2

POLSKA RZECZPOSPOLITA LUDOWA

URZĄD PATENTOWY PRL

OPIS PATENTOWY 69 778

Patent dodatkowy do patentu ———

Zgłoszono: 10.12.1968 (P. 130 518)

Pierwszeństwo: ———

Zgłoszenie ogłoszono: 30.11.1972

Opis patentowy opublikowano: **10.06.1974**

Kl. **12p,9**

MKP **C07d 49/36**

Współtwórcy wynalazku: Karl Heinz Büchel, Erik Regel, Menfred Plempel

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

Sposób wytwarzania N-trójfenylometylo-imidazoli ewentualnie w postaci ich soli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-trójfenylometylo-imidazoli, ewentualnie w postaci ich soli, o właściwościach grzybobójczych, działających zwłaszcza przeciwko kandydozie, drożdżycy, grzybicy kropidlakowej i dermatomykozom wywołanym przez grzyby rodzaju Trichophyton i Miktrosporium.

Stwierdzono, że N-trójfenylometylo-imidazole o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza atom wodoru, metyl, trójfluorometyl, atom chlorowca, grupę nitro, cyjano oraz alkoksy i alkilotio o 1—4 atomach węgla, wytwarza się na drodze reakcji soli srebrowej lub soli metali alkalicznych (korzystnie soli potasowych) imidazolu z halogenkami trójfenylometylu o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, np. benzenie, toluenie, heksanie, cykloheksanie lub eterze etylowym w temperaturze około 20 do 110°C (Chem. Ber. 92, 92 (1959), 93,570 (1960), albo według odmiany sposobu według wynalazku na drodze reakcji imidazolu z trójfenylometylokarbinolem o wzorze 3, w którym X ma wyżej podane znaczenie. W tym przypadku przeważnie stosuje się około 100% nadmiar imidazolu, a przy pracy pod ciśnieniem stosuje się również równomolowe ilości. Ponadto może być korzystne przeprowadzenie azeotropowego odszczepiania wody w obecności wysokowrzącego obojętnego rozpuszczalnika organicznego, np. ksylenu, chlorobenzenów i podobnych w temperaturze wrzenia wprowadzonego rozpuszczalnika.

2

Bez stosowania rozpuszczalnika reakcje prowadzi się w temperaturze około 140—230°C, korzystnie około 170—190°C. W celu ułatwienia odszczepienia wody można korzystnie prowadzić reakcję w obecności środków odciągających wodę, np. tlenków metali ziem alkalicznych (MgO, BeO, CeO), lub Al_2O_3, przy czym stosuje się je na ogół w około równomolowych ilościach, ewentualnie w nadmiarze około 2—3 molowym.

Sole N-trójfenylometylo-imidazoli stanowią korzystnie sole utworzone z kwasami fizjologicznie nieszkodliwymi. Przykładami takich kwasów są kwasy chlorowcowodorowe, fosforowe, jedno i dwufunkcyjne kwasy karboksylowe i hydroksykarboksylowe, np. kwas octowy, propionowy, maleinowy, bursztynowy, fumarowy, winowy, cytrynowy, salicylowy, sorbinowy, mlekowy, naftaleno-1,5-dwusulfonowy. Szczególnie ważne są halogenowodorki (zwłaszcza chlorki), mleczany i salicylany N-trójfenylometylo-imidazoli.

Znane środki grzybobójcze działają tylko przeciwko drożdżakom, jak amfoterycyna B, lub tylko przeciwko pleśniom, jak np. gryzeofulwina. Natomiast związki o wzorze 1 oraz ich sole działają niespodziewanie przy doustnym podawaniu zarówno przeciwko pleśniom, jak i drożdżakom, ponadto są dobrze znoszone przez ciepłokrwiste. Związki według wynalazku można stosować jako środki

przeciwgrzybiczne, np. w postaci wodnych emulsji, zawiesin lub roztworów, które można podawać doustnie.

Działanie lecznicze. W próbach in vitro w środowisku Milieu d'epreuve według Sabouranda na skuteczność przeciwko grzybom wywołującym grzybice u ludzi stwierdzono, że na Candida albicans działa fungistatycznie 1-/trójfenylometylo/--imidazol o stężeniu 40γ/ml, 1-/p-chlorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazol o stężeniu 4γ/ml, 1-/tolilo-dwufenylo-metylo/-imidazol o stężeniu 4γ/ml.

Spektrum działania oraz intensywność działania 1-/o-chlorofenylodwufenylo-metylo/-imidazolu podano w tablicy 1.

Tablica 1

Minimalne stężenie hamujące w γ/ml

Nazwa grzyba	Bez serum	W obecności serum
Trich. asteroides	1	1
Trich. crateriforme	1	10
Trich. equinum (NL)	1	10
Trich. equinum, wełnisty (Hoechst)	1	10
Trich. equinum, gran. (Hoechst)	1	10
Trich. tonsurans	1	2
Trich. verrucosum	1	4
Trich. granulosum	1	2
Trich. interdigitale	1	4
Trich. megninii	<0,1	1
Trich. mentagrophytes	<0,1	1
Trich. rubrum	1	2
Microsp. andounii	1	
Microsp. canis (NL)	<0,1	
Microsp. canis (wyodrębnienie własne)	1	
Microps. duboisii	1	
Microsp. fulvum	1	
Microps. gallinae	1	
Microps. felineum	1	
Aspergillus niger	1	4
Pen. comune	1	
Mucor mucedo	4	>10
Blakeslea trispora	10	>10
Cand. albicans	40-1 fungistaza	40-1

W próbach działania in vivo uzyskano działanie lecznicze w doświadczalnej kandydozie u białych myszy przy stosowaniu per os dawek dziennych 2—3 razy 0,5—1 mg/mysz/dzień. W doświadczalnej trychophytii u myszy wywołane przez Trich. quinckeanum zahamowano postępy infekcji dawkami dziennymi 1—2 razy 1—2 mg/mysz stosowanymi per os.

W doświadczalnej trychophytii u świnek morskich wywołanej przez Trich. ment. uzyskano powtarzalne działanie na przebieg infekcji z szybkim wyleczeniem uszkodzeń grzybiczych przy podawaniu per os 2 razy 15—30 mg na 400 g wagi świnki morskiej. Przy stosowaniu innych podanych związków o wzorze 1 lub ich soli uzyskuje się podobne

wyniki. Szczególnie, znaczenie praktyczne wykazują związki podstawione w rodniku fenylowym atomem chlorowca, korzystnie atomem chloru lub fluoru w położeniu o⁻, m-lub p⁻α, oraz ich sole z kwasem chlorowodorowym, mlekowym lub salicylowym.

Przewidywaną dziedziną stosowania N-trójfenylometyloimidazoli jako środków chemoterapeutycznych jest leczenie u ludzi dermatomykoz wywołanych grzybami gatunku Trichophyten, Mikrosporium, Epidermophyten, Aspergillus, Candida albicans i innymi drożdżakami, jak też i organomykoz wywołanych drożdżakami, oraz leczenia u zwierząt dermatomykoz i organomykoz wywołanych drożdżakami, grzybami pleśniowymi i Dermatophytami.

Podane związki można stosować doustnie lub pozajelitowo oraz miejscowo w postaci roztworów, np. o składzie: sulfotlenek dwumetylowy (gliceryna/ /woda 2 : 2 : 6), w alkoholu, korzystnie etanolu i izopropanolu, ponadto w postaci roztworów buforowych, pudru i tabletek. Dawkowanie u ludzi wynosi przeciętnie około 20—100 mg/kg wagi ciała, korzystnie około 40—60 mg/kg w odstępie 12 godzin w ciągu około 10—20 dni. Od podanych ilości mogą być odchylenia w zależności od drogi podawania, indywidualnej podatności na lek, rodzaju preparatu oraz czasu i odstępów podawania. W przypadku stosowania większych ilości korzystne jest dzielenie na kilka dawek jednostkowych podawanych w ciągu dnia. Związki czynne terapeutycznie można stosować same lub w połączeniu z dopuszczalnymi nośnikami.

W przypadku stosowania drogą pozajelitową można wprowadzić roztwory substancji czynnych w oleju sezamowym lub arachidowym lub w wodnym glikolu propylenowym, lub w N,N-dwumetyloformamidzie, lub sterylnych wodnych roztworach w przypadku użycia związków czynnych rozpuszczalnych w wodzie. Wodne roztwory w razie konieczności można znanym sposobem zbuforować ponadto ciekły rozpuszczalnik należy doprowadzić do stanu izotonicznego przez dodatek potrzebnych ilości soli lub glikozy. Takie wodne roztwory nadają się zwłaszcza do dożylnych, domięśniowych i dootrzewnych injekcji.

Przy dawkowaniu 40 mg/kg w 12 godzinnym odstępie otrzymuje się u ludzi stężenie we krwi wynoszące 5—11 /ml. Okres połówkowy w surowicy krwi u ludzi in vivo wynosi przeciętnie 6 godzin. Substancja wydziela się z moczem w postaci czynnej w ilości 30—40% ilości podawanej. Współczynnik resorpcji wynosi ponad 70% przy podawaniu doustnym. L_D^{50} podanych związków u myszy, szczurów, królików, psów i kotów wynosi przy podawaniu per os 600—2200 mg/kg wagi ciała.

Poniższy przykład obrazuje sposób wytwarzania związków o wzorze 1.

Przykład I. 1 mol p-chlorofenylo-dwufenylo--metylokarbinolu zmieszano z około 2 molami imidazolu i ogrzewano bez rozpuszczalnika w ciągu 5 godzin w temperaturze około 180°C. Po ochłodzeniu produkt reakcji rozpuszczono i wytrącono z ksylenu w celu usunięcia nadmiaru imidazolu. Po ponownym rozpuszczeniu i wytrąceniu z układu

benzen/lekka benzyna otrzymano czysty 1-/p-chlorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazol, (wzór 4) o temperaturze topnienia 140—143°C. Wydajność wynosi 53% wydajności teoretycznej.

W celu otrzymania tego samego związku drobnosproszkowaną sól srebrową imidazolu oraz równomolową ilość chlorku p-chlorofenylodwufenylu-metylu zawieszono w absolutnym benzenie, ogrzewano do wrzenia z wykluczeniem światła w ciągu 3 godzin przy mieszaniu, po czym wytrącony chlorek srebra odsączono, usunięto rozpuszczalnik i otrzymaną pozostałość przekrystalizowano z układu benzen/lekka benzyna.

Według przykładu I można wytworzyć związki o wzorze 1 podane w tablicy 2.

Tablica 2

Nazwa związku	Temperatura topnienia, °C
1-/trójfenylometylo/-imidazol	226—227
1-/trójfenylometylo/-2-metyloimidazol	225
1-/p-chlorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazol	140
1-/p-fluorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazol	145
1-/p-tolilo-dwufenylo-metylo/-imidazol	128
1-/o-chlorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazol	147—149
1-/m-chlorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazol	114
1-/p-bromofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazol	152
1-/o-fluorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazol	185
1-/m-fluorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazol	174
1-/p-nitrofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazol	160—170
1-/m-trójfluorometylofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazol	156
1-/p-cyjanofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazol	164
1-/o-metoksyfenylo-dwufenylo-metylo/-imidazol	130
1-/p-metylotiofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazol	142
1-/m-cyjanofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazol	119

Poniższe przykłady obrazują sposoby wytwarzania soli związków o wzorze 1.

Przykład II. 31 g N-trójfenylometylo-imidazolu rozpuszczono przez ogrzewanie w acetonitrylu, po czym dodano 10 g (0,11 mola) kwasu d,l-mlekowego. Pozostałość otrzymaną po oddestylowaniu rozpuszczalnika wykrystalizowano przez zadanie eterem, produkt krystaliczny przemyto eterem i wysuszono. Otrzymano 40 g mleczanu N-trójfenylo-metylo-imidazolilowego w postaci bezbarwnego proszku krystalicznego o temperaturze topnienia 170—180°C.

Przykład III. 31 g N-trójfenylometylo-imidazolu rozpuszczono w 400 ml czterochlorku węgla, następnie w temperaturze pokojowej wprowadzono chlorowodór, przy czym po pewnym czasie wytrącił się chlorowodorek, który odsączono i przekrystalizowano z układu aceton/eter 1 : 1. Otrzymano 33 g chlorku N-trójfenylo-metylo-imidazolu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 155°C. W analogiczny sposób otrzymano sole podane w tablicy 3.

Tablica 3

Nazwa soli	Temperatura topnienia, °C
Maleinian N-trójfenylometylo-imidazoliowy	106—117
Winian N-trójfenylometylo-imidazoliowy	175—180
Cytrynian N-trójfenylometylo-imidazoliowy	138—145
Octan N-trójfenylometylo-imidazoliowy	231
Salicylan N-trójfenylometylo-imidazoliowy	145—168
Sorbinian N-trójfenylometylo-imidazoliowy	148—160
Bursztynian N-trójfenylometylo-imidazoliowy	188—189
Fumaran N-trójfenylometylo-imidazoliowy	200—206
Chlorek 1-/p-chlorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazoliowy	128—130
Mleczan 1-/p-chlorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazoliowy	90
Salicylan 1-/p-chlorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazoliowy	olej
Chlorek 1-/m-chlorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazoliowy	153
Chlorek 1-/o-chlorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazoliowy	159
Chlorek 1-/p-fluorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazoliowy	110
Mleczan 1-/p-fluorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazoliowy	95
Mleczan 1-/o-fluorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazoliowy	110
Mleczan 1-/m-fluorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazoliowy	120
Salicylen 1-/p-fluorofenylo-dwufenylo-metylo/-imidazoliowy	80

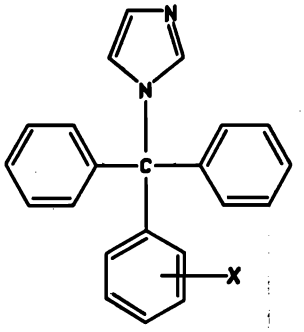
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania N-trójfenylometylo-imidazoli, ewentualnie w postaci ich soli o wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru, metyl, trójfluorometyl, atom chlorowca, grupę nitro, cyjano oraz alkoksy i alkilotio o 1—4 atomach węgla, **znamienny tym,** że sól srebrową lub sól metalu alkalicznego imidazolu poddaje się reakcji z halogenkami trój-fenylometylu o wzorze 2, w którym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a X ma wyżej podane znaczenie, w obojętnym roz-

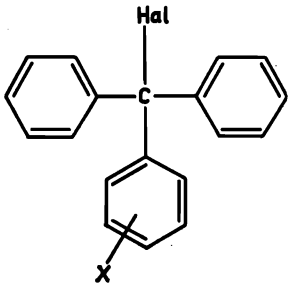
puszczalniku organicznym i w temperaturze około 20—110°C, po czym otrzymany N-trójfenylometylo-imidazol ewentualnie poddaje się reakcji z fizjologicznie znoszonymi kwasami.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym,** że imidazol poddaje się reakcji z trójfenylokarbinolami o wzorze 3 w którym X ma znaczenie

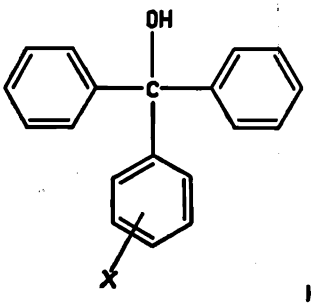
podane w zastrz. 1, ewentualnie w obojętnym wysokowrzącym rozpuszczalniku organicznym, ewentualnie w obecności środka odciągającego kwas, w temperaturze około 140—230°C, po czym otrzymany N-trójfenylometylo-imidazol ewentualnie poddaje się reakcji z dopuszczalnymi fizjologicznie kwasami.



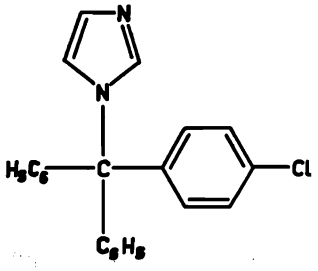
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4

Cena 10 zł

W.D.Kart. C/52/74, 110 + 15, A4