

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 780433 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 780433

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC¹)
A01N 25/00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 09.02.1978

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 09.02.1978

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 12.08.1978

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

11.02.1977 DE 2705679

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Bayer Aktiengesellschaft, Carl-Reiss-Platz 7-9 5090 Leverkusen, BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Krämer, W., BRD, SAKSA, (DE)

2 • Büchel, Karl Heinz, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Plempel, M., BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Mikrobeja hävittävät aineet

Antimikrobiella medel

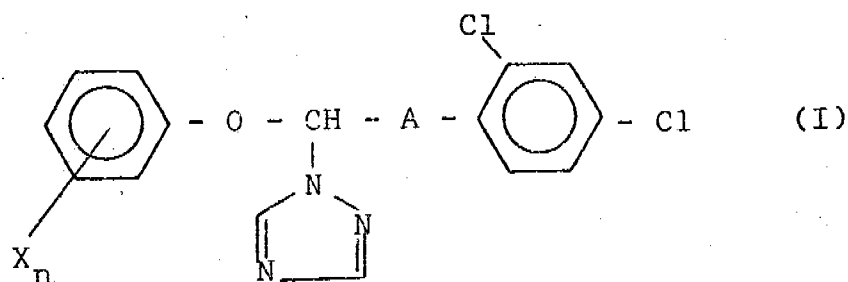
Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, Länsi-Saksa

Mikrobeja hävittävät aineet - Antimikrobiella medel

Kyseessä oleva keksintö koskee uusien 2,4-dikloorifenyyli-triatsolyyli-etanonien (olien) käyttöä mikrobeja, erityisesti sienä, hävittävänä aineena.

Jo ennestään tiedetään, että fenoksi-triatsolyyli -johdannaisilla on hyvä sienä hävittävä teho (vrtk. saksalaisia hakemuskjulkaisuja 2 247 186 [Le A 14 639] ja 2 324 424 [Le A 15 011]. Niiden vaikutus, varsinkaan dermatofyyttejä vastaan ei ole aina täysin tyydyttävä.

On havaittu, että uusilla 2,4-dikloorifenyyli-triatsolyyli-etanoneilla (oleilla), joiden yleinen kaava on



jossa

A on ketoryhmä tai CH(OH)-ryhmä,

X on halogeeni, alkyyli tai mahdollisesti substituoitu fenyyli ja

n on kokonaisluku 0-3,

ja niiden fysiologisesti vaarattomilla suoloilla on hyvä mikrobeja, varsinkin sieniä hävittävä vaikutus.

Niillä kaavan I mukaisilla yhdisteillä, joissa A tarkoittaa CH(OH)-ryhmää, on kaksi asymmetristä hiiliatomia; ne voivat sen vuoksi esiintyä kummassakin geometrisessä isomeerimuodossa (erythro- ja treo-muodossa), joita voi syntyä erilaisissa määräsuhteisissa. Kummassakin tapauksessa ne ovat optisia isomeerejä. Patenttivaatimus koskee kaikkia keksinnön mukaisia isomeerejä.

Keksinnön mukaisesti käytettävillä 2,4-dikloorifenyyli-triatsolyyli-etanoneilla (oleilla) on yllättäen parempi antimykootinen, sieniä hävittävä, terapeuttisesti hyödyllinen vaikutus kuin aikaisemmasta tekniikasta tunnetuilla fenoksi-triatsolyyli -johdannaisilla, jotka ovat kemiallisesti ja vaikutuksensa puolesta lähellä olevia yhdisteitä. Keksinnön mukaisesti käytettävät aineet merkitsevät siten arvokasta lisää farmasian alalla.

Keksinnön mukaiset vaikutusaineet voidaan esittää kaavan I avulla yleisesti. Tässä kaavassa esittää X etupäässä halogeeneja fluoria, klooria, bromia ja jodia, suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliä, jossa on 1-4 hiiliatomia, samoin kuin fenyyliä, jossa on mahdollisesti substituenttina halogeeni, varsinkin kloori. Indexi n tarkoittaa etupäässä kokonaislukuja 0-2. A tarkoittaa samaa kuin keksinnön määritelmässä on esitetty.

Esimerkkeinä erikoisen tehokkaista keksinnön mukaisten vai-

kutusaineiden edustajista mainittakoon, paitsi valmistusesimerkkejä ja taulukon 1 esimerkkejä, seuraavat:

1-(2-kloorifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(2-isopropyylifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(2-metyylifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(2-kloori-4-metyylifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(4-bromifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(4-jodifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(2,6-dikloorifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(2,5-dikloorifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(3-fluorifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(3-bromifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(4-metyylifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(4-etyylifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(3-metyylifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(2-metyylifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(4-kloori-2-metyylifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(4-bromi-2-metyylifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(4-fluori-2-metyylifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(4-jodi-2-metyylifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(2,3-dimetyylifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

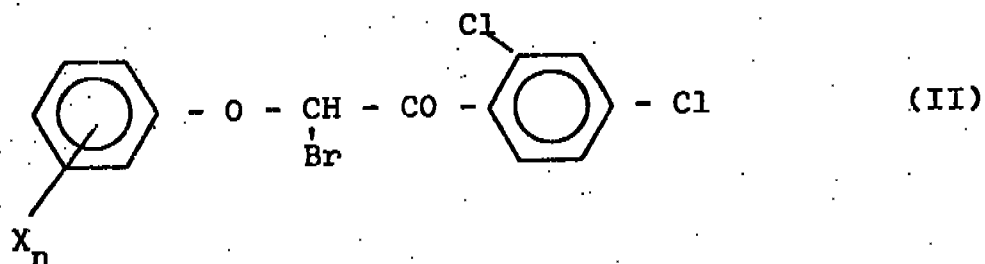
1-(4-2',4'-diklooribifenyylylioksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(4-2,4'-diklooribifenyylylioksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(4-4'-bromibifenyylylioksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli

1-(4-2-klooribifenyylylioksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni tai -oli.

Keksinnön mukaisesti käytettäviä vaikutusaineita ja niiden suoloja ei vielä tunneta. Niitä voidaan kuitenkin valmistaa oman ehdotuksen mukaan siten, että annetaan 1-bromi-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-fenoksi-etaani-2-onin, jonka kaava on



jossa X ja n tarkoittavat samaa kuin edellä on määritelty, reagoi-
da 1,2,4-triatsolin kanssa jossakin inertissä orgaanisessa liuot-
timessa, esimerkiksi asetonitriilissä ja liuoksessa on mukana jo-
takin happoa sitovaa ainetta, esimerkiksi kaliumkarbonaattia tai
ylimäärä 1,2,4-triatsolia, lämpötiloissa 0-150°C, etupäässä välil-
lä 60-120°C, ja tällöin saadut 1,2,4-triatsolyyli-etanonit mahdol-
lisesti pelkistetään ennestään tunnetulla tavalla jossakin polaa-
risessa orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi metanolissa lämpö-
tilavälillä 0-30°C kompleksisten boorihydridien avulla, esimerkik-
si natriumboorihydridin avulla. Kaavan I mukaisten yhdisteiden
eristäminen tapahtuu yleisesti käytetyllä tavalla.

Lähtöaineina käytettävät 1-bromi-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1-

fenoksi-etaani-2-onit, joiden kaava on II, eivät ole vielä tunnettuja. Mutta niitä voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien mukaan siten, että annetaan vastaavien fenolien reagoida ω -bromi-2,4-diklooriasetofenonin kanssa ja tämän jälkeen vielä jäljellä oleva aktiivinen vetyatomi vaihdetaan tunnetulla tavalla bromiin.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden suoloina tulevat kyseeseen fysiologisesti vaarattomien happojen kanssa muodostetut. Näihin kuuluvat etupäässä halogeenivetyhapot, kuten esimerkiksi kloorivetyhappo ja bromivetyhappo, varsinkin kloorivetyhappo, fosforihappo, typpihappo, mono- ja bifunktionaaliset karbonihapot ja hydroksikarbonihapot, kuten esimerkiksi etikkahappo, sitruunahappo, sorbiinihappo, maitohappo, 1,5-naftaliini-disulfonihappo.

Keksinnön mukaisesti käytettävillä, kaavan I mukaisilla yhdisteillä ja niiden suoloilla on antimikrobinen, erityisesti voimakas antimykoottinen (sieniä tuhoava) vaikutus. Niillä on hyvin laaja antimykoottinen vaikutusspektri, erikoisesti Dermatophyton-lajien ja kuro- tai hiivasienien suhteen samoin kuin bifaasisienien suhteen, joita ovat esimerkiksi Candida-lajit, kuten Candida albicans, Epidermophyton-lajit, kuten Epidermophyton floccosum, Aspergillus-lajit, kuten Aspergillus niger ja Aspergillus fumigatus, samoin Trichophyton-lajit, kuten Trichophyton mentagrophytes, Microsporon-lajit, kuten Microsporon felineum samoin kuin Penicillium-lajit, kuten Penicillium commune. Näiden mikro-organismien luettelo ei tarkoita missään tapauksessa hävitettävien itiöiden rajoitusta, vaan on luonteeltaan asiaa valaiseva.

Indikaatioalueina ihmislääketieteessä mainittakoon esimerkiksi: dermatomykoosit ja systeemimykoosit, joiden aiheuttajina ovat Trichophyton mentagrophytes ja muut Trichophyton-lajit, Microsporon-lajit, Epidermophyton floccosum, kurosienet ja bifaasisienet samoin kuin homesienet.

Indikaatioalueina eläinlääketieteessä voidaan mainita seuraavat: Kaikki dermatomykoosit ja systeemimykoosit, varsinkin sellaiset, joiden aiheuttajina ovat edellä mainitut.

Kyseessä olevaan keksintöön kuuluvat farmaseuttiset valmisteet, jotka sisältävät ei-toksisten, inerttien farmaseuttisesti sopivien kantaja-aineiden ohella yhtä tai useampia keksinnön mukaisia vaikutusaineita tai jotka muodostuvat yhdestä tai useammas-

ta keksinnön mukaisesti vaikutusaineesta, samoin kuin näiden valmisteiden valmistusmenetelmät.

Kyseessä olevaan keksintöön kuuluvat myös farmaseuttiset valmisteet annostusyksikköinä. Tämä tarkoittaa, että valmisteet ovat esimerkiksi tablettien, rakeiden, kapselien, pillerien, suppositorioiden ja ampullien muodossa, joiden sisältämä vaikutusaineen määrä vastaa kerta-annoksen murto-osaa tai sen kerrannaista. Annostusyksiköt voivat sisältää esimerkiksi 1, 2, 3 tai 4 kerta-annosta tai $1/2$, $1/3$ tai $1/4$ tästä. Kerta-annos sisältää etupäässä sellaisen määrän vaikutusainetta, joka annetaan lääkkeeksi yhdellä kerralla ja joka vastaa tavallisesti koko päiväannosta, sen puolikasta, kolmannesta tai neljänneestä.

Ei-toksisilla, inerteillä farmaseuttisesti sopivilla kantaja-aineilla tarkoitetaan kiinteitä, puolikiinteitä tai nestemäisiä laimennusaineita, täyteaineita ja kaikenlaisia muodostettaessa käytettäviä apuaineita.

Parhaina pidettyinä farmaseuttisina valmisteina mainittakoon tabletit, rakeet, kapselit, pillerit, granulaatit, suppositoriot, liuckset, suspensiot ja emulsiot, tahnat, salvat, geleet, voiteet, lotionit, puuterit ja spray-suihkut.

Tabletit, rakeet, kapselit, pillerit ja granulat voivat sisältää vaikutusaineen tai -aineet tavanmukaisten kantaja-aineiden ohella, joita ovat esimerkiksi a) täyte- ja laimennusaineet, kuten tärkkelykset, maitosokeri, ruokosokeri, glukoosi, manniitti ja piihappo, b) sitovat aineet, kuten karboksimeetyyliselluloosa, alginaatit, gelatiini, polyvinyylipyrrolidoni, c) kosteuden säilymistä edistävät aineet, kuten glyseriini, d) hajoamista edistävät aineet, kuten agar-agar, kalsiumkarbonaatti ja natriumbikarbonaatti, e) liukenemista hidastavat aineet, kuten paraffiini ja f) imeytymistä nopeuttavat aineet, kuten kvaternääriset ammoniumyhdisteet, g) kosteuttavat aineet, kuten setyylialkoholi, glyseriinimonostearaatti, h) adsorboivat aineet, kuten kaoliini ja bentoniitti ja i) voiteluaineet, kuten talkki, kalsium- ja magnesiumstearaatti ja kiinteät polyetyleeniglykolit tai kohdissa a) - i) esitettyjen aineiden seokset.

Tabletit, rakeet, kapselit, pillerit ja granulat voidaan varustaa päällysteillä tai kuorilla, jotka sisältävät tavanmukai-

sia läpinäkymättömäksi tekeviä aineita ja ne voivat olla sillä tavoin muodostettuja, että ne luovuttavat vaikutusaineen tai -aineet ainoastaan tai etupäässä jossakin määrättyssä suoliston osassa, mahdollisesti hidastettuna, jolloin niissä käytetään päällyksenä valettavaa massaa, esimerkiksi polymeerejä tai vahoja.

Vaikutusaine tai -aineet voivat mahdollisesti esiintyä yhden tai useamman edellä mainitun kantaja-aineen kanssa myös mikrokapselien muodossa.

Suppositorit voivat sisältää yhden tai useamman vaikutusaineen ohella tavanmukaisia vesiliukoisia tai veteen liukenemattomia kantaja-aineita, esimerkiksi polyetyleeniglykoleja, rasvoja, esimerkiksi kaakaorasvaa ja korkeampia estereitä (esimerkiksi C_{14} -alkoholin ja C_{16} -rasvahapon muodostamia) tai näiden aineiden seoksia.

Salvat, tahnat, voiteet ja geleet voivat sisältää vaikutusaineen tai -aineiden ohella tavanmukaisia kantaja-aineita, esimerkiksi eläin- ja kasvisrasvoja, vahoja, parafiinia, tärkkelystä, traganttia, selluloosajohdannaisia, polyetyleeniglykoleja, silikonia, bentoniittia, piihappoa, talkkia ja sinkkioksidia tai näiden aineitten seoksia.

Puuterit ja spray-suihkeet voivat sisältää vaikutusaineen tai -aineiden ohella tavanmukaisia kantaja-aineita, esimerkiksi maitosokeria, talkkia, piihappoa, aluminiumhydroksidia, kalsiumsilikaattia ja polyamidijauhetta tai näiden aineiden seoksia. Spray-suihkeissa voi lisäksi olla tavanmukaisia ponneaineita esimerkiksi kloorifluorihiilivetyjä.

Liuokset ja emulsiot voivat sisältää vaikutusaineen tai -aineiden ohella tavanmukaisia kantaja-aineita, kuten liuottimia, liukenemista välittäviä aineita ja emulgoivia aineita, esimerkiksi vettä, etyylialkoholia, isopropyylialkoholia, etyylikarbonaattia, etyyliasetaattia, bentsyylialkoholia, bentsyylibentsoaattia, propyleeniglykolia, 1,3-butyleeniglykolia, dimetyyliformamidia, öljyjä, varsinkin puuvillasiemenöljyä, maapähkinäöljyä, maissinalkioöljyä, oliiviöljyä, risiiniöljyä ja seesamiöljyä, glyseriiniä, glyseriiniformaalia, tetrahydrofurfuryylialkoholia, polyetyleeniglykolia ja sorbitanin rasvahappoestereitä tai näiden aineiden seoksia.

Suspensiot voivat sisältää vaikutusaineen tai -aineiden ohel-

la tavanmukaisia kantaja-aineita, kuten nestemäisiä laimennusaineita, esimerkiksi vettä, etyylialkoholia, propyleeniglykolia, suspendoitumista edistäviä aineita, esimerkiksi etoksiloituja isostearyylialkoholeja, polyoksietyleenisorbiitti- ja sorbitanestereitä, mikrokiteistä selluloosaa, aluminiummetahydroksidia, bentoniittia, agar-agaria ja traganttia tai näiden aineiden seoksia.

Mainitut lääkemuodot voivat sisältää myös väliaineita, säilyteaineita samoin kuin hajua ja makua parantavia lisäaineita, esimerkiksi piparminttuöljyä ja eukalyptusöljyä ja makeutusaineita, esimerkiksi sakariinia.

Edellä esitetyissä farmaseuttisissa valmisteissa olevien terapeuttisesti vaikuttavien yhdisteiden konsentraation tulee olla etupäässä noin 0,1 - 99,5, mieluummin noin 0,5 - 95 paino-% koko seoksesta.

Edellä esitetyt farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää keksinnön mukaisten vaikutusaineiden ohella myös muita farmaseuttisia vaikutusaineita.

Edellä esitettyjen farmaseuttisten valmisteiden valmistus tapahtuu tavalliseen tapaan tunnettujen menetelmien mukaan, esimerkiksi sekoittamalla vaikutusaine tai vaikutusaineet kantaja-aineen tai -aineiden kanssa.

Kyseessä oleva keksintö käsittää myös keksinnön mukaisten vaikutusaineiden käyttämisen samoin kuin yhtä tai useampaa keksinnönmukaista vaikutusainetta sisältävien farmaseuttisten valmisteiden käyttämisen ihmis- ja eläinlääketieteessä edellä esitettyjen tautien ehkäisyyn, parantamiseen ja/tai niistä täysin tervehtymiseen.

Vaikutusaineita tai farmaseuttisia valmisteita voidaan antaa lääkkeeksi paikallisesti, oraalisesti, parenteraalisesti, intraperitoneaalisesti ja/tai rektaalisesti, etupäässä parenteraalisesti, varsinkin intravenöosisesti.

Yleensä on sekä ihmis- että myös eläinlääketieteessä osoittautunut edulliseksi antaa keksinnön mukaista vaikutusainetta tai -aineita kokonaismäärältään noin 10-300, etupäässä 50-200 mg/kg ruumiinpainoa kohti vuorokaudessa, mahdollisesti useammissa erissä haluttujen tulosten aikaansaamiseksi.

Mutta voi kuitenkin olla välttämätöntä poiketa mainituista

annostuksista nimittäin riippuen hoidon kohteena olevasta ja hänen ruumiinpainostaan, taudin laadusta ja ankaruudesta, valmisteen laadusta ja sen antotavasta sekä lääkkeen antovälistä. Siten voidaan joissakin tapauksissa tulla toimeen vähemmällä määrällä vaikutusainetta kuin edellä on esitetty, kun taas toisissa tapauksissa on pakko ylittää edellä esitetty vaikutusaineen määrä. Jokainen asiantuntija voi ammattitaitonsa perusteella todeta kulloinkin tarvittavan vaikutusaineiden optimaalisen annostuksen ja antotavan.

Esimerkki A

Antimykoottinen in-vitro -vaikutus

In-vitro -kokeet suoritettiin rivilaimennustestissä, jossa oli itiö-okuloita, joissa keskimäärin 5×10^4 itiötä/ml substraattia. Ravinneliuoksena käytettiin

a) Dermatophyton-lajeille ja homesienille: Sabouraud'in milie d'épreuve (ravinneliuosta)

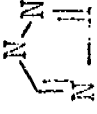
b) hiivoille: lihauute - rypälesokeri-lihaliemi.

Hautomislämpötila oli 28°C , hautomisen kesto 24-96 h.

Taulukko A: Antimykoottinen in-vitro -vaikutus

Vaikutusaine	MIC-arvot γ /ml ravintoliuosta					
	Tricho- phyton mentagr.	Candida albicans	Penicil- lium commune	Asper- gillus species	Mikro- sporon felineum	Torulopsis glabrata
<chem>Clc1ccc(cc1)OCC(=O)C(C)C</chem>  (tunnettu)	4	40	> 100	100	100	-
<chem>Clc1ccc(cc1)C(Cl)OCC(=O)C(C)C</chem>  (tunnettu)	4	40	> 100	100	100	-
<chem>Clc1ccc(cc1)C(Cl)OCC(=O)C(C)C</chem>  (tunnettu)	4	-	> 100	100	-	-

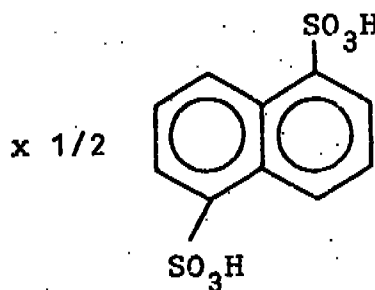
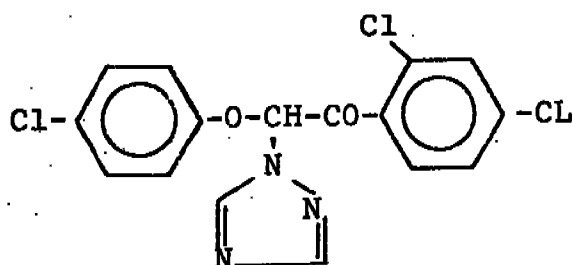
Taulukko A: Antimykoottinen in-vitro -vaikutus (jatkoa)

Vaikutusaine	MIC-arvot γ /ml ravintoliuosta	Tricho- phyton mentagr.	Candida albicans	Penicil- lium commune	Asper- gillus species	Mikro- sporon foliinum	Torulopsis glabrata
$\text{H}_3\text{COOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{N}-\text{N})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (tunnettu)	4	64	> 64	> 64	64	-	-
$\text{CH}_3-\text{C}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{N}-\text{N})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (tunnettu)	4	> 64	> 64	> 64	64	-	-
$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{N}-\text{N})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (tunnettu)	64	64	> 64	-	-	-	-

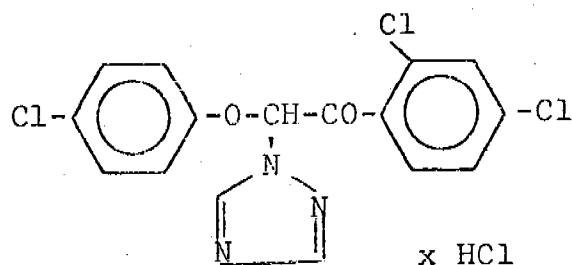
Taulukko A: Antimykoottinen in-vitro -vaikutus (jatkoa)

Vaikutusaine	MIC-arvot γ /ml ravintoliuosta						
(Yhdisteet esimer- kistä n:o)	Tricho- phyton mentagr.	Candida albicans	Penicil- lium commune	Asper- gillus species	Mikro- sporon felinum	Torulopsis glabrata	
2	4	32	> 64	> 64	32	-	
3	4	8	> 64	64	32	-	
5	<1	32	> 64	> 64	-	32	
14	4	8	> 64	64	32	32	
15	<1	32	> 64	> 64	< 1	1	
16	<1	8	> 64	> 64	4	1	

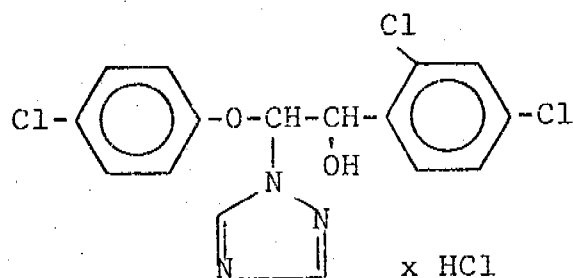
x = 90-prosenttinen kasvunesto

ValmistusesimerkitEsimerkki 1

149 g:aan (2,13 moolia) 1,2,4-triatsolia 1 500 ml:ssa asetonitriiliä tiputetaan kiehumälämpötilassa 244,6 g (0,62 moolia) 1-bromi-1-(4-kloorifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyl)-etaani-2-onia. Kuumennetaan 40 tuntia pystyjäähdyttäjän kanssa. Sen jälkeen tislataan liuotin vakuumissa pois, liuotetaan jäännös 1 000 ml:aan metyleenikloridia ja ravistellaan kolme kertaa 500 ml:n kanssa vetä. Vesifaasi ravistellaan vielä 500 ml:n kanssa metyleenikloridia. Yhdistetyt metyleenikloridifaasit kuivataan natriumsulfaatin kanssa ja tislataan liuotin vakuumissa. Jäännös liuotetaan 300 ml:aan asetonia ja lisätään siihen 100 g 1,5-naftaliinidisulfonihappoheksahydraattia 200 ml:ssa asetonia. Saadaan 270 g (41,3 % teor.) 1-(4-kloorifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyl)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni-naftaliinidisulfonaatti(1,5):ttä, jonka sp. on 198°C.

Esimerkki 2

Esimerkin 1 mukaan valmistetusta 1-(4-kloorifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenylyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni-naftaliinidisulfonaatti-(1,5):stä vapautetaan lisäämällä natriumvetykarbonaattiliuosta emäs, otetaan se etikkaesteriin ja muutetaan kloorivetyhapon eetteriliuoksella hydrokloridiksi, joka kiteytyy pitemmän aikaa eetterissä seisoessaan. Saadaan kvantitatiivisesti 1-(4-kloorifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenylyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni-hydrokloridia, jonka sp. on 138-140°C.

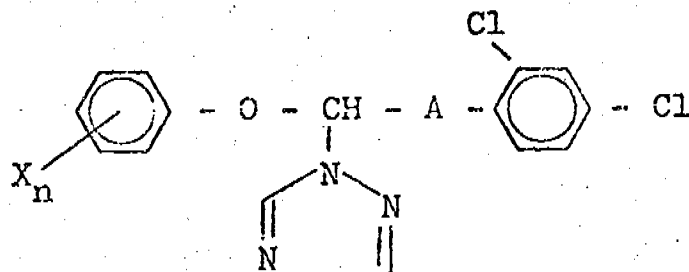
Esimerkki 3

226 g (0,42 moolia) 1-(4-kloorifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenylyli)-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oni-naftaliinidisulfonaatti-(1,5):ttä (esimerkki 1) sekoitetaan lietteeksi 500 ml:aan metyleenikloridia, lisätään 1 000 ml kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta ja sekoitetaan viisi tuntia. Eristetty orgaaninen faasi kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa. Jäännös otetaan 1,5 l:aan metanolia, lisätään noin

0-5°C lämpötilassa 17 g (0,45 moolia) natriumboorihydridiä noin 1 g:n annoksissa ja annetaan olla 15 tuntia huoneen lämmössä sekoittaen. Sen jälkeen tiputetaan joukkoon 0°C:ssa 200 ml konsentroitua suolahappoa ja sekoitetaan uudelleen 15 tuntia huoneen lämmössä. Reaktioseos sekoitetaan sitten 1 000 ml:n joukkoon kyllästettyä natriumvetykarbonaattiliuosta, ravistellaan vesifaasi kaksi kertaa 500 ml:n kanssa metyleenikloridia ja orgaaninen faasi kaksi kertaa 100 ml:n kanssa vettä. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivataan natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan kuiviin tislamalla liuotin kuiviin vakuuissa. Jäljelle jäävä öljy liuotetaan 800 ml:aan eetteriä ja siihen lisätään ylimäärä kuivaa kloorivetyhappoa. Saadaan 113,5 g (64 % teor.) 1-(4-kloorifenoksi)-2-(2,4-dikloorifenyyli-1-(1,2,4-triatsoli-1-yyli)-etaani-2-oli-hydrokloridia isomeeriseokseksi, jonka sp. on 157-172°C.

Edellä mainittujen esimerkkien kanssa analogisesti saadaan taulukossa 1 mainitut seuraavat yhdisteet.

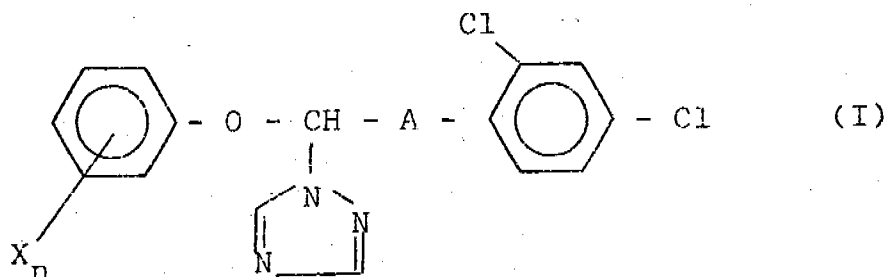
Taulukko 1



Esi- merkki n:o	X _n	A	Sulamispiste (°C)
4	2,4-Cl ₂	CO	173-83 (x HCl)
5	4-C ₆ H ₅	CO	205-08 (x HCl)
6	4-C ₆ H ₄ -Cl	CO	138 (x HCl)
7	4-F	CO	83-86
8	2,6-Cl ₂	CO	176 (x HCl)
9	3-Cl	CO	140-42 (x HCl)
10	-	CO	86-88
11	4-CH ₃	CO	172 (x HCl)
12	4-Cl, 2-CH ₃	CO	138 (x HCl)
13	4-I	CO	156 (x HCl)
14	2,4-Cl ₂	CH(OH)	68-85 (xHCl), Isomeeriseos
15	4-C ₆ H ₅	CH(OH)	148-50 (xHCl), ''
16	4-C ₆ H ₄ -Cl	CH(OH)	170-74, ''
17	4-F	CH(OH)	139-43 (xHCl), ''
18	-	CH(OH)	171-73, ''
19	3-Cl	CH(OH)	155-58 (xHCl), ''

Patenttivaatimukset:

1. Antimykoottinen aine, tunnettu siitä, että se sisältää vähintään yhtä 2,4-dikloorifenyyli-triatsolyyli-etanonia (olia), jonka yleinen kaava on



jossa

A on ketoryhmä tai CH(OH)-ryhmä,

X on halogeeni, alkyyli tai mahdollisesti substituoitu fenyyli ja

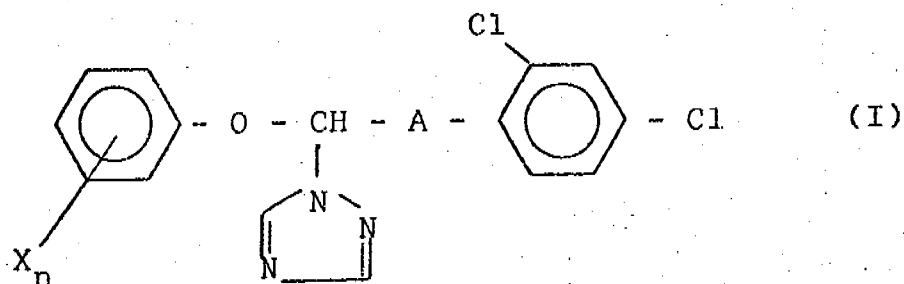
n on kokonaisluku 0-3,
ja/tai niiden fysiologiset suolat.

2. Menetelmä, jonka avulla voidaan valmistaa antimykoottista ainetta, tunnettu siitä, että sekoitetaan 2,4-dikloorifenyyli-triatsolyyli-etanoneja (oleja), joiden kaava on esitetty patenttivaatimuksessa 1, inerttien ei-toksisten farmaseuttisesti sopivien kantaja-aineiden kanssa.

3. Menetelmä, jonka avulla voidaan hoitaa mykooseja, tunnettu siitä, että annetaan 2,4-dikloorifenyyli-triatsolyyli-etanoneja (oleja), joiden kaava on esitetty patenttivaatimuksessa 1, ihmisille tai eläimille, jotka ovat sairastuneet mykooseihin.

Patentkrav:

1. Antimykotiskt medel, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller åtminstone ett 2,4-diklorfenyl-triazolyl-etanon (-ol) med den allmänna formeln



vari A står för en ketogrupp eller en CH(OH)-gruppering, X står för halogen, alkyl eller eventuellt substituerad fenyl och n står för heltal från 0 till 3, och/eller deras fysiologiskt fördragbara salt.

2. Förfarande för framställning av ett antimykotiskt medel, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar 2,4-diklorfenyl-triazolyl-etanoner (-oler) enligt formeln i patentkravet 1 med inerta, giftfria, farmaceutiskt lämpliga bärarmaterial.

3. Förfarande för behandling av mykoser, k ä n n e t e c k n a t därav, att man åt människor eller djur som lider av mykoser administrerar 2,4-diklorfenyl-triazolyl-etanoner (-oler) enligt formeln i patentkravet 1.