POLSKA RZECZPOSPOLITA LUDOWA

URZĄD PATENTOWY PRL

OPIS PATENTOWY

93691

Patent dodatkowy do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.09.71 (P. 181228)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.73

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1977

MKP C07d 49/36

Int. Cl.[2] C07D 235/00

CZYTELNIA Urzędu Patentowego

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych 1,3,3-trójpodstawionych 3-azolilopropinów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 1, 3, 3-trójpodstawionych 1-azolilopropinów oraz ich soli, mających właściwości lecznicze, zwłaszcza grzybobójcze.

Okazało się, że 1, 3, 3-trójpodstawione 3-azolilopropiny o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, chloru, bromu lub jodu, R^2 oznacza rodnik alkilowy, ewentualnie podstawiony, rodnik cykloalkilowy lub ewentualnie podstawiony rodnik arylowy, R^3, R^4 i R^5 oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe, grupy alkoksylowe lub grupy alkilotio albo podstawnik elektroujemne i mogą mieć takie same lub różne znaczenia i Az oznacza grupę imidazolilową, oraz ich sole, działają skutecznie przeciw grzybom i drożdżakom patogennym dla ludzi i zwierząt.

Rodniki alkilowe R^2 zawierają korzystnie 1—4 atomów węgla i mogą zawierać wiązanie podwójne lub potrójne. Szczególnie korzystnymi rodnikami alkilowymi są: rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy i n-, izo- i III-rzęd.-butylowy.

Rodniki cykloalkilowe R^2 zawierają 3—7, korzystnie 5 lub 6 atomów węgla. Mogą one zawierać jedno lub kilka, korzystnie jedno wiązanie podwójne i jako podstawniki jeden lub kilka zwłaszcza jeden podstawnik ze znaczeń R^3, R^4 i R^5.

Rodniki arylowe R^2, ewentualnie podstawione, zawierają 6 lub 10 atomów węgla i w składniku arylowym mogą zawierać jeden lub kilka, korzystnie jeden lub dwa podstawniki i mających znaczenie R^3, R^4, R^5. Korzystnym aromatycznym rodnikiem R^2 jest rodnik fenylowy, zwłaszcza niepodstawiony lub podstawiony atomem chloru lub bromu lub grupą nitrową albo rodnikiem metylowym. Rodniki alkilowe i grupy alkoksylowej, alkilotio stanowiące znaczenia R^3, R^4 i R^5 zawierają korzystnie 1—4, zwłaszcza 1 atom węgla. Rodniki alkilowe względnie składniki alkilowe wymienionych grup mogą zawierać wiązanie podwójne lub potrójne.

2

Elektroujemnymi podstawnikami R^3, R^4, R^5 mogą być np. atomy chlorowców, jak fluor, chlor, brom i jod, korzystnie chlor i brom, dalej grupa nitrowa, chlorowcoalkilowa o 1—4 zwłaszcza 1—2 atomach węgla, korzystnie o 1—5 atomach chlorowca (fluor, chlor, brom), zwłaszcza grupa trójfluorometylowa, grupa cyjanowa oraz alkilosulfinylowa i alkilosulfonylowa, w których składniki alkilowe zawierają 1—6 atomów węgla, korzystnie 1—4 atomów węgla i mogą zawierać wiązania nienasycone. Szczególnie korzystnymi podstawnikami R^3, R^4, R^5 są atomy wodoru i chloru, grupa nitrowa i rodnik metylowy.

Odpowiednimi solami związków o wzorze 1 są sole nietoksycznych kwasów stosowanych w farmacji. Takimi kwasami są kwasy chlorowcowodorowe, zwłaszcza chlorowcowodorowy i bromowodorowy, kwasy fosforowe, jedno- i dwufunkcyjne kwasy karboksylowe, np. octowy, maleinowy, bur-

sztynowy, fumarowy, winowy, cytrynowy, salicylowy, sorbinowy, mlekowy, naftaleno-1, 5-dwusulfonowy.

Przykładami związków otrzymywanych sposobem według wynalazku są: 1-bromo-3, 3-dwufenylo-3-(imidazolilo-)1]-propin, 1-jodo-3, 3-dwufenylo-3-(imidazolilo-)1]-propin.

Sposobem według wynalazku nowe związki o wzorze 1 otrzymuje się, jeżeli związek o wzorze ogólnym 2, w którym R^2, R^3, R^4, R^5 i Az mają wyżej podane znaczenie, a M oznacza atom metalu akalicznego lub grupy chlorowomagnezową o wzorze Z-Mg-, w którym Z oznacza atom chlorowca np. chloru, lub jodu, poddaje się reakcji z kwasem podchlorowcowym ewentualnie utworzonym in situ o wzorze ogólnym Z-OH, w którym Z oznacza atom chloru, bromu lub jodu, w środowisku rozpuszczalnika, w temperaturze około 0—120°C, po czym otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w sole.

W sposobie według wynalazku stosuje się korzystnie polarne rozpuszczalniki, np. wodę, pirydynę, niższe alkohole, korzystnie o 1—4 atomach węgla, np. metanol i etanol lub mieszaniny wymienionych rozpuszczalników. Związki o wzorze 2 oraz kwasy podchlorowe o wzorze Z-OH wprowadza się korzystnie w ilościach równomolowych. Wydzielenie nowych związków prowadzi się w znany sposób.

Związki o wzorze 2 stosowane jako surowiec w sposobie według wynalazku wytwarza się ze związków o wzorze 3 w znany sposób.

Sposób według wynalazku objaśniają niżej podane przykłady.

Przykład I. 1-Bromo-3, 3-dwufenylo-3-[imidazolilo-(1)]--propin o wzorze 4. Do przygotowanego w temperaturze około 3°C 2,75 ml (55 mmoli) bromu w 37,5 12% ługu sodowego wkrapla się roztwór 12,9 g (50 mmoli) 3,3-dwufenylo-1-(imidazolilo-(1)]-propinu w 50 ml pirydyny w ciągu 20 minut. Mieszanina ta ogrzewa się przy tym do temperatury 40°C. Chłodzi się do 20°C i po 3 godzinach wylewa się do 1000 ml wody i odsącza wydzielony osad. Następnie miesza się z 60 ml acetonitrylu w temperaturze 28°C. Pozostałość odsącza się i przemywa się eterem. Otrzymuje się 13,3 g/49% wydajności teoretycznej (1-bromowo-3, 3-dwufenylo-3-[imidazolilo-(1)]-propinu o temperaturze topnienia 186,5—187°C.

Przykład II. 1-Jodo-3, 3-dwufenylo-3-[imidazolilo-(1)]-propin o wzorze 5. Do roztworu 12,9 g (50 mmoli) 3,3-dwufenylo-3-[imidazolilo-(1)]-propinu w 100 ml metanolu wkrapla się w temperaturze 25°C 25 ml 10 n ługu sodowego i jednocześnie wprowadza się porcjami 12,7 g (50 mmoli) jodu. Miesza się jeszcze przez jedną godzinę w temperaturze pokojowej, krystaliczny osad odsącza się i miesza z 60 ml acetonitrylu w temperaturze około 28°C.

Otrzymuje się w ten sposób 15,6 g (81% wydajności teoretycznej) 1-jodo-3, 3-dwufanylo-[imidazolilo-(1)]-propinu w temperaturze topnienia 198—199°C (rozkład).

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 otrzymane sposobem według wynalazku, wykazują doskonałe działanie grzybobójcze co potwierdzają niżej podane wyniki prób in vitro i in vivo.

Ze względu na ich czynność biologiczną nowe związki można stosować jako środki lecznicze. Dobrej skuteczności nowych związków nie można było przewidzieć jest ona zupełnie niespodziewana.

Preparaty wykazują in vivo i in vitro nadspodziewanie dobre i szerokie spektrum działania przeciwko grzybom patogennym dla ludzi i zwierząt obejmujące zarówno Dermatophytes i inne grzyby grzybniowe jak i grzyby drożdżowe, drożdże i grzyby dwufazowe.

Działanie grzybobójcze in vitro: w tablicy podane są minimalne stężenia hamujące (MHK) przeciwko różnym gatunkom grzybów. MHK ustalono w próbie kolejnych rozcieńczeń stosując jako pożywki Sabourauds milieu d'épreuve dla Dermatophytes, Aspergillum, Penicillium i grzybów dwufazowych oraz bulion składający się z wyciągu mięsnego i cukru gronowego dla drożdży, grzybów drożdżowych. Temperatura inkubacji wynosiła 28°C, czas inkubacji 24—96 godzin.

Tablica

MHR w γ/ml

Związek	Trich. ment.		Candida albicans		Microsp. felin		Asper. niger		Penic. comune	
	serum	bez serum	serum	bez serum	serum	bez serum	serum	bez serum	serum	bez serum
Związek o wzorze 4	1	<1	10	1	—	<1	100	<1	—	<1
Związek o wzorze 5	1	<1	10	1	—	<1	4	<1	—	10

Charakter działania preparatów jest przede wszystkim fungistatyczny. Natomiast działanie grzybobójcze z redukcją inokulum o 90% w ciągu 24 godzin można uzyskać przy pomocy stężeń czterokrotnie przewyższających MHK. Skuteczność preparatów w przypadku dodania 30% serum bydlęcego do pożywki ulega tylko nieznacznemu osłabieniu, co oznacza, że związanie białka i inaktywacja są nieznaczne.

Grzybobójcze działanie in vivo: doświadczalna kandydoza białych myszy. Samce myszy szczepu CF_1-SPF o wadze 20—22 g pożywka (Saniff-Pellet i woda ad libitum) zakaża się 1×10^6 komórkami

Gandida-albicans 24 godzinowej kultury przez injekcję do żyły ogonowej. Infekcja u nieleczonych zwierząt kontrolnych powoduje rozległy proces zapalny w nerkach i uremię i wywołuje śmierć w ciągu 4—5 dni po zakażeniu. Przy leczeniu zakażonych myszy podanymi preparatami, w dawce 2×25 do 2×75 mg/kg wagi ciała podawanej per os za pomocą zgłębnika przełykowego 2× dziennie, 6 dzień po infekcji przeżywa 14 z 20 myszy przy dawce 2×25 mg/kg, 19 z 20 myszy przy dawce 2×50 mg/kg 20 z 20 myszy przy dawce 2×75 mg/kg. Przy podawaniu per os związków według przykładów XVIII, XIX, XX i XXI dawek 50—120 mg/kg wagi ciała 2× dziennie przeżywa 6 dzień po infekcji 16 z 20 myszy. W grupie kontrolnej infekcję przeżywa 2 z 20 myszy.

Doświadczalna trychofytoza myszy wywołana Trichophyton quinckeanum: samce myszy szczepu CF_1-SPF o wadze 20—22 g zakaża się zawiesiną zarodników Trichophyton quinckeazum wcierając w ostrzyżone nieskaryfikowane plecy. W ciągu 10 dni od infekcji rozwija się u nieleczonych zwierząt kontrolnych w miejscu infekcji dermatomykoza z utworzeniem typowej Scutula. Podaje zakażonym myszom, rozpoczynając z dniem infekcji codziennie 2×50—75 mg/kg wagi ciała testowych substancji per os za pomocą zgłębnika przełykowego aż do 10 dnia po zakażeniu można całkowicie zapobiec infekcji przy użyciu związku otrzymywanego sposobu według wynalazku i w znacznym stopniu zahamować infekcję przy użyciu związków.

Stosowanie miejscowe w przypadku doświadczalnej trychofytozy świnek morskich wywołanej przez Trichophyton meutagrophytes: samce świnki morskiej rasy Pearl-bright-white o wadze 450—600 g (pasza Pelleta buraki postewne i woda ad libitum) zakaża się w ostrzyżone plecy zawiesiną zarodników Trychophyton mentagrophytes. U nieleczonych zwierząt kontrolnych rozwija się typowa dermatomykoza z wypadaniem włosów, zaczerwienieniem skóry i owrzodzeniem w miejscu infekcji.

Wymienione preparaty w postaci 1% roztworów w poliglikolu etylenowym 400 nanosi się w miejscu infekcji i lekko się wciera 1× dziennie, poczynając od 4 dnia po zakażeniu do 15 dnia po zakażeniu. Preparaty te powodują zahamowanie infekcji lub lekki jej przebieg przy czym między 6—14 dniem po infekcji rozpoczyna się proces zdrowienia.

Na podstawie różnych doświadczeń można zaliczyć nowe związki o wzorze 1, otrzymane sposobem według wynalazku, do wysokoaktywnych środków grzybobójczych o szerokim spektrum działania. Dziedziny stosowania w medycynie i weterynarii są następujące: dermatomykozy wywołane przez Dermatophytes drożdżaki, pleśniaki, grzyby dwufazowe oraz Chromomycetes oraz organomykozy wywołane przez drożdże, grzyby drożdżowe, pleśniowe oraz grzyby dwufazowe.

Nowe związki otrzymane sposobem wynalazku, można stosować same lub w postaci zestawów z obojętnymi, nietoksycznymi stosowalnymi w farmacji stałymi, półstałymi lub ciekłymi nośnikami. Postacie gotowego leku zawierające różne obojętne nietoksyczne nośniki stanowią tabletki, drażetki, kapsułki, pigułki, granulaty, czopki, roztwory wodne, zawiesiny i emulsje, ewentualnie sterylne roztwory infekcyjne, niewodne emulsje, zawiesiny i roztwory syropy, pasty, maście, kremy, płyny do zmywań ipt.

Określenie nośnik obejmuje półstałe rozcieńczalniki lub wypełniacze, również wodne środowisko ewentualnie sterylne oraz różne nietoksyczne rozcieńczalniki organiczne i wszystkie substancje pomocnicze używane do sporządzania leków. Oczywiście preparaty stosowane per os mogą zawierać np. środki słodzące, barwniki i/lub dodatki poprawiające smak, a preparaty do stosowania pozajelitowego mogą zawierać substancje buforujące lub inne dodatki.

Związek terapeutycznie czynny może stanowić korzystnie 0,5—90% wagowych całej mieszaniny w ilości wystarczającej do osiągnięcia wyżej podanego dawkowania.

Preparaty otrzymuje się w znany sposób np. przez zmieszanie substancji czynnych ze stałymi, półstałymi lub ciekłymi nośnikami lub rozpuszczalnikami, ewentualnie przy użyciu emulgatorów i/lub dyspergatorów. W przypadku stosowania wody jako rozcieńczalnika można stosować rozpuszczalniki organiczne jako rozpuszczalniki pomocnicze i ciecze ułatwiające rozpuszczanie.

Jako stałe, półstałe i ciekłe nośniki oraz inne substancje pomocnicze stosuje się następujące substancje: wodę, nietoksyczne rozpuszczalniki organiczne, takie jak parafiny, np. frakcje ropy naftowej, oleje roślinne, np. olej arachidowy, olej sezamowy, alkohole, np. alkohol etylowy, glicerynа, glikole, np. glikol propylenowy, poliglikol etylenowy i wodę; stałe nośniki takie jak naturalne mączki mineralne, np. kaoliny, tlenki glinu, talk, kredę, syntetyczne mączki nieorganiczne, np. kwas krzemowy o wysokim stopniu rozdrobnienia, krzemiany, cukier, np. cukier surowy, cukier mlekowy i cukier gronowy; emulgatory, takie jak emulgatory niejonotwórcze i anionowe, np. estry politlenku etylenu i kwasów tłuszczowych, etery politlenku etylenu i alkoholi tłuszczowych, alkilosulfoniany i arylosulfoniany, dyspergatory, np. ligninę, ługi posiarczynowe, metylocelulozę, skrobię i poliwinylopirolidon i środki poślizgowe, np. stearynian magnezu, talk, kwas stearynowy i laurylosiarczan sodu.

W przypadku stosowania doustnego tabletki oczywiście mogą zawierać oprócz podanych nośników również dodatki takie jak cytrynian sodu, węglan wapnia i fosforan dwuwapniowy oraz substancje pomocnicze, np. skrobię, korzystnie skrobię ziemniczaną, żelatynę itp. Ponadto można stosować przy tabletkowaniu jako substancje poślizgowe stearynian magnezu, laurylosiarczan sodu i talk. Kapsułki, tabletki, pigułki, drażetki, czopki, ampułki itp. mogą zawierać substancje czynne również w postaci dawki do jednorazowego użycia, przy czym te postacie są sporządzone tak, że zawierają jednostkową dawkę składnika czynnego.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku w swych preparatach mogą zawierać inne znane substancje czynne. Stosowanie nowych związków może odbywać się zarówno per os jak i pozajelitowo i miejscowo. Dla osiągnięcia zadawala-

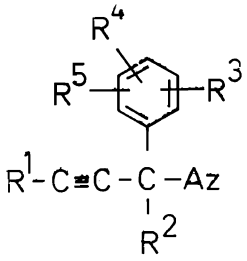
jących wyników, zwłaszcza przy podawaniu per os wystarczają dawki około 2×12,5 mg do 2×50 mg/kg ciała podawane dziennie w ciągu około 2—6 tygodni. W niektórych przypadkach konieczne są odchylenia od podanych dawek, które uzależnione są od wagi ciała indywidualnej reakcji leczonego obiektu, względnie sposobu podawania leku, postaci preparatu momentu podawania lub odstępów podawania. W niektórych przypadkach można podawać mniejsze dawki z wystarczającym rezultatem, natomiast w innych przypadkach podana górna granica musi być przekroczona. Przewiduje się takie same wysokości dawkowania zarówno w lecznictwie ludzi jak i zwierząt.

Przy stosowaniu pozajelitowym wysokość dawkowania jest podobna jak przy stosowaniu per os.

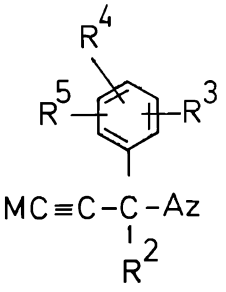
Do stosowania miejscowego stosuje się odpowiednie preparaty zawierające, np. 1% substancji czynnej. Takim preparatem jest np. 1% roztwór związku otrzymanego sposobem według wynalazku w poliglikolu etylenowym 400.

Zastrzeżenie patentowe

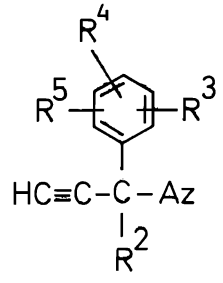
Sposób wytwarzania 1, 3, 3-trójpodstawionych 3-azolilopropinów o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, chloru, bromu lub jodu, R^2 oznacza rodnik alkilowy, ewentualnie podstawiony rodnik cykloalkilowy, ewentualnie podstawiony rodnik arylowy i R^3, R^4 i R^5 oznaczają atomy wodoru, rodniki alkilowe, grupy alkoksylowe lub alkilotio albo podstawniki elektroujemne i mają takie same lub różne znaczenie i Az oznacza grupę imidazolilową, **znamienny tym**, że związki o wzorze 2, w którym R^2, R^3, R^4, R^5 i Az mają wyżej podane znaczenie, a M oznacza atom metalu alkalicznego lub grupę chlorowcomagnezową o wzorze Z-Mg-, w którym Z oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z kwasem podchlorowcowym o wzorze ogólnym Z-OH, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, w środowisku rozpuszczalnika w temperaturze około 0—120°C, po czym otrzymane związki ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w sole.



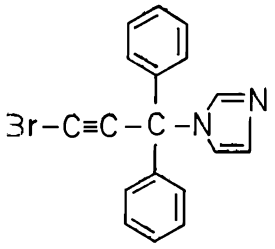
WZÓR 1



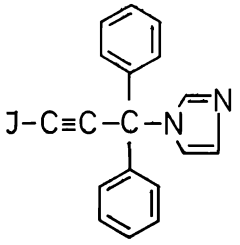
WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4



WZÓR 5

OZGraf. Lz. 1438 (110+25 egz.)

Cena 10 zł