(19) DANMARK

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **160252 B**

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: **1695/89**

(22) Indleveringsdag: **07 apr 1989**

(24) Løbedag: **02 feb 1982**

(41) Alm. tilgængelig: **07 apr 1989**

(44) Fremlagt: **18 feb 1991**

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: **0454/82**

(30) Prioritet: **03 feb 1981 GB 8103280**

(51) Int.Cl.[5] **C 07 D 233/61**
C 07 D 409/04
C 07 D 405/04

(71) Ansøger: ***G.D. Searle & Co.; P.O. Box 1045; Skokie; Illinois 60076, US**

(72) Opfinder: **Peter John *Fellner; US, George *Ellames; GB, Christopher David *Floyd; GB, Paul William *Manley; GB**

(74) Fuldmægtig: **Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.**

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af imidazolhydrazon- og -hydrazin-derivater eller syreadditionssalte deraf

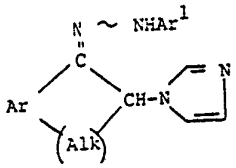
(56) Fremdragne publikationer

---

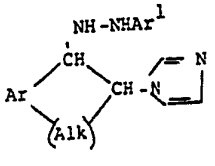
(57) Sammendrag:

1695-89

Hidtil ukendte imidazolhydrazon- og -hydrazin-derivater med de almene formler

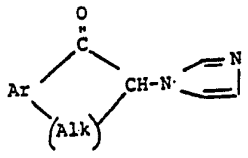


(I)



(II)

hvori
Ar betyder phenylen eller thienylen, der hver især eventuelt er substitueret med chlor,
Ar^1 betyder phenyl, der eventuelt er substitueret 1-5 gange med chlor, og
Alk betyder trimethylen eller tetramethylen,
eller syreadditionssalte deraf,
kan fremstilles ved, at ketoner med formlen



(III)

fortsættes

DK 160252 B

hvori Ar og Alk har de ovenfor angivne betydninger, omsættes med hydraziner med formlen

$$Ar^1-NH-NH_2 \qquad (I)$$

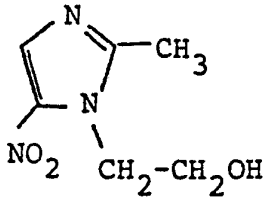
hvori Ar^1 har den ovenfor angivne betydning, under dannelse af forbindelser med formlen (I) om ønsket

som et syreadditionssalt, hvorefter produktet med formlen (I) eventuelt reduceres til en forbindelse med formlen (II).

Imidazolhydrazon- og -hydrazinderivaterne med formlerne I og II er aktive mod anaerobe bakterier og kan anvendes i lægemidler.

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte imidazolhydrazon- eller -hydrazinderivater.

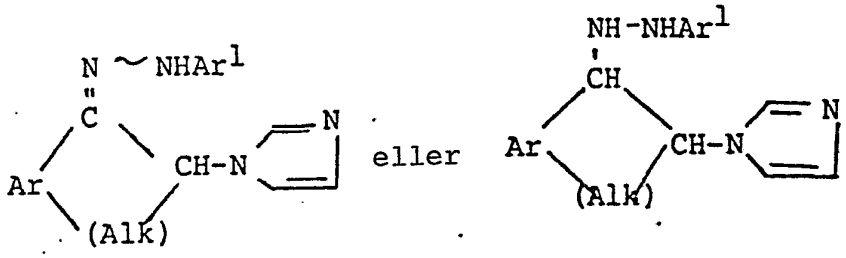
Det er kendt, at visse forbindelser, f.eks. metronidazol, der har formlen



er aktive imod anaerobe bakterier. Det formodes, at aktiviteten skyldes tilstedeværelsen af nitrogruppen. Denne forbindelse angives at være mutagen og teratogen. En oversigt over egenskaber m.v. findes i Drugs 16, 387 (1978).

Det har nu overraskende vist sig, at imidazolhydrazonderivater med formlen (I) og beslægtede hydrazin-derivater med formlen (II) har aktivitet imod anaerobe bakterier, der trives i fravær af luft. Aktiviteten af disse forbindelser imod anaerobe bakterier er sammenlignelig med eller bedre end aktiviteten af metronidazol, medens mutagene egenskaber ikke er påvist. Deres bedre aktivitet kan især påvises imod P. acnes, en bakterie, der er forbundet med acne.

Der er derfor ifølge opfindelsen blevet tilvejebragt en analogifremgangsmåde til fremstilling af imidazolhydrazin- eller hydrazon-derivater med de almene formler



(I) (II)

hvori

Ar betyder phenylen eller thienylen, der hver især eventuelt er substitueret med et chloratom,

Ar^1 betyder phenyl, der eventuelt er substitueret 1-5 gange

med chlor, og

Alk betyder alkylen med 1-4 carbonatomer, eventuelt afbrudt af oxygen eller svovl, eller syreadditionssalte deraf. Egnede salte er eksempelvis hydrochlorid, oxalat, sulfat, nitrat, acetat, maleat, citrat og alle andre farmaceutisk acceptable salte.

Bølgelinien mellem C=N- og $NHAr^1$-grupperne i formlen (I) angiver muligheden for isomeri. Forbindelserne kan isoleres som en blanding af isomere eller som selve isomerene, især E- og Z-isomerene, og opfindelsen angår både blandinger og isomere. Desuden indeholder forbindelserne med formlen (II) to asymmetriske centre, og opfindelsen angår både de enkelte isomere og isomer-blandinger.

Ar^1 betyder fortrinsvis 2,4-dichlor-, 2,6-dichlor- eller 2,4,6-trichlorphenyl. Alk indeholder fortrinsvis 3-4 carbonatomer. Foretrukne syreadditionssalte er hydrochloriderne.

Særlig foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er:

(1) 2-chlor-6-(1H-imidazol-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptanon, 2,4-dichlorphenylhydrazon-hydrochlorid,

(2) 6-(1H-imidazol-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptanon, 2,4-dichlorphenylhydrazon-hydrooxalat,

(3) 2-chlor-6-(1H-imidazol-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptanon, 2,4,6-trichlorphenylhydrazon-hydrochlorid,

(4) 6-(1H-imidazol-1-yl)-7,8,9,10-tetrahydro-5(6H)-benzocyclooctanon, 2,4-dichlorphenylhydrazon-hydrochlorid,

(5) 7-(1H-imidazol-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-8H-cyclohepta[b]-thiophen-8-on, 2,4-dichlorphenylhydrazon-hydrooxalat og

(6) 6-(1H-imidazol-1-yl)-7,8,9,10-tetrahydro-5(6H)-benzocyclooctanon, 2,4,6-trichlorphenylhydrazon-hydrochlorid.

Andre særlig foretrukne forbindelser er dem, hvis fremstilling beskrives i eksemplerne.

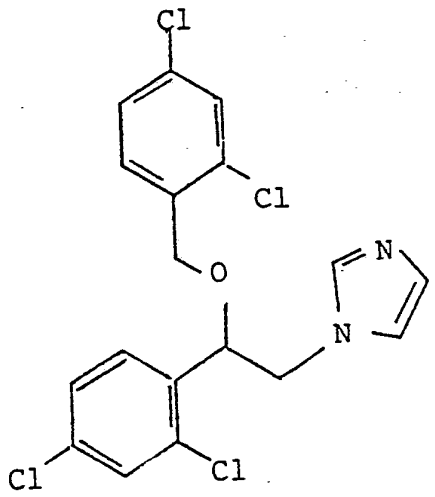
Som tidligere omtalt har det vist sig, at forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen har virkning imod pato-

gene, anaerobe bakterier, f.eks. Clostridium-arter, Bacterioides-arter og Propionibacterium acnes, der er forbundet med acne. I tilfælde med de to førstnævnte arter er aktiviteten af forbindelserne med formel (I) eller formel (II) sammenlignelig med aktiviteten af metronidazol, mens deres aktivitet imod P. acnes er signifikant højere end aktiviteten af metronidazol. Resultaterne af in vitro-forsøg for forskellige forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen er angivet i tabel I, der følger efter eksemplerne.

Disse forsøg gennemføres ved blanding af en række faldende mængder af forbindelsen, der skal undersøges, med et flydende næringsmedium, der har være inokuleret med en af forsøgsorganismerne. Disse præparater inkuberes i 24 timer ved 37°C under anaerobe betingelser og undersøges derpå for vækst angivet ved turbiditeten i det flydende medium. Som resultater angives de laveste koncentrationer i mg/liter af test-forbindelsen, der hindrer vækst af tekstorganismerne (minimale inhibitoriske koncentrationer). Hvert forsøg gennemføres tre gange, og resultatområdet angives.

Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen har desuden den fordel i forhold til metronidazol, at de har vist sig at være ikke-mutagene i både bakterielle Ames-tests og pattedyrcelletransformationsforsøg, jfr. Ames et al., Mutation Res., (1975), 31, 347, og McCann et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, (1975), 75, 5135, mens metronidazol angives at være både mutagen og teratogen. Dette er en særdeles vigtig fordel, når der overvejes anvendelsen af en forbindelse, der kan anvendes i stor målestok i gentagen behandling.

Endelig har det vist sig, at forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen har en virkning imod svampe, der er sammenlignelig med virkningen af miconazol, der har formlen



Resultaterne af in vitro-antisvampeforsøg for forskellige forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen imod patogene svampe af Trichophyton-arterne, Candida-arterne og Epidermophyton floccosum og Microsporum canis er angivet i tabel II, der følger efter eksemplerne.

Forsøgene gennemføres som beskrevet for de anaerobe bakterier med den undtagelse, at organismerne inkuberes aerobt og holdes ved 30°C, bortset fra C.albicans, der holdes ved 37°C. Hvert forsøg gennemføres to gange.

Analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen er karakteriseret ved det i den kendetegnende del af krav 1 anførte.

Fremgangsmåden gennemføres fortrinsvis i nærvær af et opløsningsmiddel og en sur katalysator. Det ene eller begge udgangsmaterialerne kan anvendes som et syreadditionssalt. Hydrazinen kan desuden anvendes som et hydrat. Produktet kan isoleres som et syreadditionssalt eller som den frie base, der eventuelt kan omdannes til et syreadditionssalt.

Foretrukne temperaturer for reaktionen er 20-100°C, fortrinsvis 78-80°C. Opløsningsmidlets beskaffenhed er ikke kritisk. Foretrukne opløsningsmidler er lavere aliphatiske alkoholer, f.eks. methanol eller ethanol. Som sur katalysator kan der anvendes svovlsyre eller saltsyre.

Efter reaktionen kan blandingen neutraliseres med

alkali, f.eks. natriumbicarbonat, og forbindelsen med formel (I) udvindes ved ekstraktion over i et organisk opløsningsmiddel og isoleres ved fjernelse af opløsningsmidlet. Syreadditionssaltene kan fremstilles ved opløsning af den frie base i et ikke-vandigt opløsningsmiddel, f.eks. diethylether, og omsætning med en ikke-vandig opløsning af den ønskede syre.

Hydrazinerne med formel (II) fremstilles ud fra de tilsvarende hydrazoner med formel (I) ved omsætning af hydrazonen med reduktionsmidler, der reducerer hydrazon-bindingen. Egnede reduktionsmidler er organoboranerne, f.eks. boran-tetrahydrofuran-komplekset (BH_3.THF), i et opløsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran, ved en temperatur fra 0-50°C i 1-3 dage. Efter reaktionen kan opløsningsmidlet fjernes under reduceret tryk, hvorved der fås en remanens, der behandles med natriumhydrogencarbonat. Råproduktet udvindes ved ekstraktion over i et organisk opløsningsmiddel og fjernelse af opløsningsmidlet. Den rensede forbindelse med formel (II) kan isoleres efter chromatografi på silicagel med stigende mængder chloroform i hexan. Syreadditionssaltene kan fremstilles som beskrevet for hydrazonerne.

Ketonerne med formlen (III) er kendte forbindelser eller kan fremstilles ved gængse metoder, f.eks. ved den i P.A.J. Janssen et al., J. Med. Chem., 1969, 12, 781, beskrevne metode for 1-(4-chlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)--ethanon. Hydrazinerne med formlen (IV) er også kendte forbindelser eller kan fremstilles ved gængse metoder, jfr. f.eks. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, Longman, London, 1978, s. 727.

Til indgivelse som et farmaceutisk middel præpareres én eller flere forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen fortrinsvis som en sammensætning, dvs. sammen med ét eller flere utoksiske, farmaceutisk acceptable bærestoffer og/-eller fortyndingsmidler og/eller hjælpestoffer. Andre aktive stoffer kan om ønsket foreligge i sammensætningerne. Sammensætningerne kan indgives topisk, oralt eller ved injektion.

Til topisk indgivelse kan sammensætningen præpareres som f.eks. en creme, gel eller salve. Sammensætningen kan eksempelvis indgives topisk to gange dagligt i en passende periode, f.eks. to eller tre uger. En passende koncentration af aktiv bestanddel i sammensætningen er eksempelvis 1-5% w/w. Til vaginal anvendelse kan den aktive bestanddel med formel (I) eller (II) inkorporeres i et pessar, eller en creme kan anvendes med en applikator, eller der kan anvendes en imprægneret tampon.

Til oral indgivelse kan den farmaceutiske sammensætning foreligge som f.eks. en tablet, kapsel, suspension eller væske. En oral dosis er f.eks. 5-10 mg/kg legemsvægt én gang dagligt, f.eks. i 2-3 uger.

Den aktive bestanddel med formel (I) eller (II) kan også indgives ved injektion af en sammensætning, hvori f.eks. saltvand, dextrose eller vand til injektion kan anvendes som et egnet bærestof. En passende dosis er f.eks. 5-10 mg/kg legemsvægt, der gives én gang dagligt, f.eks. i 2-3 uger.

Den indgivne dosis og behandlingskuren afhænger eksempelvis af infektionen, alvoren deraf, den behandlede patient og dennes reaktion på behandling og kan derfor variere indenfor vide grænser.

De farmaceutiske sammensætninger kan fremstilles ved fra teknikken kendte metoder, jfr. f.eks. Remington's Pharmaceutical Science, Mach Publishing Co., Easton, Pa., 1965.

De følgende eksempler skal illustrere fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel 1.

(a) 6-(1H-Imidazol-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptanon-2,4-dichlorphenylhydrazon-hydrooxalat.

6-(1H-Imidazol-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptanon (1,46 g) og 2,4-dichlorphenylhydrazin-hydrogenchlorid-hydrat (1,52 g) opvarmes sammen i ethanol (150 ml) under tilbagesvaling i 7 dage ved en temperatur på 78°C. Opløsnin-

gen inddampes til tørhed under reduceret tryk, hvorpå remanensen behandles med mættet, vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheres med dichlormethan (3 x 80 ml). De samlede ekstrakter tørres over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes, hvorved der fås en olie, der chromatograferes på siliciumoxid. Eluering med 1%'s methanol i chloroform giver den frie base af hydrazonen som en olie. En portion af denne olie opløses i ethylacetat, og opløsningen opvarmes til 60°C og surgøres med ét ækvivalent oxalsyre. Ved afkøling giver opløsningen hvide plader af 6-(1H-imidazol-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptanon, 2,4-dichlorphenylhydrazon, hydrooxalat med smp. 185-187°C.

(b) 6-(1H-Imidazol-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptanon, 2,4-dichlorphenylhydrazon-hydrochlorid.

En anden portion af den under (a) fremkomne olie opløses i dichlormethan. Opløsningen surgøres med etherisk hydrogenchlorid indtil turbiditet og afkøles, hvorved der som et hvidt fast stof fås 6-(1H-imidazol-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptanon, 2,4-dichlorphenylhydrazon-hydrochlorid med smp. 199-201°C.

De følgende forbindelser fremstilles på analog måde.

(c) 2-Chlor-6-(1H-imidazol-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptanon, 2,4-dichlorphenylhydrazon-hydrochlorid, smp. 214-215°C,

(d) 6-(1H-imidazol-1-yl)-7,8,9,10-tetrahydro-5(6H)-benzocyclooctanon, 2,4-dichlorphenylhydrazon-hydrochlorid, smp. 122-125°C,

(e) 3,4-dihydro-2-(1H-imidazol-1-yl)-1-naphthalenon, 2,4-dichlorphenylhydrazon-hydrooxalat, smp. 121-123°C,

(f) 3,5-dihydro-4-(1H-imidazol-1-yl)-1-benzthiapin-5-(2H)-on, 2,4-dichlorphenylhydrazon-hydrochlorid, smp. 181-184°C,

(g) 3,4-dihydro-4-(1H-imidazol-1-yl)-1-benzoxepin-5-(2H)-on, 2,4-dichlorphenylhydrazon-hydrochlorid, smp. 180-182°C,

(h) 6-(1H-imidazol-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptanon, 2,6-dichlorphenylhydrazon-hydrochlorid, smp. 142-144°C,

(i) 3,4-dihydro-4-(1H-imidazol-1-yl)-1-benzoxepin-5(2H)-on, 2,6-dichlorphenylhydrazon-hydrochlorid, smp. 181-185°C,
(j) 7-(1H-imidazol-1-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-8H-cyclohepta--[b]-thiophen-8-on, 2,4-dichlorphenylhydrazon-hydrooxalat, smp. 104-106°C,
(k) 6-(1H-imidazol-1-yl)-3-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptanon, 2,4-dichlorphenylhydrazon-hydrochlorid, smp. 193-197°C.

Eksempel 2.

(a) 2-(1H-Imidazol-1-yl)-1-indanon, 2,4-dichlorphenylhydrazon.

2-(1H-Imidazol-1-yl)-1-indanon (6,7 g) og 2,4-dichlorphenylhydrazin-hydrochlorid (7,0 g) opvarmes sammen under tilbagesvaling i toluen-ethanol (3:1) (250 ml) i 18 timer. Derpå inddampes opløsningen til tørhed under reduceret tryk, behandles med natriumhydrogencarbonat-opløsning og ekstraheres med dichlormethan (3 x 200 ml). De samlede ekstrakter tørres over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlerne afdampes, hvorved der fås en gummi, der chromatograferes på siliciumoxid. Eluering med chloroform giver to faste produkter, der omkrystalliseres fra toluen og identificeres som E- og Z-isomerene af 2-(1H-imidazol-1-yl)-1-indanon, 2,4-dichlorphenylhydrazon. Den ene isomer har smeltepunkt 115-117°C, NMR ($CDCl_3$): 2,95 (1H, dobbelt doublet, J 7 og 36Hz), 3,70 (1H, dd, J 14 og 35Hz), 5,55 (1H, dd, J 7 og 14Hz), og 6,9-7,8 (11H, multiplet).

Analyse af $C_{18}H_{14}N_4Cl_2$:

Beregnet: C: 60,52%, H: 3,95%, N: 15,68%,

Fundet: C: 60,57%, H: 4,01%, N: 15,57%.

Den anden isomer har smeltepunkt 181-184°C, NMR ($CDCl_3$): 3,17 (1H, dd, J 8 og 33Hz), 3,71 (1H, dd, J 15 og 33Hz), 5,33 (1H, dd, J 8 og 15Hz), 6,7-7,7 (10H, multiplet) og 8,6 (1H, singlet).

Den følgende forbindelse fremstilles på analog måde ud fra den samme keton og 2,6-dichlorphenylhydrazin.

(b) 2-(1H-Imidazol-1-yl)-1-indanon, 2,6-dichlorphenylhydrazon.

Den ene isomer har smeltepunkt 96-97°C, NMR ($CDCl_3$): 2,92 (1H, dd, J 6 og 34Hz), 3,71 (1H, dd, J 9 og 34Hz), 5,55 (1H, dd, J 6 og 9Hz), 6,60-7,65 (11H, multiplet).

Analyse af $C_{18}H_{14}N_4Cl_2$:

Beregnet: C: 60,52%, H: 3,95%, N: 15,68%,

Fundet: C: 60,67%, H: 3,99%, N: 15,54%.

Den anden isomer har smeltepunkt 103-105°C, NMR ($CDCl_3$): 2,73 (1H, dd, J 6 og 32Hz), 3,17 (1H, dd, J 15 og 32Hz), 5,35 (1H, dd, J 6 og 15Hz), 7,3-8,1 (11H, multiplet).

Analyse af $C_{18}H_{14}N_4Cl_2$:

Beregnet: C: 60,52%, H: 3,95%, N: 15,68%,

Fundet: C: 60,43%, H: 4,03%, N: 15,44%.

Eksempel 3.

(a) 3,4-Dihydro-2-(1H-imidazol-1-yl)-1-naphthalenon, 2,4,6-trichlorphenylhydrazon-hydrooxalat.

3,4-Dihydro-2-(1H-imidazol-1-yl)-1-naphthalenon (1,27 g) og 2,4,6-trichlorphenylhydrazin (1,09 g) i ethanol (150 ml) og en mættet opløsning af hydrogenchlorid i ether (10 ml) opvarmes sammen under tilbagesvaling i 48 timer. Derpå inddampes opløsningen til tørhed under reduceret tryk, behandles med natriumhydrogencarbonat-opløsning og ekstraheres med dichlormethan (4 x 100 ml). De samlede ekstrakter tørres over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlet afdampes, hvorved der fås en gummi, der chromatograferes på siliciumoxid. Eluering med chloroform giver den fri base af hydrazonen som en olie.

Olien opløses i ethylacetat, opløsningen opvarmes til 60°C og surgøres med et ækvivalent oxalsyre. Ved afkøling giver opløsningen 3,4-dihydro-2-(1H-imidazol-1-yl)-1-naphthalenon, 2,4,6-trichlorphenylhydrazon, hydrooxalat som et hvidt fast stof med smeltepunkt 173-175°C.

De følgende forbindelser fremstilles på analog måde ud fra den pågældende keton og den pågældende hydrazin.

(b) 2-Chlor-6-(1H-imidazol-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptanon, 2,4,6-trichlorphenylhydrazon-hydrochlorid, smp. 166-168°C,

(c) 6-(1H-imidazol-1-yl)-7,8,9,10-tetrahydro-5(6H)-benzocyclooctanon, 2,4,6-trichlorphenylhydrazon-hydrochlorid, smp. 178-182°C,

(d) 6-(1H-imidazol-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptanon, 2,4,6-trichlorphenylhydrazon-hydrooxalat, smp. 87-91°C,

(e) 6,7-dihydro-6-(1H-imidazol-1-yl)-benzo[b]thiophen-4(5H)--on, 2,4,6-trichlorphenylhydrazon-hydrochlorid, smp. 141-143°C,

(f) 2-(1H-imidazol-1-yl)-1-indanon, 2,4,6-trichlorphenylhydrazon-hydrochlorid, smp. 151-153°C,

(g) 3,4-dihydro-4-(1H-imidazol-1-yl)-1-benzthiapin-5-(2H)--on, 2,4,6-trichlorphenylhydrazon-hydrochlorid, smp. 94-96°C,

(h) 3-(1H-imidazol-1-yl)-chroman-4-on, 2,4,6-trichlorphenylhydrazon-hydrochlorid, smp. 166-167°C,

(i) 3,4-dihydro-4-(1H-imidazol-1-yl)-1-benzoxepin-5-(2H)-on, 2,4,6-trichlorphenylhydrazon-hydrochlorid, smp. 198-200°C,

(j) 3,4-dihydro-4-(1H-imidazol-1-yl)-1-benzoxepin-5-(2H)-on, 2,3,4,5,6-pentafluorphenylhydrazon-hydrochlorid, smp. 169-172°C,

(k) 6-(1H-imidazol-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptanon, 2,3,4,5,6-pentafluorphenylhydrazon-hydrochlorid, smp. 124-126°C,

(l) 5-(1H-imidazol-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophen-4-on, 2,4,6-trichlorphenylhydrazon-hydrooxalat, smp. 113-116°C,

(m) 3,4-dihydro-2-(1H-imidazol-1-yl)-6-methoxy-1-naphthalenon, 2,4,6-trichlorphenylhydrazon-hydrochlorid, smp. 218-221°C.

Eksempel 4.

N-(2-Chlor-6-(1H-imidazol-1-yl)-6,5,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptyl)-N'-(2,4-dichlorphenyl)-hydrazin-oxalat.

En opløsning af boran-tetrahydrofuran-kompleks (BF_3·THF) i tør tetrahydrofuran (30 ml, 1 M opløsning) sættes dråbevis til en opløsning af 2-chlor-6-(1H-imidazol-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptanon, 2,4-dichlorphenylhydrazon (4 g) i tetrahydrofuran (250 ml) under nitrogenatmosfære, afkølet i isbad. Reaktionsblandingen henstår ved stuetemperatur i 2 dage, inden den behandles med en vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat og ekstraheres med diethylether. Den organiske fase tørres over vandfrit magnesiumsulfat, og opløsningsmidlerne afdampes, hvorved der fås et fast stof. Det faste stof opløses i ethylacetat, og opløsningen opvarmes til 60°C og surgøres med et ækvivalent oxalsyre. Ved afkøling giver opløsningen N-(2-chlor-6-(1H-imidazol-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptyl)-N'-2,4-dichlorphenyl)-hydrazin-oxalat som et hvidt, fast stof med smeltepunkt 95-97°C.

De følgende forbindelser fremstilles på analog måde.

(b) N-(4-(1H-imidazol-1-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-5-benzoxepinyl)-N'-2,3-dichlorphenyl)-hydrazin-dihydrochlorid, smp. 138-140°C,

(c) N'-(6-(1H-imidazol-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5-benzocycloheptyl)-N-(2,6-dichlorphenyl)-hydrazin-dihydrochlorid.

Aktiviteterne af repræsentative forbindelser ifølge opfindelsen er angivet i de følgende tabeller.

Tabel I

Minimum inhibitoriske koncentrationer (mg/l)

Forbindelse eks. nr.	Clostridium sporogenes (ATCC 19404)	Bacterioides fragilis (ATCC 23745)	Propionibacterium acnes (ATCC 6919)
1(b)	0,5 - 1,0	0,5 - 1,0	2,5
1(a)	0,5 - 2,5	1,0 - 2,5	2,5
3(b)	0,75- 1,0	0,75- 1,0	5,0
1(d)	0,5 - 0,75	1,0 - 2,5	0,5-2,5
1(j)	1,0 - 2,5	0,75- 1,0	5,0
3(c)	0,5 - 1,0	2,5	2,5
Metronidazol	0,5	0,5	>100

Tabel II

Minimum inhibitoriske koncentrationer (mg/l)

Forbindelse eks. nr.	Trichophyton mentagrophytes	Trichophyton rubrum	Epidermophyton floccosom
3(b)	25	25-12,5	50-25
3(d)	>100	1,5	-
3(l)	25	12,5	6,2
3(i)	3,1	6,2	3,1
Miconazol	1,5	3,1	6,2

Tabel II (fortsat)

Minimum inhibitoriske koncentrationer (mg/l)

Forbindelse eks. nr.	Microsporum canis	Candida albicans A	C.albicans B
3(b)	25	6,2	6,2
3(d)	6,2	6,2	6,2
3(l)	12,5	6,2	6,2
3(i)	3,1	12,5	12,5
Miconazol	6,2	6,2	6,2

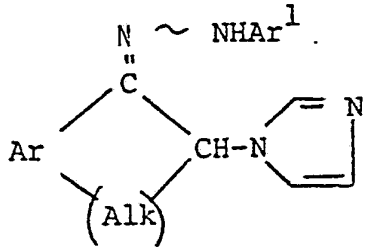
Tabel II (fortsat)

Minimum inhibitoriske koncentrationer (mg/l)

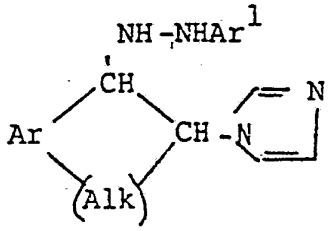
Forbindelse eks. nr.	C.albicans GB	C.albicans 3153
3(b)	6,2	6,2
3(d)	12,5	12,5
3(l)	NT	12,5
3(i)	NT	12,5
Miconazol	12,5	12,5

Patentkrav.

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af imidazol-hydrazon- eller -hydrazin-derivater med de almene formler



eller



(I) (II)

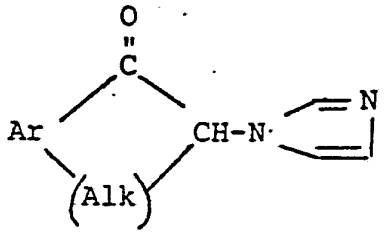
hvori

Ar betyder phenylen eller thienylen, der hver især eventuelt er substitueret med et chloratom,

Ar^1 betyder phenyl, der eventuelt er substitueret 1-5 gange med chlor, og

Alk betyder alkylen med 1-4 carbonatomer, eventuelt afbrudt af oxygen eller svovl, eller syreadditionssalte deraf,

kendetegnet ved, at en keton med formlen



(III)

hvori Ar og Alk har de ovenfor angivne betydninger, omsættes, fortrinsvis i et opløsningsmiddel og i nærvær af en sur katalysator, med en hydrazin med formlen

$$Ar^1\text{-}NH\text{-}NH_2 \qquad (IV)$$

hvori Ar^1 har den ovenfor angivne betydning, hvorhos det ene eller begge udgangsmaterialer kan anvendes i form af et syreadditionssalt, hydrazinen tillige i form af et hydrat, til dannelse af en forbindelse med formlen (I), om ønsket som et syreadditionssalt, hvorefter forbindelsen med formlen (I) om ønsket reduceres til en forbindelse med formlen (II).

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1, til fremstilling af forbindelser med formlen (II), k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen (I) reduceres.

3. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at reduktionen af en forbindelse med formlen (I) til en forbindelse med formlen (II) gennemføres med en organoboran.