



415904

PATENTE DE INVENCION

LE A 14 457-SP/I.

CC-15/1/1957

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-(DIALQUILFENIL-  
FENIL-PIRIDIL-)-METIL-IMIDAZOLES

=====

*Solicitante:* BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos diaril-piridil-imidazolil-metanos, útiles como medicamentos, particularmente como antimicóticos.

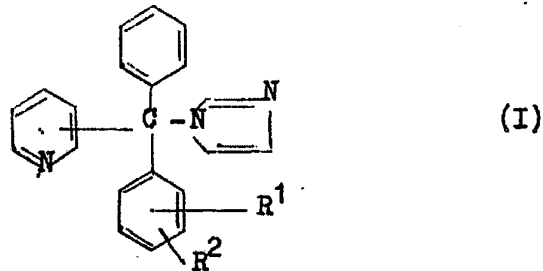
5

Ya se ha dado a conocer que diaril-piridil-



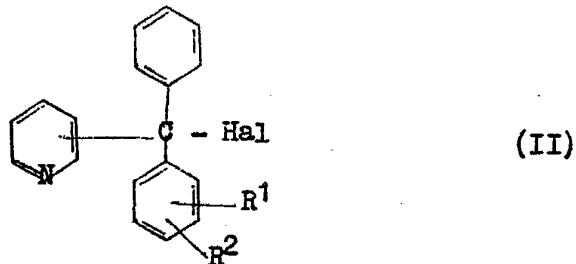
imidazolil-metanos monosustituidos, tales como el 1-(4- fluor-  
 fenil-2-piridil-)metil-imidazol y el 1-(3-trifluormetilfenil-  
 fenil-2-piridil-)metil-imidazol, pueden ser aplicados como  
 antimicóticos (compárese: Patentes publicadas no examinadas  
 de la Rep. Fed. Alemana Nos. 1.770.939 y 2.009.020). Sin  
 embargo, tanto in vivo como in vitro, su efecto contra der-  
 matófitos, particularmente contra especies de tricófitos (*Tri-*  
*chophyton*) a menudo no es satisfactorio.

Se ha encontrado que los nuevos diaril-piridil-  
 imidazolil-metanos de la fórmula



en la cual  $R^1$  y  $R^2$  representan metilo, y sus sales muestran  
 propiedades antimicóticas muy buenas.

Además, se ha encontrado que los diaril-piridil-  
 imidazolil-metanos de la fórmula (I) se obtienen si haloge-  
 nuros de (dialquilfenil-fenil-piridil)-metilo de la fórmula



en la cual  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado arriba definido,  
 se hacen reaccionar con imidazol en presencia de agentes  
 ligadores de ácidos, eventualmente en presencia de diluyen-  
 tes orgánicos polares, a temperaturas entre 20° y 180° C.

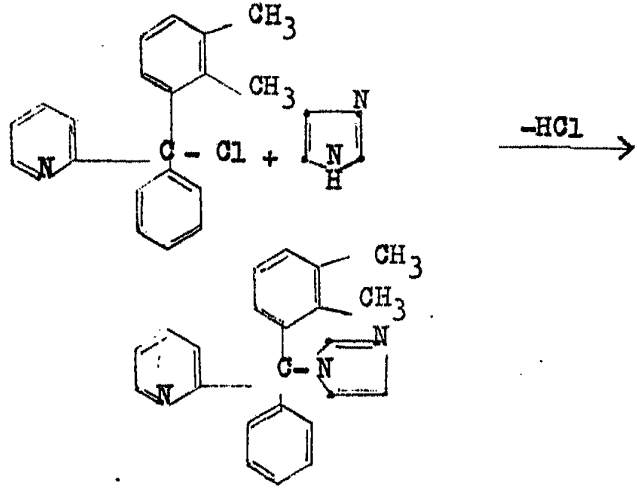
Sorprendentemente, los 1-(dialquilfenil-piridil-



415904 - 3 -

fenil-)metil-imidazole según la invención muestran una eficacia superior contra dermatófitos, especialmente las especies de trocófitos (Trichophyton), que el 1-(4-fluorfenil-2-piridil-fenil)metil-imidazol y el 1-(3-trifluorometilfenil-fenil-2-piridil-)metil-imidazol que son las sustancias activas químicamente más parecidas de igual orientación de actividad. Por consiguiente, las sustancias activas según el invento re presentan un enriquecimiento de la farmacia.

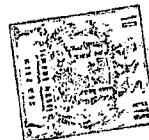
Si como sustancias de partida se emplean cloruro de (2,3-dimetilfenil-fenil-2-piridil)-metilo e imidazol, el desarrollo de la reacción del procedimiento, pueden ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:



Las sustancias de partida para el procedimiento, están definidas generalmente por la fórmula (II). En la fórmula (II), R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan metilo y Hal representa preferiblemente cloro o bromo.

Como ejemplos de los halogenuros de la fórmula (II), en detalle sean mencionados:

- Cloruro de (3,4-dimetilfenil-fenil-2-piridil)-metilo,
- cloruro de (3,4-dimetilfenil-fenil-4-piridil)-metilo,
- cloruro de (2,3-dimetilfenil-fenil-2-piridil)-metilo,

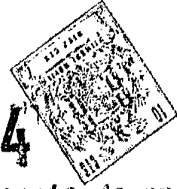


cloruro de (2,3-dimetilfenil-fenil-4-piridil)-metilo,  
cloruro de (2,4-dimetilfenil-fenil-2-piridil)-metilo,  
cloruro de (2,4-dimetilfenil-fenil-4-piridil)-metilo,  
cloruro de (2,5-dimetilfenil-fenil-2-piridil)-metilo,  
5 cloruro de (2,5-dimetilfenil-fenil-4-piridil)-metilo,  
cloruro de (2,6-dimetilfenil-fenil-2-piridil)-metilo,

Los halogenuros aplicables según la invención,  
son en parte conocidos o pueden ser preparados según métodos  
conocidos (compárese: Journal American Chemical Society, To-  
mo 70, páginas 4001 a 4009 (1.948); Tomo 79, páginas 472 a  
10 480 (1.957); Journal of Organic Chemistry, tomo 26, páginas  
4084 a 4088 (1.961); Patentes norte-americanas Nos. 3.396.224,  
2.624.739).

Como sales de los compuestos de imidazolilo (I),  
15 de preferencia, sean mencionadas tales con ácidos fisioló-  
gicamente tolerables. Ejemplos de tales ácidos son: ácidos  
halogenhídricos, tales como p. ej. ácido clorhídrico y brom-  
hídrico, particularmente ácido clorhídrico, ácidos fosfóricos,  
ácido nítrico, ácidos carboxílicos mono- y bifuncionales,  
20 tales como p. ej. ácido acético, ácido maléico, ácido succí-  
nico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido  
salicílico, ácido sórbico, ácido láctico, ácido 1,5-naftale-  
nodisulfónico.

Como diluyentes para el procedimiento, entran en  
25 consideración disolventes orgánicos polares. A éstos perte-  
necen, p. ej. nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos,  
tales como sulfóxidos de dimetilo; formamidas, tales como  
dimetilformamida; cetonas, tales como acetona; éteres, tales  
como éter dietílico y tetrahidrofurano. De preferencia sin  
30 embargo, se lleva a cabo la reacción sin diluyente.



La reacción es llevada a cabo en presencia de un agente ligador de ácidos. Preferiblemente se emplea un exceso correspondiente de imidazol. Sin embargo, pueden agregarse también todos los demás ligadores orgánicos de ácidos usualmente empleados, tales como alquilaminas o aralquilaminas terciarias de bajo peso molecular, p. ej. trietilamina o dimetilbencilamina. En el procedimiento, las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre aproximadamente 20° y aproximadamente 180° C, preferiblemente entre 50° y 110° C.

En la realización del procedimiento según la invención, se aplican, por mol del compuesto de la fórmula (II), de preferencia, aproximadamente 1 mol de imidazol y aproximadamente 1 mol de agente ligador de ácidos. El aislamiento del compuesto es efectuado según métodos usuales y conocidos.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser transformados en sus sales según los métodos usuales.

Como nuevas sustancias activas preparables según la invención, en detalle sean mencionados:

Tabla 1

Ejem-  
plo Nº

- |    |    |   |
|----|----|---|
| 25 | 1) | 1-(3,4-dimetilfenil-fenil-2-piridil)-metil-imidazol                 |
|    | 2) | 1-(2,4-dimetilfenil-fenil-2-piridil)-metil-imidazol                 |
|    | 3) | hidrocloruro de 1-(2,6-dimetilfenil-fenil-2-piridil)-metil-imidazol |
|    | 4) | 1-(2,4-dimetilfenil-fenil-4-piridil)-metil-imidazol                 |
| 30 | 5) | 1-(3,4-dimetilfenil-fenil-4-piridil)-metil-imidazol                 |
|    | 6) | 1-(2,5-dimetilfenil-fenil-4-piridil)-metil-imidazol                 |



- 5) 1-(3,4-dimetilfenil-fenil-4-piridil)-metil-imidazol
- 6) 1-(2,5-dimetilfenil-fenil-4-piridil)-metil-imidazol
- 7) 1-(2,3-dimetilfenil-fenil-2-piridil)-metil-imidazol
- 8) 1,5-naftalenodisulfonato de 1-(2,3-dimetilfenil-fenil-2-piridil)-metil-imidazol
- 9) 1-(2,3-dimetilfenil-fenil-4-piridil)-metil-imidazol
- 10) 1,5-naftalenodisulfonato de 1-(3,4-dimetilfenil-fenil-4-piridil)-metil-imidazol

5

Como compuestos particularmente preferidos sean mencionados el 1-(2,3-dimetilfenil-fenil-2-piridil)-metil-imidazol y sus sales, particularmente el hidrocioruro.

10

Las nuevas sustancias activas de la fórmula (I), así como sus sales muestran fuertes efectos antimicóticos. Tienen un espectro amplio de actividad, por ejemplo contra levaduras, tales como p. ej. candida, Cryptococcus, mohos, tales como Aspergillus, Penidillium; dermatófitos, tales como p.ej. Trichophyton, Microsporon y Epidermophyton.

15

Particularmente sorprendente es la eficacia de las nuevas sustancias activas contra dermatófitos del tipo Trichophyton.

20

Las sustancias activas según el invento pueden encontrar aplicación en la medicina humana y en la veterinaria.

Como campos de indicación de la medicina humana, a título de ejemplo, pueden mencionarse:

25

Dermatomicosis y micosis de sistema, provocadas por Trichophyton mentagrophytes y otras especies de Trichophyton, especies de Mikrisporon, Epidermophyton floccosum, hongos gemiparos y hongos bifásicos, así como mohos y los agentes provocadores arriba mencionados; además, organomicosis que son provocadas por especies de Candida, Cryptoco-

30



Como de ejemplo, pueden citarse:

Todas las dermatomicosis, micosis de sistema y organomicosis, particularmente tales que son provocadas por los agentes provocadores arriba mencionados.

5

Forman parte de la presente invención, preparaciones farmacéuticas que, además de sustancias de vehículo atóxicas inertes farmacéuticamente adecuadas, contienen uno o varios de los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales, o que constan de uno o varios de los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales, así como procedimientos para la producción de estas preparaciones.

10

15

Pertenecen también al presente invento preparaciones farmacéuticas en unidades de dosificación. Esto significa que las preparaciones se presenten en forma de cuerpos individuales, p. ej. pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, supositorios y ampollas cuyo contenido de sustancia activa corresponde a una fracción o a un múltiplo de una dosis individual. Las unidades de dosificación pueden contener p. ej. 1, 2, 3 ó 4 dosis individuales o una mitad, una tercera o una cuarta parte de una dosis individual. Una dosis individual contiene preferiblemente la cantidad de sustancia activa administrada en una aplicación y cuya cantidad corresponde comúnmente a una dosis diaria entera, a una mitad o a una tercera o cuarta parte de una dosis diaria.

20

25

Bajo sustancias de vehículo atóxicas inertes farmacéuticamente adecuadas han de entenderse diluyentes sólidos, semisólidos o líquidos, sustancias de relleno y sustancias auxiliares de formulación de toda índole. Como preparaciones farmacéuticas preferidas sean mencionadas pastillas, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, pastas, aceites, grageas, cápsulas, píldoras, granulados, ungüentos,

30



cremas, lociones, polvos y preparaciones pulverizables (sprays).

5 Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y los  
granulados pueden contener la sustancia activa o las sustan-  
cias activas además de las usuales sustancias de vehículo,  
tales como (a) sustancias de relleno y siluyentes, p. ej.  
almidones, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido  
silícico, (b) aglutinantes, p. ej. carboximetilcelulosa, al-  
ginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, (c) agentes conser-  
vadores de humedad, p. ej. glicerina (d) agentes de rociada,  
10 p. ej. agar-agar, carbonato de calcio y carbonato de sodio,  
(e) agentes retardadores de disolución, p. ej. parafina, y  
(f) agentes aceleradores de resorción, p. ej. compuestos de  
amonio cuaternarios, (g) humectantes, p. ej. alcohol cetílico,  
monosteato de glicerina, (h) agentes de adsorción, p. ej.  
15 caolín y bentonita, e (i) lubricantes, p. ej. talco, esteara-  
to de calcio o de magnesio y polietilenglicoles sólidos o  
mezclas de las sustancias citadas bajo (a) hasta (i).

Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granu-  
lados pueden proveerse de revestimientos o envolturas usua-  
20 les que eventualmente contienen agentes opalizantes, y pue-  
den prepararse de tal modo que ceden, eventualmente en forma  
retardada, la sustancia activa o las sustancias activas tan  
solo o preferiblemente en una determinada parte del intesti-  
no, pudiendo emplearse como masas de incrustación, p. ej.  
25 sustancias polímeras y ceras.

La sustancia activa o las sustancias activas pue-  
den presentarse, eventualmemente en combinación con una o va-  
rias de las sustancias de vehículo arriba indicadas, tam-  
bién en forma encerrada en microcápsulas.

30 Los supositorios pueden contener, además de la sus-



5 tancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo solubles o insolubles en agua, p. ej. polietilenglicoles, grasas, p. ej. manteca de cacao y ésteres de elevado peso molecular (p. ej. C<sub>14</sub>-alcoholes con C<sub>16</sub>-ácidos grasos) o mezclas de estas sustancias.

10 Los ungentos, pastas, cremas y aceites pueden contener, además de la sustancia o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, p. ej. grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de estas sustancias.

15 Los polvos y preparados pulverizables (sprays) pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, p. ej. lactosa, talco, ácido silícico, hidroxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los preparados pulverizables (sprays) pueden contener adicionalmente los agentes impelentes usuales, p. ej. hidrocarburos de cloro-fluor.

20 Las soluciones y emulsiones pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emulsivos, p. ej. agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, particularmente aceite de semillas de algodón aceite de maní, aceite de germen de maiz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, 25 glicerimetilal, alcohol tetrahidrofúrfilico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán o mezclas de estas

5

10

15

20

25

30

415904



sustancias.

Para la administración parenteral, las soluciones y emulsiones pueden prepararse en forma estéril e isotónica con la sangre.

5

Las suspensiones pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, tales como diluyentes líquidos, p. ej. agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes suspendedores, p. ej. alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbita, y de sorbitán de polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias.

10

Las mencionadas fórmulas de formulación pueden contener también colorantes, sustancias de conservación, así como aditivos mejoradores del odor y del sabor, p. ej. aceite de menta y aceite de eucalipto, y edulcorantes, por ejemplo, sacarina.

15

Los compuestos terapéuticamente eficaces deben estar presentes en las preparaciones farmacéuticas arriba indicadas preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,1 a 99,5 % en peso, de preferencia, de aproximadamente 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.

20

Las preparaciones farmacéuticas arriba mencionadas pueden contener, además de compuestos de la fórmula (I) y/o de sus sales, también otras sustancias activas farmacéuticas.

25

La producción de las preparaciones farmacéuticas arriba mencionadas, es efectuada en forma usual según métodos conocidos, p. ej. por mezclamiento de la sustancia activa o de las sustancias activas con la sustancia o las sustancias de vehículo.

30

415904



5 Forma parte del presente invento la aplicación de los compuestos de la fórmula (I) y/o de sus sales, así como de las preparaciones farmacéuticas que contienen uno o varios de los compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales, en la medicina humana y veterinaria para prevenir a, mejorar y/o curar las enfermedades arriba citadas.

10 Las sustancias activas o las preparaciones farmacéuticas pueden ser aplicadas local, oral, parenteral, intraperitoneal y/o rectalmente, de preferencia, local u oralmente.

15 Por lo general, tanto en la medicina humana, como también en la veterinaria, se ha comprobado ser ventajoso administrar la sustancia activa o las sustancias activas en cantidades de aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100, preferiblemente 20 hasta 60 mg/Kg. de peso de cuerpo cada 24 horas, eventualmente en forma de varias administraciones individuales distribuidas sobre el día, para lograr los resultados deseados. Sin embargo, puede ser necesario que uno se aparte de las dosificaciones indicadas y, es decir, en 20 dependencia de la clase y de la gravedad de la enfermedad, del tipo de la preparación y de la aplicación del medicamento, así como del espacio de tiempo o del intervalo, dentro del cual se hace la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente administrar menos que la cantidad arriba indicada de la sustancia activa, mientras que en otros casos 25 ha de sobresalirse de la cantidad arriba indicada de la sustancia activa. La fijación de la dosis óptima necesaria en cada caso y la forma de aplicación de las sustancias activas puede ser hecha fácilmente por el perito en base a sus 30 conocimiento profesionales.



La eficacia microbiológica de las sustancias activas según el invento, puede apreciarse de los siguientes ensayos:

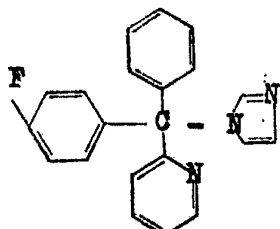
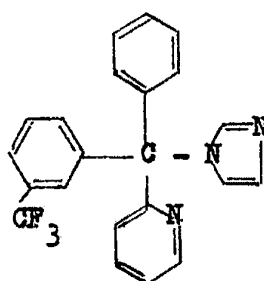
5 A) Determinación del espectro de efecto antimicótico in vitro por el ensayo de dilución en series.

10 Como sustratos de cultivo sirven, para dermatófitos y especies de Aspergillus, el medio de cultivo de prueba de Sabouraud, para blastomicetos, un caldo de agua de vaar carne y de glucosa. La temperatura de incubación es de 28°C, el tiempo de incubación es de 24 a 96 horas. Los resultados de los ensayos están resumidos en la Tabla A.

Tabla A.

Concentración mínima de inhibición en g/ml de medio de cultivo.

15 Nº de Ejemplo de la Tabla 1 Trichophyton mentagrophytes Candida Albicans Penicillium commune Aspergillus niger

	4	4	4	4
	2		2	
(conocido)				
	4	4	4	4
	2		2	2
(conocido)				

415904



T a b l a A. (continuación)

Concentración mínima de inhibición en g/ml de medio de cultivo.

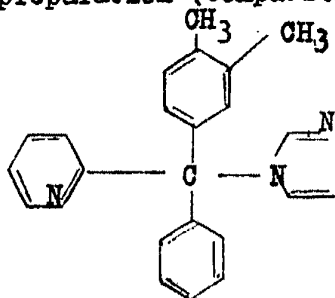
Nº de Ejemplo de la Tabla 1	Trichophyton mentagrophytes	Candida albicans	Penicillium commune	Aspergillus niger
1	0,5	1	4	1
2	0,5	10	4	4
3	0,5	4	10	4
4	0,5	4	10	1
5	0,5	1	10	1
6	0,5	1	40	40
7	0,05	1	1	0,1
8	1	1	4	1
9	0,5	1	4	1
10	10	1	4	4

B) Efecto antimicótico de los compuestos según la invención de la fórmula (I) en experimentos con animales.

Tricofitía de Quincke de ratones blancos.

Con dosis de 12,5 mk/Kg de peso de cuerpo de la sustancia activa del Ejemplo Nº 7, administradas oralmente dos veces por día hasta el octavo día de la infección per os, puede impedirse totalmente el prendimiento de la infección de Quincke de Tricofitía en ratones.

Ejemplo de preparación (Compuesto Nº 1)

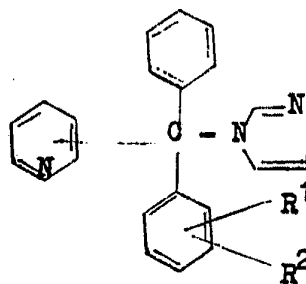




5 Se suspenden 28,9 g. (0,1 mol) de (3,4-dimetilfenil-fenil-2-piridil)-metanol en 150 ml de cloruro de metileno seco. A la suspensión se agregan bajo agitación a la temperatura ambiente 13,0 g (0,11 moles) de cloruro de tionilo. Subsiguientemente se calienta la mezcla durante 10 minutos a la temperatura de ebullición y entonces se encuentra la solución. Se obtienen 31 g de cloruro de 3,4 dimetilfenil-fenil-2-piridil-metilo como un jarabe amarillento en parte cristalino. Se disuelve este producto en 150 ml de acetonitrilo seco. En la solución se distribuyen 13,6 g (0,2 moles) de imidazol y se la calienta durante una hora a la temperatura de ebullición con reflujo. Luego se la concentra en vacío, se mezcla el residuo con agua y se extrae la solución acuosa con éter. Se deshidrata la solución etérea, se la concentra y se recriataliza el residuo en éter de petróleo. Se obtiene 8.6 g (25% de la teoría) de 1-(3,4-dimetilfenil-fenil-2-piridil)-metil-imidazol en forma de cristales incoloros del P.F. = 96°C.

20 El (3,4-dimetilfenil-fenil-2-piridil)-metanol empleado como producto de partida, es preparado en forma usual por la reacción de Grignard a partir de bromuro de 3,4-dimetil-fenil-magnesio y de 2-bencenopiridina. P.f. = 105-109°C

T a b l a 2



30



Ejem- plo N <sup>o</sup>	piridilo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	punto de fusión en °C
	2-	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	96
	2-	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	158
5	2-	2-CH <sub>3</sub>	6-CH <sub>3</sub>	hidrocloruro 120
	4-	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	168
	4-	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	122
	4-	2-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	129
	2-	2-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	151
10	2-	2-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	naftalenodisulfo- nato 16
	4-	2-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	154
	4-	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	naftalenodisulfo- nato 23

N O T A

15

20

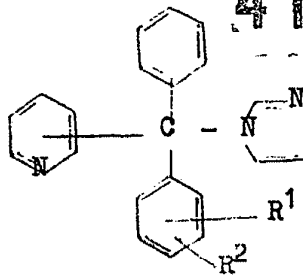
25

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarse 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 presentada en Alemania con el n<sup>o</sup> P 22 29 128.7 de 15 de Junio de 1.972; acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-(DIALQUILFENIL-FENIL-PIRIDIL-)-METIL-IMIDAZOLES; caracterizándose por lo siguiente:

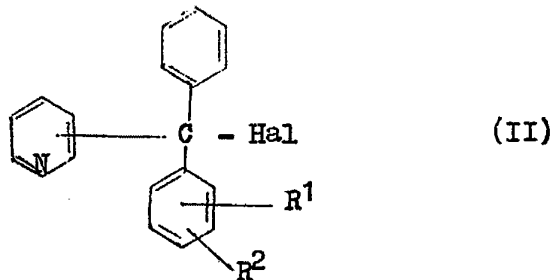
30

1.- Procedimiento para la obtención de 1-(dialquil-fenil-fenil-piridil)-metil-imidazoles de la fórmula (I)

415904



en la cual R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan metilo, así como sus sales, caracterizado, porque halogenuros de (dialquilfenil-fenil-piridil)-metilo de fórmula



en la cual R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen también el significado arriba definido y Hal representa halógeno, se hacen reaccionar con imidazol, en presencia de agentes ligadores de ácidos, eventualmente en presencia de diluyentes orgánicos polares, a temperaturas de 20° a 180° C, y para obtener las sales de los compuestos de fórmula (I), se transforman los productos de reacción con ácidos fisiológicamente tolerables.

2.- Procedimiento para la obtención de 1-(dialquilfenil-fenil-piridil)-metil-imidazoles, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

1953. 175

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

L. GONZALEZ ASTO Y CEBEY

Firmado: L. Cebeto Fernandez