

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 157998 B



(21) Patentansøgning nr.: 1131/84

(22) Indleveringsdag: 28 feb 1984

(41) Alm. tilgængelig: 14 nov 1984

(44) Fremlagt: 12 mar 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 13 maj 1983 GB 8313235

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 D 403/06

A 01 N 43/653

(71) Ansøger: \*PFIZER CORPORATION; Calle 15 1/2; Avenida Santa Isabel; Colon, PA

(72) Opfinder: Kenneth \*Richardson; GB, Peter John \*Whittle; GB

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

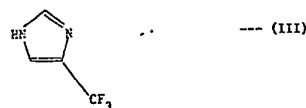
(54) 1-(1,2,4-triazol-1-yl)-3-(5-trifluormethylimidazol-1-yl)propan-2-ol-forbindelser og farmaceutisk og landbrugs-mæssigt acceptable salte deraf samt farmaceutisk præparat og landbrugsfungicid indeholdende disse

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 2425/81 (DK patentnr. 154.645)  
2522/82 (Dk patentnr. 149.849)

(57) Sammendrag:

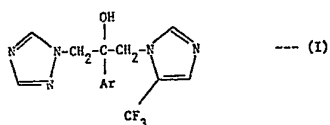
med en imidazol med formlen



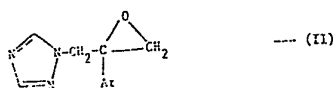
Forbindelserne er nyttige til behandling af svampeinfektioner hos mennesker, dyr og planter.

1131-84

1-(1,2,4-triazol-1-yl)-3-(5-trifluormethylimidazol-1-yl)propan-2-ol-forbindelser med formlen



hvor Ar er phenyl, som eventuelt har 1 - 3 substituer valgt blandt F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, alkyl og alkoxy, eller Ar er en 5-chlorpyridin-2-yl-gruppe, og O-estere og O-ethere og salte deraf fremstilles ved omsætning af en oxiran med formlen



DK 157998 B

Opfindelsen angår hidtil ukendte 1-(1,2,4-triazol-1-yl)-  
3-(5-trifluormethylimidazol-1-yl)propan-2-ol-forbindel-  
ser med den i krav 1 angivne almene formel (I) og far-  
maceutisk og landbrugsmæssigt acceptable salte deraf,  
5 som har antifungal aktivitet og er nyttige til behand-  
ling af svampeinfektioner hos mennesker og dyr samt  
som landbrugsfungicider. Opfindelsen angår også farma-  
ceutiske præparater og landbrugsfungicider indeholden-  
de disse forbindelser.

10 Et antal 1,3-bis-heterocyclyl-propanol-derivater er  
tidligere beskrevet som antifungale midler. F.eks. an-  
giver GB offentliggørelseskrift nr. 2 078 719 A og EP  
offentliggørelsesskrift nr. 44 605 (svarende til DK  
patentansøgning nr. 2425/81) visse 1-triazolyl-2-aryl-  
15 3-heterocyclyl-propan-2-ol-derivater som plantefungi-  
cider og farmaceutiske fungicider og som plantevækst-  
regulatorer. Ifølge den foreliggende opfindelse tilveje-  
bringes 1-triazolyl-2-aryl-3-imidazolyl-propan-2-ol-  
derivater, hvori imidazolringen er substitueret i 5-  
20 stillingen med  $CF_3$ . Sådanne substituerede derivater  
har uventet forbedret antifungal aktivitet i forhold  
til de usubstituerede forbindelser.

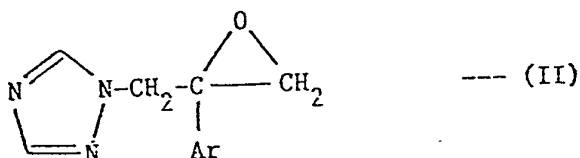
De farmaceutiske præparater ifølge opfindelsen er ejen-  
dommelige ved, at de indeholder en forbindelse med form-  
25 len (I) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf  
sammen med et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel  
eller bærestof.

Landbrugsfungiciderne ifølge opfindelsen til behandling  
af planter og frø, som har en svampeinfektion, er ejen-  
30 dommelige ved, at de indeholder en forbindelse med form-  
len (I) eller et landbrugsmæssigt acceptabelt salt der-  
af sammen med et landbrugsmæssigt acceptabelt fortyn-  
ningsmiddel eller bærestof.

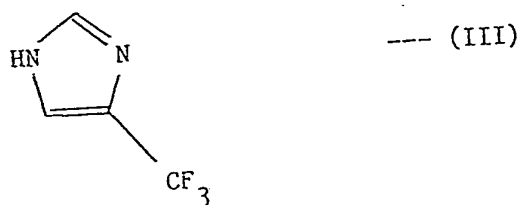
Opfindelsen angår endvidere forbindelserne med formel (I) eller farmaceutisk acceptable salte deraf til anvendelse ved behandling af svampeinfektioner hos dyr, herunder mennesker.

- 5 Særlige eksempler på Ar i formel (I) er 4-fluorphenyl, 4-chlorphenyl, 4-bromphenyl, 4-iodphenyl, 4-trifluor-methylphenyl, 2-chlorphenyl, 2,4-chlorphenyl og 2,4-difluorphenyl.

- 10 Forbindelserne med formel (I) kan fremstilles ved om-sætning af en oxiran med formel

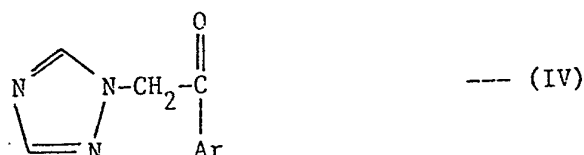


hvori Ar har den i krav 1 angivne betydning, med en imidazol med formel



Reaktionen gennemføres fortrinsvis i nærvær af en base, f.eks.  $K_2CO_3$ . Typisk udføres reaktionen ved opvarmning af reaktanterne sammen op til 120 °C i et egnet organisk opløsningsmiddel, f.eks. dimethylformamid, i op  
 5 til 24 timer. Produktet kan derpå isoleres og renses konventionelt.

Oxiranerne (II) kan fremstilles ved konventionelle metoder, typisk ud fra de tilsvarende ketoner (IV):



ved omsætning med dimethyloxosulfoniummethyld fremstillet ud fra trimethylsulfoxoniumiodid og enten natriumhydrid i dimethylsulfoxid eller ved anvendelse af cetrimid og natriumhydroxid i en blanding af vand og toluen.  
 10

Reaktionen under anvendelse af natriumhydrid gennemføres typisk ved tilsætning af tørt pulveriseret trimethylsulfoxoniumiodid til en suspension af natriumhydrid i dimethylsulfoxid. Efter omrøring i 30 minutter ved  
 15 stuetemperatur tilsættes ketonen (IV) i en tilnærmelsesvis ækvimolær mængde i dimethylsulfoxid. Reaktionsblandingen kan opvarmes for at fremskynde reaktionen, og efter flere timer ved 50 - 80 °C kan produktet isoleres ved konventionelle procedurer.  
 20

Reaktionen under anvendelse af cetrimid gennemføres typisk ved omrøring af ketonen (IV), trimethylsulfoxoniumiodid og cetrimid kraftigt sammen i en blanding af toluen og natriumhydroxidopløsning i omkring 1 time ved op  
 25 til ca. 100 °C. Oxiranproduktet kan derpå isoleres ved konventionelle procedurer.

Ketonerne (IV) er enten kendte forbindelser eller kan fremstilles ved procedurer analoge med kendte procedurer. Fremstillingen af 2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2',4'-dichloracetophenon ud fra 2-brom-2',4'-dichloracetophenon, 5 1,2,4-triazol og kaliumcarbonat er f.eks. beskrevet i eksempel 1 i GB patentskrift nr. 1 512 918, hvor der anvendes acetonitril som opløsningsmiddel under tilbagesvaling i 20 timer. Det har vist sig, at denne reaktionstype almindeligvis bedst udføres i acetone ved 10 0 - 20 °C, hvor den almindeligvis fuldføres på et kortere tidsrum, f.eks. 4 timer eller mindre.

Imidazolderivatet med formlen (III) er en kendt forbindelse, som kan fremstilles i overensstemmelse med litteraturangivelser.

15 Forbindelserne ifølge opfindelsen indeholder et optisk aktivt center, og opfindelsen inkluderer både de optisk adskilte og ikke-adskilte former.

Farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelserne med formlen (I) er sådanne dannet ud fra stærke 20 syrer, som danner ikke-toxiske syreadditionssalte, såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, oxalsyre og methansulfonsyre.

Saltene kan fremstilles ved konventionelle procedurer, f.eks. ved blanding af opløsninger indeholdende ækvimolære mængder af den frie base og den ønskede syre, og 25 det dannede salt opsamles ved filtrering, hvis det er uopløseligt, eller ved afdampning af opløsningsmidlet. Inkluderet er ligeledes alkalimetalsaltene, som kan fremstilles konventionelt.

30 Forbindelserne med formlen (I) og deres farmaceutisk acceptable salte er antifungale midler, der er nyttige

til bekæmpelse af svampeinfektioner hos dyr, herunder mennesker. F.eks. er de nyttige til behandling af topiske svampeinfektioner hos mennesker, forårsaget af bl.a. arter af *Candida*, *Trichophyton*, *Microsporum* eller *Epidermophyton*, eller til behandling af slimhindeinfektioner forårsaget af *Candida albicans* (f.eks. trøske og vaginal candidiasis). De kan også anvendes til behandling af systemiske svampeinfektioner forårsaget af f.eks. *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma* eller *Blastomyces*.

In vitro bedømmelsen af forbindelsernes antifungale aktivitet gennemføres ved bestemmelse af den minimale koncentration af prøveforbindelsen, som inhiberer vækst af en bestemt mikroorganisme i et egnet medium (MIC). I praksis podes en række agarplader, som hver har prøveforbindelsen inkorporeret i en bestemt koncentration, med en standardkultur af f.eks. *Candida albicans*, og hver plade inkuberes derpå i 48 timer ved 37 °C. Pladerne undersøges derefter for forekomst eller fravær af vækst af svampen, og den pågældende MIC-værdi noteres. Andre mikroorganismer, som kan anvendes ved sådanne prøvninger, inkluderer *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton* spp; *Microsporum* spp; *Epidermophyton floccosum*, *Coccidioides immitis* og *Torulopsis glabrata*.

In vivo bedømmelsen af forbindelserne kan udføres ved en række dosisniveauer ved intraperitoneal eller intravenøs injektion eller ved oral indgivning til mus, som er podet med en stamme af *Candida albicans*. Aktiviteten baseres på overlevelsen af en behandlet gruppe af mus efter døden af en ubehandlet gruppe af mus efter 48 timers iagttagelse. Det dosisniveau, hvorved forbindelsen yder 50 % beskyttelse mod infektionens dødelige virk-

ning noteres.

Til human brug kan de antifungale forbindelser med form-  
len (I) indgives alene, men de vil almindeligvis blive  
indgivet i blanding med en farmaceutisk bærer udvalgt  
5 under hensyntagen til den påtænkte indgivningsvej og  
farmaceutisk standardpraksis. F.eks. kan de indgives  
oralt i form af tabletter indeholdende sådanne excipen-  
ter som stivelse eller lactose eller i kapsler eller  
æg enten alene eller i blanding med excipienter eller  
10 i form af elixirer eller suspensioner indeholdende aroma-  
eller farvemidler. De kan injiceres parenteralt, f.eks.  
intravenøst, intramuskulært eller subcutant. Til paren-  
teral indgivning anvendes de bedst i form af en steril  
vandig opløsning, som kan indeholde andre stoffer, f.eks.  
15 tilstrækkeligt salte eller glucose til at gøre opløsningen  
isotonisk med blod.

Til oral og parenteral indgivning hos mennesker vil  
det daglige doseringsniveau af de antifungale forbin-  
delser med formlen (I) være 0,1 - 10 mg/kg (i opdelte  
20 doser). Således vil tabletter eller kapsler med forbindel-  
serne indeholde fra 5 mg til 0,5 g aktiv forbindelse  
til indgivning enkeltvis eller to eller flere ad gangen  
efter behov. Lægen vil i hvert tilfælde bestemme den  
faktiske dosering, som vil være mest egnet for en indi-  
viduel patient, og den vil variere med den pågældende  
25 patients alder, vægt og respons. De ovennævnte dose-  
ringer er eksempler på gennemsnitstilfælde; der kan  
selvfølgelig være individuelle tilfælde, hvor højere  
eller lavere doseringsområder kan være af værdi, og  
30 sådanne er inden for opfindelsens omfang.

Alternativt kan de antifungale forbindelser med formlen  
(I) indgives i form af et suppositorium eller pessar,  
eller de kan påføres topisk i form af en lotion, opløs-

ning, creme, salve eller et pudder. F.eks. kan de inkorporeres i en creme bestående af en vandig emulsion af polyethylenglycoler eller flydende paraffin; eller de kan inkorporeres i en koncentration mellem 1 og 10%  
5 i en salve bestående af en hvid voks eller hvid blød paraffinbase sammen med sådanne stabiliseringsmidler og konserveringsmidler som måtte være nødvendige.

Forbindelserne med formlen (I) og deres salte har også aktivitet over for en række plantepathogene svampe,  
10 herunder f.eks. forskellige rustarter, meldugarter og skimmelsvampe, og forbindelserne er således nyttige som landbrugsfungicider til behandling af planter og frø for at udrydde eller forhindre sådanne sygdomme.

De følgende eksempler tjener til nærmere belysning af opfindelsen.  
15

#### EKSEMPEL 1

2-(2,4-Dichlorphenyl)-1-(1,2,4-triazol-1-yl)-3-(5-trifluormethylimidazol-1-yl)-propan-2-ol

En blanding af 4-trifluormethylimidazol (0,7 g, 5 mmol),  
20 2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)oxiran-mesy-latsalt (1,88 g, 5 mmol) og vandfrit kaliumcarbonat (2,0 g, 14 mmol) i tørt N,N-dimethylformamid (20 ml) blev opvarmet til 75 - 80 °C i 18 timer. Opløsningsmidlet blev afdampet under vakuum, og remanensen opdelt  
25 mellem vand (20 ml) og methylenchlorid (50 ml). Det vandige lag blev skilt fra og ekstraheret 2 gange med methylenchlorid (30 ml). De organiske lag blev kombineret, tørret over magnesiumsulfat og inddampet til opnåelse af det rå produkt indeholdende 4- og 5-trifluormethylimidazolyl-isomererne. Remanensen blev chromatograferet  
30 på siliciumdioxid under eluering med en blanding af

hexan, isopropylalkohol og koncentreret ammoniumhydroxid (80:20:1,5), fraktioner indeholdende den mindre betydende komponent blev inddampet, og produktet omkrystalliseret fra en blanding af acetone og vand, hvorved der blev  
5 opnået den i overskriften angivne forbindelse (0,02 g, 1%), smp. 190 - 192 °C. Analyse: fundet: C 44,5; H 3,1; N 17,3.  $C_{14}H_{12}Cl_2F_3N_5O$  kræver C 44,3; H 3,0; N 17,2%.

### EKSEMPEL 2

10 Det følgende belyser farmaceutiske præparater til behandling af svampeinfektioner:

(1) Kapsel: 71 vægtdele af forbindelsen fra eksempel 1 granuleres med 3 vægtdele majsstivelse og 22 vægtdele lactose, og derpå tilsættes yderligere 3 vægtdele majsstivelse og 1 vægtdel magnesiumstearat. Blandingen granu-  
15 leres igen og fyldes i hårde gelatinekapsler.

(2) Creme: 2 vægtdele af forbindelsen fra eksempel 1 opløses i 10 vægtdele propylenglycol og blandes i 88 vægtdele af en forsvindende cremebase.

20 (3) Pessar: 2 vægtdele af forbindelsen fra eksempel 1 suspenderes i 98 vægtdele af en varm flydende suppositoriebase, som hældes i forme og får lov at størkne.

### Præparation 1

25 Fremstilling af 2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-methyl)oxiran

Natriumhydrid (3,78 g, 0,079 mol som 50 % dispersion i olie) blev under omrøring suspenderet i 20 ml tør diethylether. Etheren blev derpå fjernet ved dekantering,

og natriumhydridet blev tørret i en strøm af tørt nitrogen. Der tilsattes tørt dimethylsulfoxid (100 ml) efterfulgt at 17,34 g (0,079 mol) tørt pulveriseret trimethylsulfoxoniumiodid i portioner i løbet af 15 minutter.

5 Den resulterende blanding blev omrørt i 30 minutter ved stuetemperatur (20 °C). Derpå tilsattes 2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2',4-dichlor-acetophenon (18,33 g, 0,072 mol) som en opløsning i 50 ml tørt dimethylsulfoxid. Blandingen blev opvarmet til 60 °C i 3 timer og fik

10 lov at stå ved stuetemperatur natten over. Reaktionsblandingen blev afkølet og udslukt i is. Produktet blev derpå ekstraheret ind i ethylacetat (600 ml). Ethylacetatlaget blev skilt fra, tørret over magnesiumsulfat og koncentreret til opnåelse af en rød gummi. Søjlechromatografi af gummien på siliciumdioxid under eluering med

15 ether gav 6,62 g (34,4%) af den i overskriften angivne forbindelse som en gummi.

#### Prøvningsresultater

Forbindelsen fra eksempel 1 blev prøvet in vivo ved

20 oral indgivning til mus indpodet med en dødelig infektion af *Candida albicans* ifølge de tidligere beskrevne procedurer. Der blev sammenlignet med den tilsvarende forbindelse, hvori imidazolringen er usubstitueret, dvs. forbindelsen 2-(2,4-dichlorphenyl)-1-(imidazol-1-

25 yl)-3-(1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ol (DK patentansøgning nr. 2425/81). De dosisniveauer, som ydede 50% beskyttelse (PD<sub>50</sub>) var som følger

Tabel 1

Forbindelse	PD <sub>50</sub> (mg/kg/p.o.)
Eksempel 1	0,75
Sammenligningsforbindelse	5,2

Ved afprøvning af forbindelsen fra eksempel 1 over for forskellige plantesvampe viste den følgende minimale inhiberende koncentrationer:

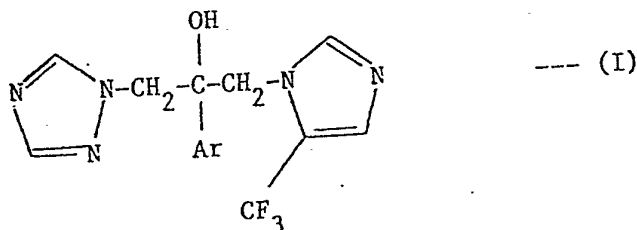
Tabel 2

Organisme	MIC (µg/ml)
Helminthosporium carbonum	0,8
Penicillium digitatum	0,8
Botrytis cinerea	0,8
Piricularia oryzae	0,8

P a t e n t k r a v :

-----

1. 1-(1,2,4-triazol-1-yl)-3-(5-trifluormethylimidazol-1-yl)propan-2-ol-forbindelser med den almene formel



5 hvori Ar betyder phenyl substitueret med 1 eller 2 substituenten, der hver for sig er valgt blandt F, Cl, Br, I og CF<sub>3</sub>, og farmaceutisk acceptable salte deraf.

10 2. Forbindelser ifølge krav 1, kendt egnet ved, at Ar er 4-fluorphenyl, 4-chlorphenyl, 4-bromphenyl, 4-iodphenyl, 4-trifluormethylphenyl, 2-chlorphenyl, 2,4-dichlorphenyl eller 2,4-difluorphenyl.

3. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2, kendt egnet ved, at den er 2-(2,4-dichlorphenyl)-1-(1,2,4-triazol-1-yl)-3-(5-trifluormethylimidazol-1-yl)propan-2-ol.

15 4. Farmaceutisk præparat, kendt egnet ved, at det indeholder en forbindelse med formlen (I) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf ifølge ethvert af kravene 1-3 sammen med et farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel eller bærestof.

20 5. Forbindelser med formlen (I) og farmaceutisk acceptable salte deraf ifølge ethvert af kravene 1-3 til anvendelse ved behandling af svampeinfektioner hos mennesker og dyr.

6. Landbrugsfungicid til behandling af planter eller frø, som har en svampeinfektion, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en forbindelse med formlen (I) eller et landbrugsmæssigt acceptabelt salt deraf ifølge  
5 ethvert af kravene 1 - 3 sammen med et landbrugsmæssigt acceptabelt fortyndingsmiddel eller bærestof.