

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Patent nr. 124110

Int. Cl. C 07 d 49/34° Kl. 12p-9

Patentsøknad nr. 3626/68 Inngitt 13.9.1968

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 17.3.1969

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 6.3.1972

Patent meddelt 15.6.1972

Prioritet begjært fra: 15.9.1967 Tyskland,
nr. F 53504

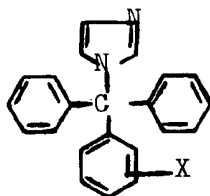
Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft,
509 Leverkusen-Bayerwerk, Tyskland.

Oppfinnere: Karl-Heinz Büchel, Kölner Strasse 88, Leverkusen,
Erich Regel, Oberkohl furth 15, Wuppertal-Cronenberg,
Manfred Plempel Pahlkestrasse 5, Wuppertal-
Elberfeld, Tyskland.

Fullmektig: Bryns Patentkontor A/S.

Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk
virksomme N-tritylimidazoler.

Oppfinnelsen vedrører en analogifremgangsmåte til frem-
stilling av terapeutisk virksomme N-tritylimidazoler med den gene-
relle formel

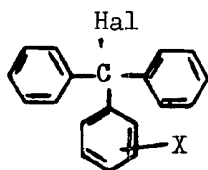


hvor

X betyr halogen, alkyl med 1 til 3 karbonatomer,
trifluormetyl, cyano, nitro, lavere alkylmerkapt eller

124110

lavere alkøksy,
 samt deres salter med fysiologisk tålbare syrer idet fremgangsmåten
 er karakterisert ved at man omsetter sølv- eller alkalisalter av
 imidazol med et tritylhalogenid med formel



hvor

X har den ovennevnte betydning og Hal betyr klor, brom
 eller jod,

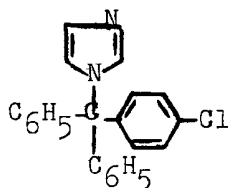
i et inert organisk oppløsningsmiddel i temperaturområdet fra 20
 til 110°C og omsetter det dannede N-tritylimidazol eventuelt der-
 etter med en fysiologisk tålbare syre.

De nye forbindelser samt deres salter er spesielt virk-
 somme som antimykotika, spesielt mot candidose, blastomykose,
 aspergillose og dermatomykoser på grunn av trikofyton- og miktro-
 sporium-typer.

Eksempler på fysiologisk tålbare syrer er halogen-
 hydrogensyrene, fosforsyrer, mono- og bifunksjonelle karbonsyrer og
 hydroksykarbonsyrer som f.eks. eddiksyre, propionsyre, maleinsyre,
 ravsyre, fumarsyre, vinsyre, sitronsyre, salicylsyre, sorbinsyre,
 melkesyre, 1,5-naftalindisulfonsyre. Av spesiell interesse er hydro-
 halogenider (spesielt klorider), laktater og salicylater av N-trityl-
 imidazoler.

Den følgende tabell gir eksempelvis smeltepunktet av
 noen N-tritylimidazoler:

	Smeltepunkt °C
a) 1-(p-klorfenyl-difenyl-metyl)-imidazol	140
b) 1-(p-fluorfenyl-difenyl-metyl)-imidazol	145
c) 1-(p-tolyl-difenyl-metyl)-imidazol	128
d) 1-(o-klorfenyl-difenyl-metyl)-imidazol	147 - 149
e) 1-(m-klorfenyl-difenyl-metyl)-imidazol	114
f) 1-(p-bromfenyl-difenyl-metyl)-imidazol	152
g) 1-(o-fluorfenyl-difenyl-metyl)-imidazol	185
h) 1-(m-fluorfenyl-difenyl-metyl)-imidazol	174
i) 1-(p-nitrogenyl-difenyl-metyl)-imidazol	160 - 170
j) 1-(m-trifluormetylphenyl-difenyl-metyl)-imidazol	156
k) 1-(p-cyanfenyl-difenyl-metyl)-imidazol	164
l) 1-(o-metoksyfenyl-difenyl-metyl)-imidazol	130
m) 1-(p-metyltiofenyl-difenyl-metyl)-imidazol	142
n) 1-(m-cyanfenyl-difenyl-metyl)-imidazol	119

Fremstillingsseksempel1-[p-klorfenyl-bisfenyl-metyl]-imidazol (e)

1 mol p-klorfenyl-difenylmetyl-karbinol blandes med ca. 2 mol imidazol og oppløses uten oppløsningsmiddel i 5 timer ved ca. 180°C. Etter avkjøling blir reaksjonsproduktet for å fjerne overskytende imidazol igjen oppløst, fra xylol. Etter gjentatt gjenoppløsning fra benzol/lettbensin får man rent 1-[p-klorfenyl-bisfenyl-metyl]-imidazol. Sm.p. 140 - 143°C i et utbytte på 53% av det teoretiske.

Den samme forbindelse kan også fåes når man suspenderer finpulverisert sølvsalt av imidazol med den ekvimolare mengde p-klorfenyl-difenylmetylklorid i absolutt benzol, oppvarmer under omrøring og lysutelukkelse ca. 3 timer til kokning og frafiltrerer deretter fra utfelt sølvklorid og omkrystalliserer det etter oppløsningsmidlets fjerning gjenværende residu fra benzol/lettbensin.

Også de andre forbindelser kan fåes etter ovennevnte fremgangsmåte. Overføringen av de fri forbindelser til saltene foregår likeledes på kjent måte.

Salter av tritylimidazoler

	<u>Smeltepunkt °C</u>
1-(p-klorfenyl-bisfenyl-metyl)-imidazolium-klorid	sm.p. 128-30°C
" " lactat	" 90°C
" " salicylat	oel
1-(m-klorfenyl-bisfenyl-metyl)-imidazolium-klorid	sm.p. 153°C
1-(o-klorfenyl-bisfenyl-metyl)-imidazolium-klorid	" 159°C
1-(p-fluorfenyl-bisfenyl-metyl)-imidazoliumklorid	" 110°C
" " lactat	" 95°C
1-(o-fluorfenyl-bisfenyl-metyl)-imidazolium-lactat	" 110°C
1-(m-fluorfenyl-bisfenyl-metyl)-imidazolium-lactat	" 120°C
1-(p-fluorfenyl-bisfenyl-metyl)-imidazolium-salicylat	" 80°C

De tidligere kjente antimykotika er enten bare virksomme mot gjær som f.eks. amfotericin B, eller bare mot trådsopp som f.eks. griseofulvin.

124110

4.

Derimot virker forbindelsene (I,II) såvel som deres salter overraskende også ved oral applikasjon såvel mot trådsopp som også mot gjær. En ytterligere fordel ligger i den gode varm-blodstålbarhet av forbindelsene ifølge oppfinnelsen..

Anvendelsen av forbindelsene som antimykotika kan blant annet foregå som vandig emulsjon, suspensjon eller oppløsning som kan appliseres oralt. Det er også mulig å anvende de vandige oppløsninger av de nevnte forbindelsers (I) nye salter.

Terapeutisk virkning

1. in vitro - virkning mot humanpatogen sopp:

a) *Candida albicans*:

forbindelse a) $< 4 \text{ } \mu\text{g/ml}$

forbindelse e) $< 4 \text{ } \mu\text{g/ml}$

b) *trichofyton mentagrophytes*: 4-10 μg fungistatisk mikrosp. fel. $< 4 \text{ } \mu\text{g}$

Prøvemeditet var Milieu d'epreuve ifølge Sabouraud.

Virkningsspektrum og virkningsintensitet (forbindelse d)

(in vitro) fremgår av følgende tabell:

Minimal hemmekonsentrasjon i $\mu\text{g/ml}$

	<u>uten serum</u>	<u>med serum</u>
1) <i>Trich. asteroides</i>	1	1
2) <i>Trich. crateriforme</i>	1	10
3) <i>Trich. equinum</i> (NL)	1	10
4) <i>Trich. equinum</i> , wollig (Hoechst)	1	10
5) <i>Trich. equinum</i> , gran. (Hoechst)	1	10
6) <i>Trich. tonsurans</i>	1	2
7) <i>Trich. verrucosum</i>	1	4
8) <i>Trich. granulosum</i>	1	2
9) <i>Trich. interdigitale</i>	1	4
10) <i>Trich. megninii</i>	$< 0,1$	1
11) <i>Trich. mentagrophytes</i>	$< 0,1$	1
12) <i>Trich. rubrum</i>	1	2
13) <i>Microsp. audouinii</i>	1	
14) <i>Microsp. canis</i> (NL)	$< 0,1$	
15) <i>Microsp. canis</i> (egenisolasjon)	1	
16) <i>Microsp. duboisii</i>	1	
17) <i>Microsp. fulvum</i>	1	
18) <i>Microsp. gallinae</i>	1	
19) <i>Microsp. felineum</i>	1	
20) <i>Aspergillus niger</i>	1	4
21) <i>Pen. comune</i>	1	
22) <i>Mucor mucedo</i>	4	> 10
23) <i>Blakeslea trispora</i>	10	> 10
24) <i>Cand. albicans</i>	40 - 1	40 - 1
	Fungistase	

2. Virkning in vivo

a) Eksperimentell Candidose hvite mus.

Ved oral applikasjon kunne det oppnås kurativ effekt med dagsdoser på 2-3 ganger 0,5-1 mg/mus/dag.

b) Eksperimentell musetrichofytie ved hjelp av Trich. quinckeanum:

Med dagsdoser på 1-2 ganger 1-2 mg/mus oralt hindres videregåing av infeksjonen.

c) Eksperimentell Trichofytie ved marsvin ved hjelp av Trich. ment: Med 2 ganger 15-30 mg pr. 400 g tunge marsvin pr. os viser det seg en reproducerbar virkning på infeksjonsforløpet med hurtig helning av de mykotiske lesjoner.

Anvender man i stedet for forbindelse I resp. a og e andre av de nevnte forbindelsene av typen I resp. deres salter så oppnås tilsvarende resultater. Av spesiell interesse for den praktiske utnyttelse er de ved imidazolringen usubstituerte forbindelser som eventuelt i en fenylrest er substituert med et halogenatom (fortrinnsvis klor eller fluor i o-, eller p-stilling) såvel som deres salter med klorhydrogensyre, melkesyre eller salicylsyre.

Som indikasjonsområde for N-trityl-imidazol ifølge oppfinnelsen som kjemoterapeutika er det foreskrevet:

a) i humanmedisinen:

1. Dermatomykoser, forårsaket ved sopp av arten Trichofyter, mikrosporium, epidermofyter, aspergillus, candida albicans og andre gjærsopper.
2. Organmykoser forårsaket ved gjærsopp, muggsopp og dermatofyter.

b) i veterinærmedisinen:

dermatomykoser og organmykoser ved hjelp av gjærsopp, muggsopp og dermatofyter.

Den terapeutiske anvendelse kan foregå oralt eller parenteralt såvel som lokalt i form av oppløsninger (f.eks. dimetyl-sulfoksyd / glycerin / vann 2:2:6), alkohol, fortrinnsvis etanol og isopropanol, pufferoppløsningene pudder, tabletter.

Doseringen utgjør for mennesker gjennomsnittlig mellom ca. 20 og ca. 100 mg/kg kroppsvekt, fortrinnsvis ca. 40 til 60 mg/kg i intervaller på 12 timer i en varighet fra 10 til ca. 20 dager.

Allikevel kan det eventuelt være nødvendig å avvike fra de nevnte mengder nemlig i avhengighet av typen applikasjonsmåte,

124110

men også på grunn av individuelle forhold overfor medikamenter resp. dets type av dets formulering og tidspunktet resp. intervallet hvori administreringen foregår. Således kan det i noen tilfelle være tilstrekkelig å komme ut med mindre enn ovennevnte minstemengde mens de andre tilfeller må ovennevnte øvre grense overskrides. I tilfelle applikasjon av større mengder kan det være lønnsomt å fordele disse i flere enkeltinngivninger over dagen.

Kjemoterapeutikane kan enten komme til anvendelse som sådanne eller også i kombinasjon med farmasøytisk tålbare bærere. Som administreringsformer i kombinasjon med forskjellige inerte bærere kommer det på tale tabletter, kapsler, pudder, sprays, vandige suspensjoner, injiserbare oppløsninger, eliksirer, siruper og lignende. Slike bærere omfatter faste fortynningsmidler eller fyllstoffer, et sterilt vandig medium såvel som forskjellige ikke toksiske organiske oppløsningsmidler og lignende. Selvsagt kan de tabletter og lignende som kommer i betraktning for en oral administrering utstyres med søtningsstofftilsetninger og lignende. Den terapeutisk virksomme forbindelse skal i ovennevnte tilfelle være til stede i en konsentrasjon fra ca. 0,5 til 90 vekt% av den samlede blanding, dvs. i mengder som er tilstrekkelig til å oppnå ovennevnte doseringsspillerom.

I tilfelle oral anvendelse kan tabletter selvsagt også inneholde tilsetninger som natriumcitrat, kalciumkarbonat og dikalciumfosfat sammen med forskjellige tilsetningsstoffer som stivelse, fortrinnsvis potetstivelse og lignende, og bindemidler som polyvinylpyrrolidon, gelatin og lignende. Videre kan det medanvendes glide- midler som magnesiumstearat, natriumlaurylsulfat og talkum til tabletteringen. I tilfelle vandig suspensjoner og/eller eliksirer som er tenkt for oral anvendelse kan det virksomme stoff finne anvendelse med forskjellige smaksforbedrere, farvestoff, emulgerings- og/eller sammen med fortynningsmidler som vann, etanol, propylenglycol, glycerin og lignende slike forbindelser resp. kombinasjoner.

For tilfelle parenteral anvendelse kan det anvendes oppløsninger av de virksomme stoffer i sesam- eller jordnøttolje eller i vandig propylenglycol eller N,N-dimetylformamid likeledes som sterile vandige oppløsninger i tilfellet vannoppløselige forbindelser. Slike vandige oppløsninger kan i behovstilfelle være avpufret på vanlig måte og videre kan de ved flytende fortynningsmiddel på forhånd innstilles isotonisk ved tilsetning av de nødvendige

mengder salt eller glykose. Slike vandige oppløsninger egner seg spesielt for intravenøse, intramuskulære og intraperitoneale injeksjoner.

Fremstillingen av slike sterile vandige medie foregår på kjent måte.

Ved en dosering på 40 mg/kg i 12-timers dosisintervall resulterer ved mennesker blodspeil mellom 5 og 11 μ /ml. Halveringstiden i det menneskelige serum in vivo utgjør gjennomsnittelig 6 timer. Stoffet utskilles med urinen til 30 til 40% av den inngitte mengde i aktiv form. Resorpsjonskvoten utgjør ved oral anvendelse mer enn 70%.

LD_{50} ved mus, rotter, kaniner, under og katter ligger ved de angitte forbindelser mellom ca. 600 og 2200 mg/kg legemsvekt ved oral inngivning.

In vitro forsøk

Bestemmelse av den minimale hemmekonsentrasjon

Fastslåelse av MHK (minimal hemmekonsentrasjon) foregikk i rekkefortynningsprøve samt i Agar-diffusjonsprøve ifølge hullprøvefremgangsmåten. Fortynningsrekken hadde følgende konsentrasjoner: (angivelse i μ /ml substrat) 100 - 40 - 20 - 10 - 4 - 2 - 1 0,1; i hullprøven ble det anvendt 50, 20 10 og 1 μ /prøvehull. Som næringssubstrater tjente

a) for dermatofyter: modifisert Sabouraud-substrat med

5 gram pepton

5 gram glycerin

5 gram NaCl

60 gram nervina-malt (Christensen, Flensburg)

pr. liter næringssubstrat.

For platekulturer ble det til næringsoppløsningen satt 1,5% Agar-Agar. pH etter sterilisering (1 ato, 20 minutter): 5,5.

b) For ribbesopp: næringsbuljong-druesukkeroppløsning med

13 gram næringsbuljong (oxoid)

10 gram druesukker

pr. liter næringssubstrat. Ved tilsetning av 1,5% Agar-Agar ble oppløsningen fastgjort for platekulturer.

pH etter sterilisering (1 ato, 20 minutter): 6,2.

Inokulum utgjorde ved dermatofyter i væskeskultur

1×10^4 infektiose partikler pr. 20 ml substrat, ved ribbesopp gjennomsnittelig $2-5 \times 10^5$ pr. 20 ml substrat. Dyrkningstemperaturen lå

124110

ved 28°C, dyrkningsvarighet 24 - 96 timer.

In vivo prøver

Terapeutisk virkning på mus og marsvin.

a) Eksperimentell candidose

Forsøksanordning:

Hvite hannmus av stammen CF₁SPF på 20-22 grams vekt ble hver infisert med hver gang 1-2 x 10⁶ Candida albicans-celler av en 24-timers kultur (innstillet ved uklarhetsmåling på fotometer) intravenøst i halevenen. Begynnende med tredje dag, opphopet på fjerde og femte dag p.i. dør ubehandlede dyr av infeksjon. I terapiforsøk ble det anvendt 20 dyr pr. dose og kontrollgruppe. Terapien foregikk oralt og parenteralt 1-0,5 timer før og 6-8 timer etter infeksjonen. Oralt ble den eventuelle dose applesert 2 ganger 100 mg pr. kg på infeksjonsdagen i 0,5 ml glukose-agar (5% glukose, 0,2% agar-agar, 2% DMF til utløsning av preparatet, vann ad 100) parenteralt i 0,2 ml 2%-ig DMF-vann.

b) Eksperimentell trichofytie på hvite mus ved trichofyton quinckeanum.

Hann- eller hunndyr av stammen CF₁-SPF med 20-33 grams vekt ble klippet på ryggen således at lengden av hårstumpene utgjør rundt 3/10 mm og det ikke inntrådte noen hudlesjoner. Deretter ble dyrene infisert ved innrivning av 0,2 ml av en 24 timers borekultur av trich. quinckeanum i næringsoppløsning i den klippede rygghud. Trichofytonkulturen inneholder pr. ml gjennomsnittelig 3000-4000 infektiøse partikler. Ved denne infeksjonsteknikk finner man 8-12 dager etter infeksjonen på infeksjonsstedet multiple (inntil 20) scutula av 0,8-2,2 mm diameter, som faller av fra 16. - 20. dag etter infeksjonen og ikke etterlater blodige arr.

Pr. kontrollgruppe og terapigruppe ble det anvendt 20 dyr. En dosering på 100 mg/kg pr. 24 timer suspendert i 0,5 ml glukose-agar-oppløsning, ble gitt pr. os daglig en gang fra infeksjonsdagen til 8. dag etter infeksjonen. På den 14. dag ble det målt prosentantall av mus som ikke viste scutula, hvor altså infeksjonen ikke var startet.

Ved en parenteral eller lokal terapi ble det oppnådd de samme resultater.

c) Eksperimentell muse-histoplasmose ved H. capsulatum.

Den eksperimentelle histoplasmose på mus med histoplasma capsulatum er et meget jevnt forløpende septisk sykdomsbilde som på 4. til 6. dag etter infeksjonen førte til de infiserte mus' død.

Infeksjonen foregikk intravenøst med 5×10^5 H. capsulatumceller av en 36 timers kultur. Infeksjonsvolum: 0,2 ml. Dyrestamme: CF₁-SPF mus.

Pr. kontrollgruppe og terapigruppe ble det anvendt 20 dyr. Det ble oralt inngitt en engangsdose på 100 mg pr. kg legemsvekt, 1,5 eller 0,5 timer før infeksjon eller 3 timer etter infeksjon. På 6. dag etter infeksjonen ble antall overlevende dyr bestemt som i tabellen er oppført som prosentangivelse.

d) I.v. - eller i.p.-infeksjon av aspergillusspor.

5×10^4 kimer pr. mus fører ved CF₁-SPF mus til et overveiende i nyrene forløpende sykdomsbilde som ved rundt 80% av de infiserte dyr endte dødelig på den 6. til 20. dag etter infeksjonen. Med infeksjonsdagen ble den orale terapi daglig begynt med en dose på 2 x 50 mg pr. kg, daglig og fortsatt 5 dager. På den 20. dag ble overlevningsgraden målt, som er oppført i tabellen som prosentangivelse.

Eksperimentell kryptokokkus-infeksjon på mus.

Forsøksanordning:

Hvite hannmus av stammen CF₁-SPF av 20-22 gram vekt ble infisert med hver gang 1×10^5 kryptokokkus-celler i halevenen. Mellom 2. og 7. dag etter infeksjonen dør ubehandlede dyr av infeksjonen. I terapiforsøk ble det anvendt 20 dyr pr. dose og kontrollgruppe. Terapien foregikk oralt og parenteralt 1 - 0,5 timer før og 6 - 8 timer etter infeksjonen. Oralt ble den eventuelle dose applisert i 0,5 ml glukoseagar (5% glukose, 0,2% agar-agar, 2% DMF til utløsning av preparatet, vann ad 100), parenteralt i 0,2 ml 2%-ig DMF-vann. Prøvestoffene ble administrert oralt eller parenteralt i en dose på 2 x 50 mg pr. kg legemsvekt og 24 timer. På 5. dag etter infeksjonen ble overlevningsgraden målt, som er angitt i tabellen som prosent.

Eksperimentell mikrosporon-infeksjon på marsvin.

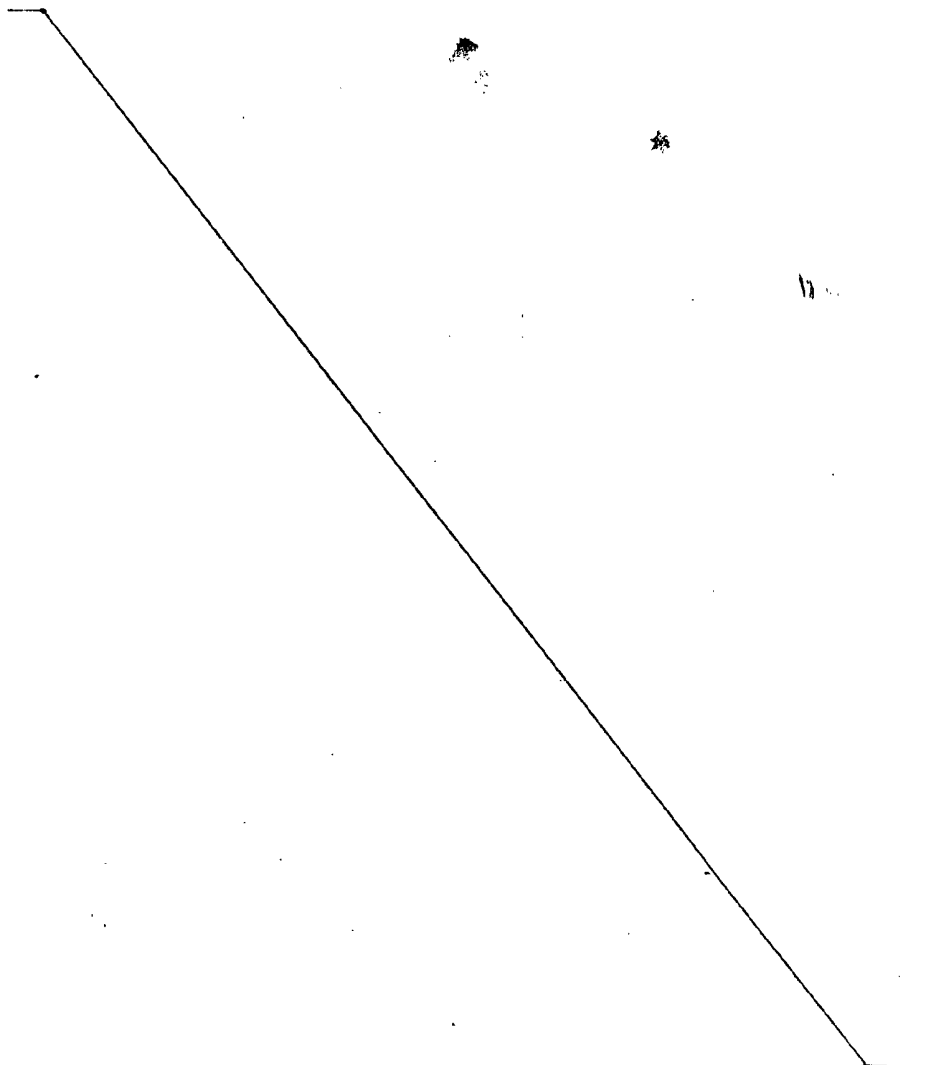
Hvite, glatthårede marsvin (hann eller hun) av eget oppdrett og sikkert dermatofytefrie infiseres ved innrivning av 1,0 ml av en sporesuspensjon av mikrosporon som inneholder ca. 10^4 infektøse partikler pr. ml som ikke skarifiserte rygghuden. Terapi foregikk lokalt med 1%-ig preparatopløsning, begynnende med den 3. dag etter infeksjonen og avsluttende med 16. dag etter infeksjonen.

Det ble avlest etter størrelse og dybde dermatomykosen sammenlignet med ubehandlede kontrollgrupper og angitt med fordelings-

124110

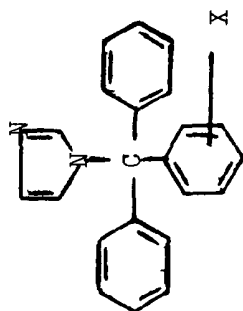
10

— tall på 0 - 5, idet 0 er klinisk uten funn, 5 betyr en dyp blodig
ulkerasjon. 0 betyr i tabellen 100% og 5 betyr 0%.



Tabell 1

In vivo-virkning av monohalogen-substituerte tritylimidazoler samt av metylsubstituerte tritylimidazoler.



X	Candida albicans %	Krypto- ²⁾ kokkus %	Trichofyton ³⁾ quinkeanum %	Mikrosporon ³⁾ canis og trichofyton men- tagrofytes %	Histoplasma ¹⁾ %	Aspergillus ¹⁾ %
o-Cl	100	100	100	100	100	90
m-Cl	70	70	80	80	100	60
p-Cl	50	50	60	60	100	40
p-F	50	50	50	60	60	60
o-CH ₃	100	100	90	100	100	80
m-CH ₃	50	60	50	50	60	50

1) Overlevningsgrad i %

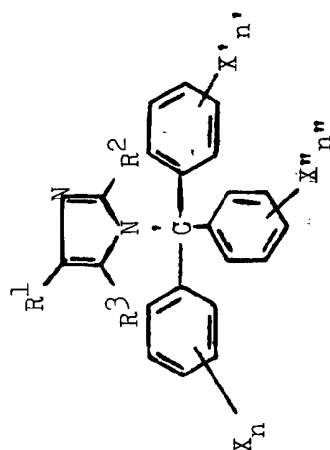
2) Prosenttall av dyr, hvor infeksjonen ikke utviklet seg (ingen tydelig tegn på en infeksjon)

3) 100% betyr et normalt funn (ingen sykdom)
0% betyr dype blodige ulkerasjoner.

124110

Tabell 2

Sammenligningsforsøk in vivo med forbindelser som er substituert i imidazol- delen og/eller i flere fenylringer av tritylresten har substituent.



X	X'	X''	R ¹	R ²	R ³	Candida ¹⁾ albicans %	Krypto- ¹⁾ kokkus %	Tricho- ¹⁾ fytton quin- keanum %	2) Mikrosporon ³⁾ canis u. tri- chofytton men- tagrofytes %	Histo- ¹⁾ plasma %	Asper- ¹⁾ gillus %
p-Cl	p-Cl	H	H	H	H	0	0	0	0	0	0
p-Cl	m-Cl	H	H	H	H	0	0	0	0	0	0
p-Cl	o-Cl	H	H	H	H	0	0	0	0	0	0
p-Cl	p-Br	H	H	H	H	0	0	0	0	0	0
p-Cl	p-Cl	p-Cl	H	H	H	0	0	0	0	0	0
o-Cl	H	H	H	H	H	0	0	0	0	0	0
p-Cl	p-Cl	p-Cl	H	H	H	0	0	0	0	0	0
o-Cl	p-Cl	H	H	H	H	0	0	0	0	0	0
p-Cl	H	H	H	H	CH ₃	0	0	0	0	0	0
p-F	m-F	H	H	H	CH ₃	0	0	0	0	0	0
H	H	H	H	H	CH ₃	0	0	0	0	0	0
H	H	H	H	CH ₃	CH ₃	0	0	0	0	0	0
H	H	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	0	0	0	0	0	0

1) Overlevningsgrad i %

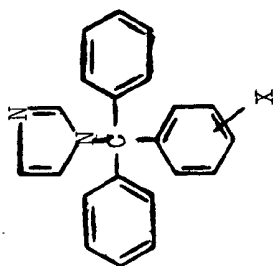
2) Prosenttall av dyr, hvor infeksjon ikke utviklet seg (ingen tydelige infeksjonstegn)

3) 100% betyr et normalt funn (ingen sykdom)

0% betyr dype blodige ulkerasjoner.

Tabell 3

In vivo-virkning av noen forbindelser.



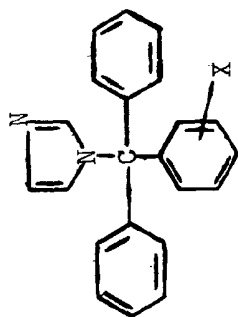
X	Candida ¹⁾ albicans %	Krypto- ¹⁾ kokkus %	Trichofyton ²⁾ quinkeanum %	Mikrosporon ³⁾ canis u. tri- chofytos menta- grofytos %	Histoplasma ¹⁾ %	Aspergillus ¹⁾ %
o-NO ₂	90	90	80	80	90	90
m-NO ₂	90	90	80	80	90	90
p-NO ₂	90	90	80	80	90	90
p-CN	100	100	90	100	100	90
o-CH ₃ O	50	50	-	-	-	-

- 1) Overlevningsgrad i %
 2) Prosenttall av dyr, hvor infeksjonen ikke utviklet seg (ingen tydelige infeksjonstegn).
 3) 100% betyr et normalt funn (ingen sykdom)
 0% betyr dyp blodig ulkerasjon.

124110

Tabell 4

In vitro-virkning
(ingen in vivo-verdier disponible)

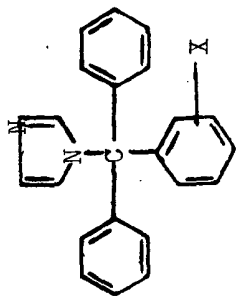


Minimal hemmkonsentrasjon i μ /ml næringsoppløsning.

x	Candida albicans %	Krypto- kokkus %	Coccidicides %	Trichofyton quinkeanum %	Mikrosporion canis u. tricho- fyton mentagro- fytes %	Histo- plasma %	Asper- gillus %
p-S-CH ₃	40	40	20	10	10	40	10
m-CF ₃	-	-	-	20	10	10	10
p-CH ₃	< 4	< 4	10	< 4	< 4	20	< 4

Tabell 5

In vivo-virkning av tritylimidazolium-salter ifølge oppfinnelsen



X	Salt	Candida albicans %	Krypto- ¹⁾ kokkus %	Trichofyten ²⁾ quinkeanum %	Makrosporion ³⁾ canis u. tri- chofyten men- tagrofytes %	Histoplasma ¹⁾ %	Aspergillus ¹⁾ %
H	HCl	60	60	50	-	-	-
H	Laktat	50	60	50	-	-	-
H	Maleat	50	60	50	-	-	-
H	Salicylat	50	60	50	-	-	-
p-Cl	HCl	50	50	60	60	100	40
p-Cl	laktat	50	50	60	60	100	40
p-Cl	Salicylat	50	50	60	60	100	40
o-Cl	HCl	100	100	100	100	100	90
o-Cl	Laktat	100	100	100	100	100	90
o-Cl	Salicylat	100	100	100	100	100	90
m-Cl	HCl	70	70	80	80	100	60
m-Cl	Laktat	70	70	80	80	100	60
m-Cl	Salicylat	70	70	80	80	100	60
pNC	Laktat	100	100	90	100	100	90
o-NO ₂	HCl	90	90	80	80	90	90
p-NO ₂	HCl	90	90	80	80	90	90
m-NO ₂	HCl	90	90	80	80	90	90
o-CH ₃	HCl	50	50	-	-	-	-

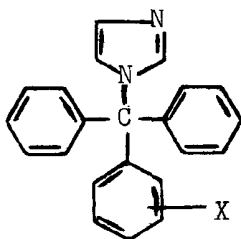
15

124110

- 1) Overlevningsgrad i %
- 2) Prosenttall av dyr, hvor infeksjon ikke utviklet seg (ingen tydelige infeksjonstegn)
- 3) 100% betyr et normalt funn (ingen sykdom)
0% betyr dype blodige ulcerasjoner

124110P a t e n t k r a v :

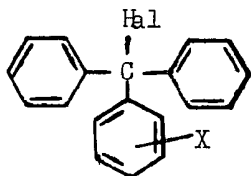
Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk virksomme N-tritylimidazoler med den generelle formel



hvor

X betyr halogen, alkyl med 1 til 3 karbonatomer, trifluormetyl, cyano, nitro, lavere alkylmerkapt eller lavere alkoksy,

samt deres salter med fysiologisk tålbare syrer, k a r a k t e r i s e r t ved at man omsetter sølv- eller alkalialter av imidazol med et tritylhalogenid med formel



hvor

X har den ovennevnte betydning og Hal betyr klor, brom eller jod,

i et inert organisk oppløsningsmiddel i temperaturområdet fra 20 til 110°C og omsetter det dannede N-tritylimidazol eventuelt deretter med en fysiologisk tålbare syre.

Anførte publikasjoner: -