoksi-2',6'-dibromifenoksi))-3,3-dimetyyllibutan-2-oni

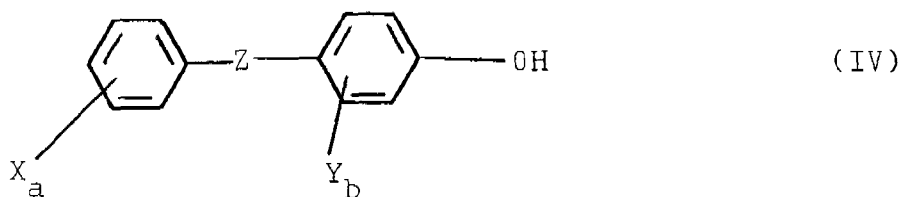
1-bromi-1-(4'-(3"-nitrofenyylitio)-(2'-bromifenoksi))-3,3-dimetyyllibutan-2-oni

1-bromi-1-(4'-(2"-metoksifenyylitio)-(2'-kloorifenoksi))-3,3-dimetyyllibutan-2-oni

1-bromi-1-(4'-(4"-bromifenyylitio)-(3'-kloorifenoksi))-3,3-dimetyyllibutan-2-oni

1-bromi-1-(4'-(2"-kloorifenyyლისulfonyyli)-fenoksi)-3,3-dimetyyli-
butan-2-oni
1-bromi-1-(4'-(4"-etyylifenyyლისulfonyyli)-(2',6'-dikloorifenoksi)-
3,3-dimetyyllibutan-2-oni
1-kloori-1-(4'-(2"-kloorifenyylikarbonyyli)-(2'-bromifenoksi)-
3,3-dimetyyllibutan-2-oni
1-kloori-1-(4'-(2",6"-dikloorifenyylikarbonyyli)-(2'-kloorifenoksi)-
3,3-dimetyyllibutan-2-oni
1-kloori-1-(4'-(2"-nitrofenyylikarbonyyli)-fenoksi)-3,3-dimetyyli-
butan-2-oni
1-kloori-1-(4'-(4"-bromibentsyyli)-(3'-bromifenoksi)-3,3-dimetyyli-
butan-2-oni
1-kloori-1-(4'-(4"-trifluorimetyyllitiobentsyyli)-(2',3'-dikloori-
fenoksi)-3,3-dimetyyllibutan-2-oni
1-kloori-1-(4'-(3",5"-diklooribentsyyli)-(2'-metyylifenoksi)-3,3-
dimetyyllibutan-2-oni
1-bromi-1-(4'-(4"-tert.-butyylibentsyyli)-fenoksi)-3,3-dimetyyli-
butan-2-oni
1-bromi-1-(4'-(2"-etyyliaminobentsyyli)-(2'-nitrofenoksi)-3,3-
dimetyyllibutan-2-oni.

Lähtöaineina käytettävät kaavan (II) mukaiset halogeenieet-
teriketoneit eivät vielä ole tunnettuja, mutta niitä voidaan valmis-
taa tunnettujen menetelmien mukaan siten, että annetaan esimerkiksi
yhdisteiden, joilla on kaava,



jossa

X, Y, Z, a ja b merkitsevät samaa kuin edellä,
reagoida halogeeniketonein kanssa, jolla on kaava,



jossa Hal on halogeeni, edullisesti kloori ja bromi.

Vielä jäljellejäävä aktiivinen vetyatomi vaihdetaan lopuksi tavanomaisella tavalla halogeeniin (vertaa myös valmistusesimerkit).

Suoloina kaavan (I) mukaisille yhdisteille tulevat kysymyksen suolat fysiologisesti sopivien happojen kanssa. Näihin kuuluvat edullisesti halogeenivetyhapot, kuten esim. kloorivetyhappo ja bromivetyhappo, erityisesti kloorivetyhappo, fosforihappo, typpihappo, mono- ja bifunktionaaliset karbonihapot ja hydroksikarbonihapot, kuten esim. etikkahappo, maleiinihappo, meripihkahappo, fuumaarihappo, viinihappo, sitruunahappo, salisyylihappo, maitohappo, 1,5-naftaliini-disulfonihappo.

Laimennusaineina keksinnön mukaisessa reaktiossa tulevat kysymykseen edullisesti pooliset orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesti nitriilit, kuten asetonitriili; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi; formamidit, kuten dimetyyliformamidi; ketonit, kuten asetonit; eetterit, kuten dietyylieetteri ja tetrahydrofuraani; nitroalkaanit, kuten nitrometaani ja epäsymmetriset kloorihiilivedyt, kuten metyleenikloridi ja kloroformi.

Reagointi suoritetaan happoa sitovan aineen läsnäollessa. Voidaan lisätä kaikkia tavanomaisesti käytettäviä epäorgaanisia tai orgaanisia happoa sitovia aineita, kuten alkalikarbonaatteja, esim. natriumkarbonaattia, kaliumkarbonaattia ja natriumvetykarbonaattia, tai kuten alempia tertiäärisiä alkyyliamiineja, sykloalkyyliamiineja tai aralkyyliamiineja, esim. trietyyliamiinia, dimetyylibentsyyli- tai sykloheksyyliamiinia; tai kuten pyridiiniä ja diatsabisyklooktaania.

Edullisesti käytetään vastaavaa ylimäärää imidatsolia.

Reaktiolämpötilat voivat vaihdella suuresti. Yleensä työskennellään noin 20 - noin 150°C:ssa, edullisesti 60-120°C:ssa. Liuottimen läsnäollessa työskennellään tarkoituksenmukaisesti kulloisenkin liuottimen kiehumispisteessä.

Suoritettaessa keksinnön mukaista menetelmää käytetään 1 moolia kaavan (II) mukaista yhdistettä kohden edullisesti 2 moolia imidatsolia ja 1 moolia happoa sitovaa ainetta, nämä arvot voidaan kuitenkin ylittää tai alittaa aina 20 %:iin saakka. Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden eristämiseksi tislataan liuotin, jäännös liuotetaan orgaaniseen liuottimeen ja pestään vedellä. Orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaattilla ja vapautetaan vakuuissa liuottimesta. Jäännös puhdistetaan tislaamalla tai uudelleenkiteyttämällä.

Vaihtoehtona 1 mukaisessa keksinnön mukaisessa pelkistyksessä

tulevat kysymykseen laimennusaineina pooliset orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesti alkoholit, kuten metanoli ja etanoli ja nitriilit kuten asetonitriili. Reagointi suoritetaan katalysaattorin läsnäollessa. Edullisesti käytetään jalometalli-, jalometallioksidia- (tai jalometallihydroksidi-) katalysaattoreita tai niin sanottuja "Raney-katalysaattoreita, erityisesti platinaa, platinaoksidia ja nikkeliä. Reaktiolämpötilat voivat vaihdella suuresti. Yleensä työskennellään 20-50°C:ssa, edullisesti 20-40°C:ssa. Reaktio voidaan suorittaa normaalipaineessa, mutta myös kohotetussa paineessa (esim. 1-2 at:n paineessa). Vaihtoehtoon 1 mukaisessa reagoinnissa käytetään 1 moolia kaavan (II) mukaista yhdistettä kohden noin 1 moolia vetyä ja 0,1 moolia katalysaattoria; yhdisteiden eristämiseksi suodatetaan katalysaattorista, vapautetaan liuottimesta vakuuissa ja saadut kaavan (I) mukaiset tuotteet puhdistetaan tislamalla tai uudelleenkiteyttämällä. Haluttaessa valmistetaan keksinnön mukaisen yhdisteiden suoloja tavanomaisten menetelmien mukaan.

Jos työskennellään vaihtoehtoon 2 mukaan, niin tulevat keksinnön mukaisessa reagoinnissa laimennusaineina kysymykseen edullisesti alkoholit, kuten isopropanoli, tai inertit hiilivedyt, kuten bentseeni. Reaktiolämpötilat voivat jälleen vaihdella suuresti; yleensä työskennellään 20-120°C:ssa, edullisesti 50-100°C:ssa. Reaktion suorittamiseen käytetään 1 moolia kaavan (II) mukaista yhdistettä kohden noin 1-2 moolia alumiini-isopropylaattia. Kaavan (I) mukaisen yhdisteen eristämiseksi poistetaan ylimäärä liuotinta tislamalla vakuuissa ja muodostunut alumiiniyhdiste hajotetaan laimennetulla rikkipapolla tai natronlipeällä. Edelleen käsittely tapahtuu tavanomaisella tavalla.

Jos työskennellään vaihtoehtoon 3 mukaan niin tulevat laimennusaineina keksinnön mukaisessa reagoinnissa kysymykseen pooliset orgaaniset liuottimet. Näihin kuuluvat edullisesti alkoholit, kuten metanoli, etanoli, butanoli, isopropanoli, ja eetterit, kuten dietyyli-eetteri tai tetrahydrofuraani. Reaktio suoritetaan yleensä 0-30°C:ssa, edullisesti 0-20°C:ssa. Tällöin käytetään 1 moolia kaavan (II) mukaista yhdistettä kohden noin 1 moolia kompleksista hydridiä, kuten natriumboorihydridiä tai litiumalanaattia. (Kaavan (I) mukaisen yhdisteiden eristämiseksi liuotetaan jäännös laimennettiin suolahappoon, lopuksi, saatetaan alkaliseksi ja uutetaan orgaanisella liuottimella. Edelleen käsittely tapahtuu tavanomaisella tavalla.

Keksinnön mukaisessa, vaihtoehdon 4 mukaisessa pelkistyksessä tulevat kysymykseen laimennusaineina pooliset orgaaniset liuottimet, edullisesti alkoholit, kuten metanoli ja etanoli, mutta myös vesi. Reaktiolämpötilat voivat myös tällöin vaihdella suuresti; työskennellään 20-100°C:een välisessä lämpötilassa, edullisesti 50-100°C:ssa. Reaktion suorittamiseen käytetään 1 moolia kaavan (II) mukaista yhdistettä kohden noin 1-3 moolia formamidiinisulfiinihappoa ja 2-3 moolia alkalihydroksidia. Lopputuotteiden eristämiseksi vapautetaan reaktioseos liuottimesta ja jäännös uutetaan vedellä ja orgaanisilla liuottimilla, käsitellään edelleen tavanomaisella tavalla ja puhdistetaan.

Vaihtoehdon 5 mukaisessa, keksinnön mukaisessa pelkistyksessä saadaan sellaisia yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa R ei ole vety. Näihin tarpeelliset metalli-orgaaniset yhdisteet on kuvattu yksiselitteisesti kaavalla (III). Tässä merkitsee R edullisesti alkyylia, jossa on korkeintaan 6, erityisesti korkeintaan 4 hiiliatomia. Me kaavassa (III) merkitsee edullisesti litiumia, natriumia ja niinsanottua "Grignard-ryhmittymää Mg-B", jolloin B on kloori, bromi ja jodi. Kaavan (III) mukaiset metalli-orgaaniset yhdisteet ovat yleisesti tunnettuja (tiivistelmä ja yleiskatsaus lukuisista julkaisuista on esim. julkaisussa "G.E.Coates, 'Organometallic Compounds', 2. Auflage, Methuen and Co., London (1960)).

Keksinnön mukaisessa, vaihtoehdon 5 mukaisessa pelkistyksessä tulevat laimennusaineina kysymykseen edullisesti vedettömät eetterit, kuten dietyyli- ja dibutyylieetteri sekä tetrahydrofuraani. Reaktiolämpötilat voivat vaihdella 0:n ja 80°C:een välillä, edullisesti 30:n ja 60°C:een välillä. Reaktiota suoritettaessa käytetään 1 moolia kaavan (II) mukaisia yhdisteitä kohden noin 1 moolia kaavan (III) mukaista metalli-orgaanista yhdistettä. Metalli-orgaanisilla reaktioilla saatujen seosten edelleen käsittely tapahtuu tavanomaisella ja yleisesti tunnetulla tavalla.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suoloja voidaan saada yksinkertaisella tavalla tavanomaisten suolanmuodostusmenetelmien mukaan, esim. liuottamalla emäs eetteriin, esim. dietyylieetteriin, ja lisäämällä happoa, esim. kloorivetyä, ja ne voidaan eristää tunnetulla tavalla, esim. suodattamalla ja mahdollisesti ne voidaan puhdistaa.

Uusilla kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä sekä niiden suoloilla on voimakkaita antimykoottisia (sienten kasvua estäviä) vaikutuksia. Niillä on laaja vaikutusspektri esim. kasviloisiin (dermatofyytteihin) ja hiivaan sekä myös kaksifaasisiin sieniin ja home-sieniin. Päinvastoin kuin muilla tunnetuilla atsoli-antimykoottisilla aineilla ja kauppatuotteilla, kuten griseofulviinilla, nystatiinilla, pimericiinillä tai 5-fluorisytoosiinillä, on keksinnön mukaisilla yhdisteillä hyvä itiöitä tappava vaikutus kasviloisien mikro- ja makrokonidioita (sieniversoja) kohtaan sekä *Aspergillus fumigatus*'i konidio-itiöitä kohtaan.

Indikaatioalueina lääketieteessä voidaan mainita esim.:

Trichophyton mentagrophytes'in ja muiden *Trichophyton*lajien, Mikrosporonsienitautilajien, *Epidermophyton floccusum*'in, haarasienten ja kaksifaasisien sienten, sekä homesienten aiheuttamat ihon sienitaudit ja systeemiset sienitaudit.

Indikaatioalueina eläinlääketieteessä voidaan mainita esim.:

Kaikki ihon sienitaudit ja systeemiset sienitaudit, erityisesti sellaiset, jotka ovat edellämainittujen taudinaiheuttajien aiheuttamia.

Esilläolevaan keksintöön kuuluvat farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät ei-myrkyllisten, inerttien farmaseuttisesti sopivien kantaja-aineiden ohella kaavan I mukaista yhdistettä ja/tai sen suoloja, tai jotka koostuvat kaavan I mukaisesta yhdisteestä ja/tai sen suoloista, sekä menetelmä tämän valmisteen valmistamiseksi.

Esilläolevaan keksintöön kuuluvat myös farmaseuttiset valmisteet annostusyksikköinä. Tämä merkitsee sitä, että valmisteet ovat yksittäisten osien muodossa, esim. tabletteina, lääkerakeina, kapsleina, pillereinä, suppositorioina ja ampulleina, joiden vaikutus-ainepitoisuus vastaa murto-osaa tai moninkertaista osaa yksittäisannostuksesta. Annostusyksiköt voivat sisältää esim. 1,2,3 tai 4 yksittäisannosta tai 1/2, 1/3 tai 1/4 yksittäisannoksesta. Yksi yksittäisannos sisältää edullisesti sen määrän vaikuttavaa ainetta, joka annetaan yhtenä antona ja joka tavallisesti vastaa koko päivittäistä annosta, tai puolikasta tai kolmannesta tai neljänneestä osaa päivittäisestä annostuksesta.

Ei-myrkyllisillä, inerteillä farmaseuttisesti sopivilla kanta-

ja-aineilla ymmärretään kiinteitä, puolikiinteitä tai nestemäisiä kaikenlaatuksia laimennusaineita, täyteaineita ja valmistusapuaaineita.

Edullisena pidettyinä farmaseuttisina valmisteina mainittakoon tabletit, lääkerakeet, kapselit, pillerit, granulaatit, suppositoriot, liuokset, suspensiot ja emulsiot, tahnat, salvat, geelit, voiteet (creemit), lotionit, puuterit ja sprayt.

Tabletit, lääkerakeet, kapselit, pillerit ja granulaatit voivat sisältää vaikutusainetta tai vaikutusaineita tavanomaisten kantaja-aineiden ohella, kuten a) täyte- ja sivelyaineiden, esim. tärkelyksen, maitosokerin, ruokosokerin, glukoosin, manniitin ja piirahapon ohella, b) sideaineiden, esim. karboksimeetyyliselluloosan, alginaattien, gelatiinin, polyvinyylipyrrolidonin ohella, c) kosteuttavien aineiden, esim. glyseriinin, d) räjähdysaineiden, kuten esim. agar-agarin, kalsiumkarbonaatin ja natriumbikarbonaatin, e) liukenevista hidastavien aineiden, esim. parafiinin ja f) imeytymistä kiihdyttävien aineiden, esim. kvaternääristen ammoniumyhdisteiden, g) kostutusaineiden, esim. cetyylialkoholien, glyseriini- ja stearaattien, h) adsorbtiivien aineiden, esim. kaoliinin ja bentoniitin ja i) juoksu-aineiden, esim. talkin, kalsium- ja magnesiumstearaatin ja kiinteiden polyetyleeniglykoleiden, tai kohdissa a) - i) lueteltujen aineiden seosten ohella.

Tabletit, lääkerakeet, kapselit, pillerit ja granulaatit voivat olla varustettuja tavanomaisilla mahdollisesti samennusaineita sisältävillä päällysteillä ja kuorilla ja niiden koostumus voi myös olla sellainen, että ne luovuttavat vaikutusainetta tai vaikutusaineet ainoastaan tai edullisesti jossakin suoliston määrättyssä osassa, mahdollisesti hidastaen, jolloin apuaineina voidaan käyttää esim. polymeeriaineita ja vahaa.

Vaikutusaine tai vaikutusaineet voivat mahdollisesti olla yhden tai useamman edelläilmoitetun kantaja-aineen kanssa myös mikrokapseloidussa muodossa.

Suppositoriot voivat sisältää vaikutusainetta tai vaikutusaineiden ohella tavanomaisia vesiliukoisia tai veteen liukenemattomia kantaja-aineita, esim. polyetyleeniglykoleja, rasvoja, esim. kaakao-rasvaa ja korkeampia estereitä (esim. C_{14} -alkoholia C_{16} -rasvahapon kanssa) tai näiden aineiden seoksia.

Salvat, tahnat, voiteet (creemit) ja geelit voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavanomaisia kantaja-aineita, esim. eläin- ja kasvisrasvoja, vahaa, parafiinia, tärkkelystä, traganttia, selluloosajohdannaisia, polyetyleeniglykoleja, silikonia, bentoniitteja, piihappoa, talkkia ja sinkkioksidia tai näiden aineiden seoksia.

Puuterit ja sprayt voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavanomaisia kantaja-aineita, esim. maitosokeria, talkkia, piihappoa, alumiinihydroksidia, kalsiumsilikaattia ja polyamidijauhetta tai näiden aineiden seoksia, Sprayt voivat vielä lisäksi sisältää tavanomaisia ponneaineita, esim. kloorifluorihidrolivetyjä.

Liuokset ja emulsiot voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavanomaisia kantaja-aineita, kuten liuottimia, liuotinvälittäjiä, ja emulgaattoreita, esim. vettä, etyylialkoholia, isopropylialkoholia, etyylikarbonaattia, etyyliasetaattia, bentsyylialkoholia, bentsyylibentsoaattia, propyleeniglykolia, 1,3-butyleeniglykolia, dimetyyliformamidia, öljyjä, erityisesti puuvillansiemenöljyä, maapähkinäöljyä, maissinalkioöljyä, oliiviöljyä, risiiniöljyä ja seesamöljyä, glyseriiniä, glyseriiniformaalia, tetrahydrofurfuryylialkoholia, polyetyleeniglykoleja ja sorbitaanin rasvahappoestereitä tai näiden aineiden seoksia.

Parenteraalisessa annossa voivat liuokset ja emulsiot olla myös steriilissä ja veri-isotonisessa muodossa.

Suspensiot voivat sisältää vaikutusaineen tai vaikutusaineiden ohella tavanomaisia kantaja-aineita, kuten nestemäisiä laimennusaineita, esim. vettä, etyylialkoholia, propyleeniglykolia, suspensioimisaineita, esim. etoksiloituja isostearyylialkoholeja, polyoksietyleenisorbiitti- ja sorbitaaniestereitä, mikrokiteistä selluloosa, alumiinimetahydroksidia, bentoniittia, agar-agaria ja traganttia tai näiden aineiden seoksia.

Mainitut valmistemuodot voivat sisältää myös väriaineita, säilöntäaineita sekä hajua- ja makua parantavia lisäaineita, esim. piparminttuöljyä ja eukalyptusöljyä ja makeutusaineita, esim. sakkariinia.

Terapeuttisesti vaikuttavia yhdisteitä tulisi edelläluetelluissa farmaseuttisissa valmisteissa olla edullisesti konsentraatiossa, joka on noin 0,1 - 99,5, edullisesti noin 0,5-95 paino-%

kokonaisuudesta.

Edelläluetellut farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää keksinnön mukaisten vaikuttavien aineiden lisäksi vielä muita farmaseuttisia vaikuttavia aineita.

Edellälueteltujen farmaseuttisten valmisteiden valmistus tapahtuu tavanomaisella tavalla tunnettujen menetelmien mukaisesti, esim. sekoittamalla vaikutusainetta tai vaikutusaineita kantaja-aineeseen tai kantaja-aineisiin.

Esilläolevaan keksintöön kuuluu myös keksinnön mukaisten vaikuttavien aineiden(käyttö), sekä farmaseuttisten valmisteiden, jotka sisältävät yhtä tai useampaa keksinnön mukaista vaikuttavaa ainetta, käyttö lääketieteessä ja eläinlääketieteessä edellälueteltujen sairauksien ehkäisemiseksi, parantamiseksi ja/tai tervehdyttämiseksi.

Vaikuttavat aineet tai farmaseuttiset valmisteet voidaan antaa lokaalisesti (paikallisesti), oraalisesti, parenteraalisesti, intraperitoneaalisesti (vatsanontelonsisäisesti) ja/tai rektaalisesti (peräsuolen kautta), edullisesti parenteraalisesti, erityisesti intravenöösisti (laskimonsisäisesti).

Yleensä on sekä lääketieteessä että eläinlääketieteessä osoittautunut edulliseksi antaa keksinnön mukainen vaikuttava aine tai keksinnön mukaiset vaikuttavat aineet kokonaismäärinä, jotka ovat noin 10 - noin 300, edullisesti 50 - 200 mg/kg ruumiinpainoa kohden aina 24 tuntia kohden, mahdollisesti annettuna useampina yksittäis-antoina haluttujen tulosten saavuttamiseksi.

Voi kuitenkin olla tarpeellista poiketa mainituista annostuksista - nimittäin riippuen hoidettavasta potilaasta ja hänen ruumiinpainostaan, sairauden laadusta ja vaikeusasteesta, valmisteiden laadusta ja lääkeaineen antamistavasta sekä ajankohdasta tai intervallista, jonka aikana lääkkeen anto tapahtuu. Niinpä voi jossakin tapauksissa olla riittävää, että käytetään pienempää määrää vaikuttavaa ainetta kuin mitä edellä mainittiin, kun taas toisissa tapauksissa täytyy edelläilmoitettu vaikutusainemäärä ylittää. Kulloinkin optimaalisen annostuksen ja vaikuttavien aineiden antotavan voi jokainen asiantuntija helposti määrätä asiantuntemuksensa perusteella.

Keksinnön mukaisesti käytettävien vaikuttavien aineiden hyvä mikrobiologinen vaikutus voidaan määrittää seuraavilla in vitro- ja in vivo-kokeilla.

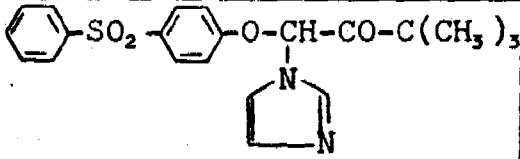
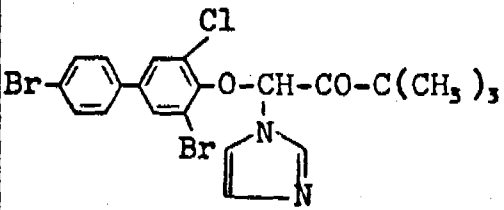
Näiden tietojen mukaan voidaan kyseessäolevia valmisteita pitää erittäin siedettävänä ja erittäin hyvin vaikuttavina antimykoottisina (sienten kasvua estävinä) aineina, joiden vaikutusspektri on laaja sekä oraalisessa että myös parenteraalisessa ja lokaalisessa annossa. Ennen kaikkea mitä tulee itiöitä tappavaan vaikutukseen osoittautuivat keksinnön mukaiset yhdisteet paremmiksi verrattaessa tunnettuihin atsoliantimykoottisiin aineisiin ja kauppatuotteisiin griseofulviini, nystatiini, pimericiini ja 5-fluoricytosiini. 10 päivää kestäneen vaikutuksen jälkeen on valmisteiden itiöitä tappava vaikutus - muutamia poikkeuksia lukuunottamatta - yli 99 %.

1). in vitro-vaikutus

In vitro-koe tapahtui joukkolaimennustestinä. Istutuksen suuruus: 10^3 bakteeria/ml kohden, elatusaineina käytettiin Sabourad's milieu d'epreuve'a, lihaneste-rypälesokeri-lihalientä, mallasuute-agaria ja veri-agaria Francis'in mukaan. Haudutuslämpötila oli 28°C , haudutusaika oli 24-96 tuntia.

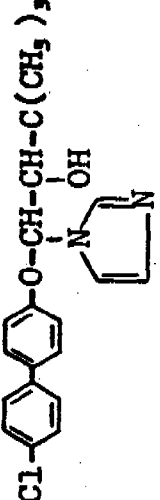
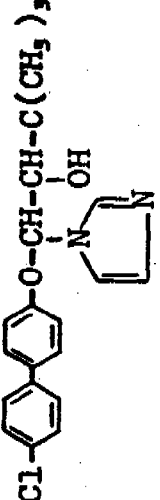
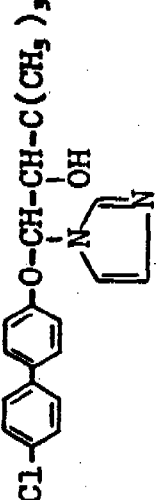
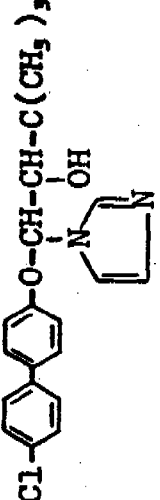
Valmiste	γ/ml:ssa MHK-arvot verrattuna seuraaviin aineisiin				
	Trich. ment.	Cand. alb.	Asp.fum.	Torulop- sis glab.	Sporothrix Schenckii
<chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)O[C@@H](c3ccncc3)[C@H](O)C(C)(C)C</chem>	<1	4	2-4	4	0,1
<chem>c1ccc(cc1)Cc2ccc(cc2)O[C@@H](c3ccncc3)[C@H](O)C(C)(C)C</chem>	<1	4	<1	4	0.5
<chem>c1ccc(cc1)S(=O)(=O)c2ccc(cc2)O[C@@H](c3ccncc3)[C@H](O)C(C)(C)C</chem>	<1	2-4	<1	4	0,5
<chem>Brc1ccc(cc1)-c2cc(Cl)c(O[C@@H](c3ccncc3)C(C)(C)C)c(Cl)c2</chem>	4	8	4	2	0,1
<chem>c1ccc(cc1)Cc2ccc(cc2)O[C@@H](c3ccncc3)C(C)(C)C</chem>	<1	16	2	4	2

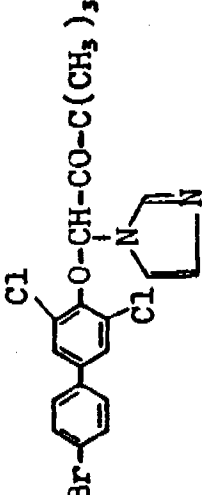
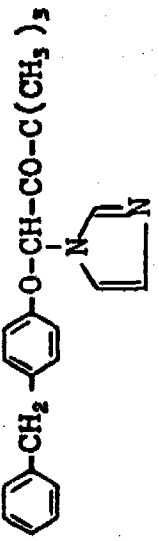
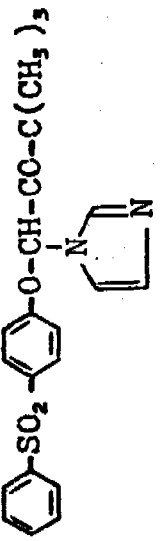
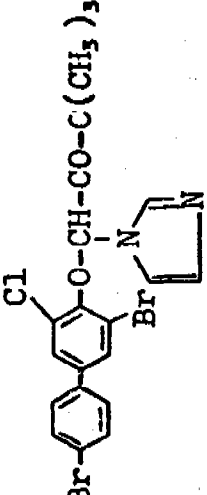
MHK = minimaalinen estokonsentraatio

Valmiste	γ/ml:ssa MHK-arvot verrattuna seuraaviin aineisiin				
	Trich. ment.	Cand.alb.	Asp.fum.	Torulop- sis glab.	Sporothrix Schenckii
	64	4	1	2	2
	8	8	4	4	4

2.) in vivo-vaikutus

Seuraavassa taulukossa on yhteen koottuna kyseessäolevien valmisteiden in vivo-vaikutus annettaessa valmisteita oraalisesti-mallina hiiren kandida-sienitartunta ja hiiren ihon sienitauti (pälvisilja)- ja annettaessa valmisteita paikallisesti-mallina marsun ihon sienitauti -.

Valmiste	Terapeuttinen vaikutus annettaessa kg ruumiinpainoa kohden, oraalisesti päivittäin 2x100 mg/kg kandidasienitartun- nan jälkeen eloon- jääneistä %:ssa	annettaessa paikallisesti 1 %:sta liuosta lx päivässä 3. - 13. päivään infektion jälkeen
Kontrolli 	5	voimakas kasvi- toisen aiheutta- ma ihotauti +++
	80	+++
	60	+++
	80	+++

Valmiste	Annettaessa valmisteita oraalisesti 2x100 mg/kg ruumiinpainoa kohden päivittäin kandida-sieni-tar- tunnan jälkeen eloon jääneitä %:ssa	Terapeuttinen vaikutus Annettaessa paikallisesti 1 %:sta liuosta lx päivässä 3.-13.päivään asti infektion jälkeen.
	50	+++
	50	++
	80	+++
	40	++

++++	erittäin hyvä vaikutus	= ei mitään infektion merkkejä
+++	hyvä vaikutus	= hyvin vähäisiä infektion merkkejä
++	vaikutus	= vähäistä karvanlähtöä
+	heikko vaikutus	= karvanlähtöä, suomujen muodostumista

3). Toksisuus ja ihon sietokyky

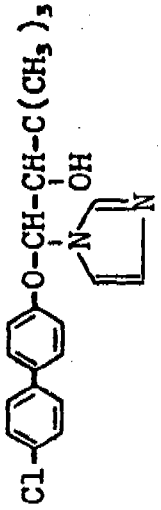
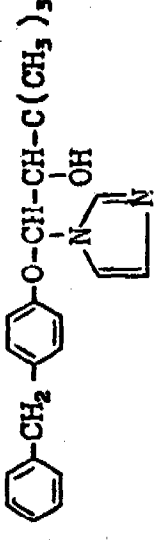
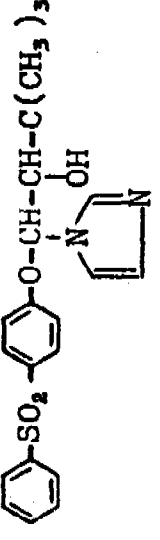
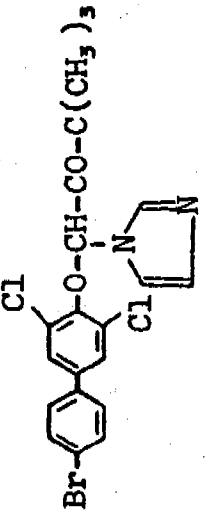
Annettaessa valmisteita oraalisesti hiirille ja rotille oli kyseessäolevien valmisteiden DL_{50} keskimäärin 400 - 700 mg/kg ruumiinpainoa kohden. Ihon sietokyky 1 %:sissa liuoksissa on hyvä.

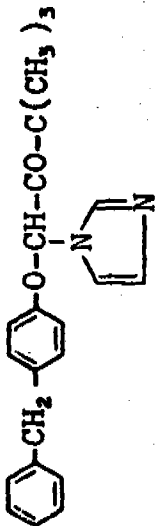
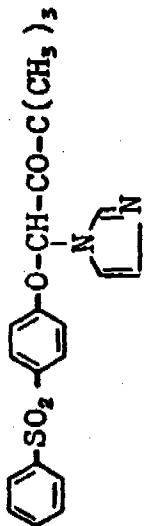
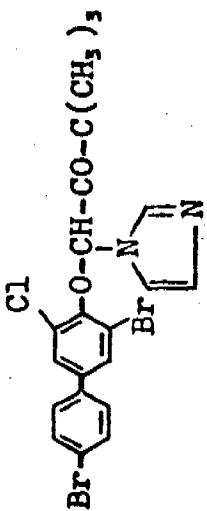
4. Itiöitä tappava vaikutus

Päinvastoin kuin muilla atsoli-antimykoottisilla aineilla on kyseessäolevilla yhdisteillä itiöitä tappava vaikutus dermatofyyttien (kasviloisien) mikro-makrokonidioita (sieniversoja) kohtaan sekä *Aspergillus fumigatus*'in konidio-itiöitä kohtaan.

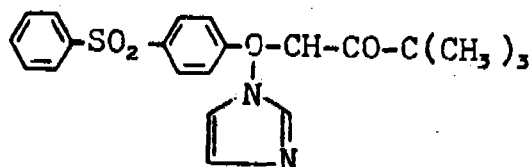
Koejärjestys:

10^4 Trich. ment. tai Trich. Quincke anum'in tai *Aspergillus fumigatus*'in itiöitä suspensoidaan ml fys. NaCl-liuosta kohden ja lisätään mainittuja valmisteita konsentraatioissa: 1, 5, 10 ja 100 μ /ml suspensioliuosta kohden. Itiösuspensioita idätetään 24, 48, 72, 96, 120 ja 240 tunnin ajan, otetaan ilmoitettujen idätysaikojen jälkeen aina konsentraation ja putken mukaan 0,1 ml, levitetään mallasuutepetrimaljoihin homogeenisesti ja lasketaan 28°C :ssa tapahtuneen, 48 tuntia kestäneen idätysajan jälkeen vielä itävien itiöiden lukumäärä verrattuna käsittelemättömiin kontrolleihin. Seuraavassa taulukossa ovat koottuina yhteen 72 tunnin vaikutusajan jälkeen-valmistekonsentraatioiden ollessa 10 μ /ml- vielä itävien itiöiden lukumäärät yksittäisiä valmisteita kohden:

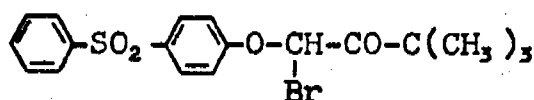
Valmiste	Vielä itävien itiöiden lukumäärä sen jälkeen kun valmiste on annettu vaikuttaa 72 tunnin ajan konsentraation ollessa 10 μ /ml kohden Trich.ment.	10^5 = kasvupesäke	10^5 = kasvupesäke
Kontrolli  <chem>Clc1ccc(cc1)O[C@H](C(O)C)N2C=CC=C2</chem>	80	10^5 = kasvupesäke	35
 <chem>c1ccc(cc1)CCOC(=O)C=C[N+]2CCCC2</chem>	110	10^5 = kasvupesäke	40
 <chem>c1ccc(cc1)S(=O)(=O)OC(=O)C=C[N+]2CCCC2</chem>	60	10^5 = kasvupesäke	70
 <chem>Brc1ccc(cc1)OC(=O)C=C[N+]2CCCC2Cl</chem>	90	10^5 = kasvupesäke	40

Valmiste	Trich.ment.	Aspergillus fum.
	40	60
	10^5 = kasvupesäke	70
	60	45

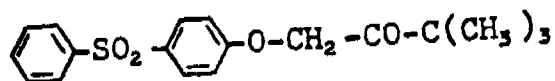
Tämän tuloksen mukaan kuolee ilmoitetuissa koe-olosuhteissa enemmän kuin 90 % idätetyistä itiöistä. 10 päivää kestäneen vaikutusajan jälkeen on valmisteiden itiöitä tappava vaikutus - yhtä poikkeusta lukuunottamatta - yli 99 %.

ValmistusesimerkitEsimerkki 1

44 g (0,107 moolia) 1-bromi-1-(4'-fenyylisulfonyyli-fenoksi)-3,3-dimetyyllibutan-2-onia kuumennetaan 500 ml:ssa absoluuttista asetonitriiliä 34 g:n (0,5 moolin) imidatsolia kanssa 26 tunnin ajan paluujäähdyttäen. Liuotin tislataan loppuksi vesisuihkuvakuuissa ja jäännös liuotetaan 100 ml:aan vettä. Muodostunut sakka pestään kaksi kertaa kulloinkin 100 ml:lla vettä ja kiteytetään uudelleen bentseenistä. Saadaan 26 g (66 % teoreettisesta määrästä) 1-(imidatsolyyli-(1))-1-(4'-fenyylisulfonyyli-fenoksi)-3,3-dimetyyllibutan-2-onia, jonka sp. on 146°C.

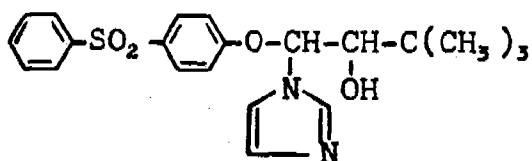
Lähtötuote

99,6 g:aan (0,3 moolia) 1-(4'-fenyylisulfonyyli-fenoksi)-3,3-dimetyyllibutan-2-oniin, joka on suspensoitu 600 ml:aan hiilitetrakloridia, lisätään tipottain huoneenlämpötilassa 49 g bromia. Värin poiston tapahduttua imusuodatetaan muodostunut sakka, pestään petroleetterillä ja kiteytetään uudelleen bentseenistä. Saadaan 89 g (72 %) teoreettisesta määrästä) 1-bromi-1-(4'-fenyylisulfonyyli-fenoksi)-3,3-dimetyyllibutan-2-onia, jonka sp. on 157-162°C.

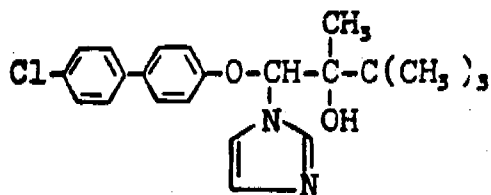


280 g (2 moolia) jauhattua potaskaa suspensoidaan 2 litraan metyyli-etyyli-ketonia. Siihen lisätään 467 g (2 moolia) 4-fenyyli-sulfonyyli-hydroksifenyyliä ja kuumennetaan kiehuvaaksi. Sen jälkeen tiputetaan 1 tunnin sisällä 269 g (2 moolia) α -klooripinakolonia ja kuumennetaan 15 tunnin ajan paluujäähdyttären. Jäähdyttämisen jälkeen imusuodatetaan kiinteä jäännös, pestään ja kiteytetään uudelleen ligroiinista. Saadaan 687 g (85 % teoreettisesta määrästä) 1-(4'-fenyyli-sulfonyylifenoksi)-3,3-dimetyyli-butan-2-onia, jonka sp. on 105-108°C.

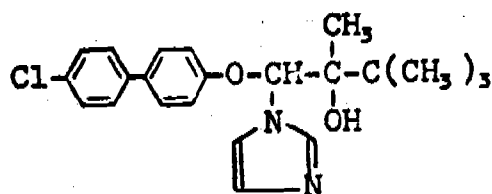
Esimerkki 2 (Pelkistäminen vaihtoehdon 3. mukaisesti)



11 g:aan (0,028 moolia) 1-(imidatsolyyli-(1))-1-(4'-fenyyli-sulfonyylifenoksi)-3,3-dimetyyli-butan-2-onia, suspensoitu 100 ml:aan metanolia, lisätään -5°C:ssa 1,6 g (0,042 moolia) natriumboorihydridiä annoksittain. Sekoitetaan 17 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen lisätään reaktioseokseen 6,5 ml kons. suolahappoa ja sekoitetaan jälleen 17 tuntia huoneenlämpötilassa. Lopuksi ravistellaan 3 x kulloinkin 200 ml:n metyleenikloridia kanssa. Yhdistyneet orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatilla. Liuotin tislataan vesisuihkuvakuuissa. Jäännökseen lisätään 50 ml, n-pentaania ja kiteet imusuodatetaan. Saadaan 10 g (90 % teoreettisesta määrästä) 1-(imidatsolyyli-(1))-1-(4'-fenyyli-sulfonyylifenoksi)-3,3-dimetyyli-butan-2-olia, jonka sp. on 198°C.

Esimerkki 3 (Pelkistys vaihtoehtoon 5. mukaisesti)

2,4 g (0,1 moolia) magnesiumlastuja suspensoidaan 30 ml:aan eetteriä. Siihen tiputetaan liuos, jossa on 14,2 g (0,1 moolia) metyylijodidia 50 ml:ssa absoluuttista eetteriä. 2 tunnin kuluttua lisätään tipottain 10°C:ssa liuos, jossa on 18,4 g (0,05 moolia) 1-[4'-(4''-kloorifenylyli)-fenoksi]-1-imidatsolyyli-(1)-3,3-dimetylibutan-2-onia 100 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania, ja sekoitetaan edelleen 15 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Senjälkeen sekoitetaan reaktioseos 0°C:ssa liubkseen, jossa on 10 g ammoniumkloridia 500 ml:ssa vettä ja annetaan seistä yli yön. Eetterifaasi erotetaan, pestään kaksi kertaa kulloinkin 100 ml:lla vettä, kuivataan natriumsulfaatilla ja liuotin tislataan vesisuihkuvakuuissa. Jäljelle jää öljy, joka kiteytyy hierrettäessä kuuman petrolieetterin kanssa. Kiteytetään uudelleen 40 ml:sta etikkaesteriä. Saadaan 16,6 g (86 % teoreettisesta määrästä) 1-[4''-kloorifenylyli)-fenoksi]-1-imidatsolyyli-(1)-2-metyyli-3,3-dimetylibutan-2-olia, jonka sp. on 177°C.

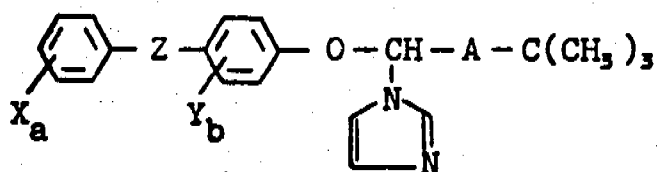
Esimerkki 4 (Suolan muodostus)

x HCl

5 g (0,013 moolia) 1-[4'-(4''-kloorifenylyli)-fenoksi]-1-imidatsolyyli-(1)-2-metyyli-3,3-dimetylibutan-2-olia liuotetaan 25 ml:aan asetonia ja 25 ml:aan metyleenikloridia. Siihen lisätään 20 ml eetteripitoista suolahappoa, liuotin tislataan vesisuihkuvakuuissa ja jäännöstä keitetään asetonin kanssa. Saadaan 4,7 g (86 % teoreettisesta määrästä) 1-[4'-(4''-kloorifenylyli)-fenoksi]-1-imidatsolyyli-(1)-2-metyyli-3,3-dimetylibutan-2-oli-hydrokloridia, jonka sp. on 220-224°C (hajoten).

Vastaavasti kuten esimerkeissä 1-4. saadaan seuraavan taulukon 1. yhdisteitä.

Taulukko 1



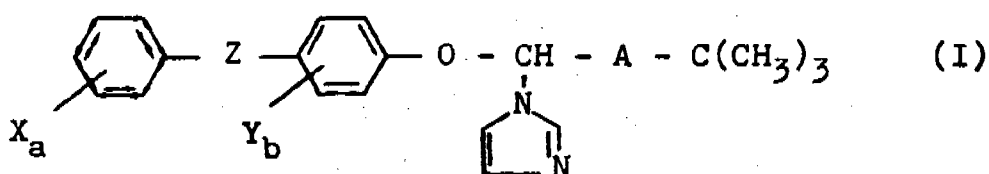
Esimerk- ki N:o	X	a	Y	b	Z	A	Sulamispiste (°C)
5	4-Cl	1	2-Cl	1	-	CO	102-104
6	4-Cl	1	2-Cl	1	-	CO	67-100 (x HCl)
7	4-Br	1	2,6-Cl ₂	2	-	CO	132-134
8	-	0	-	0	-CH ₂ -	CO	82
9	4-Br	1	2-Br, 6-Cl	2	-	CO	127-129
10	-	0	-	0	-O-	CO	94-97
11	-	0	-	0	-O-	CO	151 (x HCl)
12	4-NO ₂	1	-	0	-	CO	180-181 (x HCl)
13	-	0	-	0	-CO-	CO	128
14	4-Cl	1	-	0	-	CHOH	132-133
15	4-Cl	1	-	0	-	CHOH	173-177 (x H ₂ SO ₄)
16	4-Cl	1	-	0	-	CHOH	187-192 (x HCl)
17	4-Cl	1	-	0	-	CHOH	158-164 (x 2H ₃ PO ₄)
18	4-Cl	1	-	0	-	CHOH	145-150 (x HNO ₃)
19	-	0	-	0	-CH ₂ -	CHOH	142
20	-	0	-	0	-CH- OCH ₃	CHOH	120-124

Esimerkki

n:o	X	a	Y	b	Z	A	Sp. (°C)
21	4-Cl	1	-	-	-O-	CO	89-92
22	4-CH ₃	1	-	-	-O-	CO	79-81
23	4-CH ₃	1	-	-	-O-	CH(OH)	122-26
24	4-Cl	1	-	-	-S-	CO	sitkeäjuoks. öljy
25	4-Cl	1	-	-	-S-	CH(OH)	104-07
26	4-Cl	1	2-Cl	1	-O-	CO	
27	4-NO ₂	1	-	-	-O-	CO	
28	2-Cl; 4-NO ₂	2	-	-	-O-	CO	
29	2,6-Cl ₂ 4-CF ₃	3	-	-	-O-	CO	
30	4-Cl	1	2-Cl	1	-	C(CH ₃)OH	183-184

Patenttivaatimukset.

1. Diaryylioksi-imidatsolyyli-0,N-asetaalit, joilla on kaava,



jossa

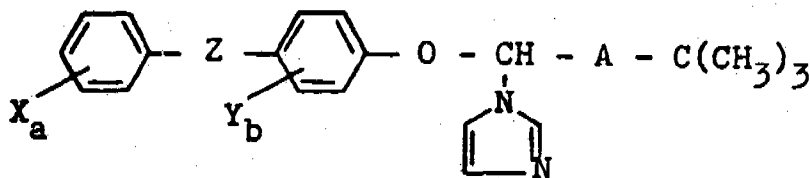
X, Y ovat halogeeni, alkyyli, alkoksi, halogeenialkyyli-^{ti}o, nitro, amino, alkyylimino tai dialkyylimino,

Z on suora sidos, metyleeni, happi, rikki, sulfonyyli, alkoksimety-
leeni tai ketoryhmä,

A on ketoryhmä tai C(OH)R-ryhmittymä, jossa R on alkyyli tai vety, ja
a ja b ovat kokonaisluku 0 - 3,

sekä niiden myrkyttömät, fysiologisesti sopivat suolat.

2. Tapa valmistaa diaryylioksi-imidatsolyyli-0,N-asetaaleja,
joilla on kaava,



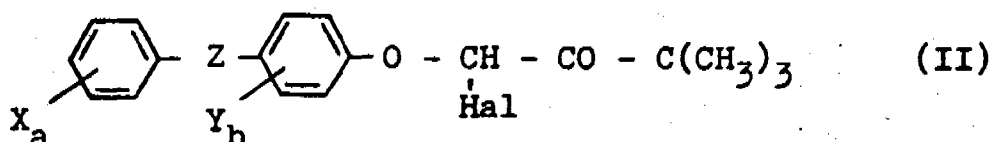
jossa

X, Y ovat halogeeni, alkyyli, alkoksi, halogeenialkyyli-^{ti}o, nitro, amino, alkyylimino tai dialkyylimino,

Z on suora sidos, metyleeni, happi, rikki, sulfonyyli, alkoksimety-
leeni tai ketoryhmä,

A on ketoryhmä tai C(OH)R-ryhmittymä, jossa R on alkyyli tai vety, ja
a ja b ovat kokonaislukuja 0-3,

t u n n e t t u siitä, että annetaan halogeenieetteriketonien, joilla on kaava,



jossa

X, Y, Z, a ja b merkitsevät samaa kuin edellä ja

Hal on kloori tai bromi,

reagoida imidatsolin kanssa, mahdollisesti happoa sitovien aineiden läsnäollessa ja mahdollisesti laimennusaineen läsnäollessa, ja mahdollisesti pelkistetään tällöin saadut imidatsolyyliketonit sinänsä tunnetulla tavalla.

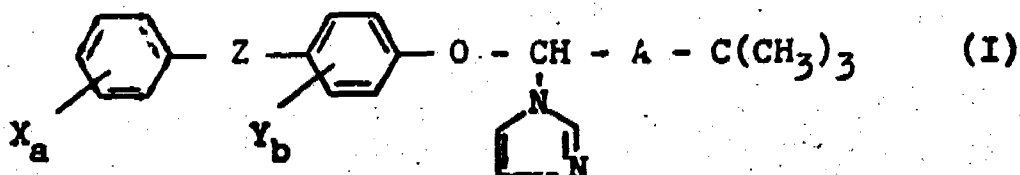
3. Lääkeaineet, t u n n e t t u siitä, että ne sisältävät vähintään yhtä patenttivaatimuksen 1 mukaista diaryylioksi-imidatsolyyli-0,N-asetaalia.

4. Menetelmä antimykoottisten (sienten kasvua estävien) aineiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että sekoitetaan patenttivaatimuksen 1 mukaisia diaryylioksi-imidatsolyyli-0,N-asetaaaleja inertteihin, ei-toksisiin, farmaseuttisesti soveltuviin kantaja-aineisiin.

5. Menetelmä sienitautien hoitamiseksi, t u n n e t t u siitä, että annetaan patenttivaatimuksen 1 mukaisia diaryylioksi-imidatsolyyli-0,N-asetaaaleja sienitauteihin sairastuneille ihmisille tai eläimille.

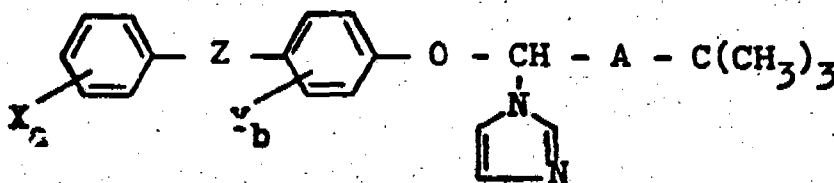
Patentkrav:

1. Diaryloxi-imidazolyl-O,N-acetaler med formeln:

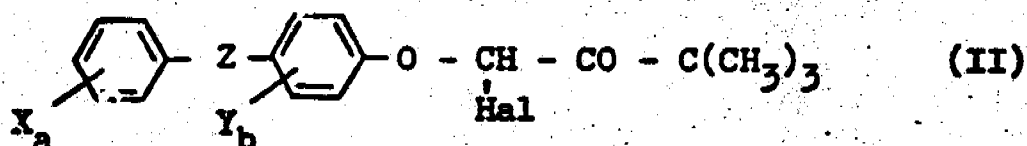


vari X, Y står för halogen, alkyl, alkoxi, halogenalkyltio, nitro, amino, alkylamino eller dialkylamino, Z står för en direkt bindning, metylen, syre, svavel, sulfonyl, alkoximetylen eller ketogruppen, A står för en ketogrupp eller en C(OH)R-gruppering, vari R står för alkyl eller väte, och a och b står för heltal från 0 till 3, jämte deras giftfria, fysiologiskt fördragbara salter.

2. Förfarande för framställning av diaryloxi-imidazolyl-O,N-acetaler med formeln:



vari X, Y står för halogen, alkyl, alkoxi, halogenalkyltio, nitro, amino, alkylamino eller dialkylamino, Z står för en direkt bindning, metylen, syre, svavel, sulfonyl, alkoximetylen eller ketogruppen, A står för en ketogrupp eller en C(OH)R-gruppering, vari R står för alkyl eller väte, och a och b står för heltal från 0 till 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter halogeneterketoner med formeln:



vari X, Y, Z, a och b har ovan angivna betydelse och Hal står för klor eller brom, med imidazol, eventuellt i närvaro av ett syrabindande medel och eventuellt i närvaro av ett förtunningsmedel, och eventuellt reducerar de därvid erhållna imidazolylketonerna på i och för sig känt sätt.

3. Läkemedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller åtminstone en diaryloxi-imidazolyl-O,N-acetal enligt patentkravet 1.

4. Förfarande för framställning av antimykotiska medel, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar diaryloxi-imidazolyl-O,N-acetaler enligt patentkravet 1 med inerta, giftfria, farmaceutiskt lämpliga bärar-material.

5. Förfarande för behandling av mykoser, k ä n n e t e c k n a t därav, att man åt människor eller djur, vilka lider av mykoser, administrerar diaryloxi-imidazolyl-O,N-acetaler enligt patentkravet 1.