

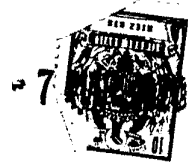
377249

377249

PATENTES DE INVENCIÓN

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>K</u>

Le A. 12 103-Sp.



Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE N-BENCILICIDAZOLES
SUSTITUIDOS.-

Solicitante FARMIEFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad ale-
mana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.



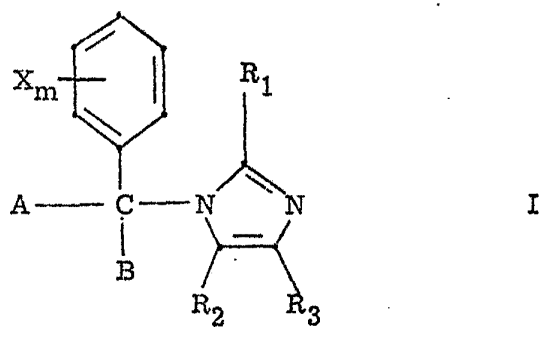
1

La presente invención se refiere a nuevos N-bencilimidazoles heterocíclicamente sustituidos, en los cuales el grupo metileno está sustituido por un heterociclo de cinco miembros, o un procedimiento para su preparación, así como a la aplicación de los compuestos libres y sus sales como medicamentos.

5

Los nuevos compuestos responden a la fórmula

10



en la cual representan

15

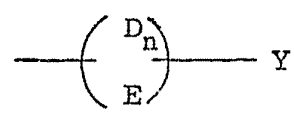
R₁, R₂ y R₃ hidrógeno y radicales alquilo de bajo peso molecular, X hidrógeno, alquilo, alcoxi y mercaptoalquilo de bajo peso molecular, así como trifluormetilo, halógeno, un grupo nitro, ciano o amino,

m uno de los números 1 y 2,

20

A un radical fenilo eventualmente sustituido, un radical piridilo, alquilo o cicloalquilo y

B un anillo heteroaromático de 5 miembros de la fórmula general



25

en la cual significan

377249



- 1 D CH o N,
E O, S o N-alquilo, respectivamente N-arilo, e
Y H, alquilo de bajo peso molecular, halógeno o un radical arilo
eventualmente sustituido y
5 n uno de los números 1 y 2.

Los radicales alquilo R_1 , R_2 , R_3 son radicales alquilo eventualmente ramificados, eventualmente conteniendo una ligadura doble con 1 a 4 átomos de carbono, lo mismo vale, debidamente interpretado, para los grupos alquilo y mercaptoalquilo X. Bajo
10 grupos amino (X) han de entenderse también tales que están sustituidos por uno o dos restos alifáticos (alcance véase A). Como substituyentes en el radical fenilo A, entran en consideración aquellos mencionados para X.

Como radicales alquilo A sean mencionados,
15 a título de ejemplo: metilo, etilo, ter-butilo;

como radicales cicloalquilo A: ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

Los radicales piridilo A pueden estar enlazados en la posición 2, 3 ó 4, con el átomo de carbono central.

20 Radicales N-alquilo (E) son preferiblemente tales con hasta 4 átomos de carbono. Como radical N-arilo (E) entra en consideración preferiblemente un radical fenilo eventualmente sustituido, pudiendo también aquí el radical fenilo llevar los substituyentes indicados bajo X.

25 Como radical arilo eventualmente sustituido (Y)

377249



1

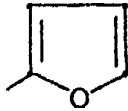
sea mencionado preferiblemente el radical fenilo, cuyos substituyentes pueden tener el alcance del significado definido bajo X.

Como restos heterocíclicos B sean mencionados, a título de ejemplo:

5

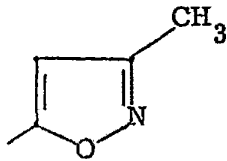


2-tienilo



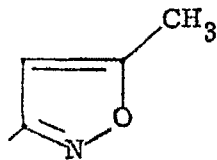
2-furilo

10



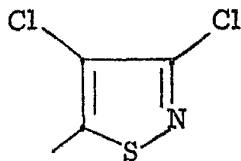
5-(3-metil)-isoxazolilo

15



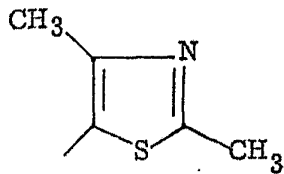
3-(5-metil)-isoxazolilo

20



5-(3,4-dicloro)-isotiazolilo

25

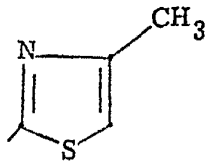


5-(2,4-dimetil)-tiazolilo

377249

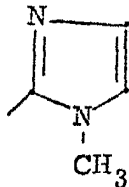


1



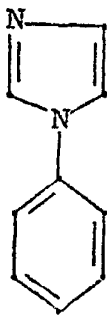
2-(4-metil)-tiazolilo

5



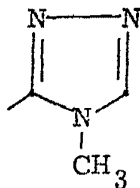
2-(1-metil)-imidazolilo

10



2-(1-fenil)-imidazolilo

15



3-(4-metil)-1, 2, 4-triazolilo

20

Como sales de los nuevos derivados de imidazol, entran en consideración principalmente tales con ácidos fisiológicamente tolerables. Ejemplos de tales ácidos son los ácidos halogénhídricos, ácidos fosfóricos, ácidos sulfónicos, ácidos mono- y dicarboxílicos y ácidos hidroxicarboxílicos. Como ejemplos de ácidos orgánicos sean mencionados los ácidos acético, tartárico, láctico, málico, cítrico, salicílico, sórbico y ascórbico.

25

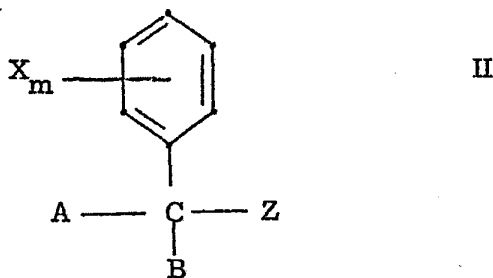
Se obtienen los α, α -diarilmetilimidazoles

377249



1 heterocíclicamente sustituidos de acuerdo con la invención de tal mane-
ra que un compuesto de la fórmula

5



10

en la cual

A, B, X y m tienen los significados arriba indicados y

Z representa cloro o bromo,

se hace reaccionar, eventualmente en presencia de un agente aceptor
de ácidos con por lo menos la cantidad teóricamente necesaria de imi-
dazol en un disolvente orgánico polar a temperaturas entre 20° y
15 150°C.

15

20

Los compuestos II pueden ser preparados de
distintas maneras. Por ejemplo, puede partirse de un carbinol (Z=OH)
y hacérselo reaccionar con un agente de halogenación, tal como clo-
ruro de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de fosforilo, bromuro
de fosforilo, cloruro de acetilo o bromuro de acetilo, en disolventes,
tales como por ejemplo, éter, cloruro de metileno, benceno o tolu-
eno. A veces, también puede ser conveniente realizar la halogenación
en un disolvente polar o bien hacer seguir, sin aislamiento interme-
dio del halogenuro formado, directamente la reacción con imidazol.

25

Como disolventes orgánicos polares sean mencionados, a título de

377249

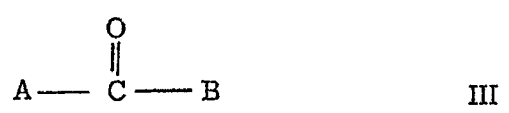
7 MAR.



1 ejemplo: acetonitrilo, nitrometano, dimetilformamida o triamida de
ácido hexametilfosfórico,

Otro procedimiento para la preparación de los
compuestos II, con $Z = Cl$, consiste en que una cetona de la fórmula III

5

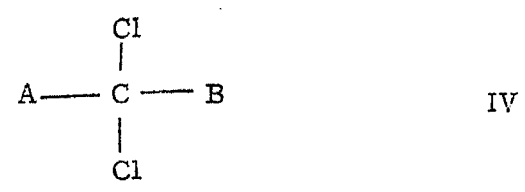


en la cual

A y B tienen los significados arriba indicados,

10

primeramente se hace reaccionar con PCl_5 para formar un dicloruro
de la fórmula IV

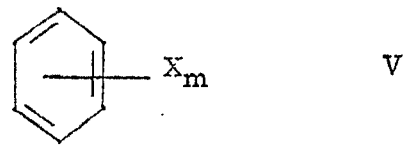


15

en la cual

A y B tienen los significados arriba mencionados. Este dicloruro en-
tonces se hace reaccionar, en presencia de por lo menos un equivalente
de cloruro de aluminio, con un benceno eventualmente sustituido de
la fórmula V

20



en la cual

X y m tienen los significados premencionados,

25

377249



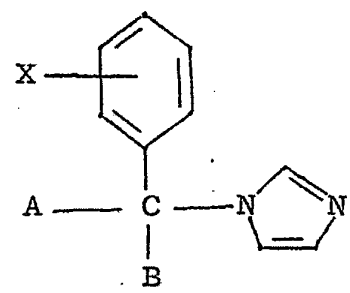
1 para formar el cloruro II (Z = Cl).

Como disolvente en esta reacción de Friedel-Crafts, el mismo benceno puede ser empleado en exceso o, por ejemplo también sulfuro de carbono.

5 Algunos de los nuevos compuestos I están resumidos en la siguiente tabla;

TABLA 1

10



15

Compues- to del Ejemplo	A	B	X	P. f. °C
1	fenilo	2-tionilo	H	182
2	fenilo	2-tionilo	4-F	144-145
3	fenilo	3-(5-metil)- isoxazolilo	H	149-150
4	fenilo	3-(5-metil)- isoxazolilo	3-Cl	107-110 (+ 1 HCl + 1 H ₂ O)
5	fenilo	3-(5-metil)- isoxazolilo	4-F	134-136
6	fenilo	3-(5-metil)- isoxazolilo	4-Cl	166-167
7	fenilo	3-(5-metil)- isoxazolilo	3-CF ₃	69

20

25

377249



1	Compues- to del Ejemplo	A	B	X	P. f. °C
	8	fenilo	5-(3-metil)- isoxazolilo	H	171
5	9	fenilo	5-(3-metil)- isoxazolilo	4-Cl	136-137
	10	fenilo	5-(3-metil)- isoxazolilo	4-F	140-142
	11	fenilo	5-(3-metil)- isoxazolilo	2-Cl	144
10	12	fenilo	5-(3,4-dicloro)- isotiazolilo	H	157 (+ 1 HCl + 1 H ₂ O)
	13	fenilo	5-(3,4-dicloro)- isotiazolilo	4-F	95
	14	fenilo	2-(1-metil)- imidazolilo	H	200
	15	3-piridilo	5-(3-metil)- isoxazolilo	H	114-116
15	16	fenilo	3-(5-metil)- isoxazolilo	4-SCH ₃	109-111
	17	fenilo	5-(3-metil)- isoxazolilo	3-Cl	91-94
	18	fenilo	5-(3-metil)- isoxazolilo	4-SCH ₃	119-121
20	19	fenilo	5-(3,4-dicloro)- isotiazolilo	4-Cl	95
	20	fenilo	5-(3,4-dicloro)- isotiazolilo	3-CF ₃	85-90
	21	fenilo	5-(1,4-dimetil)- tiazolilo	-	145-147
25	22	fenilo	5-(2,3-dimetil)- pirazolilo	-	146-148

377249



	Compues- to del Ejemplo	A	B	X	P. f. °C
1	23	fenilo	5-(2, 3-dimetil)- pirazolilo	3-Cl	59-61
5	24	fenilo	2-(1-metil)-imi- dazolilo	2-F	230
	25	fenilo	2-(1-metil)-imi- dazolilo	2-Cl	162
	26	fenilo	2-(1-metil)-imi- dazolilo	3-Cl	150
	27	fenilo	2-(1-metil)-imi- dazolilo	4-Cl	134
10	28	fenilo	2-(1-fenil)-imi- dazolilo	-	125
	29	fenilo	2-(1-fenil)-imi- dazolilo	4-Cl	80
	30	fenilo	3-(5-metil)- isoxazolilo	4-CH ₃	111
15	31	fenilo	3-(5-metil)- isoxazolilo	3-CH ₃	aceite n _D 40° = 1, 57
	32	fenilo	5-(3-metil)- isoxazolilo	4-CH ₃	119
	33	fenilo	5-(3-metil)- isoxazolilo	3-CH ₃	aceite n _D 40° = 1, 58
20	34	fenilo	5-(1, 4-dimetil)- tiazolilo	3-CF ₃	aceite n _D 40° = 1, 56
	35	fenilo	5-(1, 4-dimetil)- tiazolilo	4-F	150
	36	fenilo	5-(2, 3-dimetil)- pirazolilo	4-SCH ₃	161
25	37	fenilo	5-(2, 3-dimetil)- pirazolilo	4-F	129

377249



1	Compues- to del Ejemplo				
	38	fenilo	5-(2, 3-dimetil)- pirazolilo	2-Cl	140
5		39	fenilo	5-(2, 3-dimetil)- pirazolilo	4-Cl 128

Ejemplos de preparación

Difenil-2-tienil-1-imidazolil-metano

(Compuesto del Ejemplo 1)

10 Se disolvieron 26, 6 g (0, 1 mol) de difenil-2-tienilcarbinol en 150 ml de cloruro de metileno seco y en la solución a 0° se introdujeron lentamente 13 g de cloruro de tionilo. Despues de un reposo durante 3 horas, se concentró en el vacío, se recogió el residuo (aceite oscuro) en 300 ml de acetonitrilo y se lo instiló en una solución de 20 g (0, 3 moles) de imidazol en 200 ml de acetonitrilo a 80°C. Después de un calentamiento durante una hora a la temperatu-
 15 ra de ebullición, se diluyó con agua helada, se recogió por succión el precipitado, se lo recogió con éter, se lo filtró con carbón, se lo deshidrató y se lo concentró. Después del lavado con éter/pentano, se obtuvieron 15, 7 g (50%) de cristales de color pardo claro;
 20 P. f. = 178-179°C (descomposición). La recristalización en ciclohexano/benceno dió el compuesto de la fórmula

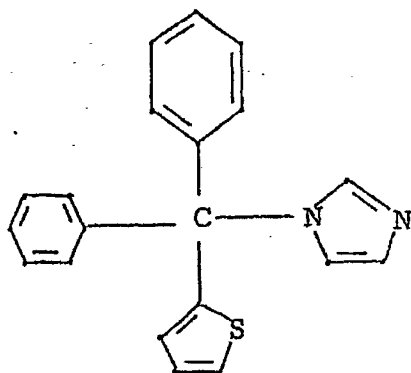
377249

25

1



5



P. f. = 182°C (descomposición)

Difenil-3-(5-metil)-isoxazolil-2-imidazolil-metano

10

(compuesto del Ejemplo 3)

15

Se disolvieron 26,5 g (0,1 mol) de difenil-3-(5-metil)-isoxazolil-carbinol (P. f. = 97°C) en 150 ml de cloruro de metileno y en la solución se introdujeron 10 ml de cloruro de tionilo. Se dejó la solución en reposo durante la noche, se la calentó brevemente hasta la ebullición y se la concentró. Se obtuvo un aceite de color castaño oscuro que se disolvió en 100 ml de acetonitrilo, se instiló en una solución en ebullición de 20 g de imidazol en 100 ml de acetonitrilo y se calentó durante 3 horas a la temperatura de ebullición. Subsiguientemente se vertió la solución sobre hielo/agua, se recogió por succión el precipitado y se lo lavó con agua. Se obtuvieron 29 g (86%) de un polvo gris del P. f. = 145-147°C. Después de la recristalización en éster acético, se obtuvo el compuesto de la fórmula

20

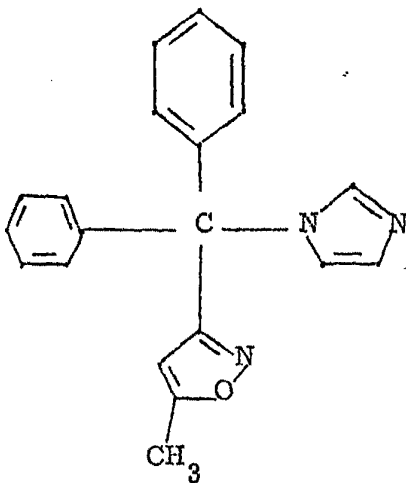
25

377249

1



5



10

en forma de cristales blancos del P. f. = 149-150°C .

Difenil-5-(3,4-dicloro)-isotiazolil-2-imidazolil-metano

(Compuesto del Ejemplo 12)

15

Se disolvieron 39,1 g (0,1 mol) de hidrocioruro de difenil-5-(3,4-dicloro)-isotiazolil-clorometano (P. f. = 96°C) en 150 ml de acetonitrilo caliente y se instilaron en una solución en ebullición de 20 g de imidazol en 100 ml de acetonitrilo. Se calentó la mezcla durante 15 minutos a la temperatura de ebullición, se la vertió sobre unos 250 g de hielo y se introdujeron en la misma 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. El hidrato de hidrocioruro se precipitó en forma de hojitas de color pardo claro. Se lo recogió por succión y se lo recrystalizó en ácido clorhídrico diluído.

20

Rendimiento: 20,5 g (53%) del compuesto de la fórmula

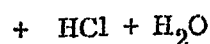
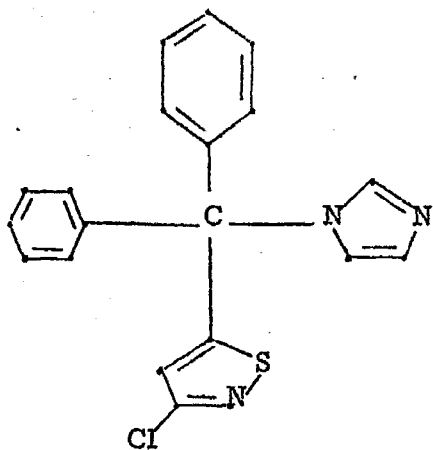
25

377249

1



5



10

P. f. = 157° (descomposición)

Difenil-2-(1-metil)-imidazolil-1-imidazolil-metano

(Compuesto del Ejemplo 14)

15

Se disolvieron 31,9 g (0,1 mol) de hidrocloreuro de difenil-2-(1-metil)-imidazolil-clorometano (P. f. = 150°C) en 300 ml de acetonitrilo y se agregó la solución a una solución de 6,8 g (0,1 mol) de imidazol y de 20,2 g (0,2 moles) de trietilamina en 100 ml de acetonitrilo y se calentó la mezcla durante 4 horas a 80°C. Subsiguientemente se eliminó el disolvente, se recogió el residuo en benceno y se lo lavó con agua. Después del secamiento, de la concentración y de la recristalización en acetonitrilo, resultaron 22 g (70%) de cristales incoloros del compuesto de la fórmula

20

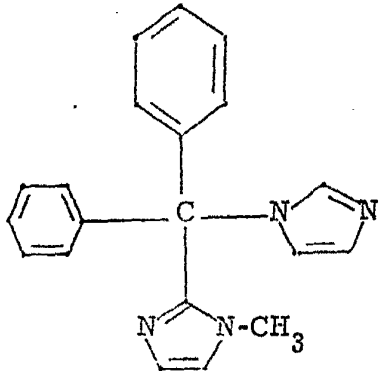
577249

25



1

5



P. f. = 200°C

10

El hidrocloreto de difenil-2-(1-metil)-imidazolil-clorometano utilizado como material de partida, fué preparado por mez-
 clamamiento de una solución de 46,4 g (0,1 mol) de difenil-2-(1-metil)-
 imidazolil-carbinol (P. f. = 193°C) en 500 ml de cloruro de metileno
 con 24,0 g (0,2 moles) de cloruro de tionilo y por calentamiento sub-
 siguiente durante 15 horas a la temperatura de ebullición. Después de
 la evaporación del disolvente queda el hidrocloreto cristalino.

15

P. f. = 150°C.

20

Los nuevos productos citados como compuestos de los Ejemplos 2, 4 a 11, 13 y 15 a 27 de la Tabla 1, son obtenidos en forma análoga al modo operativo precedente (véanse ejemplos para los compuestos 1, 3, 12 y 14).

Los productos antimicóticos hasta ahora conocidos son eficaces ya sea tan solo contra levaduras, tales como por ejemplo Amphotericin B, o sea tan solo contra hifomicetos, tales como por ejemplo Griseofulvin.

25

En comparación con ellos, los compuestos, por

377249



1 ejemplo, los compuestos 1 a 14, y sus sales son eficaces sorprendente-
mente, también con la administración oral, tanto contra hifomicetos,
como también contra levaduras. Una ventaja ulterior reside en que
los compuestos según la invención son tolerados por animales de san-
5 gre caliente.

La administración de los compuestos como anti-
micóticos puede ser efectuada, entre otras formulaciones, como emul-
sión, suspensión o solución acuosa, que puede ser administrada oral-
mente. Es posible también utilizar las soluciones acuosas de las nue-
vas sales de los citados compuestos, por ejemplo 1 a 14.

10

Efecto terapéutico.

1. in vitro - eficacia contra hongos humanopatógenos:

15

Los nuevos compuestos, así como sus sales mues-
tran una buena y amplia actividad contra hongos patógenos en seres hu-
manos y animales. En la siguiente tabla están resumidas las concen-
traciones mínimas de inhibición para algunas especies de hongos. El
ensayo de determinación de la c. i. m. (concentración inhibidora míni-
ma) procedió en el medio de cultivo de prueba de Sabourand, respecti-
vamente en un caldo de glucosa-agua de lavar de carne. La tempera-
tura de incubación era de 28°C, el periodo de incubación de 48 a 96
20 horas. -

25

377249



TABLA

c. i. m. en γ /ml del medio de ensayo en el caso de:

Compuesto del Ejemplo	Trichophyton		Cand. alb.	
	sin suero	con suero	sin suero	con suero
1	10	10	10	40
2	10	10	4	> 100
3	< 4	< 4	4	20
4	< 4	< 4	4	40
5	< 4	< 4	10	20
6	< 4	< 4	4	4
7	< 4	4	4	4
8	< 4	< 4	4	20
9	4	< 4	4	40
10	4	< 4	4	10
11	< 4	< 4	4	10
12	< 4	4	4	100
13	< 4	4	4	100
14	20	20	> 100	> 100

377249



Pen. comune	Asp. niger		Microsp. felin.
	sin suero	con suero	
100			
40			
< 4	10	20	< 4
< 4	< 4	20	< 4
< 4	< 4	20	< 4
< 4	4	20	< 4
< 4	10	40	< 4
< 4	4	>100	20
< 4	4	100	10
< 4	4	20	10
4	< 4	20	< 4
< 4	< 4	20	< 4
100	4	20	< 4
100	40	100	100

377249



1 como productos quimioterapéuticos, se preven:

a) en la medicina humana:

1. Dermatomicosis, provocadas por hongos de las especies de tricófitos, Microsporon, epidermófitos, Aspergillus, Candida albicans y otras levaduras, particularmente Coccidioides, Histoplasma y Blastomyces.
2. Organomicosis, provocadas por estas levaduras, hongos con micelio (moho) y dermatófitos;

b) en la medicina veterinaria:

Dermatomicosis y organomicosis provocadas por levaduras, hongos con micelio (moho) y dermatófitos. -

La aplicación terapéutica puede ser efectuada por administración oral o parenteral, así como local en forma de soluciones (por ejemplo sulfóxido de dimetilo / glicerina / agua 2 : 2 : 6), alcohol (preferiblemente etanol e isopropanol), soluciones tampón, polvo, pastillas. -

La dosificación para seres humanos asciende a un promedio de entre aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 75 mg/kg del peso del cuerpo, preferiblemente entre 30 mg y aproximadamente 50 mg/kg del peso del cuerpo a intervalos de hasta 8 horas a una duración de la terapia de un promedio de 14 a 20 días. -

No obstante, en el caso dado, puede ser necesario apartarse de las cantidades indicadas y es decir en dependencia del tipo de la vía de administración, pero también



- 7 MAR 1970

1 en base al comportamiento individual frente al medicamento, respecti-
vamente a la clase de su formulación soluble en el intestino delgado o
en el jugo gástrico, y al tiempo o intervalo a que se hace la adminis-
tración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente administrar me-
5 nos que la precitada cantidad mínima, mientras que, en otros casos,
ha de ser sobrepasado el límite superior. En el caso de la administra-
ción de mayores cantidades, puede ser recomendable repartir éstas
en varias administraciones individuales sobre el día. -

Los productos quimioterapéuticos pueden
10 ser aplicados ya sea como tales o bien en combinación con sustancias
de vehículo farmacéuticamente aceptables. Como formas de administra-
ción en combinación con diversas sustancias inertes de vehículo, en-
tran en consideración pastillas, cápsulas, polvos, aerosoles, suspen-
siones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares.
15 Tales sustancias de vehículo comprenden diluyentes sólidos o subs-
tancias de relleno, un medio acuoso estéril, así como diversos disol-
ventes orgánicos atóxicos y similares. Naturalmente, las pastillas o
lo similar que entran en consideración para una administración oral,
pueden estar provistas de un aditivo edulcorante o lo similar. En el pre-
20 citado caso, el compuesto terapéuticamente activo debe estar presente
en una concentración de aproximadamente 0,5 % a 5 % en peso de la
mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el
margen de dosificación arriba indicado. -

En el caso de la administración oral, las
25 pastillas pueden contener naturalmente también aditivos, tales como

377249

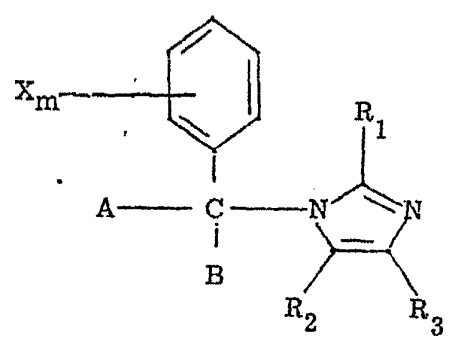
- 7 MAR 1970

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 presentada en

5. Alemania con fecha y número siguientes: 7 de marzo de 1969, nº P 19 11 646.2; acogiéndose 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 se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para la obtención de N-bencilimidazoles sustituidos; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de N-bencilimidazoles, sustituidos de fórmula

15.



20.

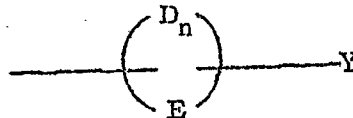
y sus sales, en cuya fórmula representan: R₁ R₂ y R₃ hidrógeno y radicales alquilo de bajo peso molecular, X hidrógeno, alquilo, alcoxi y mercaptoalquilo de bajo peso molecular, así como trifluormetilo, halógeno, un

25.



grupo nitro, ciano o amino, m uno de los números 1 y 2, A un radical fenilo eventualmente sustituido, un radical piridilo, alquilo o cicloalquilo y B un anillo heteroaromático de 5 miembros de la fórmula general

5.

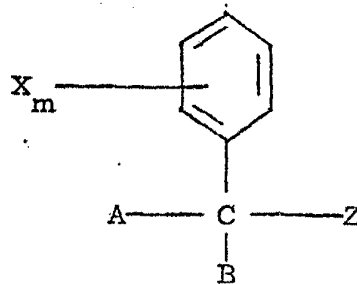


en la cual significan D CH o N, E O, S o N-alquilo,

10.

respectivamente N-arilo, e Y H, alquilo de bajo peso molecular, halógeno o un radical arilo eventualmente sustituido y n uno de los números 1 y 2, caracterizado porque un compuesto de fórmula

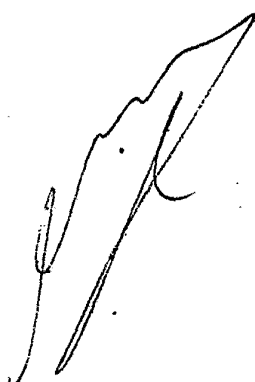
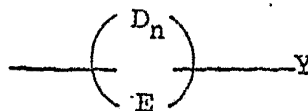
15.



en la cual representan: A un radical fenilo eventual-

20.

mente sustituido, un radical piridilo, alquilo o cicloalquilo, B un anillo heteroaromático de 5 miembros de la fórmula general



377249

27 MAR



- en que significan D CH o N, E O, S o N-alquilo, respectivamente N-arilo, e Y H, alquilo de bajo peso molecular, halógeno o un radical arilo eventualmente sustituido y n puede ser 1 ó 2, X hidrógeno, alquilo, alcoxi y mercaptoalquilo de bajo peso molecular, así como trifluorometilo, halógeno, un grupo nitro, ciano o amina, m uno de los números 1 y 2 y Z cloro o bromo, se hace reaccionar, eventualmente en presencia de un agente aceptor de ácidos, con por lo menos la cantidad teóricamente necesaria de imidazol en un disolvente orgánico polar a temperaturas entre 20° y 150°C y, en el caso dado, subsiguientemente se agrega la cantidad estequiométricamente necesaria de un ácido.
- 5.
- 10.

- 2.- Procedimiento para la obtención de N-bencilimidazoles sustituidos; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.
- 15.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

- 7 MAR. 1970

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

L. GOMEZ ACEBO Y MODEY

• • Firmados: F. Hernández Ruiz

377249

POOR
QUALITY