



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 668 772 A5

⑤① Int. Cl. 4: C 07 D 249/08
A 61 K 31/41

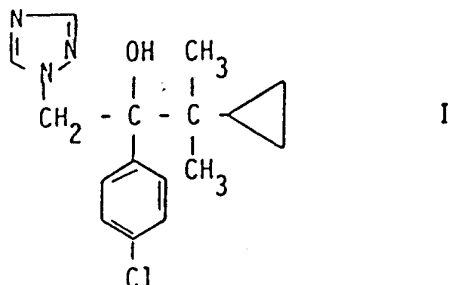
Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer:	2871/85	㉔ Inhaber:	Sandoz AG, Basel
㉒ Anmeldungsdatum:	04.07.1985		
㉓ Priorität(en):	13.07.1984 DE 3425848		
㉔ Patent erteilt:	31.01.1989		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	31.01.1989	㉗ Erfinder:	Grassberger, Maximilian, Dr., Wien (AT)

⑤④ **1,2,4-triazol-Derivat, Verfahren zu dessen Herstellung und seine Verwendung.**

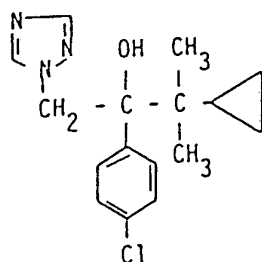
⑤⑦ Das linksdrehende Enantiomere der Verbindung der Formel



sowie Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung zur Herstellung eines antimykotischen bzw. fungiziden Mittels.

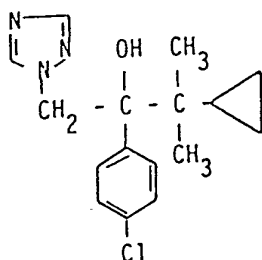
PATENTANSPRÜCHE

1. Das linksdrehende Enantiomere der Verbindung der Formel



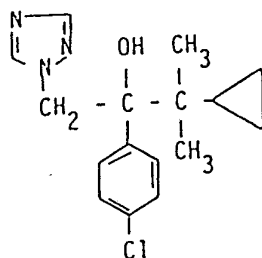
2. R(-)- α -(4-Chlorphenyl)- α -(1-cyclopropyl-1-methylethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol gemäss Patentanspruch 1.

3. Das linksdrehende Enantiomere der Verbindung der Formel I,

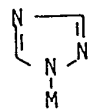


oder das R(-)- α -(4-Chlorphenyl)- α -(1-cyclopropyl-1-methylethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol in Form eines Salzes oder eines Metallkomplexes.

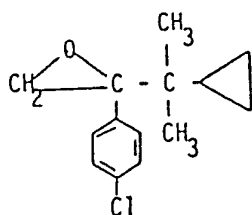
4. Verfahren zur Herstellung des linksdrehenden Enantiomeren der Verbindung der Formel



dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin M für Wasserstoff, ein Metall oder eine Trialkylsilylgruppe steht, mit dem linksdrehenden Enantiomeren der Verbindung der Formel



oder einem reaktionsfähigen Derivat davon umsetzt.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine

2

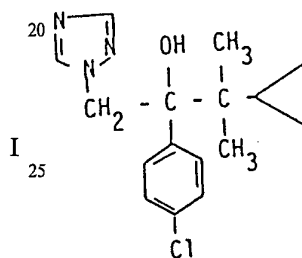
Verbindung gemäss Patentanspruch 1 oder 2 in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdüner oder Träger.

6. Verwendung der Verbindung gemäss Patentanspruch 1 oder 2 in freier Form oder in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes zur Herstellung eines antimykotischen Mittels.

7. Verfahren zur Bekämpfung von phytopathogenen Fungi dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung gemäss Anspruch 1 oder 2 in freier Form oder in einer für die Landwirtschaft geeigneten Salzform oder in Form von Metallkomplexen appliziert.

BESCHREIBUNG

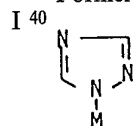
Die Erfindung betrifft ein neues Azol, nämlich das linksdrehende Enantiomere der Verbindung der Formel



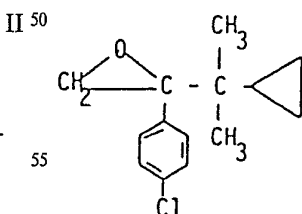
sowie Verfahren zu seiner Herstellung und seine Verwendung zur Herstellung eines antimykotischen bzw. fungiziden Mittels.

Die GB-PS 2 136 423-A und 2 064 520-A beschreiben eine grosse Anzahl von Triazol- und Imidazolderivaten, ohne jedoch das linksdrehende Enantiomere der erfindungsgemässen Verbindung oder deren vorteilhafte antimykotischen Eigenschaften zu erwähnen.

Erfindungsgemäss gelangt man zu der Verbindung der Formel I, indem man eine Verbindung der Formel



worin für Wasserstoff, ein Metall oder eine Trialkylsilylgruppe steht, mit dem linksdrehenden Enantiomeren der Verbindung der Formel



oder einem reaktionsfähigen Derivat davon umsetzt.

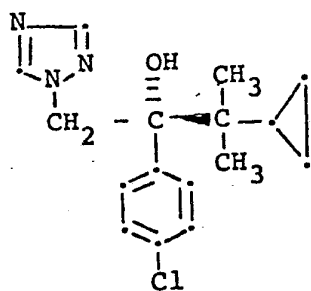
Das erfindungsgemässe Verfahren kann analog zu für die Herstellung von Azol-1-ethanolen aus einem Azol und einem Oxiran bekannten Methoden hergestellt werden. Falls M in der Formel II für Wasserstoff steht, wird die Umsetzung mit der Oxiran-Verbindung zweckmässig in Gegenwart einer Base durchgeführt. Falls M in der Formel II für ein Metall steht, ist dies zweckmässig ein Alkalimetall, z.B. Na. Falls M in der Formel II für eine Trialkylsilylgruppe, wie die Trimethylsilylgruppe, steht, wird die Umsetzung zweckmässig in

Gegenwart einer Base wie NaH durchgeführt. Das erfindungsgemässe Verfahren wird zweckmässig in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, durchgeführt. Eine geeignete Reaktionstemperatur liegt zwischen Raumtemperatur und Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches, zweckmässig bei erhöhter Temperatur, z.B. zwischen 70° und 110°.

Der Ausdruck «reaktionsfähige Derivate» umfasst alle Oxiranderivate, die durch Reaktion mit einem Azol der Formel II zu den erfindungsgemässen Ethanol-Verbindungen führen. Beispiele solcher reaktionsfähigen Derivate sind dem Fachmann bekannt; ein geeignetes Beispiel dafür ist ein dem Oxiran entsprechendes Halohydrin (worin das Halogen z.B. Cl oder Br bedeutet). Die Reaktionsbedingungen, bei denen Verbindungen der Formel II mit reaktionsfähigen Derivaten der Verbindung der Formel III umgesetzt werden können, sind ebenfalls bekannt. Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einem dem Oxiran der Formel III entsprechenden Halohydrin kann, wie für die Umsetzung mit dem Oxiran beschrieben, erfolgen, zweckmässigerweise aber unter Verwendung eines zusätzlichen Äquivalents einer Base. Die erfindungsgemässen Verbindungen werden in Form der freien Base oder als Säureadditionssalz oder Metallkomplex erhalten. Die Salze oder Metallkomplexe können aus den entsprechenden Verbindungen in freier Form hergestellt werden und umgekehrt. Aus dem Reaktionsgemisch kann das Endprodukt nach an sich bekannten Methoden isoliert und gereinigt werden.

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben ist, sind diese bekannt bzw. analog zu bekannten Methoden herstellbar.

Die absolute Konfiguration des erfindungsgemässen linksdrehenden Enantiomeren ist «R» und die Verbindung kann daher als (–)-(R)- α -(4-Chlorphenyl)- α -(1-cyclopropyl-1-methylethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol bezeichnet werden, mit folgender Formel:



Die erfindungsgemässe Verbindung besitzt interessante biologische, insbesondere antimykotische Eigenschaften und kann daher als Heilmittel verwendet werden. Diese Wirkung konnte durch Untersuchungen in vitro im Reihenverdünnungstest unter Verwendung verschiedener Gattungen und Arten von Myceten, wie Hefen, Schimmelpilzen und Dermatophyten ab einer Konzentration von ca. 0,4 bis ca. 100 µg/ml und auch in vivo, beispielsweise nach systemischer, peroraler Anwendung gegen intravaginale Infektionen der Maus mit *Candida albicans* in Dosen ab. ca. 0,4 bis 100 mg/kg Körpergewicht nachgewiesen werden. Für die obige Anwendung hängt die zu verabreichende Dosis von der Verabreichungsart sowie der Behandlungsart ab. Im allgemeinen werden befriedigende Resultate erreicht durch Verabreichung von 1 bis 100 mg pro kg Körpergewicht, zweckmässig in Teildosen, zwei- bis viermal täglich, oder in Retardform. Für grössere Säugetiere mit einem ungefähren Gewicht von 70 kg wird die Tagesdosis z.B. im Bereich von 70 bis 2000 mg liegen. Teildosen, geeignet für z.B. orale Administration, enthalten dann z.B. 17,5 bis 1000 mg des Wirkstoffes.

Bei diesen Versuchen hat sich herausgestellt, dass das linksdrehende Enantiomere der Verbindung der Formel I eine wesentlich bessere antimykotische Wirkung zeigt als das entsprechende Racemat oder das rechtsdrehende Enantiomere. In Vergleichsversuchen im Modell der Candida-Vaginitis der Ratte zeigten sich bei zweimaliger Applikation per os folgende Werte, die die Heilungsrate in % angeben:

Dosis (mg/kg)	Racemat	(–)-Enantiomeres	(+)-Enantiomeres
10			
1,6	93%	93%	2%
0,8	73%	84%	3%
0,4	41%	72%	0%

Die erfindungsgemässe Verbindung zeigt auch im Vergleich zu den für diese Indikation bekannten Standards eine wesentlich bessere Wirkung. So ergaben Testversuche mit experimenteller Sporotrichose bei Mäusen ED₉₅-Werte, die einer etwa 10-fachen Wirkung im Vergleich zu Ketokonazol entsprechen.

Die erfindungsgemässe Verbindung kann in Form der freien Basen oder in Form pharmazeutisch bzw. veterinär unbedenklicher Säureadditionssalze verwendet werden, wobei die Salze grössenordnungsmässig die gleiche Wirksamkeit besitzen wie die entsprechende freie Base. Die Säuren, die zur Herstellung solcher Säureadditionssalze verwendet werden, umfassen beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Fumarsäure und Naphthalin-1,5-disulfonsäure. Die erfindungsgemässe Verbindung kann mit den üblichen pharmazeutisch (bzw. veterinärmedizinisch) unbedenklichen inerten Trägerstoffen und gewünschtenfalls anderen Hilfsstoffen vermischt werden. Sie kann in intern applizierbaren Einheitsdosisformen, wie Tabletten oder Kapseln, oder auch topisch, in Form einer Salbe oder Tinktur, oder parenteral verabreicht werden. Die Konzentration an Wirkstoff wird selbstverständlich u.a. von der Art der Behandlung und Applikationsform abhängen. Im allgemeinen werden jedoch zufriedenstellende Resultate erreicht mit z.B. topischen Applikationsformen bei Konzentrationen von zwischen 0,05 bis 5, insbesondere von 0,1 bis 1 Gewichtsprozent.

Die erfindungsgemässe Verbindung in freier Form oder in einer für die Landwirtschaft geeigneten Salzform oder in Form von Metallkomplexen ist als Fungizid geeignet zur Bekämpfung von phytopathogenen Fungi. Die gute fungizide Wirkung geht u.a. aus in vivo Tests gegen *Uromyces appendiculatus* (Bohnenrost) auf Stangenbohnen wie auch gegen andere Rostpilze (*Hemileia*, *Puccinia*) auf Kaffee, Weizen, Flachs, Pelargonium und Löwenmaul und gegen Erysiphe cichoracearum auf der Gurke und gegen andere echte Mehltauipilze (*E. graminis* f. sp. tritici, *E. gram.* f. sp. hordei, *Podosphaera leucotricha*, *Uncinula necator*) auf Weizen, Gerste, Äpfel und Rebe hervor.

In dem nachfolgenden Beispiel, das die Erfindung näher erläutern soll, erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden. RF-Werte sind auf Kieselgel.

Beispiel

(–)-(R)- α -(4-Chlorphenyl)- α -(1-cyclopropyl-1-methylethyl)-1H-1,2,4-triazol-1-ethanol
0,5 g (–)-2-(4-Chlorphenyl)-2-(1-cyclopropyl-1-methylethyl)oxiran werden mit Triazolnatrium, hergestellt aus 0,29 g 1,2,4-Triazol und 0,1 g NaH, in 5 ml trockenem Dimethylformamid 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Man dampft im Vakuum ein und nimmt den Rückstand mit Wasser/Dichlormethan auf. Die organische Phase wird isoliert, mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt kann durch Umkri-

stallisieren aus n-Hexan oder durch Chromatographie an Kieselgel mit Essigsäureethylester gereinigt werden. Man erhält weisse Kristalle. Fp: 104–105°, $[\alpha]_D^{20} = -87,5^\circ$.

Das als Ausgangsmaterial benötigte (–)-2-(4-Chlorphenyl)-2-(1-cyclopropyl-1-methylethyl)oxiran kann folgendermassen erhalten werden:

a) 4-Chlor- α -(1-cyclopropyl-1-methylethyl)- α -(4-methylbenzolsulfinyl)-methylbenzylalkohol

Zu einer Lösung von Lithiumdiisopropylamin in Tetrahydrofuran, hergestellt aus 2,37 g Diisopropylamin und 14,4 ml 1,6 N BuLi (Hexan) in 120 ml trockenem Tetrahydrofuran, werden bei –5 bis 0°, 3,1 g R(+)-Methyl-p-tolylsulfoxid in 75 ml Tetrahydrofuran getropft und das Gemisch 1 Stunde bei –5° gerührt. Anschliessend gibt man 4,6 g 1-(4-Chlorphenyl)-2-cyclopropyl-2-methylpropan-1-on zu, wobei die Temperatur auf ca. 0° steigt, lässt auf Raumtemperatur erwärmen und versetzt dann mit 40 ml gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und eingedampft. Den Rückstand trennt man durch Chromatographie an Kieselgel mit n-Hexan/Essigsäureethylester auf, wobei die beiden Diastereomeren A-1 und A-2 anfallen.

A-1 = farbloses Öl, $[\alpha]_D^{20} = +115^\circ$ (Aceton)

A-2 = farbloses Öl, $[\alpha]_D^{20} = +48^\circ$ (Aceton)

b) (–)-4-Chlor- α -(1-cyclopropyl-1-methylethyl)- α -(4-methylphenyl)thiomethylbenzylalkohol

Zu 2,8 g der nach a) erhaltenen Verbindung A-1 und 1,77 g CoCl₂·6H₂O in 120 ml trockenem Ethanol werden bei –10° langsam portionsweise 0,75 g NaBH₄ gegeben. Man rührt anschliessend 2 Stunden bei Raumtemperatur und fügt dann solange 3 NHCl zu, bis sich die wässrige Phase rosa färbt. Man extrahiert mit Diethylether, wäscht die Etherphase mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung, trocknet (MgSO₄) und dampft ein. Das so erhaltene Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel mit Toluol gereinigt werden. Farbloses Öl, $[\alpha]_D^{20} = -15,7^\circ$ (Aceton).

c) (–)-2-(4-Chlorphenyl)-2-(1-cyclopropyl-1-methylethyl)oxiran

Zu 1 g (–)-4-Chlor- α -(1-cyclopropyl-1-methylethyl)- α -(4-methylphenyl)thiomethylbenzylalkohol in 10 ml trockenem Dichlormethan werden bei 0° 1,37 g Triethyloxoniumtetrafluorborat gegeben und das Gemisch 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 5 ml 10% wässriger NaOH rührt man abermals 2,5 Stunden bei Raumtemperatur und trennt dann die organische Phase ab. Man wäscht mit Wasser, trocknet (MgSO₄) und dampft ein. Das so erhaltene Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel mit Toluol/n-Hexan (1/1) gereinigt werden. Man erhält weisse Kristalle. Fp: 57–58°, $[\alpha]_D^{25} = -44^\circ$ (Aceton).