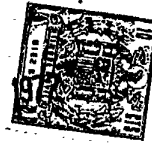


403583

- 7 JUN. 1971



SECCION TÉCNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

PATENTE DE INVENCION

Ref: Le A 13 231-II/Sp.

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la producción de derivados de
fenil-imidazolil-alcanilo.

=====

Solicitante FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad ale-
mana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República
Federal Alemana.

Int. Cl.: C 07 D 11 / A 61 B

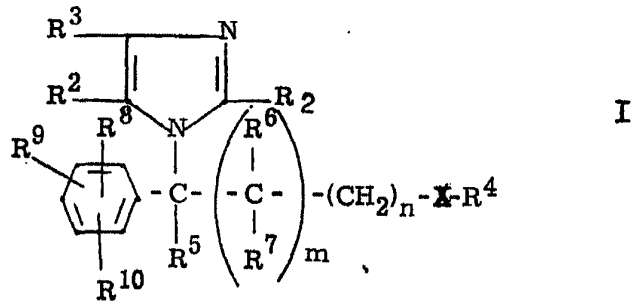
La presente invención se refiere a un procedi-
miento para preparar nuevos derivados de fenil-imida-
zolil-alcanilo y sus sales, útiles como medicamentos,
particularmente como antimicóticos.

5. Se ha encontrado que tienen una buena eficacia



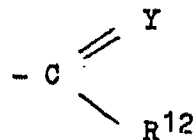
contra hongos y levaduras patógenas para seres humanos, animales y plantas, así como contra bacterias y protozoos, tales como por ejemplo tripanosomas y tricomonas, los derivados de fenil-imidazolil-alcanilo de la fórmula general (I)

5.



en la cual R^1 , R^2 y R^3 pueden ser iguales o distintos y representan hidrógeno o radicales alquilo; R^4 representa hidrógeno, un radical alquilo, arilo o aralquilo eventualmente sustituido, un radical acilo alifático o aromático eventualmente sustituido, un radical alcoxilquilo, alquil sulfonilo o arilsulfonilo eventualmente sustituido o un resto de la fórmula

10.



en la cual representan Y oxígeno o azufre y R^{12} un radical alcoxi, alquilmercapto, ariloxi, arilmercapto, monoalquil-amino, dialquilamino, monoarilamino o diarilamino eventualmente sustituido o el radical $-NHSO_2-$ arilo eventualmente sustituido o el resto $-N-CO-NH-$ alquilo o el radical amino; R^5 representa hidrógeno, un radical alquilo o un radical

15.



- arilo eventualmente sustituido; R^6 y R^7 pueden ser iguales o distintos y representan hidrógeno o un radical alquilo o arilo eventualmente sustituido; R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser iguales o distintos y representan hidrógeno, un grupo alquilo, alcoxi, alquiltio o electronegativo; X representa oxígeno, azufre, el grupo $-SO$, el grupo $-SO_2$, el grupo $-NH$ o el grupo $>N-R^{11}$, representando R^{11} hidrógeno o un radical alquilo ramificado o lineal saturado o insaturado; m es un número entero de 1 a 6 y n uno de los números 0 y 1.
5. Los radicales alquilo R^1 , R^2 y R^3 contienen preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, particularmente 1 átomo de carbono, R^1 , R^2 y R^3 representan mas preferiblemente hidrógeno.
10. Los grupos alquilo, alcoxi y alquilmercapto R^8 , R^9 y R^{10} contienen preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 átomo de carbono. Los grupos alquilo de los radicales R^8 , R^9 y R^{10} , respectivamente los componentes alquilo de los radicales R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser de cadena recta o ramificada y contener una ligadura doble o triple.
15. Como ejemplos de sustituyentes electronegativos R^8 , R^9 y R^{10} sean mencionados los halógenos fluor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente cloro y bromo, así como los grupos nitro y trihalogenometilo, preferiblemente el grupo CF_3 y el grupo CN , así como el grupo SO -alquilo y el grupo SO_2 -alquilo, comprendiendo los componentes alquilo de estos grupos 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono y pudiendo estos componentes alquilo ser de cadena recta o ramificados y estar saturados o insaturados. Sustituyentes R^8 , R^9 y R^{10} particularmente
- 20.
- 25.
- 30.

403583

- 4 -



preferidos son hidrógeno, cloro y bromo.

- Los radicales arilo eventualmente sustituidos R^5 contienen preferiblemente 6 ó 10 átomos de carbono y pueden estar sustituidos por uno o varios, preferiblemente 1 ó 2 sustituyentes iguales o distintos indicados para R^8 , R^9 y R^{10} . Como radical aromático R^5 preferido puede mencionarse el radical fenilo sustituido por un átomo de cloro o bromo, pero más particularmente el radical fenilo no sustituido.
- 5.
10. Los radicales alquilo R^5 son lineales o están ramificados y saturados o insaturados y contienen preferiblemente 1 a 8, particularmente 1 a 4 átomos de carbono.
- Los radicales alquilo R^6 y R^7 pueden ser lineales o estar ramificados y saturados o insaturados y contienen 1 a 10, preferiblemente 1 a 6 y particularmente 1 a 4 átomos de carbono, y pueden estar sustituidos por uno o varios, preferiblemente 1 ó 2 sustituyentes indicados para R^8 , R^9 y R^{10} .
- 15.
20. El componente alquilo de los radicales aralquilo R^4 contiene preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono.
- Los radicales arilo eventualmente sustituidos R^4 , así como el componente de los grupos aralquilo R^4 contienen preferiblemente 6 ó 10 átomos de carbono y pueden estar sustituidos por uno o varios, preferiblemente 1 ó 2 radicales iguales o distintos de los indicados para R^8 , R^9 y R^{10} . El radical arilo R^4 preferido es el radical fenilo eventualmente sustituido por un átomo de cloro, bromo o fluor o por el grupo nitro.
- 25.
30. Los radicales acilo alifáticos R^4 pueden ser lineales o estar ramificados y saturados o insaturados y contie



- nen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más particularmente 1 a 5 átomos de carbono. Además, los radicales acilo alifáticos pueden estar sustituidos una o varias veces, preferiblemente una o dos veces, por halógeno, preferiblemente fluor, cloro o bromo y más particularmente cloro o bromo, o por grupos fenilo.
- 5.
- Los radicales acilo aromáticos R^4 contienen preferiblemente 6 ó 10 átomos de carbono en la parte arilo y pueden estar sustituidos por uno o varios, preferiblemente 1 a 3 radicales iguales o distintos de los indicados para R^8 , R^9 y R^{10} . Como radical acilo aromático R^4 preferido, puede mencionarse el radical fenilacilo, el radical fenilacilo sustituido por una o varios, preferiblemente 1 a 3 átomos de cloro, bromo ó fluor, metilo, grupos metoxi y/o nitro o el radical naftilacilo.
- 10.
- 15.
- Los radicales alcoxilquilo y alquilsulfonilo R^4 pueden ser lineales o estar ramificados y saturados o insaturados y contener 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y más particularmente 1 a 4 átomos de carbono y pueden contener uno o varios, preferiblemente 1 ó 2 radicales iguales o distintos de los indicados para R^8 , R^9 y R^{10} .
- 20.
- Los radicales arilsulfonilo eventualmente sustituidos R^4 contienen 6 ó 10 átomos de carbono en la parte arilo y pueden estar sustituidos por uno o varios, preferiblemente 1 ó 2 radicales iguales o distintos de los indicados para R^8 , R^9 y R^{10} . El radical arilsulfonilo preferido es el radical fenilsulfonilo, particularmente el radical fenilsulfonilo no sustituido o sustituido por un átomo de cloro o bromo.
- 25.
- 30.
- Los grupos alcoxi, alquiltercepto, monoalquilamino

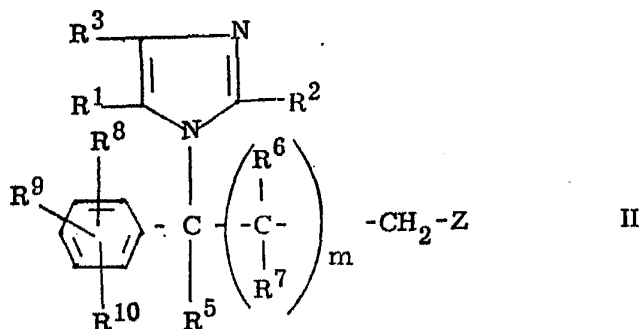


- y dialquilamino R^{12} contienen preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono en cada componente alquilo, pudiendo la parte alquilo ser lineal o estar ramificada y saturada o insaturada y pudiendo la misma estar sustituida por uno o varios radicales indicados para R^8 , R^9 y R^{10} . Particularmente el grupo alquilo del resto monoalquilamino R^{12} puede estar sustituido, además, por el grupo -COO-alquilo, teniendo este alquilo preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono.
- 5.
10. Los radicales ariloxi, arilmercapto y mono- y diarilamino eventualmente sustituidos R^{12} , así como la parte arilo de la agrupación -NHSO₂-arilo contienen 6 ó 10, preferiblemente 6 átomos de carbono en cada parte arilo y pueden estar sustituidos por uno o varios, preferiblemente 1 ó 2 radicales de los indicados para R^8 , R^9 y R^{10} . El componente arilo preferido es el radical fenilo, particularmente el radical fenilo no sustituido o el radical fenilo sustituido por uno o dos átomos de cloro o de bromo o el grupo metilo.
- 15.
20. En el radical -N-CO-NH-alquilo R^{12} , los dos grupos alquilo pueden ser iguales o distintos y contienen 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono.
- Los radicales alquilo R^{11} pueden ser lineales o estar ramificados y saturados o insaturados y contienen preferiblemente 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono.
- 25.
30. Como sales de los compuestos imidazolilicos de la fórmula (I) sean mencionados preferiblemente tales con ácidos fisiológicamente tolerables. Ejemplos de tales ácidos son los ácidos halogenhídricos, tales como por ejemplo el



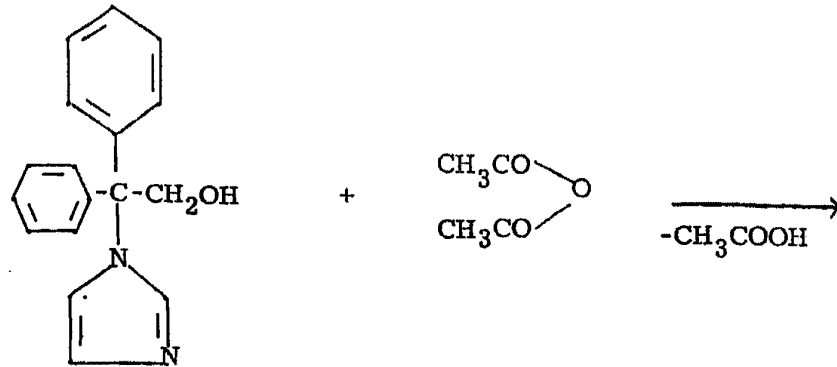
5. ácido clorhídrico o bromohídrico, los ácidos fosfóricos, los ácidos carboxílicos mono- y bifuncionales y los ácidos hidroxicarboxílicos, tales como por ejemplo los ácidos acético, maleico, succínico, fumárico, tartárico, cítrico, salicílico, sórbico, láctico, 1,5-naftalinsulfónico.

10. El procedimiento para preparar los nuevos compuestos de la fórmula general I, en la cual \underline{n} representa 1 y X oxígeno o el grupo NH, se caracteriza porque compuestos de la fórmula general II

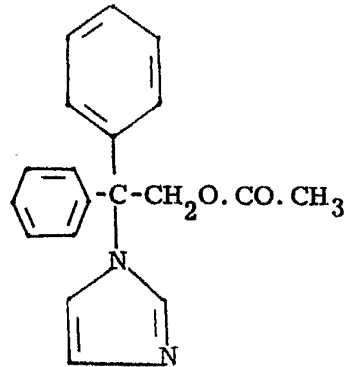


en la cual R^1 a R^3 y R^5 a R^{10} y \underline{m} tienen los significados indicados con referencia a la fórmula I y Z representa el grupo OH ó NH_2 , se hacen reaccionar con agentes de acilación o de sulfonilación.

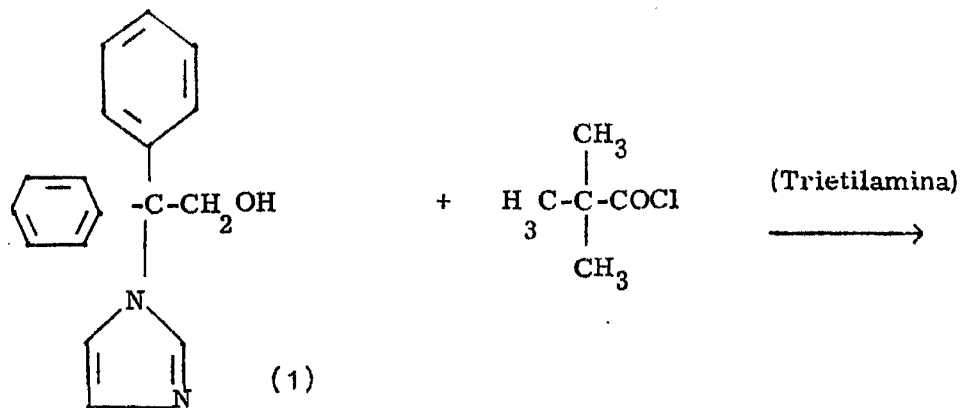
15. Si se aplica el carbinol (1) y anhídrido acético como productos de partida, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:



(1)

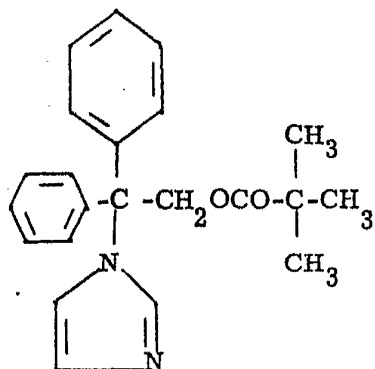


Si se aplican el mismo carbinol (1), pero ahora como componente de acilación, el cloruro de pivaloilo y un agente captador de protones, tal como por ejemplo trietilamina, vale el siguiente esquema:

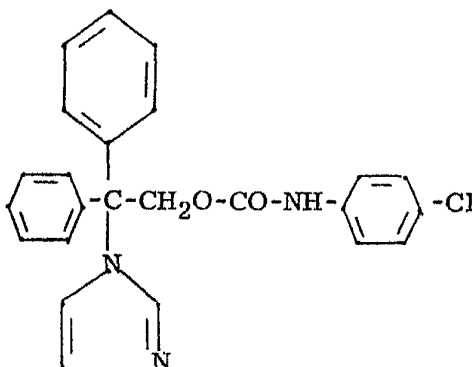
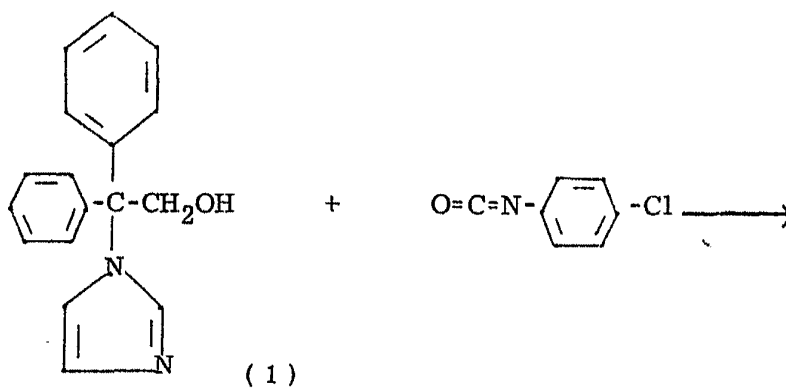


403583

- 9 -

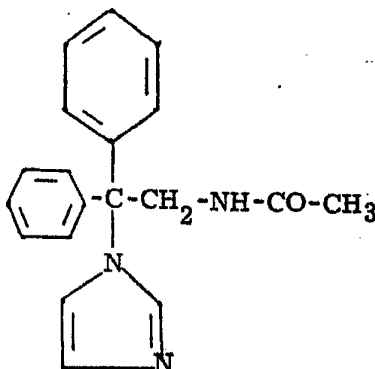
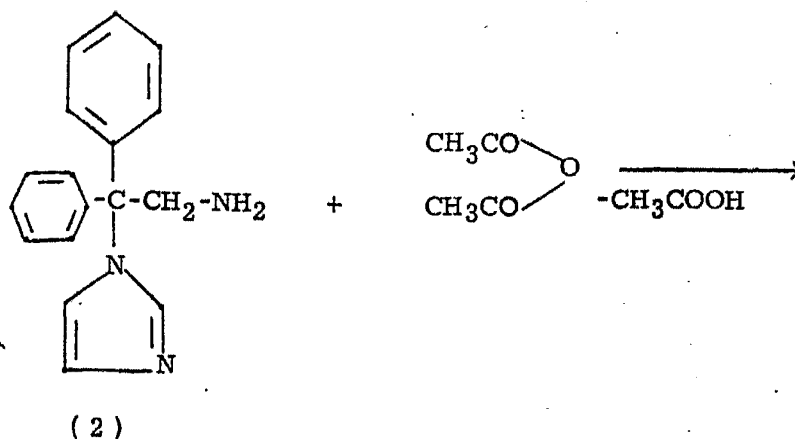


Si se aplican el carbinol (1) y un isocianato, por ejemplo el isocianato de p-clorofenilo, el desarrollo de la reacción puede ser representado como sigue:





Si se aplican como componentes de partida la amina(2) y anhídrido acético, vale el siguiente esquema de fórmulas



5. En la acilación o sulfonilación de los compuestos de la fórmula (I), los componentes de reacción son aplicados preferiblemente en relaciones aproximadamente molares, eventualmente bajo adición de la cantidad más o menos estequiométricamente necesaria de una base ligadora de ácidos (por ejemplo ter-alquilaminas, tal como por ejemplo trietilemina).
- 10.

La acilación, respectivamente la sulfonilación,



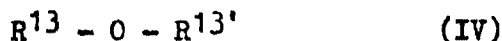
procede preferiblemente con la aplicación de halogenuros de ácido carboxílico o sulfónico, anhídridos de ácido carboxílico o ácido sulfónico o isocianatos.

5. Como halogenuros de ácidos carboxílicos y sulfónico, se aplican preferiblemente tales de la fórmula general (III)



- en la cual R^4 representa un radical acilo o sulfonilo alifático o aromático eventualmente sustituido, como se ha definido para R^4 , y en la cual R^4 representa el resto
10. $\overset{Y}{\parallel}\text{C-R}^{12}$, como se ha definido para R^4 en la fórmula general I.

Bajo anhídridos de ácido carboxílico y de ácido sulfónico se entienden preferiblemente tales de la fórmula general (IV)



15. en la cual R^{13} y $R^{13'}$ pueden ser iguales o distintos y representan radicales acilo o sulfonilo alifáticos o aromáticos eventualmente sustituidos, como se ha definido para R^4 , o el grupo $\overset{Y}{\parallel}\text{C-R}^{12}$, como se ha definido para R^4 en la fórmula general I.

20. Como isocianatos se aplican preferiblemente tales de la fórmula general (V)



- en la cual R^{14} representa un radical alquilo, arilo o aralquilo eventualmente sustituido, como se ha definido para R^4 , o el grupo $-\text{CH}_2-\text{COO}-\text{alquilo}$, representando alquilo un grupo alquilo con preferiblemente 1 a 4 átomos de
- 25.



carbono.

La reacción de los compuestos de la fórmula II con anhídridos de ácidos puede ser llevada a cabo en presencia, pero eventualmente también en ausencia de un disolvente polar inerte.

5.

Aplicándose cloruros de ácidos o isocianatos, la reacción es llevada a cabo en un disolvente orgánico polar inerte. Como disolventes polares inertes apropiados para el procedimiento, a título de ejemplo, sean mencionados:

10.

Eteres, tales como por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano, disolventes aromáticos, tales como por ejemplo benceno o tolueno, disolventes cicloalifáticos, tales como por ejemplo ciclohexano, dialquiloetonas de bajo peso molecular, tales como por ejemplo acetona, ésteres alifáticos, tales como por ejemplo éster acético. En el caso dado, como disolvente puede emplearse también una amina terciaria, tal como por ejemplo piridina.

15.

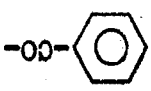
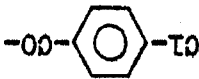
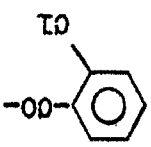
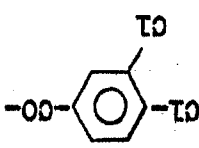
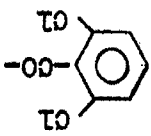
La reacción puede ser realizada dentro de un margen de temperatura de 20 a 140°C, preferiblemente de 50 a 100°C.

20.

De los compuestos susceptibles de ser obtenidos según el procedimiento descrito, pueden prepararse las sales en forma conocida.

25.

En la siguiente Tabla I, a título de ejemplo, se citan algunos de los nuevos compuestos:

No.	R'	P.f.
1	CH ₃ -CO-	83°0
2	CH ₃ -CH ₂ -CO-	74°0
3	(CH ₃) ₃ -C-CO-	117°0
4	Cl ² OH-CO-	210°0
5		129°0
6		128°0
7		116°0
8		158°0
9		72°0

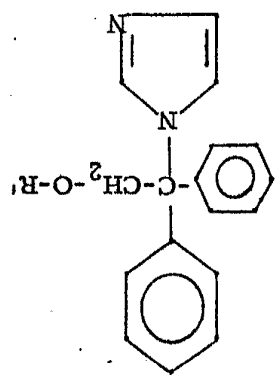


TABLE I

403583

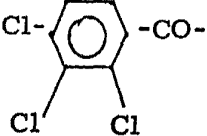
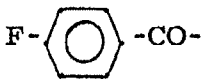
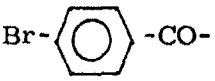

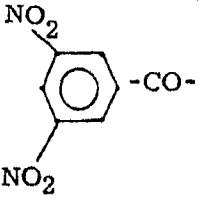
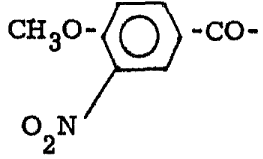


403583

- 14 -



TABLA I (Continuación)



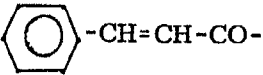
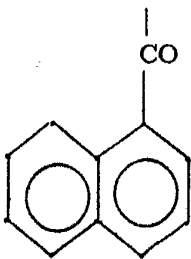
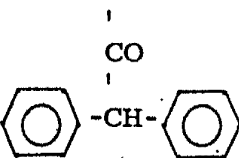
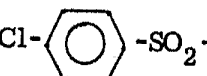
No.	R'	P.f.
10		115°C
11		122°C
12		118°C
13		135°C
14		132°C
15		114°C

403583

- 15 -




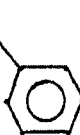

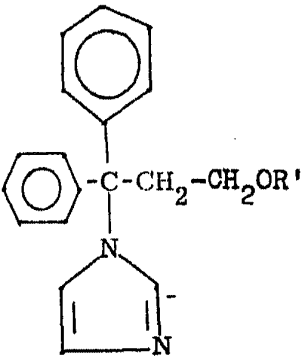
TABLA I (Continuación)

No.	R'	P.f.
16		134°C
17		118°C
18		87°C
19		150°C
20		126°C
21		121°C

403583



TABLA I (Continuación)

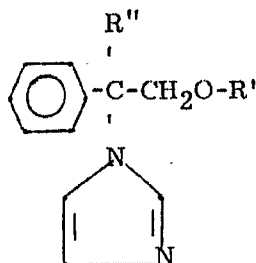
<u>No.</u>	<u>R'</u>	<u>P.f.</u>
22	CH ₃ -SO ₂ -	187°C
23	CH ₃ -NHCO-N-CO- CH ₃	140°C
24	(CH ₃) ₂ N-CO-(hidrocloruro)	151°C
25	C ₂ H ₅ OCO-CH ₂ -NH-CO-	105°C
26	Cl-  -NH-CO-	198°C
27	Cl-  -NHCO-	218°C
28	CH ₃ -  -SO ₂ NH-CO-	148°C
		
<u>No.</u>	<u>R'</u>	<u>P.f.</u>
29	CH ₃ -CO-	80°C

403583

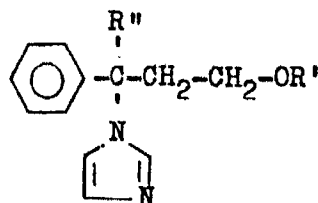
- 17 -



TABLA I (Continuación)



No.	R'	R''	P.f.
30	CH ₃ -CO-		70°C
31	CH ₃ -CH ₂ -CO-		65°C



No.	R'	R''	P.f.
32	CH ₃ -CO-		

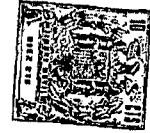
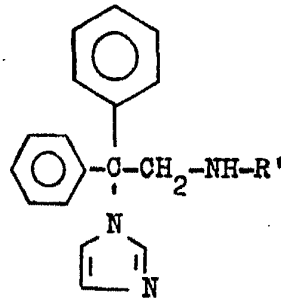
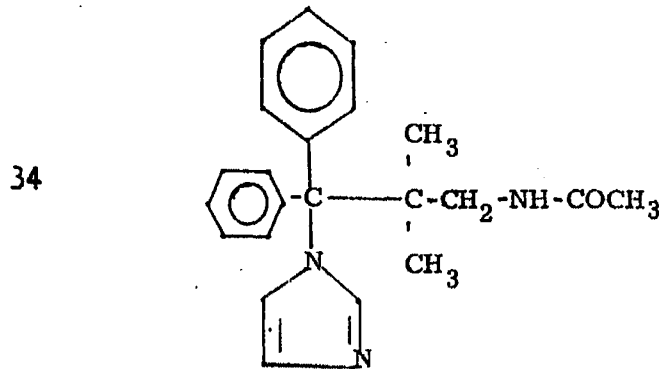


TABLA I (Continuación)



No.	R'	P.f.
33	CH ₃ -CO-	173°C



La producción de las nuevas sustancias se describe a continuación en base a los siguientes ejemplos de producción.

Ejemplo 1

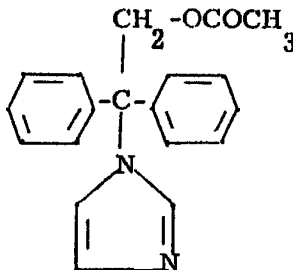
5. Se calientan 5 g (0,01895 moles) de 1,1-difenil-1-imidazolil-etanol-2 con 20 ml de anhídrido acético y 0,5 g de acetato de sodio anhidro durante 2 horas a 100°C. Después del secamiento, se vierte en 200 ml de agua y se agita hasta que desaparezca el olor a anhídrido acético. Subsiguientemente se clarifica con carbono animal, se ajusta a la reacción alcalina y se extrae con éter. Evaporándose
- 10.

403583

- 19 -



el éter, queda el compuesto de la fórmula



del P.f. = 83°C (ligroina-éster acético). Rendimiento:

2,9 g (50 % de la teoría). $C_{19}H_{18}N_2O_2$ (306,4)

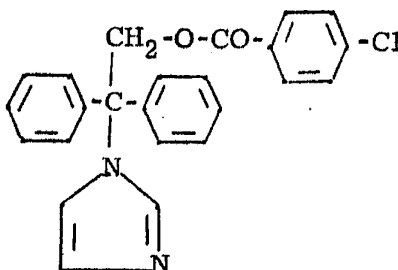
calculado: C 74,4 %; H 5,9 %; N 9,16 %;

5. encontrado: C 74,0 %; H 6,0 %; N 9,18 %.

De acuerdo con el Ejemplo 1, pueden obtenerse los compuestos Nos. 2, 4, 29, 30, 31 citados en la Tabla I.

Ejemplo 2

10. Se disuelven 5,28 g (0,02 moles) de 1,1-difenil-1-imidazolil-etanol-2 en 16 ml de piridina. En la solución se instilan lentamente 3,5 g de cloruro de 4-clorobenzoilo (0,02 moles), debiendo quedar la temperatura debajo de 20°C. Después de la agitación durante la noche, se vierte sobre 160 ml de agua helada, se recoge por succión y se lava
15. bien con agua. El compuesto así obtenido de la fórmula



tiene el P.f. de 128°C (metanol); rendimiento: 6,3 g (78% de la teoría).

403583

- 20 -

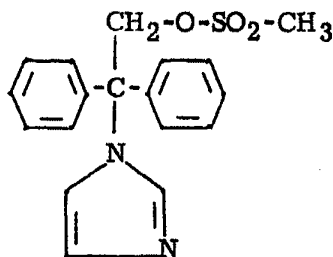


$C_{24}H_{19}ClN_2O_2$ (402,5)
 calculado: N 6,95 %;
 encontrado: N 6,78 %.

- De acuerdo con el Ejemplo 2, pueden obtenerse los
 5. compuestos Nos. 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16,
 17, 18, 19, 20 y 21 citados en la Tabla I.

Ejemplo 3

10. Se disuelven 5,28 g (0,02 moles) de 1,1-difenil-imidazolil-etanol-2 en 16 ml de piridina. En esta solución se instilan 4 g de sulfocloruro de metano de tal manera que la temperatura queda siempre debajo de 20°C. Después de la agitación durante la noche, se vierte en 160 ml de agua helada. Se recoge por succión y se lava bien. El compuesto así obtenido de la fórmula



15. tiene el P.f. de 187°C (etanol); rendimiento: 5,7 g (83 % de la teoría).

$C_{18}H_{18}N_2O_3S$ (342,0)
 calculado: C 63,1 %; H 5,26 %; N 8,18 %;
 encontrado: C 63,1 %; H 5,1 %; N 8,1 %.

20.

Ejemplo 4

Se disuelven 5,28 g (0,02 moles) de 1,1-difenil-imidazolil-etanol-2 en 16 ml de piridina. En esta solución se instilan 3 g de cloruro de ácido dimetilcarbámico de tal modo que la temperatura queda siempre debajo de 20°C.

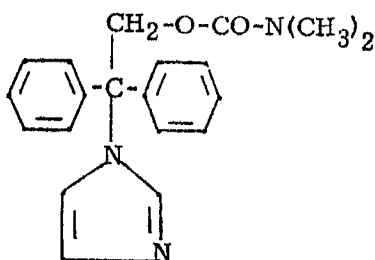
403583

- 21 -



Después de la agitación durante la noche, se vierte en 160 ml de agua helada.

5. Se satura la solución acuosa con sal común, provocándose con ello la cristalización. Los cristales son recogidos por succión y exprimidos. Después del secamiento, se extrae por cocción con 100 ml de etanol absoluto, se separa la sal común por filtración y se elimina del filtrado el disolvente por destilación en vacío. Después de la digestión con éter absoluto, se cristaliza el clorohidrato del compuesto de la fórmula
- 10.



del P.f. = 151°C (éter); rendimiento: 6,35 g (85 % de la teoría).

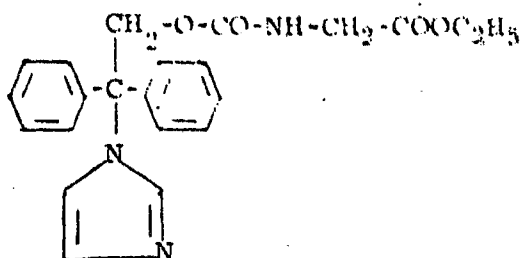
$C_{26}H_{22}N_3O_2$ Cl (371,3)

calculado: N 11,3 %;

15. encontrado: N 11,1 %.

Ejemplo 5

20. Se disuelven 5,28 g (0,02 moles) de 1,1-difenil-1-imidazolil-etanol-2 en 40 ml de cloruro de etileno y en la solución se distribuyen 3,3 g de éster etílico de ácido isocianatoacético y 3 gotas de trietilamina. Después de un reposo durante 3 horas, se destila en vacío, se calienta el residuo con éter absoluto hasta la ebullición, provocándose así la cristalización. El compuesto así obtenido de la fórmula



tiene el P.f. = 105°C (éter); rendimiento: 5,7 g (73 % de la teoría).

$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ (393)

calculado: C 67,2 %; H 5,85 %; N 10,7 %;

5. encontrado: C 66,3 %; H 6,0 %; N 10,7 %.

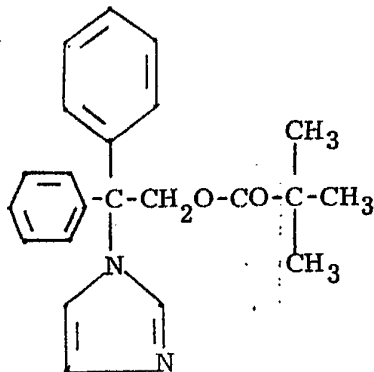
De acuerdo con el Ejemplo 5, pueden obtenerse los compuestos Nos. 23, 26, 27 y 28 citados en la Tabla I.

Ejemplo 6

10. En una solución de 20 g (0,076 moles) de 1,1-difenil-1-imidazolil-etanol-2 y de 10,1 g (0,1 mol) de trietilamina en 700 ml de acetonitrilo absoluto, a 20-25°C, se instilan 12,05 g (0,1 mol) de cloruro de pivaloilo. Subsiguientemente se agita durante una hora a la temperatura ambiente (aproximadamente 20°C) y luego se enfría fuertemente. Se separa por filtración a succión el cristalizado de trietilamina-hidrocloruro y se concentra por evaporación el filtrado. Se recoge el residuo en 200 ml de cloruro de metileno, se lo lava con agua, se lo seca y se lo concentra por evaporación. El residuo se cristaliza al provocarse la cristalización por frotamiento con éter de petróleo, al que se agrega un poco de éster acético. El compuesto así obtenido de la fórmula
- 15.
- 20.

403583

- 23 -



tiene el P.f. = 117°C; rendimiento: 52 % de la teoría.

Como ya se ha mencionado, los compuestos y sus sales obtenidos según la invención tienen una excelente eficacia antimicótica, como es apreciable de los siguientes ensayos in vivo e in vitro. Eficacia microbiológica de los preparados:

5.

1. Acción in vitro y tipo de acción contra diversos hongos patógenos para seres humanos y animales.

Los citados preparados muestran in vitro una buena y amplia eficacia contra hongos patógenos para seres humanos y animales. En la Tabla II se encuentran indicadas las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de algunos preparados contra varias especies de hongos, a título de ejemplo.

15.

Los medios de cultivo para los ensayos in vitro eran:

a) para dermatófitos y mohos, el medio de cultivo de ensayo de Sabouraud,

b) para blastomicetos y hongos bifásicos, caldo de agua de lavar carne y de glucosa.

20.

La temperatura de incubación era de 28°C. El tiempo de incubación era de 48 a 96 horas.

403583

- 24 -



T A B L A II

Determinación de la CMI contra diversas especies de hongos en el ensayo de series de dilución y en el ensayo de difusión por agar-agar.

Trichophyton mentagrophytes	CMI en γ /ml de sustrato en el caso de			
	Candida albicans	Mikrosporon canis	Aspergillus niger	Penicillium comune
4	1	4	10	1
4	1	1	20	1
10	10	40	40	40
4	1	4	100	100
4	40	4	40	100
10	4	4	10	40
<1	1	<1	10	40
<1	1	<1	1	<1
<1	1	4	1	4

El tipo de acción es primariamente fungistática; efectos fungicidas son alcanzables in vitro con la triple concentración mínima de inhibición.

5. Es sorprendente la amplia acción antimicética de los citados preparados, que se extiende tanto sobre dermatófitos y mohos, como también sobre blastomicetos, por ejemplo levaduras de la especie Candida.

2. Efecto antimicético de los preparados in vivo:
a) Candidosis experimental.

10. Unos ratones machos - raza CF_1 -SPF- de un peso de 20 a 22 g son infectados intravenosamente con $1 \text{ a } 10^6$ células de un cultivo de Candida albicans. Ratones no tratados mueren, al cabo de un promedio de 4 a 6 días, de la órgano-candidosis que se desarrolla después de la infec-

403583

- 25 -



5. ción. Si se administran los citados preparados, a los ratones infectados con candida por vía bucal con la sonda esofágica dos veces por día en dosis de 50 a 100 mg por Kg del peso del cuerpo, comenzando en el día de la infección, de los animales tratados >96 % sobreviven el sexto día después de la infección, mientras que de los animales testigos no tratados tan solo 5 a 10 % sobreviven el mismo lapso de tiempo.

10. b) Tricofitia experimental de ratones provocada por *Trichophyton Quinckeanum*.

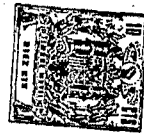
15. Unos ratones machos de la raza CF₁-SPF de un peso de 20 a 22 g son infectados sobre el dorso esquilado con una suspensión de esporos de *Trichophyton Quinckeanum*. En el lugar de la infección se desarrolla dentro de 12 días después de la infección una dermatomycosis típica con una formación múltiple de escútuas.

20. Si se administran a los ratones infectados, comenzando en el día de la infección, por vía bucal con la sonda esofágica, los preparados de la infección en dosis diarias de 2 x 75 hasta 2 x 100 mg/kg durante 8 días, pueden impedirse totalmente el procedimiento de la infección de la infección y la típica formación de escútuas.

25. De los animales testigos no tratados, a los 12 días de la infección, de 20 animales 18 muestran la formación de escútuas, mientras que de los animales tratados, a los 12 días de la infección, de 20 animales uno solo muestra la formación de escútuas.

30. c) Tricofitia experimental de cobayos, provocada por *Trichophyton mentagrophytes*.

Unos cobayos machos de la raza Pearlbright-white,



de un peso de 400 a 600 g, en el dorso esquilado son infectados con una suspensión de esporos de *Trichophyton mentagrophytes*. Dentro de 14 días después de la infección, en el lugar de la infección, se desarrolla la típica dermatomycosis con caída de pelos y alteraciones inflamatorias de la piel.

5.

Si los animales infectados son tratados, comenzando el cuarto día después de la infección, con los preparados de la invención, disueltos al 1 % en polietilenglicol 400, aplicándose las soluciones con un pincel al lugar de infección, la dermatomycosis se cura dentro de 12 días a contar de la infección, mientras que persiste en los animales testigos no tratados hasta 33 a 36 días después de la infección.

10.

15.

Los referidos preparados muestran un promedio de DL_{50} en dos especies de animales de 700 a 1100 mg/Kg de peso del cuerpo administrados oralmente.

Los preparados mencionados están destinados para la aplicación.

20.

1) en la medicina humana para la terapia de dermatomycosis y órgano-mycosis provocadas por dermatofitos, mohos y blastomicetos, particularmente por especies de *Trichophyton*, *Mikrosporon* y *Epidermophyton*, especies de *Aspergillus*, de *Penicillium* y de *Mucor*, especies de *Candida*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, especies de *Blastomyces*, criptococos y cromomicetos;

25.

2) en la medicina veterinaria para la terapia de dermatomycosis y órgano-mycosis provocadas por hongos patógenos para los animales, de los grupos de dermatofitos, mohos y blastomicetos.

30.

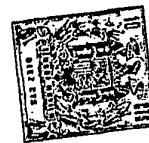
403583

- 27 -



- Los nuevos compuestos pueden encontrar aplicación como tales o bien en combinación con agentes de vehículo sólidos, semisólidos o líquidos inertes atóxicos farmacéuticamente aceptables. Como formas de administración en combinación con diversos agentes de vehículo inertes atóxicos, entran en consideración pastillas, grágeas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas, eventualmente soluciones estériles inyectables, emulsiones, suspensiones y soluciones no acuosas, jarabes, pastas, unguentos, cremas, lociones y similares. El término "agente de vehículo" comprende diluyentes o sustancias de relleno sólidos y semisólidos, un medio acuoso eventualmente estéril, así como diversos diluyentes orgánicos atóxicos y sus similares. Naturalmente, las formulaciones que entran en consideración para una administración oral pueden estar provistas de un aditivo edulcorante, colorante y/o mejorador del sabor. El compuesto terapéuticamente eficaz debe estar presente preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba indicado.
5. en combinación con diversos agentes de vehículo inertes atóxicos, entran en consideración pastillas, grágeas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas, eventualmente soluciones estériles inyectables, emulsiones, suspensiones y soluciones no acuosas, jarabes, pastas, unguentos, cremas, lociones y similares. El término "agente de vehículo" comprende diluyentes o sustancias de relleno sólidos y semisólidos, un medio acuoso eventualmente estéril, así como diversos diluyentes orgánicos atóxicos y sus similares. Naturalmente, las formulaciones que entran en consideración para una administración oral pueden estar provistas de un aditivo edulcorante, colorante y/o mejorador del sabor. El compuesto terapéuticamente eficaz debe estar presente preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba indicado.
10. nes no acuosas, jarabes, pastas, unguentos, cremas, lociones y similares. El término "agente de vehículo" comprende diluyentes o sustancias de relleno sólidos y semisólidos, un medio acuoso eventualmente estéril, así como diversos diluyentes orgánicos atóxicos y sus similares. Naturalmente, las formulaciones que entran en consideración para una administración oral pueden estar provistas de un aditivo edulcorante, colorante y/o mejorador del sabor. El compuesto terapéuticamente eficaz debe estar presente preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba indicado.
15. para una administración oral pueden estar provistas de un aditivo edulcorante, colorante y/o mejorador del sabor. El compuesto terapéuticamente eficaz debe estar presente preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba indicado.
20. 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total, vale decir, en cantidades suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba indicado.

- Las formulaciones son preparadas en forma conocida, por ejemplo diluyéndose las sustancias activas con agentes de vehículo sólidos, semisólidos o líquidos o con disolventes, eventualmente con el empleo de emulsivos y/o agentes dispersantes, pudiendo emplearse, por ejemplo en el caso de la utilización del agua como diluyente, eventualmente disolventes orgánicos como disolventes auxiliares, así como agentes solubilizantes.
25. de vehículo sólidos, semisólidos o líquidos o con disolventes, eventualmente con el empleo de emulsivos y/o agentes dispersantes, pudiendo emplearse, por ejemplo en el caso de la utilización del agua como diluyente, eventualmente disolventes orgánicos como disolventes auxiliares, así como agentes solubilizantes.
30. como agentes solubilizantes.



- Como agentes de vehículo sólidos, semisólidos y líquidos y como otras sustancias auxiliares, a título de ejemplo, sean citados: Agua, disolventes orgánicos atóxicos, tales como parafinas (por ejemplo fracciones de aceite mineral), aceites vegetales (por ejemplo aceite de maní/aceite de sésamo), alcoholes (por ejemplo alcohol etílico, glicerina), glicoles (por ejemplo propilenglicol, polietilenglicol) y agua; sustancias sólidas de vehículo, tales como por ejemplo minerales naturales molidos (por ejemplo caolines, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molidos (por ejemplo ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcares (por ejemplo azúcar en bruto, lactosa y glucosa); emulsivos, tales como emulsivos no iónicos y aniónicos (por ejemplo ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, éteres de polioxietileno y alcoholes grasos, sulfonatos alquílicos y arílicos); agentes dispersantes (por ejemplo lignina, lejías de desecho de sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y sulfato laurílico de sodio.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

En el caso de la administración oral, las pastillas naturalmente pueden contener, además de los citados agentes de vehículo, también aditivos, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico, conjuntamente con diversos aditivos, tales como almidón, preferiblemente fécula de papa (patata), gelatina y sus similares. Además, pueden emplearse concomitantemente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, sulfato laurílico de sodio y talco, en la producción de pastillas.

25.

Las sustancias activas pueden estar contenidas en

30.

403583

- 29 -



cápsulas, pastillas, píldoras, grágeas, ampollas, etc., también en forma de unidades de dosificación, estando cada unidad de dosificación adaptada de tal modo que suministra una dosis individual del componente activo.

5. Los nuevos compuestos pueden estar presentes en las formulaciones también en mezcla con otras sustancias activas conocidas.

10. La administración es efectuada, de preferencia, por vía bucal; sin embargo, una administración parenteral o una aplicación es también posible.

15. Por lo general, se ha comprobado ser ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 15 a 75, de preferencia, aproximadamente 50 mg/Kg de peso del cuerpo, en varias administraciones por día (por ejemplo distribuidas en 3 dosis individuales) a fin de lograr resultados eficaces. No obstante, en el caso dado, puede ser necesario que uno se aparte de las cantidades indicadas, y es decir, en dependencia del peso del cuerpo del objeto (ser humano o animal) a tratar, respectivamente del tipo de la vía de administración, pero eventualmente también en dependencia de la especie de animal y su reacción individual al medicamento, respectivamente a la clase de su formulación y al tiempo o intervalo a que se hace la administración. Así en algunos casos puede ser suficiente aplicar menos que la precitada cantidad mínima, mientras en otros casos ha de sobrepasarse el precitado límite superior. Para la aplicación en la medicina humana y veterinaria, se ha previsto el mismo margen de dosificación. Debidamente interpretadas valen también las demás indicaciones arriba dadas.

30. Localmente la aplicación puede ser efectuada en



forma de preparaciones apropiadas que contienen por ejemplo 1 % de sustancia activa. A título de ejemplo, sea mencionada una solución al 1 % de los nuevos compuestos en polietilenglicol 400.

5.

- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle

10.

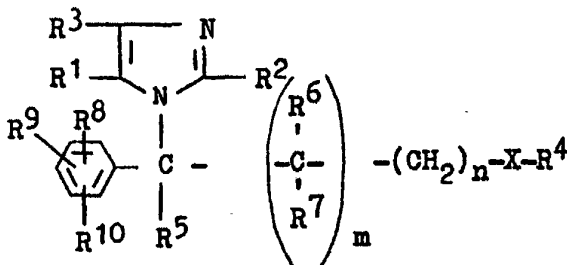
en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 22 de agosto de 1970, bajo el número P 20 41 771.4, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios

15.

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 PRODUCCION DE DERIVADOS DE FENIL-IMIDAZOLIL-ALCANILO; caracterizándose por lo siguiente:

20.

1ª.- Procedimiento para la producción de derivados de fenil-imidazolil-alcanilo, de la fórmula general:



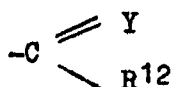
mg

403583

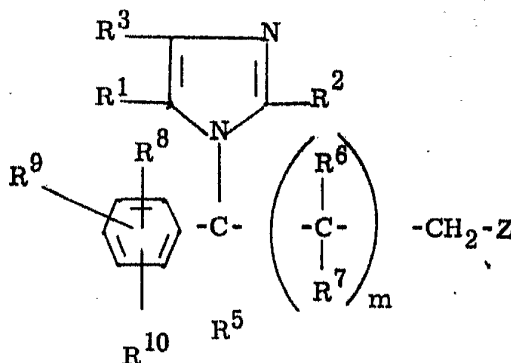


- 31 -

- en la cual R^1 , R^2 y R^3 pueden ser iguales o distintos y representan hidrógeno o radicales alquilo; R^4 representa hidrógeno, un radical alquilo, arilo o aralquilo eventualmente sustituido, un radical acilo alifático o aromático eventualmente sustituido, un radical alcoxialquilo, alquil sulfonilo o arilsulfonilo eventualmente sustituido o un resto de la fórmula



- en la cual representan Y oxígeno o azufre y R^{12} un radical alcoxi, alquilmercapto, ariloxi, arilmercapto, monoalquilamino, dialquilamino, monoarilamino o diarilamino eventualmente sustituido o el radical $-NHSO_2$ -arilo eventualmente sustituido o el resto $-N-CO-NH$ -alquilo o radical amino; R^5 representa hidrógeno, un radical alquilo o un radical arilo eventualmente sustituido; R^6 y R^7 pueden ser iguales o distintos y representan hidrógeno o un radical alquilo o arilo eventualmente sustituido; R^8 , R^9 y R^{10} pueden ser iguales o distintos y representan hidrógeno, un grupo alquilo, alcoxi, alquiltio o electronegativo; X representa oxígeno o el grupo $-NH$; m es un número entero de 1 a 6 y n es 1, y sus sales, caracterizado porque compuestos de la fórmula general



403583



- 32 -

en la cual R^1 a R^3 y R^5 a R^{10} y m tienen los significados arriba indicados y Z representa el grupo NH_2 ó el grupo OH , se hacen reaccionar con agentes de acilación o de sulfonilación y eventualmente se prepara la sal.

5. 2^a.- Procedimiento para la producción de derivados de fenil-imidazolil-alcanilo, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 32 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid

- 7 JUN. 1972

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEBO Y MODET

p p Firmado: J. Suarez Diaz

Jesús Suárez

me