



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

252587

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 405/14

(22) Přihlášeno 10 02 86

(21) PV 913-86

(40) Zveřejněno 12 02 87

(45) Vydáno 15 03 88

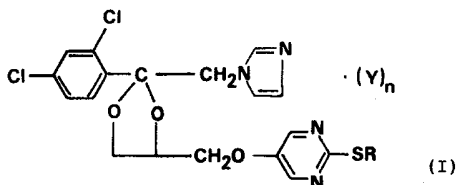
(75)

Autor vynálezu

ZIKÁN VIKTOR ing. CSc., ŠVÁB ALOIS ing. CSc.,
HOLÁ VLADISLAVA MUDr., PRAHA

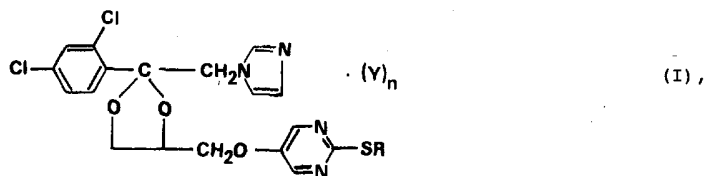
(54) Cis-1-/2-(2,4-dichlorfenyl)-4-(2-alkylthio-5-pyrimidinyl-oxymethyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-imidazoly a jejich soli

Řešení se týká cis-1-/2-(2,4-dichlorfenyl)-4-(2-alkylthio-5-pyrimidinyl-oxymethyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-imidazolů a jejich solí obecného vzorce I



kde R je methylskupina nebo isobutylskupina, Y je molekula kyseliny dusičné, n je 0 nebo 1. Tyto nové, dosud nepopsané látky vykazují antimykotickou účinnost při testaci in vitro proti kmenům *Saccharomyces pastorianus*, *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* a *Aspergillus niger*.

Vynález se týká cis-1-/2-(2,4-dichlorfenyl)-4-(2-alkylthio-5-pyrimidinylloxymethyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1H-imidazolů a jejich solí obecného vzorce I



kde R je methylskupina nebo isobutylskupina, Y je molekula kyseliny dusičné, n je 0 nebo 1.

Tyto nové dosud nepopsané látky vykazují antimykotickou účinnost použitelnou pro prevenci a terapii mykotických infekcí.

Sloučeniny obecného vzorce I lze podle vynálezu připravit reakcí o sobě známého cis-1-/2-(2,4-dichlorfenyl)-4-methansulfonyloxymethyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1H-imidazolu (Heeres L.J. a spol.: J. Med. Chem. 22, 1 005, 1979) s 2-methylthio-5-hydroxypyrimidinem nebo 2-isobutylthio-5-hydroxypyrimidinem v přítomnosti bezvodého uhličitánu draselného v prostředí aprotického rozpouštědla za zvýšené teploty, výhodně v dimethylsulfoxidu při teplotě 100 °C až 120 °C.

Soli sloučenin obecného vzorce I se připraví reakcí sloučenin obecného vzorce I s kyselinou dusičnou, výhodně v prostředí směsi acetonu s dietylétherem.

Hodnocení antimykotické účinnosti:

Hodnocení antimykotické účinnosti bylo provedeno testováním in vitro na 4 sbírkových kmenech VÚFB, a to v porovnání s účinností klotrimazolu, mikronazolu a ketokonazolu. Stanovení minimální inhibiční koncentrace v mg/l bylo testováno diluční metodou v tekutém médiu na kmenech: *Saccharomyces pastorianus* (SP), *Candida albicans* (CA), *Trichophyton mentagrophytes* (TM), *Aspergillus niger* (AN). Velikost inokula byla 10⁶ CFU/ml u plísní, u kmene CA a SP 10⁶ a 10⁴ CFU/ml pro látky z příkladů provedení 1 a 2 pro standardy 10⁴ CFU/ml. (CFU = mezinárodní jednotka velikosti inokula.) Výsledky hodnocení jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1

Látky	Minimální inhibiční koncentrace v mg/l					
	SP ^a	SP ^b	CA ^a	CA ^b	TM ^b	AN ^b
Látka z příkladu provedení 1	0,15	> 50	0,15	> 50	0,07	0,7
Látka z příkladu provedení 2	6,2	25	0,7	50	0,15	12,5
klotrimazol	3,1	-	0,7	-	0,03	3,1
mikronazol	6,2	-	0,7	-	0,03	1,5
ketokonazol	50	-	0,03	-	0,7	12,5

a = 10⁴ CFU/ml

b = 10⁶ CFU/ml

Jak plyne z uvedených výsledků hodnocení, jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli u vybraných kmenů hodnotou minimální inhibiční koncentrace 0,07 až 0,7 mg/ml, respektive 0,15 až 6,2 mg/ml, srovnatelné a i lepší v porovnání s užitými standardy. Způsob přípravy látek je jednoduchý a poskytuje žádané produkty v uspokojivých výtěžcích.

Bližší podrobnosti vyplývají z následujících příkladů provedení. Uvedené příklady vynález pouze ilustrují, nikoliv omezují.

P ř í k l a d 1

cis-1-/2-(2,4-dichlorfenyl)-4-(2-methylthio-5-pyrimidinyloxymethyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-imidazol ($C_{19}H_{18}Cl_2N_4O_3S$)

K roztoku 1,01 g (2,5 mmol) cis-1-/2-(2,4-dichlorfenyl)-4-methansulfonyloxymethyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-imidazolu v 16 ml dimethylsulfoxidu bylo přisypáno 0,45 g (3,1 mmol) 2-methylthio-5-hydroxypyrimidinu a 0,5 g (3,6 mmol) bezvodého uhličitanu draselného. Směs byla za míchání zahřívána 16 h na teplotu 100 °C. Po ochlazení na 30 °C byla reakční směs vlita do 35 ml vody, vyloučený mazlavý podíl oddělen a rozmíchán s 6 ml acetonu, z něhož po 10 min míchání bylo získáno odsátím 0,5 g (45% výtěžek) surového produktu, který po překrystalizování z 80% vodního acetonu měl t.t. 113 až 114,8 °C a jeho analýza odpovídala složení $C_{19}H_{18}Cl_2N_4O_3S$.

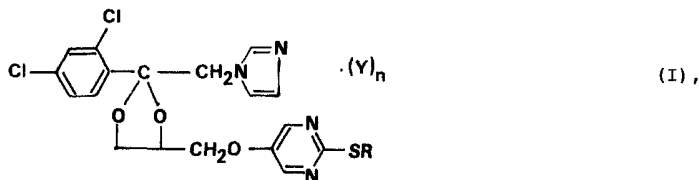
P ř í k l a d 2

cis-1-/2-(2,4-dichlorfenyl)-4-(2-isobutylthio-5-hydroxypyrimidinyloxymethyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-imidazol nitrát ($C_{22}H_{24}Cl_2N_4O_3 \cdot HNO_3 \cdot H_2O$)

K roztoku 1,01 g (2,5 mmol) cis-1-/2-(2,4-dichlorfenyl)-4-methansulfonyloxymethyl-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-imidazolu v 16 ml dimethylsulfoxidu bylo přisypáno 0,57 g (3,1 mmol) 2-isobutylthio-5-hydroxypyrimidinu a 0,5 g (3,6 mmol) bezvodého uhličitanu draselného. Směs byla za míchání zahřívána 12 h na teplotu 110 °C až 120 °C. Ochlazená směs byla vlita do 60 ml vody a produkt vytřepán do chloroformu (3x30 ml). Chloroformový podíl byl zbaven rozpouštědla destilací za sníženého tlaku a zbylý olejovitý produkt rozpuštěn v 10 ml acetonu. Po přidání 1 ml koncentrované kyseliny dusičné byl roztok zředěn 90 ml diethyletheru a vyloučený nitrát, 0,13 g (30%) odsát. Jeho t.t. byla 118 až 120 °C a analýza odpovídala složení $C_{22}H_{24}Cl_2N_4O_3 \cdot HNO_3 \cdot H_2O$.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

cis-1-/2-(2,4-dichlorfenyl)-4-(2-alkylthio-5-pyrimidinyloxymethyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl/-1H-imidazoly a jejich soli obecného vzorce I



kde R je methylskupina nebo isobutylskupina, Y je molekula kyseliny dusičné, n je 0 nebo 1.