

427448



PATENTE DE INTRODUCCION

Le A 11 030-Sp/I

F.C. 6-2-76

C07D/A61K

Memoria Descriptiva **427448**
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE N-TRITILIMIDAZOLES

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

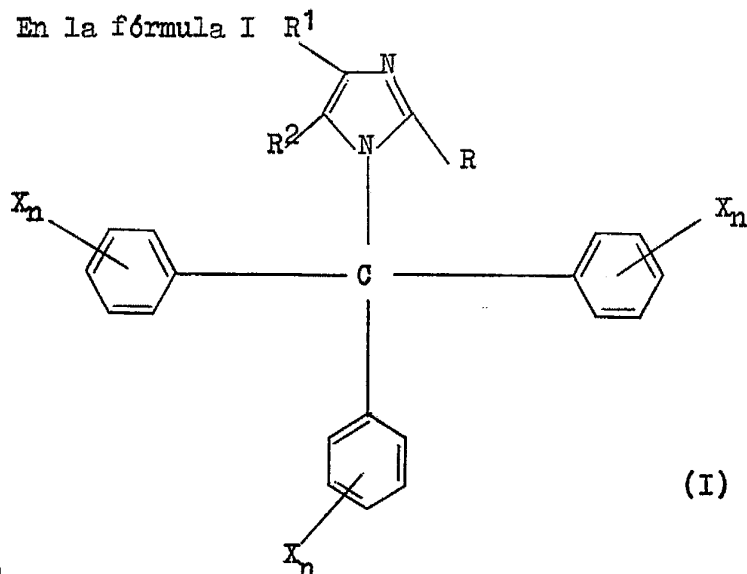
5

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de N-tritilimidazoles en su mayoría nuevos, así como de nuevas sales de N-tritilimidazoles, apropiados para su aplicación como antimicóticos, particularmente contra candidosis, blastomicosis y dermatomicosis provocadas por es-



pecies de *Trichophyton* y *Mikrosporium*.

Se ha encontrado que los N-tritilimidazoles de fórmula general I y sus sales, tienen buenas propiedades antimicóticas. En la fórmula I



5 R, R¹ y R² representan miembros del grupo consistente en hidrógeno, radicales alquilo de bajo peso molecular y fenilo, R¹ y R² conjuntamente pueden formar un agrupamiento de núcleos bencénicos, X un miembro del grupo consistente en grupos alquilo y sustituyentes electronegativos, n un número entero
10 de 0 a 2, pudiendo tener n un significado diferente en los anillos bencénicos individuales.

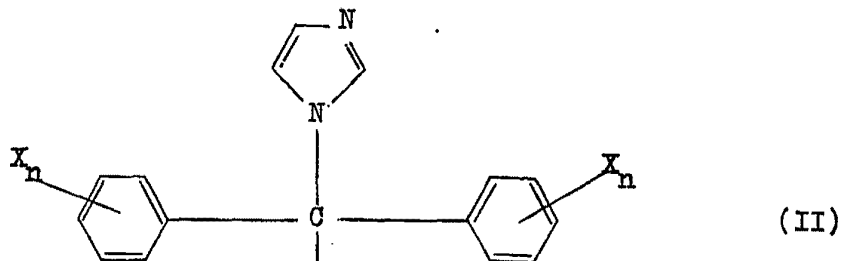
Radicales alquilo (R, R¹ y R²) son preferiblemente aquellos con 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilo (X) contienen 1 a 12, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Como ejemplos de sustituyentes electronegativos sean mencionados los halógenos (flour, cloro, bromo, yodo), NO₂, el grupo CF₃ y el grupo ciano (-CN), así como radicales S-alquilo y O-alquilo de bajo peso molecular (preferiblemente con 1 a 4 átomos de carbono). El concepto radical alquilo o bien radical alquilo de bajo peso molecular abarca radicales alquilo
20 tanto de cadena recta como también ramificada, pudiendo con-



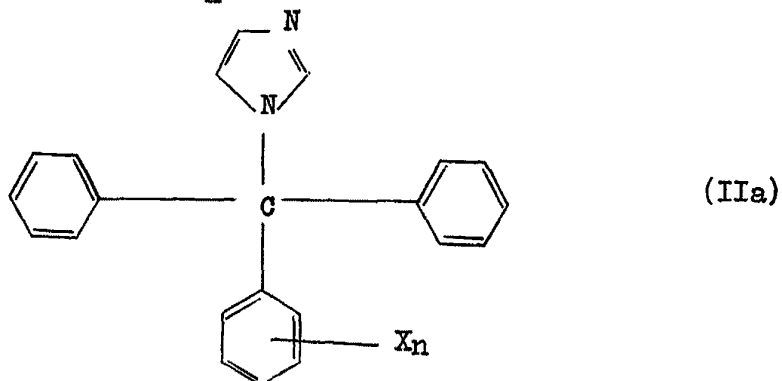
tener éstos eventualmente también un enlace doble.

Como sales de los N-tritilimidazoles I sean mencionados preferiblemente aquellas con ácidos fisiológicamente tolerables. Ejemplos de tales ácidos son los hidrácidos, ácidos fosfóricos, ácidos carboxílicos mono y bifuncionales y ácidos hidroxicarboxílicos, tales como por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido láctico, ácido 1,5-naftalindisulfónico. De interés particular son los hidrohalegenuros (particularmente cloruros), los lactatos y los salicilatos de los N-tritilimidazoles.

Las sales del tipo de compuestos I son nuevas. Los nuevos N-tritilimidazoles corresponden a la fórmula



ó bien



representando X grupos alquilo así como sustituyentes electronegativos y n un valor de 1 a 2, pudiendo tener n también

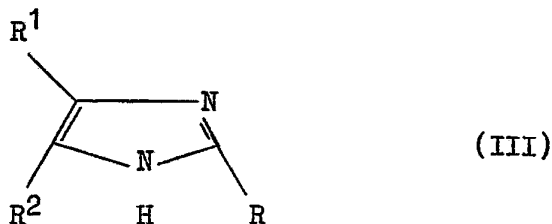


un significado diferente en los anillos individuales.

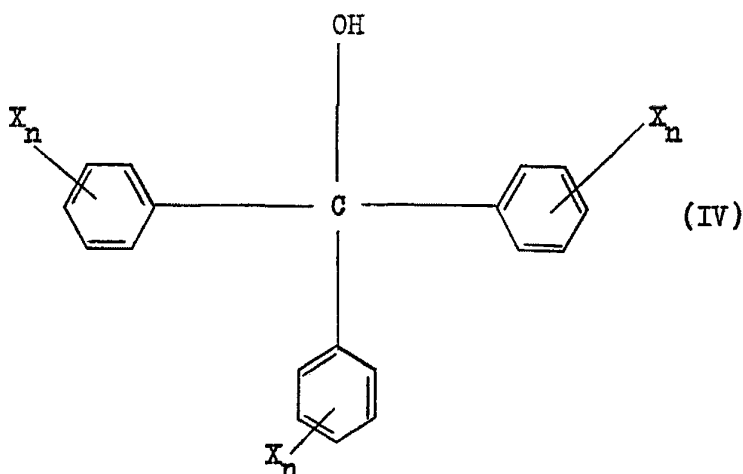
Compuestos nuevos preferidos son aquellos de fórmula IIa con $X = F, Cl, Br, I, CN, NO_2, OCH_3, SCH_3, CF_3$ y con $\underline{n} = 1$.

5

El procedimiento de la invención comprende hacer reaccionar derivados de imidazol de fórmula III



con tritilcarbinoles de fórmula (IV)



10

En ésto, por lo general, el imidazol se aplica en exceso hasta de aproximadamente 100 %. Eventualmente, al trabajarse bajo presión, pueden aplicarse también cantidades molares. Además, eventualmente puede ser conveniente efectuar la disociación de agua azeotropicamente en presencia de un disolvente orgánico inerte de elevado punto de ebullición, tal como xileno, clorobencenos y similares, a la temperatura de ebullición del respectivo disolvente. En ausencia de disolventes,

15

427448

- 5 -



se trabaja dentro del margen de temperatura de aproximadamente 140-230°C, preferiblemente de aproximadamente 170-190°C.

En el caso dado, además, puede ser conveniente, para facilitar la disociación de agua, trabajar en presencia de agentes deshidratantes, tales como por ejemplo, óxidos de metales alcalinotérreos (MgO, NaO, CaO) así como Al₂O₃, y es decir, por lo general, se emplean cantidades molares, eventualmente en exceso de hasta aproximadamente 2 a 3 moles.

La siguiente tabla da, a título de ejemplo, las constantes de algunos N-tritilimidazoles (I, II):

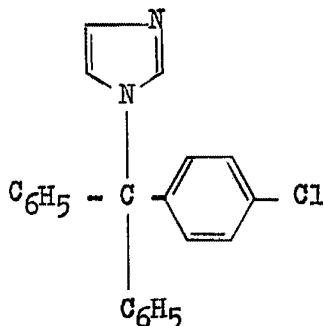
	<u>P.f. °C</u>
a) 1-(trisfenil-metil)-imidazol	226-227
b) 1-(trisfenil-metil)-2-metil-imidazol	225
c) 1-(trisfenil-metil)-2,4-dimetil-imidazol	232
d) 1-(trisfenil-metil)-4,5-difenil-imidazol	228-230
e) 1-(p-clorofenil-difenil-metil)-imidazol	140
f) 1-(p-fluorfenil-difenil-metil)-imidazol	145
g) 1-(p-tolil-difenil-metil)-imidazol	128
h) 1-(trisfenil-metil)-benzimidazol	180-181
i) 1-(o-clorofenil-difenil-metil)-imidazol	140
j) 1-(m-clorofenil-difenil-metil)-imidazol	114
k) 1-(p-bromofenil-difenil-metil)-imidazol	152
l) 1-(o-fluorfenil-difenil-metil)-imidazol	185
m) 1-(m-fluorfenil-difenil-metil)-imidazol	174
n) 1-(p-nitrofenil-difenil-metil)-imidazol	160-170
o) 1-(m-trifluormetilfenil-difenil-metil)-imidazol	156
p) 1-(p-cianofenil-difenil-metil)-imidazol	164
q) 1-(o-metoxifenil-difenil-metil)-imidazol	130
r) 1-(p-metiltiofenil-difenil-metil)-imidazol	142



		P.f. °C.
	s) 1-(p-fluorfenil-difenil-metil)-imidazol	199
	t) 1-(p-fluorfenil-p-clorofenil-fenil-metil)-imidazol	144
5	u) 1-(p-clorofenil-m-fluorfenil-fenil-metil)-imidazol	116
	v) 1-(p-cloro-m-nitrofenil-difenil-metil)-imidazol	150
10	w) 1-(p-bromofenil-p-clorofenil-fenil-metil)-imidazol	140
	x) 1-(m-cianofenil-difenil-metil)-imidazol	119

Ejemplo de preparación

1-(p-clorofenil-bisfenil-metil)-imidazol (e)



15 1 mol de p-clorofenil-difenil-metil-carbinol se mezcla con aproximadamente 2 moles de imidazol y se calienta sin disolvente durante 5 horas a aproximadamente 180°C. Después del enfriamiento, se redisuelve el producto de reacción en xileno para la eliminación del exceso de imidazol. Después de
20 una nueva redisolución en benceno/nafta ligera, se obtiene 1-(p-clorofenil-bisfenil-metil)-imidazol- P.f. = 140-143°C. Rendimiento: 53 % de la teoría.

25 Puede obtenerse el mismo compuesto, si la sal de plata de imidazol, reducida a un polvo fino, se suspende con la cantidad equimolar de cloruro de p-clorofenil-difenilmetilo

427448

- 7 -



5 en benceno absoluto y se calienta bajo agitación y exclusión de luz durante aproximadamente 3 horas y subsiguientemente se separa por filtración el cloruro de plata precipitado y, después de la eliminación del disolvente, el residuo que queda, se recristaliza en benceno/nafta ligera.

También los demás compuestos (I,II) pueden prepararse según lo precedentemente descrito. La transformación de los compuestos libres en sus sales puede ser efectuada en forma conocida.

10 Sales de los tritilimidazoles

Lactato de N-trifenil-metil-imidazolio

31 g de N-tritilimidazol se disuelven por calentamiento en acetonitrilo y subsiguientemente se agregan 10 g (0,11 moles) de ácido d,1-láctico. El residuo que queda después de la eliminación del disolvente por destilación se hace cristalizar, superponiendo al mismo una capa de éter; el cristalizado se lava con éter y se seca.

15 Rendimiento: 40 g de polvo cristalino incoloro de P.f. = 170-180°C.

20 Cloruro de N-trifenil-metil-imidazolio.

31 g de N-tritil-imidazol son disueltos en 400 ml de tetracloruro de carbono y subsiguientemente a la temperatura ambiente se introduce ácido clorhídrico gaseoso, precipitándose al cabo de poco tiempo el hidrocioruro que entonces se recoge por succión. Después de la recristalización en acetona/éter 1:1, se obtienen cristales incoloros del P.f. = 155°C. Rendimiento: 33 g.

En forma análoga se obtuvieron las siguientes sales:

	<u>P.f.°C</u>
30 maleato de N-trifenil-metil-imidazolio	106-117

427448



	<u>P.f. °C</u>
	tartrato de N-trisfenil-metil-imidazolio 175-180
	citrato de N-trifenil-metil-imidazolio 138-145
	acetato de N-trifenil-metil-imidazolio 231
5	salicilato de N-trifenil-metil-imidazolio 145-168
	sorbato de N-trifenil-metil-imidazolio 148-160
	succinato de N-trifenil-metil-imidazolio 188-189
	fumarato de N-trifenil-metil-imidazolio 200-206
	cloruro de 1-(p-clorofenil-bisfenil-metil)-
10	imidazolio 128-130
	lactato de 1-(p-clorofenil-bisfenil-metil)-
	imidazolio 90
	salicilato de 1-(p-clorofenil-bisfenil-metil)-
	imidazolio aceite
15	cloruro de 1-(m-clorofenil-bisfenil-metil)-imi-
	dazolio 135
	cloruro de 1-(o-clorofenil-bisfenil-metil)-imi-
	dazolio 159
	cloruro de 1-(p-fluorfenil-bisfenil-metil)-imi-
20	dazolio 110
	lactato de 1-(p-fluorfenil-bisfenil-metil)-imi-
	dazolio 95
	lactato de 1-(o-fluorfenil-bisfenil-metil)-imi-
	dazolio 110
25	lactato de 1-(m-fluorfenil-bisfenil-metil)-imi-
	dazolio 120
	salicilato de 1-(p-fluorfenil-bisfenil-metil)-
	imidazolio 80
30	Los antimicóticos hasta ahora conocidos son eficaces ya sea tan solo contra levaduras, tales como por ejemplo la

427448



anfoterecina B, o sea tan solo contra hifomicetos, tales como por ejemplo la griseofulvina.

5 En comparación con ellos, los compuestos (I, II), así como sus sales sorprendentemente tiene efecto, también al ser administrados por vía bucal, tanto contra hifomicetos, como también contra levaduras. Una ventaja ulterior consiste en la buena compatibilidad para con animales de sangre caliente de los compuestos según la invención.

10 La administración de los compuestos como antimicóticos puede hacerse en su forma de emulsión, suspensión o solución acuosa u otra forma de preparación administrable oralmente. También es posible aplicar las soluciones acuosas de las nuevas sales de los citados compuestos (I).

Efecto terapéutico

15 1. in vitro - eficacia contra hongos humano-patógenos

a) *Candida albicans*:

compuesto a) 40 γ /ml fungistático

compuesto e) >4 γ /ml

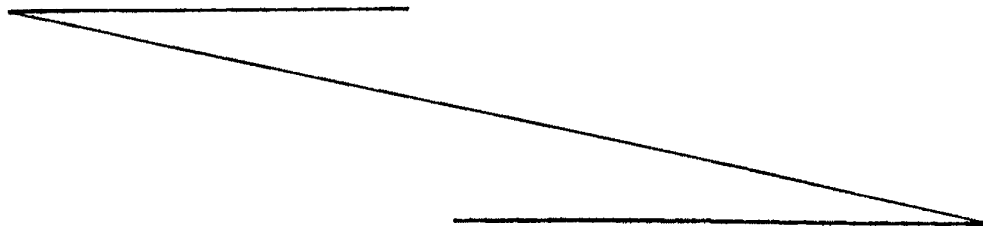
compuesto g) >4 γ /ml

20 b) *Trichophyton mentagrophytes*: >4 a 10 γ fungistático

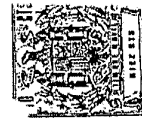
Medio de ensayo era "Milieu d'épreuve" según Sabouraud.

Los espectros de acción y la intensidad de acción (compuesto i) (in vitro) pueden apreciarse de la siguiente tabla:

25



427448



		<u>Concentración inhibidora mínima en γ/ml</u>	
		sin suero	con suero
	1) Trich. asteroides	1	1
	2) Trich. crateriforme	1	10
5	3) Trich. equinum (NL)	1	10
	4) Trich. equinum, lanoso (Hoechst)	1	10
	5) Trich. equinum, gran. (Hoechst)	1	10
	6) Trich. tonsurans	1	2
	7) Trich. verrucosum	1	4
10	8) Trich. granulorum	1	2
	9) Trich. interdigitale	1	4
	10) Trich. magninii	<0,1	1
	11) Trich. mentagrophytes	<0,1	1
	12) Trich, rubrum	1	2
15	13) Microsp. audouinii	1	
	14) Microsp. canis (NL)	<0,1	
	15) Microsp. canis (aislación propia)	1	
	16) Microsp. duboisii	1	
	17) Microsp. fulvum	1	
20	18) Microsp. gallinas	1	
	19) Microsp. felineum	1	
	20) Aspergillus niger	1	4
	21) Pen, comune	1	
	22) Mucor mucedo	4	>10
25	23) Blakeslea trispora	10	>10
	24) Cand. albicans	40-1	40-1

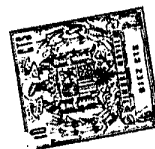
Fungistase

2. Efecto in vivo

a) Candidosis experimental de ratones blancos.

30

Con la administración oral pueden lograrse efectos cura-



- tivos con 2 a 3 dosis diarias de 0,5 a 1 mg/ratón/día.
- b) Tricofitía experimental de ratones provocada por *Trich. quinckeanum*: Con 1 a 2 dosis diarias de 1 a 2 mg/ratón por vía bucal se impide el comienzo de la infección.
- 5 c) Tricofotía experimental de cobayos provocada por *Trich. ment*: Con 2 veces 15 a 30 mg por cobayo de un peso de 400 g, administrados por vía bucal, se muestra un efecto reproducible sobre el desarrollo de la infección con una cura rápida de las lesiones micóticas.

10 Si, en lugar del compuesto i, respectivamente a, e y g, se emplean otros de los citados compuestos del tipo I, respectivamente sus sales, se obtienen resultados similares. De un interés particular para la explotación

15 práctica son los compuestos no sustituidos en el anillo de imidazol que eventualmente en un radical fenilo están sustituidos por un átomo de halógeno (preferiblemente cloro o fluor) en la posición orto, meta o para, así como sus sales con ácido clorhídrico, ácido láctico o ácido salicílico.

20 Como campo de indicación para los N-tritilimidazoles según la invención como productos quimio-terapéuticos, se preven:

a) en la medicina humana:

- 25 1) dermatomicosis, provocada por hongos de las especies tricofitos, microspóridos, epidermofitos, *Aspergillus*, *Candida albicans* y otras levaduras,
- 2) organomicosis provocada por levaduras, mohos y dermatofitos.

30 La administración terapéutica puede hacerse por vía bucal o parenteral, así como localmente en forma de soluciones



(por ejemplo, sulfóxido de dimetil/glicerina/agua 2:2:6), alcohol, preferiblemente etanol e isopropanol, soluciones tampón, polvos, pastillas.

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

10 No obstante, eventualmente puede ser necesario apartarse de las cantidades indicadas y, es decir, en dependencia de la vía de administración, pero también en dependencia de la reacción individual del paciente frente al medicamento, respectivamente de la naturaleza de su formulación y del tiempo o intervalo de la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente una cantidad menor que la precitada cantidad mínima, mientras que en otros casos ha de excederse del límite superior indicado. En el caso de la administración de mayores cantidades, puede ser recomendable repartirla en varias administraciones individuales sobre el día.

20 Los productos químio-terapéuticos pueden ser administrados como tales o bien en combinación con sustancias de vehículo farmacéuticamente tolerables. Como formas de administración en combinación con diversas sustancias inertes de vehículo entran en consideración pastillas, cápsulas, polvos, 25 preparados pulverizables, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes y similares. Tales sustancias de vehículo comprenden diluyentes o rellenos sólidos, un medio acuoso estéril, así como diversos disolventes orgánicos atóxicos y lo similar. Naturalmente, las pastillas u otras formulaciones que entran en consideración para la administración oral, 30

448



5 pueden ser provistas de un aditivo edulcorante o similar. El compuesto terapéuticamente activo ha de estar presente, en el precitado caso, en una concentración de aproximadamente un 0,5 % hasta un 90 % en peso de la mezcla total, vale decir en cantidades suficientes para alcanzar el margen de dosificación arriba indicado.

10 En el caso de la administración oral, las pastillas naturalmente pueden contener también aditivos, tales como citratos de sodio, carbonato de calcio y difosfato de calcio, conjuntamente con diversas sustancias suplementarias, tales como almidón, preferiblemente fécula de patatas (papas) y similares, así como aglutinantes, tales como polivinilpirrolidona, gelatina y similares. Además, pueden emplearse concomitantemente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco, para la producción de pastillas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires destinados para la aplicación oral, la sustancia activa puede encontrar aplicación en combinación con diversos agentes correctores del sabor, colorantes, emulsivos y/o conjuntamente con diluyentes, tales como agua, propilenglicol, glicerina y compuestos similares, o bien combinaciones.

25 Para el caso de la administración parenteral, pueden aplicarse soluciones de las sustancias activas en aceite de sésamo o de maní o en propilenglicol ó N,N-dimetilformamida, así como soluciones acuosas estériles, cuando se trata de compuestos hidrosolubles. En el caso necesario, tales soluciones acuosas deben ser amortiguadas en la forma usual y, además, el diluyente líquido de antemano debe ser ajustado a la condición isotónica por la adición de la cantidad necesaria de sal o glucosa. Tales soluciones acuosas se prestan particularmen-

30



te bien para inyecciones intravenosas, intramusculares e intraperitoneales.

La preparación de tales medios acuosos estériles procede en forma conocida.

5 A una dosificación de 40 mg/kg administrada a intervalos de 12 horas resultan, en el hombre, concentraciones en la sangre de entre 5 y 11 γ /ml. La constante de semidesintegración en el suero humano in vivo es de un promedio de 6 horas. La sustancia activa es eliminada con la orina hasta un
10 30-40 % de la cantidad administrada, en forma activa. La cuota de resorción, en el caso de la administración oral, es de más de un 70 %.

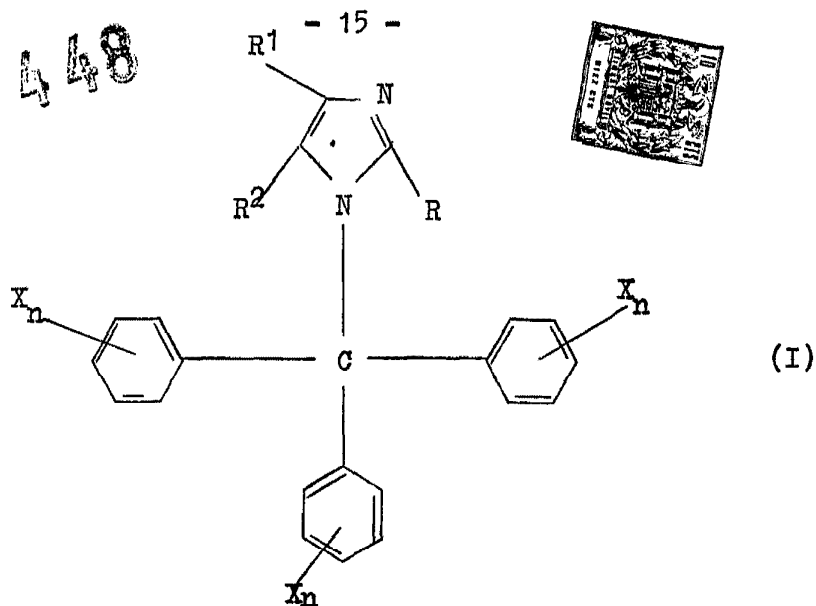
La dosis letal DL₅₀ en ratones, ratas, conejos, perros y gatos, en el caso de los compuestos indicados, está entre
15 600 y 2200 mg/kg del peso del cuerpo, administrados por vía bucal.

N O T A

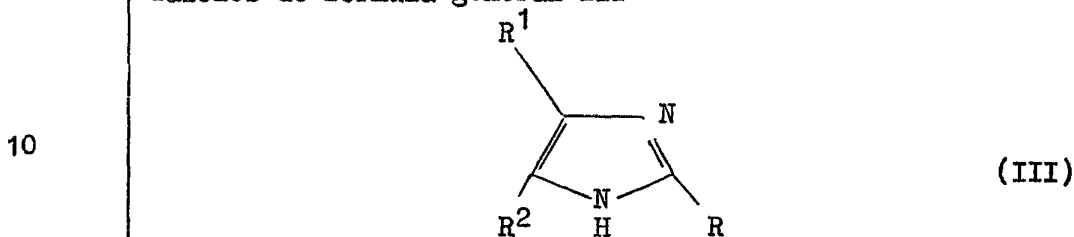
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse
20 constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Introducción por 10 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRE-
25 PARACION DE N-TRITILIMIDAZOLES; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la preparación de N-tritilimidazoles, de fórmula general I:

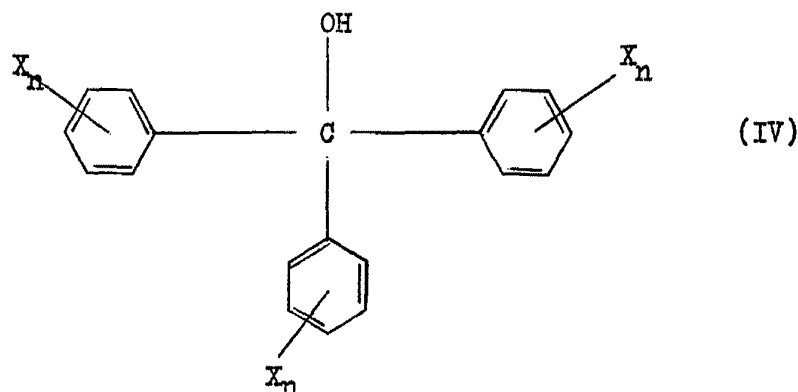
427 A 48



5 en la que R, R¹ y R² representan miembros del grupo consistente en hidrógeno, radicales alquilo de bajo peso molecular y fenilo, R¹ y R² conjuntamente pueden formar un agrupamiento de núcleos bencénicos, X un miembro del grupo consistente en grupos alquilo y sustituyentes electronegativos, n un número entero de 0 a 2, pudiendo tener n un significado diferente en los anillos bencénicos individuales, caracterizado porque imidazoles de fórmula general III



en la que R, R¹ y R² se definen como anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general IV:



427448



en la que X y n se definen como anteriormente.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa a temperaturas comprendidas entre 140 y 230°C aproximadamente, en ausencia de disolventes.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un disolvente orgánico inerte de elevado punto de ebullición.

10 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de un agente deshidratante.

5.- Procedimiento para la preparación de N-tritilimidazoles, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 20 JUN. 1974

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

L. GOMEZ ACEBO Y MODET

p. Firmador: L. Góme Fernández