

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C07</u>	<u>A61</u>
SUBCLASE <u>D</u>	<u>K</u>

19 JUL.



369679

PATENTE DE INVENCION

Le A 11 609-Sp.

Memoria Descriptiva

sobre:

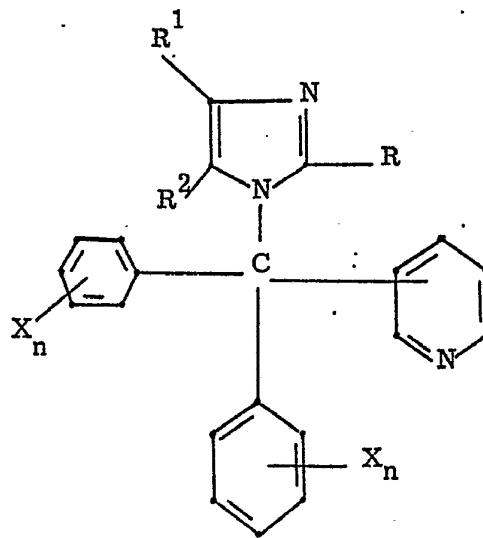
PROCEDIMIENTO PARA LA PREFARACION DE N-(DIARIL-
-PIRIDIL-METIL)-IMIDAZOLES.

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad
alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk,
Alemania.

19 JUL 1969

1 La presente invención se refiere a un procedi-
miento para preparar nuevos N-(diaril-piridilmetil)-
imidazoles, así como a la aplicación de los compuestos
libres y de sus sales como antimicóticos, particular-
mente contra candidosis y dermatomicosis provocadas
5 por especies de tricófitos y microsporones.

Se ha encontrado que N-(diaril-piridil-metil)-
imidazoles de la fórmula general I y sus sales tienen buenas propie-
dades antimicóticas. En la fórmula I



representan:

20 R, R¹ y R² hidrógeno y radicales alquilo de bajo peso molecular,
X grupos alquilo, así como sustituyentes electronegativos,
n un número entero de 0 a 2, pudiendo n tener un significa-
do diferente uno de otro en los dos núcleos bencénicos.

Radicales alquilo (R, R¹ y R²) son preferible-
mente tales con 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo X con-
tiene 1 a 12, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Como ejem-
25



1969

1 plos de substituyentes electronegativos sean mencionados los halóge-
nos (flour, cloro, bromo, yodo), así como los grupos nitro, ciano y
trifluormetilo).

5 El término "radical alquilo", respectivamente,
"radical alquilo de bajo peso molecular" comprende no solamente
los radicales alquilo de cadena recta, sino también los radicales al-
quilo eventualmente ramificados, pudiendo los mismos contener even-
tualmente también una ligadura doble.

10 Como sales de los N-(diaril-piridil-metil)-
imidazoles sean mencionadas preferiblemente aquellas con ácidos
fisiológicamente tolerables. Ejemplos de tales ácidos son los ácidos
halogenhídricos, los ácidos fosfóricos, los ácidos sulfónicos, los
ácidos carboxílicos mono- y bifuncionales y los ácidos hidroxicarbo-
xílicos, tales como por ejemplo el ácido acético, el ácido propiónico,
15 el ácido maleíco, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido tar-
tárico, el ácido cítrico, el ácido salicílico, el ácido sórbico, el ácido
láctico, el ácido 1,5-naftalindisulfónico. Son de interés especial los
hidrohalogenuros (particularmente los cloruros), los lactatos y los
salicilatos de I.

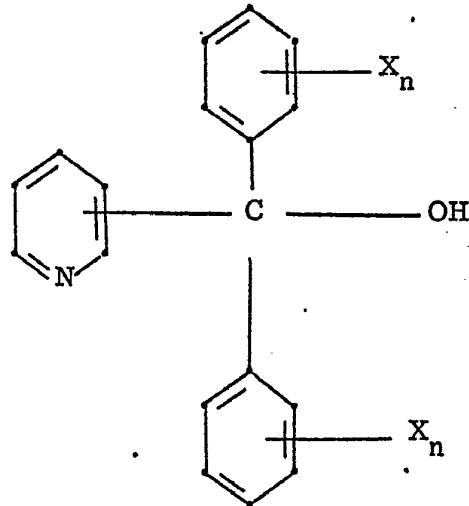
20 Los compuestos según la invención pueden ser
preparados, de tal manera que los diarilpiridil-carbinoles conocidos,
respectivamente obtenibles según procedimientos conocidos, de la
fórmula II

25

19 JUL 1954

1

5



II

10

15

20

en la cual X y n tienen los significados arriba indicados, en un disolvente orgánico inerte, tal como benceno, tolueno, ciclohexano, éter, éter de petróleo o cloruro de metileno, se hacen reaccionar en forma conocida (preferiblemente a temperaturas de reflujo) con un reactivo apropiado para la cloración de alcoholes terciarios, tal como por ejemplo cloruro de tionilo, cloruro de fosforilo o cloruro de acetilo, y el cloruro de diarilpiridilmetilo así obtenido, después de la eliminación del ácido liberado con un agente ligador de ácidos, tal como por ejemplo una solución acuosa de bicarbonato, sin aislamiento intermedio, se hace reaccionar, por calentamiento de la solución (reflujo) con un exceso (de hasta aproximadamente 120%) con imidazol,

25

La última etapa puede realizarse también en un disolvente distinto de aquél de la cloración. En este caso, se concentra la solución que contiene el cloruro de diarilpiridilmetilo, se recoge el residuo en un disolvente orgánico polar, tal como por ejemplo



1 acetoni-
trilo, dimetilformamida, acetona, sulfóxido de dimetilo o ni-
trometano y se lo hace reaccionar a temperaturas de aproximadamen-
te 0°C hasta aproximadamente 100°C con un exceso (véase arriba) de
imidazol. De la mezcla de reacción formada se aísla el compuesto de
5 la fórmula I, por ejemplo por vía del hidrocioruro y se separa la ba-
se libre en forma usual (adición de álcali).

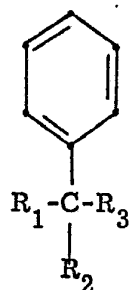
 En lugar de un exceso de imidazol, puede em-
plearse también una cantidad equivalente conjuntamente con otro
agente ligador de ácidos. Como tales entran en consideración las ba-
ses orgánicas usuales, tales como por ejemplo trietilamina, dime-
tilbencilamina o piridina, o también compuestos orgánicos, tales
como por ejemplo, carbonatos alcalinos (de Na, K) o alcalinotérreos
(por ejemplo carbonato de calcio).

 La siguiente tabla indica las constantes de al-
15 gunos compuestos nuevos de la fórmula I:

20

25

T A B L A 1



	R ₁	R ₂	R ₃	P. f.
a)	fenil	2-piridil	1-imidazolil	222-224°C
b)	fenil	3-piridil	1-imidazolil	208-210°C
c)	fenil	4-piridil	1-imidazolil	217-218°C
d)	4-fluorfenil	4-piridil	1-imidazolil	145-146°C
e)	4-clorofenil	4-piridil	1-imidazolil	157-158°C
f)	4-bromofenil	4-piridil	1-imidazolil	136-139°C
g)	4-fluorfenil	2-piridil	1-imidazolil	162-164°C
h)	fenil	4-piridil	2-metil-1-imidazolil	175-178°C
i)	2-clorofenil	2-piridil	1-imidazolil	145-149°C
k)	4-clorofenil	2-piridil	1-imidazolil	138-140°C
l)	4-bromofenil	2-piridil	1-imidazolil	133°C
m)	3-trifluormetil fenil	2-piridil	1-imidazolil	94-96°C
n)	4-metilmercaptofenil	2-piridil	1-imidazolil	150-152°C
o)	2-clorofenil	3-piridil	1-imidazolil	116-118°C
p)	2-fluorfenil	3-piridil	1-imidazolil	172-173°C

R_1	R_2	R_3	P.f.
q) 2-fluorfenil	2-piridil	1-imidazolil	193-194°C
r) 2-clorofenil	4-piridil	1-imidazolil	72-75°C
s) 3-clorofenil	4-piridil	1-imidazolil	130°C
t) 3-trifluormetilfenil	4-piridil	1-imidazolil	110-112°C
u) 4-metilmercaptofenil	4-piridil	1-imidazolil	161°C
v) 2-fluorfenil	4-piridil	1-imidazolil	197°C
w) 3-nitrofenil	2-piridil	1-imidazolil	desde 105°C descomposición

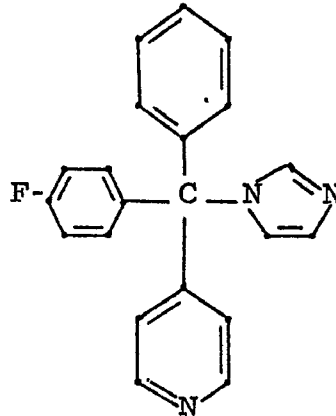


1

	Sales	P. f.
	α lactato de a)	170-180°C
	β salicilato de a)	148-152°C
	γ lactato de c)	186-200°C
5	δ salicilato de c)	150-160°C

1-(fenil-4-fluorfenil-4-piridil)-imidazol:

10



15

27,9 g (0,1 mol) de fenil-4-fluorfenil-4-piridil-carbino-
l se suspenden en 150 ml de cloruro de metileno seco.

20

A la suspensión se agregan bajo agitación 13,0 g
(0,11 moles) de cloruro de tionilo. Después de un breve calentamien-
to a la temperatura de ebullición, la mezcla queda homogénea. Se
concentra y se recoge el residuo con 30 ml de acetona. Se elimina la
acetona en el vacío a una temperatura inferior a 50°C. Se introduce
el residuo nuevamente en 50 ml de acetona, se calienta brevemente a
la temperatura de ebullición, se enfría con hielo y sal común y se re-
coge por succión el hidrocioruro cristalino del cloruro de fenil-4-

25



1969

1 fluorfenil-4-piridil-metilo.

Rendimiento: 27,4 g (82%). Se seca el hidrocloreuro y se lo introduce en pequeñas porciones en una solución de 80°C de 13,6 g (0,2 moles) de imidazol en 150°C de acetonitrilo. Subsiguientemente se calienta durante 5 minutos a la temperatura de ebullición y entonces se vierte sobre aproximadamente 0,5 litros de agua, 0,5 kg de hielo y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se agita la solución con carbón activo, se la filtra y se la lleva lentamente con lejía sódica diluída al valor pH de 8 a 9. Después del frotamiento, el 1-(fenil-4-fluormetil-4-piridil)-imidazol se precipita en forma cristalina, se lo recoge por succión y se lo lava con agua.

Rendimiento: 24,3 g (75 % de la teoría, calculado sobre el carbinol).

P.f. = 139-141°C.

15 También los otros compuestos de la fórmula I pueden ser obtenidos en forma análoga.

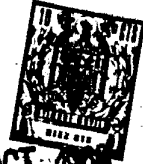
Sales de los N-diarilpiridilmetil-imidazoles.

Salicilato de N-difenil-2-piridilmetil-imidazolio (k)

20 31,1 g (0,1 mol) de N-difenil-2-piridilmetil-imidazol se suspenden en 300 ml de éter anhidro. A la suspensión se agregan 13,8 g (0,1 mol) de ácido salicílico pulverizado, se calienta durante 6 horas bajo agitación a la temperatura de ebullición con reflujo y se concentra totalmente. Se seca el residuo sobre P₂O₅. El salicilato se presenta en forma de un polvo blanco algo higroscópico.

25 P.f. = 148-152°C. Rendimiento: 43,9 g (100%).

369.679



13 OCT. 1968

1

En forma análoga se obtuvieron las siguientes

sales:

	<u>P. f.</u>
α) lactato de N-difenil-2-piridilmetil-imidazolio	170-180°C
β) salicilato de N-difenil-4-piridilmetil-imidazolio	150-160°C
γ) lactato de N-difenil-4-piridilmetil-imidazolio	186-200°C

5

Los antimicóticos hasta ahora conocidos son eficaces ya sea tan solo contra levaduras, tales como por ejemplo, la anfotericina B, o sea tan solo contra hifomicetos, tales como por ejemplo, la griseofulvina.

10

En comparación con ellos, los compuestos (I) así como sus sales, sorprendentemente son eficaces, también en el caso de la administración por vía bucal, tanto contra hifomicetos, como también contra levaduras. Una ventaja ulterior reside en la tolerancia de los compuestos según la invención por animales de sangre caliente.

15

La administración de los compuestos como antimicóticos puede hacerse, entre otras preparaciones, como emulsión, suspensión o solución acuosa, que puede administrarse por vía bucal. También es posible emplear las soluciones acuosas de las nuevas sales de los citados compuestos de la fórmula I.

20

Efecto terapéutico

1. in vitro - eficacia contra hongos humanopatógenos.

Los nuevos compuestos (I), así como sus sales con ácidos fisiológicamente tolerables tienen un buen efecto fungistá-

25



1 tico contra dermatófitos y levaduras que ocurren en seres humanos y
animales como agentes patógenos.

19 JUL. 1968

5 Las concentraciones mínimas de inhibición
in vitro en el medio de prueba "milieu d'épreuve" de Sabouroud,
se han resumido en la siguiente tabla (todas las indicaciones en γ /ml
de substrato):

10

15

20

25

Concentración mínima de inhibición en γ /ml in vitro

Com- puesto	Trichophyton mentagrophytes		Candida albicans		Penic. comune	Aspergillus		Microsp. felineum
	sin suero	con suero	sin suero	con suero		sin suero	con suero	
c	< 4	< 4	20	100	10	10	10	20
a	< 4	< 4	40	100	20	10	40	10
b	< 4	< 4	20	100	200	4	20	10
h	100		100		100			
d	< 4	< 4	10	100	20	20	100	20
e	< 4	< 4	4	40	20	20	100	20
g	< 4	< 4	4	4	< 4	< 4	< 4	< 4
f	< 4	< 4	4	40	20	40	100	10
i	< 4	< 4	10	100	< 4	10	20	10
k	< 4	< 4	10	40	< 4	10	20	10
l	< 4	< 4	10	100	10	20	40	20
n	< 4	< 4	10	100	10	20	40	10

19 JUL. 1962



In vitro: γ /ml de medio de ensayo

in vivo

	Trichophyt. ment	Candida alb.	Pen. commune	Asperg. niger	Microsp. felineum	Candida TV	Trich. TV
i)	< 4	4	4	< 4	< 4	efecto	
k)	< 4	4	< 4	10	< 4	efecto	efecto
l)	< 4	10	10	10	< 4	efecto	
m)	< 4	4	< 4	< 4	< 4	efecto	efecto
n)	< 4	4	10	20	< 4	efecto	efecto
o)	< 4	20	4	< 4	< 4	efecto	
p)	< 4	20	10	< 4	< 4		
q)	< 4	4	10	4	< 4	efecto	
r)	< 4	4	10	4	< 4	efecto	efecto
s)	< 4	4	< 4	4	< 4	efecto	
t)	< 4	4	10	20	< 4	efecto	
u)	10	4	40	40	20		
v)	< 4	10	10	< 4	< 4		
w)	< 4	10	10	< 4	< 4		





1 2. Efecto in vivo

Las investigaciones fueron hechas con los compuestos a), b), h), i), k), l) y g). Los nuevos compuestos mostraron una buena eficacia en la cadidosis experimental de ratones blancos. Efectos particularmente buenos fueron obtenidos con el compuestos g). Los nuevos compuestos fueron administrados oralmente en cantidades de aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100 mg/kg del peso del cuerpo una a tres veces por día durante cuatro días, sobreviviendo la infección más de un 95 % de los animales infectados. En los animales testigos no tratados, la infección condujo a la muerte.

5 Tricofitio experimental:

En cobayos, con la administración oral de aproximadamente 25 a 30 mg/kg del compuesto g) dos veces por día (peso de los cobayos de aproximadamente 400 a 600 g), se impidió la presa de la infección (Trichophyton mentagrophytes y Trichophyton rubrum). En el ensayo terapéutico ocurre una cura rápida de las lesiones micóticas. Si, en lugar del compuesto g), se administran los otros compuestos citados a) hasta f) y h), respectivamente sus sales (i) hasta m)), se obtienen resultados similares.

20 La dosis letal DL_{50} en ratones, ratas, conejos, perros y gatos, administrada por via bucal, está a aproximadamente 300 hasta aproximadamente 1000 mg/kg.

De interés particular para la utilización práctica son los compuestos insustituídos en el anillo de imidazol, que eventualmente en un radical fenilo están sustituidos por un átomo de

25



1 halógeno (preferiblemente cloro o fluor en la posición orto, meta o
para), así como sus sales con ácido clorhídrico, ácido láctico o ácido
salicílico.

5 Como campo de indicaciones para los imidazo-
les según la invención, como productos quimioterapéuticos, están
previstas:

a) en la medicina humana:

1) dermatomicosis, provocadas por hongos de las especies de
tricofitos, microsporones, epidermofitos, Aspergillus,
Candida albicans y otras levaduras,

2) organomicosis, provocadas por levaduras, hongos con mice-
lios y dermatofitos,

b) en la medicina veterinaria:

15 dermatomicosis y organomicosis, provocadas por levaduras,
hongos con micelios y dermatofitos.

20 La aplicación terapéutica puede ser efectuada
oral o parenteralmente, así como localmente en forma de soluciones
(por ejemplo, sulfóxido de dimetilo/glicerina/agua 2 : 2 : 6), alcohol,
preferiblemente etanol e isopropanol, soluciones tampón, polvos, pas-
tillas,

25 La dosificación para seres humanos está, como
término medio, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 100 mg/kg
del peso del cuerpo, preferiblemente entre aproximadamente 40 y 60
mg/kg, a intervalos de 12 horas durante aproximadamente 10 a 20 días.

Sin embargo, eventualmente puede ser necesario



1 apartarse de las cantidades indicadas, y es decir, en dependencia del
tipo de la vía de administración o bien a causa de la reacción individual
producida por el medicamento, respectivamente por el tipo de su for-
mulación, y a causa del tiempo, respectivamente del intervalo, a que
5 se hace la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente
administrar una cantidad menor que la cantidad mínima arriba indica-
da, mientras que en otros casos será necesario exceder del límite su-
perior indicado. En el caso de la administración de mayores cantidades,
puede ser recomendable repartirla sobre el día en varias administracio-
10 nes individuales de menor cantidad.

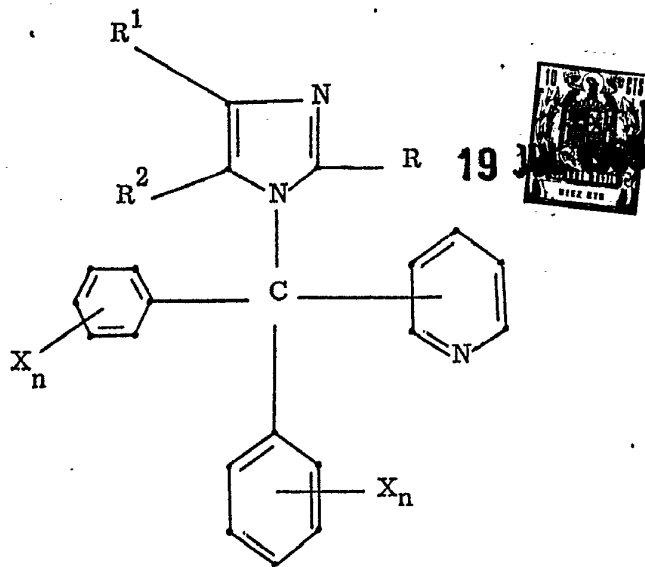
Los productos quimioterapéuticos pueden ser aplicados ya sea como tales o sea en combinación con sustancias de vehículo farmacéuticamente aceptables. Como formas de administra-
ción en combinación con diversas sustancias inertes de vehículo en-
15 tran en consideración: pastillas, cápsulas, polvos, preparaciones a
rociar, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jara-
bes y similares. Tales sustancias de vehículo comprenden diluyentes
sólidos o sustancias de relleno, un medio acuoso esteril, así como di-
versos disolventes orgánicos atóxicos y similares. Naturalmente, las
20 pastillas y sus similares que entran en consideración para la adminis-
tración oral, pueden estar provistas de una adición de una sustancia
edulcorante y lo similar. En el precitado caso, el compuesto terapéu-
ticamente eficaz debe estar presente en una concentración de aproxi-
madamente 0,5 % a 90 % en peso de la mezcla total, vale decir, en
25 cantidades suficientes como para dar el margen de dosificación arriba



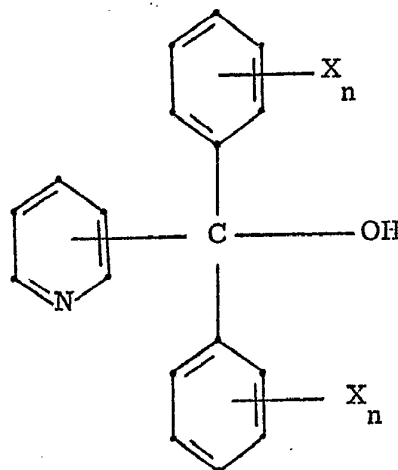
riles procede en forma conocida.-

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo
5. en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente,
10. presentada en Alemania con el número y fecha siguiente: P 17 70 939.6 de 20 de julio de 1.968; accogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que
15. se solicita una patente de invención por 20 años, en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-(DIARIL-PIRIDIL-METIL)-IMIDAZOLES; caracterizándose por lo siguiente:
- 1.- Procedimiento para la preparación de N-(diaril-piridil-metil)-imidazoles, de
20. fórmula I:



5. en la que R, R¹ y R² representan hidrógeno y radicales alquilo de bajo peso molecular, X grupos alquilo, así como sustituyentes electronegativos, n un número entero de 0 a 2, pudiendo n tener un significado diferente uno de otro en los dos núcleos bencénicos, y sus sales con ácidos fisiológicamente tolerables, caracterizado porque di-arylpiridil-carbinoles de fórmula II:



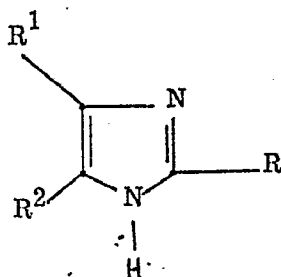
10. en la que X representa grupos alquilo, así como sustituyentes electronegativos y n es un número de 0 a 2, teniendo n un significado diferente uno de otro en los

369.679



13 OCT

5. dos núcleos bencénicos, se hacen reaccionar en un disolvente orgánico inerte con un reactivo apropiado para la cloración de alcoholes terciarios, y después de la eliminación del ácido liberado, el producto primario se hace reaccionar con por lo menos la cantidad estequiométrica requerida de un imidazol de fórmula III:



en la que R, R¹ y R² representan hidrógeno y radicales alquilo de bajo peso molecular.

10.

2.- Procedimiento para la preparación de N-(dialil-piridil-metil)-imidazoles; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 20 hojas escritas a máquina por una sola cara.

3 OCT. 1969

M. A. E.

BRIGEN BAYER
AG. G. SEILSCHAF

GÓMEZ ACEBO Y MODEY
F. Hernández Ruiz