

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157135 B

(21) Patentansøgning nr.: 0983/83

(22) Indleveringsdag: 28 feb 1983

(41) Alm. tilgængelig: 08 okt 1983

(44) Fremlagt: 13 nov 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 07 apr 1982 GB 8210312

(51) Int.Cl.⁴

C 07 D 403/12

C 07 D 417/12

C 07 D 401/12

C 07 D 473/24

C 07 D 473/38

C 07 D 249/10

(71) Ansøger: *PFIZER CORPORATION; Calle 15 1/2; Avenida Santa Isabel; Colon, PA

(72) Opfinder: Kenneth *Richardson; GB, Peter John *Whittle; GB

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,2,4-triazol-forbindelser eller farmaceutisk acceptable syre-additionssalte deraf

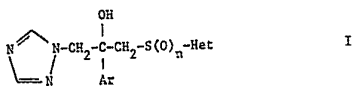
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 2425/81 (dansk patent 154645)

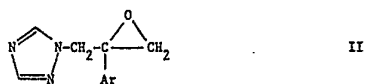
(57) Sammendrag:

983-83

1,2,4-Triazol-forbindelser med formlen



hvor Ar er naphthyl, biphenyl, phenyl eller substitueret phenyl, n er 0, 1 eller 2, og Het er en heterocyclisk gruppe, som eventuelt er substitueret eller kondenseret til en eventuelt substitueret phenylring eller en yderligere heterocyclisk ring, eller syreadditionssalte deraf fremstilles ved omsætning af en oxiran med formlen



med en heterocyclisk thiol med formlen Het-SH (III). Forbindelserne (I) og deres farmaceutisk acceptable syre-additionssalte er nyttige som antifungale midler til bekæmpelse af svampeinfektioner hos mennesker og dyr.

DK 157135 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 1,2,4-triazol-forbindelser med den i krav 1's indledning angivne almene formel I eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, 5 hvilke forbindelser har antifungal aktivitet og er nyttige til behandling af svampeinfektioner hos dyr, herunder mennesker.

En foretrukken substitueret phenylgruppe Ar er dihalogenphenyl, især 2,4-dichlorphenyl. 10

Halogen er F, Cl, Br eller I.

Foretrukne heterocycliske grupper Het inkluderer imidazolyl, pyrimidinyl og thiazolyl, især 2-imidazolyl, 2-(1-methylimidazolyl), 2-thiazolyl og 2- og 4-pyrimidinyl. 15

Alkyl-, alkoxy- og alkanoylgrupper kan være ligekædede eller forgrenede. 20

De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan anvendes i farmaceutiske præparater omfattende en forbindelse med formlen (I) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf sammen med en farmaceutisk acceptabel bærer eller fortyndingsmiddel. 25

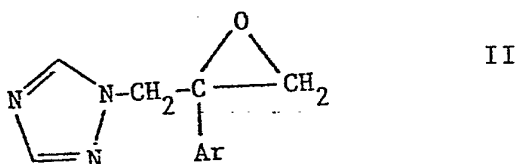
Et antal 1-triazolyl-2-aryl-2-alkanol-derivater med antifungal aktivitet er tidligere beskrevet, f.eks. i EP-A-15756, EP-A-43419, EP-A-44605, EP-A-46633 og EP-A-47594 samt den til EP-A-44605 svarende danske patentansøgning nr. 2425/81. 30

Disse forbindelser har alment en yderligere gruppe, f.eks. alkyl, cycloalkyl, aryl, alkoxycarbonyl, imidazol eller triazol, direkte knyttet til alkylstammen, medens 35

de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har en heterocyclisk gruppe knyttet til alkylstammen via et svovlatom. Denne substituent har en vigtig indflydelse på antifungal aktivitet, og det er ikke muligt at foretage simple forudsigelser af biologisk aktivitet inden for dette område. Det har vist sig, at de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser har uventet god antifungal aktivitet in vivo og især udviser god oral aktivitet.

De omhandlede forbindelser med formlen (I) fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, som er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

(1) Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles de forbindelser med formlen (I), hvori n er 0, ud fra en oxiran med formlen



hvori Ar har den i krav 1's indledning angivne betydning, ved omsætning med en heterocyclisk thiol med formlen



hvori Het har den i krav 1's indledning angivne betydning.

Reaktionen mellem oxiranen II og den heterocycliske thiol III kan gennemføres under en lang række forskellige betingelser, afhængigt i nogen grad af den præcise art af reaktanterne. Almindeligvis er det muligt at gen-

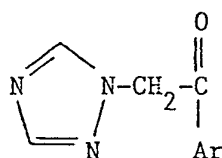
nemføre reaktionen på hensigtsmæssig måde ved simpelthen at opvarme oxiranen (II) som den frie base med overskud af den heterocycliske thiol (III) i et organisk opløsningsmiddel, f.eks. dioxan. Et tidsrum på op til 3 dage ved tilbagesvalingstemperatur er almindeligvis tilstrækkeligt, men tilsætning af en katalytisk mængde fortyndet natriumhydroxidopløsning giver ofte forbedrede udbytter og reducerer reaktionstiderne. Produktet kan isoleres og renses ved konventionelle procedurer, f.eks. ved afdampning af opløsningsmidlet, optagelse af produktet i et med vand ublandbart organisk opløsningsmiddel, ekstraktion af produktet med fortyndet natriumhydroxid- eller kaliumcarbonatopløsning for at fjerne ureageret thiol, tørring af opløsningen og afdampning af opløsningsmidlet. Produktet kan om ønsket renses yderligere ved omkrystallisation eller ved chromatografi.

I en anden udførelsesform opvarmes oxiranen som methansulfonatsaltet og den heterocycliske thiol sammen i et organisk opløsningsmiddel, f.eks. N,N-dimethylformamid eller tetrahydrofuran, i nærvær af en base, f.eks. kaliumcarbonat eller natriumhydrid. Almindeligvis anvendes en temperatur på 60-80 °C, og under disse betingelser fuldføres reaktionen almindeligvis i hovedsagen inden for nogle få timer. Produktet isoleres og renses som tidligere beskrevet.

I en yderligere udførelsesform opvarmes oxiranen som methansulfonatsaltet med overskud af den heterocycliske thiol under tilbagesvaling i iseddike i et tidsrum på nogle timer.

Oxiranerne (II) kan fremstilles ved konventionelle metoder, typisk ud fra de tilsvarende ketoner:

35



hvor Ar har den i krav 1's indledning angivne betydning, ved omsætning med dimethyloxosulfoniummethyld fremstillet ud fra trimethylsulfoxoniumiodid og enten
5 natriumhydrid i dimethylsulfoxid eller cetrimid og natriumhydroxid i en blanding af vand og toluen.

Reaktionen under anvendelse af natriumhydrid gennemføres typisk ved tilsætning af tørt pulveriseret trimethylsulfoxoniumiodid til en suspension af natriumhydrid i dime-
10 thylsulfoxid. Efter omrøring i f.eks. 30 minutter ved stuetemperatur tilsættes ketonen (IV) i en tilnærmelsesvis ækvimolær mængde i dimethylsulfoxid. Reaktionsblandingen kan opvarmes for at fremskynde reaktionen, og efter
15 nogle timer ved 50-80 °C kan produktet isoleres ved konventionelle procedurer.

Reaktionen under anvendelse af cetrimid gennemføres typisk ved omrøring af ketonen (IV), trimethylsulfoxoniumiodid og cetrimid kraftigt sammen i en blanding af tolu-
20 en og natriumhydroxidopløsning i omkring 1 time ved op til omkring 100 °C. Oxiranproduktet kan derpå isoleres ved konventionelle procedurer.

25 Når Ar er en phenylgruppe, der ikke indeholder nogen ortho-substituent, bør cetrimidvejen anvendes.

Ketonerne (IV) er enten kendte forbindelser eller kan fremstilles ved procedurer analoge med kendte procedurer. Fremstillingen af 2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2',4'-
30 dichloracetophenon ud fra 2-brom-2',4'-dichloracetophenon, 1,2,4-triazol og kaliumcarbonat er f.eks. beskrevet i eksempel 1 til britisk patentskrift nr. 1 512 918, hvor der anvendes acetonitril som opløsningsmiddel under
35 tilbagesvaling i 20 timer. Det har vist sig, at denne type reaktion almindeligvis bedst udføres i acetone ved

0-20 °C, hvor den almindeligvis fuldføres på kortere tid, f.eks. 4 timer eller mindre.

5 De heterocycliske thiolter med formlen (III) er almindeligvis kendte forbindelser eller kan fremstilles ud fra let tilgængelige udgangsmaterialer ved konventionelle reaktioner.

10 (2) De forbindelser med formlen (I), hvori n er 1 (sulfoxider) og 2 (sulfoner), kan fremstilles ved henholdsvis kontrolleret og stærk oxidation af de tilsvarende forbindelser, hvori n er 0. Forbindelserne, hvori n er 2, kan også fremstilles ved oxidation af de forbindelser, hvori n er 1.

15 Det foretrukne oxidationsmiddel er m-chlorperbenzoesyre; der skal anvendes omkring 1 ækvivalent til fremstilling af sulfoxiderne og et overskud til fremstilling af sulfonerne.

20 Ved en typisk procedure til fremstilling af et sulfoxid, opløses den tilsvarende thioforbindelse i en blanding af isopropylalkohol og chloroform (volumenforhold 1:1), og opløsningen afkøles til under 5 °C i et isbad. Der tilsættes lidt mindre end 1 ækvivalent m-chlorperbenzoesyre
25 i portioner i løbet af nogle få minutter. Blandingen omrøres derpå i omkring 2 timer. Hvis tyndtlagschromatografi viser ureageret udgangsmateriale, tilsættes en lille yderligere mængde m-chlorperbenzoesyre (op til 1
30 ækvivalent).

Sulfoxiderne har to asymmetriske centre og forekommer således i to diastereoisomere former. Således vil sulfoxidproduktet af oxidationen, som kan isoleres ved konventionelle procedurer, være en blanding af de to diastereoisomere. Om ønsket kan de diastereoisomere adskil-

35

les ved søjlechromatografi, f.eks. på siliciumdioxid, da de sædvanligvis er forskellige mht. polaritet.

Sulfonerne kan fremstilles simpelt ved tilsætning af
5 overskud af m-chlorperbenzoesyre til en opløsning af det
 rå sulfoxid og omrøring i nogle få timer ved stuetempe-
 ratur. Alternativt kan sulfonerne fremstilles ved oxida-
 tion af thio-forbindelserne ($n = 0$) under anvendelse af
 overskud af m-chlorperbenzoesyre.

10 (3) I det tilfælde, hvor den heterocycliske gruppe el-
 ler den tilkondenserede phenylring indeholder substi-
 tuentgrupper, kan konventionelle kemiske omdannelsesre-
 aktioner anvendes til at fremstille simple derivater og
15 beslægtede forbindelser.

Hvis f.eks. den heterocycliske ring indeholder en amino-
gruppe, kan en konventionel acetyleringsreaktion (f.eks.
under anvendelse af eddikesyreanhydrid i pyridin) anven-
20 des til at fremstille N-acetylderivatet. Andre omdannel-
 sesreaktioner og de betingelser, som kræves for deres
 gennemførelse, vil være velkendte af fagfolk.

Sulfoxiderne med formlen (I), hvori n er 1, har to asym-
25 metriske centre, nemlig carbonatomet, som bærer hydroxy-
 gruppen, og sulfoxid-svovlatomet. Som følge heraf fore-
 kommer sulfoxiderne i to diastereoisomere former, som
 hver er et racemat bestående af et par enantiomere. De
 to diastereoisomere par kan let adskilles ved søjlechro-
30 matografi, da de adskiller sig mærkbart mht. polaritet.
 Hvert diastereoisomert par kan adskilles yderligere i
 dets individuelle optisk aktive enantiomere ved teknik,
 som er kendt af fagfolk. I nogle tilfælde kan det ene
 diastereoisomere par være overvejende i forhold til det
35 andet. Opfindelsen inkluderer fremstilling af hvert dia-
 stereoisomert par, hvad enten det er adskilt eller ej.

Alle de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser indeholder mindst ét chiralt center, og opfindelsen inkluderer fremstilling af både adskilte og ikke-adskilte former.

Farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af forbindelserne med formlen (I) inkluderer sådanne dannet ud fra stærke syrer, som danner ikke-toxiske syreadditionssalte, såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, salpetersyre, oxalsyre og methansulfonsyre.

Saltene kan fremstilles ved konventionelle procedurer, f.eks. ved blanding af opløsninger indeholdende ækvimolære mængder af den frie base og den ønskede syre, og det dannede salt opsamles ved filtrering, hvis det er uopløseligt, eller ved afdampning af opløsningsmidlet.

Forbindelserne med formlen (I) og deres farmaceutisk acceptable salte er antifungale midler, der er nyttige til bekæmpelse af svampeinfektioner hos dyr, herunder mennesker. F.eks. er de nyttige til topisk behandling af svampeinfektioner hos mennesket forårsaget af bl.a. arter af Candida, Trichophyton, Microsporum eller Epidermophyton eller til behandling af slimhindeinfektioner forårsaget af Candida albicans (f.eks. trøske og vaginal candidiasis). De kan også anvendes systemisk til behandling af systemiske svampeinfektioner forårsaget af f.eks. Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Aspergillus fumigatus, Coccidioides, Paracoccidioides, Histoplasma eller Blastomyces.

In vitro bedømmelsen af forbindelsernes antifungale aktivitet kan gennemføres ved bestemmelse af prøveforbindelsernes minimale inhiberende koncentration (MIC) i et egnet medium, hvorved vækst af den bestemte mikroorga-

nisme udebliver. I praksis podes en række agarplader, som hver har prøveforbindelsen inkorporeret i en bestemt koncentration, med en standardkultur af f.eks. *Candida albicans*, og hver plade inkuberes derpå i 48 timer ved 37 °C. Pladerne undersøges derefter for forekomst eller fravær af vækst af svampen, og den tilsvarende MIC-værdi noteres. Andre mikroorganismer, som kan anvendes ved sådanne prøvninger, inkluderer *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton* spp.; *Microsporum* spp; *Epidermophyton floccosum*, *Coccidioides immitis* og *Torulopsis glabrata*.

In vivo bedømmelsen af forbindelserne kan gennemføres ved en række dosisniveauer ved intraperitoneal eller intravenøs injektion eller ved oral indgivning til mus, som er indpodet med en stamme af *Candida albicans*. Aktivitet er baseret på overlevelsen af en behandlet gruppe af mus ved død af en ubehandlet gruppe af mus efter 48 timers iagttagelse. Det dosisniveau, hvorved forbindelsen giver 50% beskyttelse over for den dødelige virkning af infektionen, noteres.

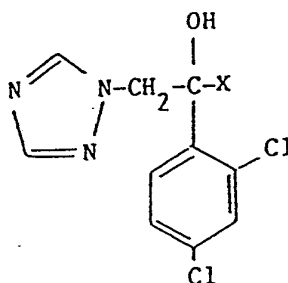
I den følgende tabel anføres aktivitetsdata for de i eksemplerne fremstillede forbindelser, bestemt som PD₅₀-værdier overfor *Candida albicans* i mus efter oral indgivning. Derefter anføres sammenligningsdata for flere forbindelser ifølge den nærmeste kendte teknik. Der er også medtaget resultater for de nærmest beslægtede forbindelser ifølge EP-A-61835, selv om dette ikke var offentliggjort på den foreliggende ansøgnings indleveringsdag, for at belyse den uventede aktivitet af de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser og især den gavnlige virkning af at erstatte en arylgruppe med en heterocyclisk gruppe i denne type forbindelser.

AKTIVITETSDATA

	<u>Eksempel nr.</u>	<u>PD₅₀ mg/kg (mus, p.o.)</u>
5	1	3,2
	2	0,2
	3	0,5
	4	0,5
10	5	1,9
	6	1,3
	7	3,2
	8	3,2
	9	3,1
15	10	3,3
	11	0,9
	12	0,9
	13	0,5
	14	0,5
20	15	0,8
	16	0,8
	17	3,0
	18	3,9
	19	3,1
25	22	5,0
	23	0,4
	24	1,9

30

35

SAMMENLIGNINGSDATA

Ref.	<u>X</u>	<u>PD₅₀ mg/kg (mus, p.o.)¹</u>
EP-A-61835	$\text{-CH}_2\text{-S-}$  $\text{-NHCO}_2^{\text{Et}}$	> 10
EP-A-61835	$\text{-CH}_2\text{-S-}$  -Cl	> 10
EP-A-61835	$\text{-CH}_2\text{-S(=O)-}$  -Cl	> 10
EP-A-61835	$\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-}$  -Cl	> 10
EP-A-43419	$\text{-OCH}_2\text{-}$  -Cl	> 5
EP-A-46633	$\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	> 5
EP-A-46633 (krav 4)	$\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$	> 5

Til human brug kan de antifungale forbindelser med form-
len (I) indgives alene, men de vil almindeligvis blive
indgivet i blanding med en farmaceutisk bærer udvalgt
mht. den påtænkte indgivningsvej og farmaceutisk stan-
dardpraksis. F.eks. kan de indgives oralt i form af tab-
5 letter indeholdende sådanne excipienter som stivelse el-
ler lactose eller i kapsler eller æg enten alene eller i
blanding med excipienter eller i form af eliksirer eller
suspensioner indeholdende aroma- eller farvemidler. De
10 kan injiceres parenteralt, f.eks. intravenøst, intramus-
kulært eller subcutant. Til parenteral indgivning anven-
des de bedst i form af en steril vandig opløsning, som
kan indeholde andre stoffer, f.eks. tilstrækkeligt salte
eller glucose til at gøre opløsningen isotonisk.

15 Til oral og parenteral indgivning til mennesker forven-
tes det, at det daglige doseringsniveau af de antifun-
gale forbindelser med formlen (I) vil være 0,1-10 mg/kg
legemsvægt (i opdelte doser). Således kan tabletter el-
20 ler kapsler med forbindelserne forventes at indeholde
fra 5 mg til 0,5 g aktiv forbindelse til indgivning ale-
ne eller to eller flere ad gangen efter behov. Lægen vil
i hvert tilfælde bestemme den faktiske dosering, som vil
være mest egnet for en individuel patient, og den vil
25 variere med den bestemte patients alder, vægt og re-
spons. De ovennævnte doseringer er eksempler på gennem-
snitstilfældet. Der kan selvfølgelig være enkelte til-
fælde, hvor højere eller lavere doseringsområder kan væ-
re af værdi.

30 Alternativt kan de antifungale forbindelser med formlen
(I) indgives i form af et suppositorium eller pessar,
eller de kan påføres topisk i form af en lotion, opløs-
ning, creme, salve eller et pudder. F.eks. kan de inkor-
35 poreres i en creme bestående af en vandig emulsion af
polyethylenglycoler eller flydende paraffin; eller de

kan inkorporeres i en koncentration på 1-10% i en salve bestående af en hvid voks eller hvid blød paraffinbasis sammen med sådanne stabilisatorer og konserveringsmidler, som måtte være nødvendige.

5

De følgende eksempler tjener til nærmere belysning af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

10

15

20

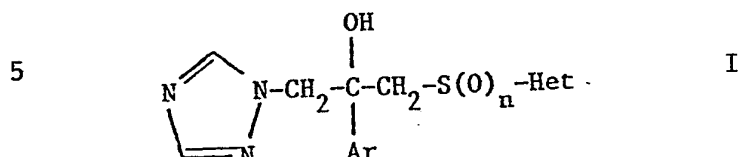
25

30

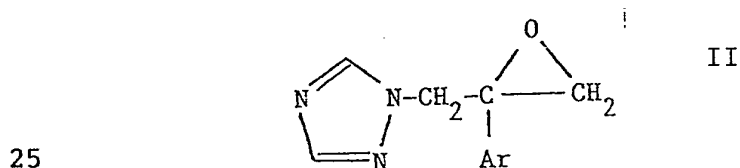
35

P a t e n t k r a v:

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,2,4-triazol-forbindelser med den almene formel



hvor Ar betyder en phenylgruppe substitueret med 1-3 substituent, som hver for sig er udvalgt blandt halogen, CF₃, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy eller C₁₋₄ alkylthio, n er 0, 1 eller 2, og Het betyder 2-imidazolyl, 2-thiazolyl, 3-(1,2,4-triazolyl), 5-tetrazolyl, 2-(1,3,4-thiadiazolyl), 2-, 3- eller 4-pyridyl, 2- eller 4-pyrimidinyl, quinolyl, benzothiazolyl eller purinyl, som hver kan være substitueret i den heterocycliske ring eller den tilkondenserede phenylring med en eller flere substituent valgt blandt halogen, CF₃, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, amino, mono- eller di-(C₁₋₄alkyl)-amino, alkanoylamino, hydroxy eller thio, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at en oxiran med formlen



30

35

hvor Ar har den ovenstående betydning, eller et methansulfonatsalt deraf omsættes med en heterocyclisk thiol med formlen

 Het-SH

III

5 hvor Het har den ovenstående betydning, og den dannede forbindelse med formlen (I), hvor n er 0, om ønsket oxideres til den tilsvarende forbindelse, hvor n er 1 eller 2, hvorpå den dannede forbindelse om ønsket omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt
10 deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 2, $\text{k e n d e t e g n e t}$ ved, at der fremstilles en forbindelse med formlen I, hvor Ar er 2,4-dichlorphenyl.

15 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, $\text{k e n d e t e g n e t}$ ved, at der fremstilles en forbindelse med formlen I, hvor Het er 2-imidazolyl, 2-(1-methylimidazolyl), 2-thiazolyl eller 2- eller 4-pyrimidinyl.

20

25

30

35