

5200

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Le A. 13 916/I/Sp.

Int. Cl.:	CO7F

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para preparar ésteres de ácidos
1-imidazolil-metanfosfónicos.

=====

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

=====

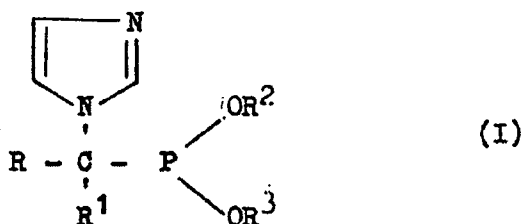
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos ésteres de ácidos 1-imidazolil-metanfosfónicos, útiles como medicamentos, particularmente como antimicóticos.

5

Ya se ha dado a conocer que algunos N-tritil-

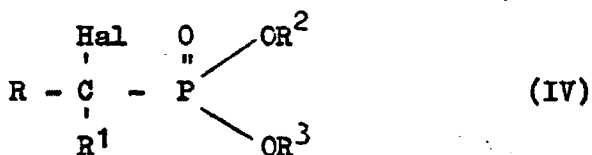
imidazoles muestran un efecto antimicótico (compárese: Patente belga No. 720.801), pero ésteres de ácidos 1-imidazolil-metanfosfónicos de acción antimicótica no son conocidos.

Se ha encontrado que muestran fuertes propiedades antimicóticas los nuevos ésteres de ácidos 1-imidazolil-metanfosfónicos de la fórmula:



en la cual R es un anillo fenilo eventualmente sustituido, R¹ es fenilo eventualmente sustituido o un radical heterocíclico de 5 a 7 miembros eventualmente sustituido, y R² y R³, independientemente uno de otro, son cicloalquilo o alquilo de bajo peso molecular, así como sus sales.

El procedimiento para preparar los ésteres de ácidos 1-imidazolil-metanfosfónicos de la fórmula (I) y sus sales, se caracteriza porque ésteres de ácidos α-halógeno-metanfosfónicos de la fórmula



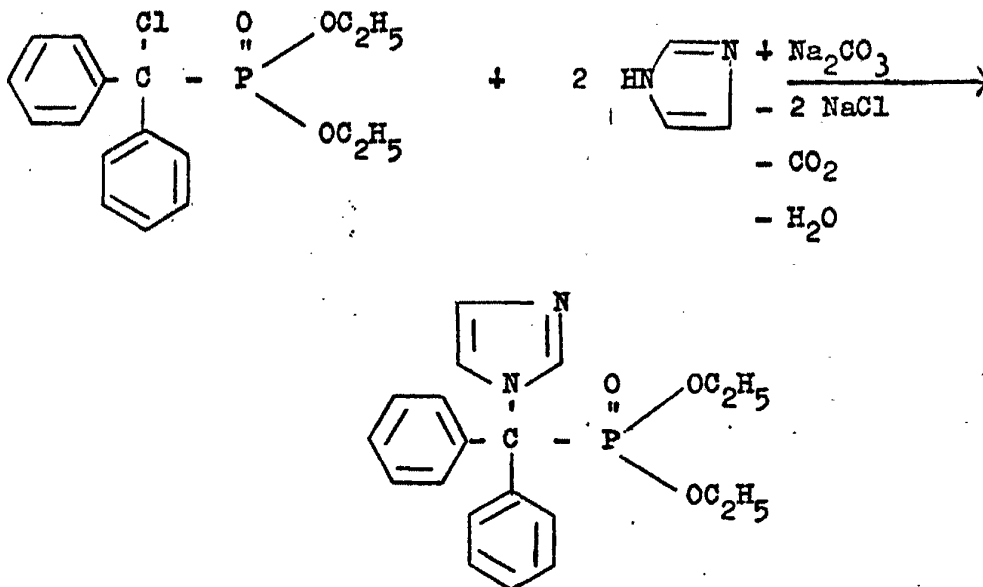
en la cual R, R¹, R² y R³ tienen los significados arriba definidos y Hal representa cloro o bromo, se hacen reaccionar con imidazol en presencia de un agente ligador de ácidos y eventualmente en presencia de un diluyente.

25

30

Sorprendentemente, los ésteres de ácidos 1-imidazolil-
-metanfosfónicos según la invención muestran una excelente
eficacia antimicótica combinada con toxicidad sorprendente-
mente baja para animales de sangre caliente. Por consiguien-
te, las sustancias según el invento representan un enriqueci-
miento de la farmacia.

Si se aplican, como sustancias de partida, éster dieti-
lico de ácido α -cloro- α, α -difenil-metanfosfónico e imida-
zol, el desarrollo de la reacción puede ser representado por
el siguiente esquema de fórmulas:



Como sales de los compuestos de imidazolil de la fór-
mula (I) sean mencionadas como preferidas tales con ácidos
fisiológicamente tolerables.

Ejemplos de tales ácidos son ácidos halogenhídricos,
tales como p.ej. ácido clorhídrico o bromhídrico, particular-
mente ácido clorhídrico, ácidos carboxílicos mono y bifuncio-
nales y ácidos hidroxicarboxílicos, tales como p.ej. los áci-
dos acético, maléico, succínico, fumárico, tartárico, cítri-

co, salicílico, sórbico y láctico, ácido 1,5-naftalensulfónico, ácidos inorgánicos tribásicos, tales como p.ej. ácido fosfórico.

5 En la fórmula IV, R representa preferiblemente un anillo de fenilo que puede contener uno o varios, preferiblemente 1 ó 2 sustituyentes iguales o distintos. Como sustituyentes entran en consideración preferiblemente halógeno, particularmente fluor, cloro o bromo, alquilo lineal o ramificado con 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono, p.ej. metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-iso- y ter-butilo, alcoxi con 1 a 4, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono, p.ej. metoxi, etoxi, n- e iso-propiloxi, n-, iso- y ter-butiloxi, halogenoalquilo con 1 a 3, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono en la parte alquilo, y con 1 a 5, particularmente 3 átomos de halógeno, tal como fluor, cloro y bromo, p.ej. trifluorometilo, trifluordicloro-etilo o nitro.

10 R¹ representa los radicales mencionados para R o un radical heterocíclico, particularmente heteroaromático, de 5 a 7 miembros, particularmente de 5 ó 6 miembros, el cual contiene 1 a 3, preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos iguales o distintos. Como heteroátomos sean mencionados nitrógeno, oxígeno o azufre. El radical heterocíclico R¹ puede contener uno o varios, preferiblemente 1 ó 2 sustituyentes iguales o distintos. Como sustituyentes existen preferiblemente alquilo lineal o ramificado con 1 a 3, particularmente 1 ó 2 átomos de carbono, p.ej. metilo, etilo, n- e iso-propilo, alcoxi con 1 a 3, preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono, p.ej. metoxi, etoxi, n- e iso-propiloxi, halógeno, p.ej. fluor, cloro y bromo, o nitro. De preferencia, el radical heterocíclico R¹ no está sustituido. Como radicales heterocíclicos R¹ sea mencio

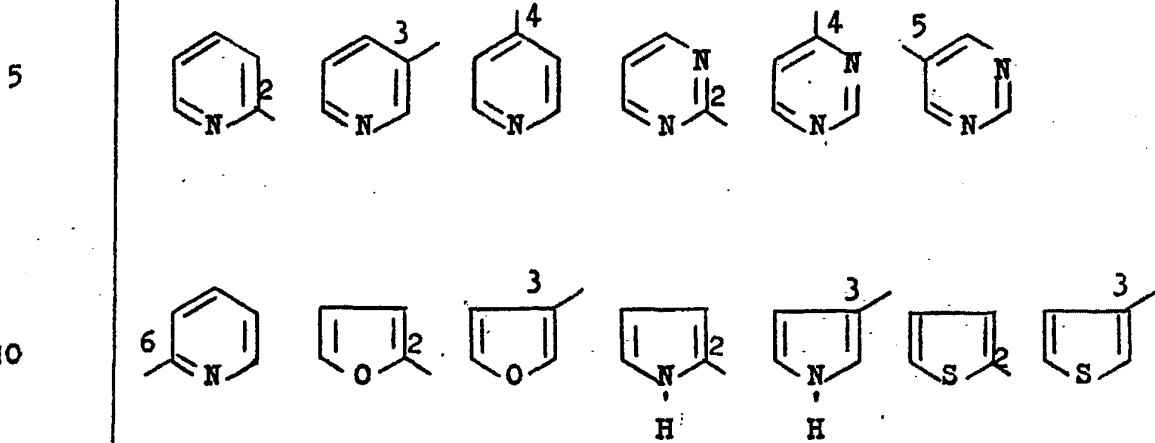
15

20

25

30

nado particularmente el radical piridilo, pirimidinilo, furilo, pirrilo o tienilo, cuyos radicales pueden estar enlazados con el átomo de nitrógeno terciario, como indicado:



y estar sustituidos en la forma arriba indicada.

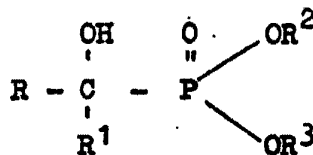
15

R^2 y R^3 son iguales o distintos y representan preferiblemente alquilo lineal o ramificado con 1 a 6, preferiblemente 1 a 4 y particularmente 1 a 3 átomos de carbono, p.ej. metilo, etilo, n-iso-propilo, n-, iso- y ter-butilo; fenilo, hexilo o cicloalquilo con 5 a 8, preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono, p.ej. ciclopentilo, cicloheptilo y ciclooctilo, particularmente ciclohexilo.

20

Los ésteres de ácidos α -halógeno- α, α -diaril-metanfosfónicos, (respectivamente α -halógeno- α -aril- α -heteroaril)-metansulfónicos de la fórmula IV aplicables según la invención, aún no son conocidos. Se los preparan por la reacción de cantidades estequiométricas de sustancias de fórmula

25



30 con agentes de halogenación, tales como pentahalogenuro de

fósforo, cloruro de tionilo, succinimida de bromo, etc., eventualmente en presencia de un disolvente, p.ej. tetracloruro de carbono, preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente, según métodos usuales. Después de la eliminación del disolvente por destilación, se presentan como sólidos y pueden ser purificados en forma usual por recristalización (compárese: Ejemplo de preparación 8).

Como ejemplos de los compuestos de la fórmula IV aplicables según la invención, sean mencionados:

éster dietílico de ácido α -cloro- α, α -difeníl-metanfosfónico,

éster dietílico de ácido α -cloro- α -fenil- α -(4-clorofenil)-metanfosfónico,

éster dietílico de ácido α -cloro- α, α -bis-(4-clorofenil)-metanfosfónico,

éster dietílico de ácido α -cloro- α -fenil- α -(4-fluorfenil)-metanfosfónico,

éster diisopropílico de ácido α -cloro- α -fenil- α -(4-clorofenil)-metanfosfónico,

éster dietílico de ácido α -cloro- α -fenil- α -(4-piridil)-metanfosfónico,

éster ciclohexílico de ácido α -cloro- α, α -difeníl-metanfosfónico,

éster dietílico de ácido α -cloro- α -fenil- α -(4-metilfenil)-metanfosfónico.

En el presente procedimiento, entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes polares. A estos pertenecen preferiblemente nitrilos alquílicos de bajo peso molecular, tales como acetonitrilo; cetonas alquílicas de bajo peso molecular, tales como dietilcetona; éteres, tales co-

mo dioxano, tetrahidrofurano; amidas de ácidos, tales como dimetilformamida, triamida de ácido hexametilfosfórico, o sulfoxido de dimetilo.

5 Como ligadores de ácidos pueden emplearse todos los usuales agentes ligadores de ácidos. A estos pertenecen preferiblemente hidróxidos alcalinos, particularmente los hidróxidos de sodio y de potasio; carbonatos alcalinos, particularmente los carbonatos de sodio y de potasio; carbonatos alcalinotérreos, particularmente carbonato de calcio, y bases orgánicas, particularmente trialquilaminas de bajo peso molecular, y bases heterocíclicas. Como particularmente pre-
10 feridos, sean mencionados en detalles: carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de calcio, trietilamina, piridina, lutidina e imidazol.

15 En este procedimiento, las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre aprox. 20° y aprox. 200°C, preferiblemente entre 60° y 120°C.

20 En la realización del procedimiento según la invención, se aplican los compuestos de partida de la fórmula IV, el imidazol y el agente aceptor de ácidos en cantidades aproximadamente molares. Si, como agente aceptor de ácidos, se agrega un exceso de imidazol, entonces para la realización del procedimiento se emplean aproximadamente 2 a 3 moles de
25 imidazol.

30 El aislamiento de las sustancias de la fórmula I, procede según métodos usuales. El aislamiento puede ser efectuado, p.ej. de la siguiente manera: Primeramente se elimina el disolvente por destilación, se digiere el aceite obtenido con agua, se lo recoge en éster acético y se lo trata con áci

do clorhídrico diluido. De la solución clorhídrica se precipita la base con carbonato de sodio y así se obtiene el compuesto de la fórmula I como un producto sólido blanco.

Los ésteres de ácidos 1-imidazolil-metanfosfónicos de la fórmula I obtenidos según el presente procedimiento, pueden ser transformados en sus sales según los métodos usuales.

Como nuevas sustancias activas sean mencionados en detalle:

T A B L A 1

- 1) Ester dietílico de ácido α -1-imidazolil- α , α -difenil-metanfosfónico,
- 2) Ester dietílico de ácido α -1-imidazolil- α -fenil- α -(4-clorofenil)-metanfosfónico,
- 3) Ester dietílico de ácido α -1-imidazolil- α , α -bis-(4-clorofenil)-metanfosfónico,
- 4) Ester dietílico de ácido α -1-imidazolil- α -fenil- α -(4-fluorfenil)-metanfosfónico,
- 5) Ester isopropílico de ácido α -1-imidazolil- α -fenil- α -(4-clorofenil)-metanfosfónico,
- 6) Ester dietílico de ácido α -1-imidazolil- α -fenil- α -(4-piridil)-metanfosfónico,
- 7) Ester etilciclohexílico de ácido α -1-imidazolil- α , α -difenil-metanfosfónico,
- 8) Ester etílico de ácido α -1-imidazolil- α -fenil- α -(4-metilfenil)-metanfosfónico.

Las nuevas sustancias activas muestran fuertes efectos antimicóticos. Tienen una buena y amplia eficacia contra hongos patógenos para seres humanos y animales. El espectro de acción abarca tanto dermatófitos, tales como p.ej. Trichophyton, Mikrosporon, Epidermophyton, como también blas

tomicetos, tales como p.ej. Candida, Cryptococcus, y mohos tales como p.ej. Aspergillus.

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

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

10 Dermatomicosis y micosis de sistema, provocadas por Trichophyton mentagrophytes y otras clases de Trichophyton, clases de Mikrosporon, Epidermophyton floccosum, blastomicetos y mohos, particularmente tales que son provocadas por agentes provocadores arriba mencionados.

Como campos de indicación en la veterinaria, a título de ejemplo, pueden mencionarse:

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

Las nuevas sustancias activas pueden ser elaboradas en forma conocida en las formulaciones usuales.

20 Pueden ser aplicadas ya sea como tales o sea en combinación con sustancias de vehículo inertes sólidas, semisólidas o líquidas atóxicas farmacéuticamente aceptables. Como formas de administración en combinación con diversas sustancias de vehículo inertes atóxicas, entran en consideración:
25 pastillas, gráneas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, soluciones y emulsiones acuosas, emulsiones, suspensiones y soluciones no acuosas, jarabes, pastas, ungüentos, cremas, lociones, polvos y similares. El término "sustancia de vehículo" abarca diluyentes, sustancias de relleno y sustancias auxiliares de formulación en estado sólido, semisólido
30 o líquido.

El compuesto o los compuestos terapéuticamente eficaces han de estar presentes preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,1 a 95 %, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 90 % en peso de la mezcla total.

5 Como sustancias de vehículo sólidas, semisólidas o líquidas, a título de ejemplo, sean citadas:

10 Agua, disolventes orgánicos atóxicos, tales como parafinas (p.ej. fracciones de aceite mineral), aceites vegetales (p.ej. aceite de maní/sésamo), alcoholes (p.ej. alcohol etílico, glicerina), glicoles (p.ej. propilenglicol; polietilenglicol); minerales naturales molidos (p.ej. caolines, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molidos (p.ej. ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcares (p.ej. azúcar en bruto, lactosa y glucosa); emulsivos, tales como,
15 emulsivos no ionógenos y aniónicos (p.ej. ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, éteres de polioxietileno y alcoholes grasos, sulfonatos alquílicos y arílicos); agentes dispersantes (p.ej. lignina, lejías de desecho de sulfito, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y agentes lubricantes (p.
20 ej. estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y sulfato laurílico de sodio).

Estas sustancias pueden ser empleadas, en la formulación, individualmente o bien en combinación una con otra.

25 En el caso de la administración oral, las pastillas, gráneas, cápsulas, granulados, soluciones y sus similares, naturalmente pueden contener, además de las citadas sustancias de vehículo, también aditivos, tales como citrato de sodio y fosfato tricálcico, edulcorantes, colorantes y/o correctivos de sabor.

30 Al presente invento pertenecen también preparaciones

farmacéuticas que constan de uno o varios compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales o que contienen por lo menos uno de los compuestos de la fórmula (I) y/o de sus sales, estando presente la sustancia activa en forma de unas unidades de dosificación.

5

Esto significa que la preparación se presenta en forma de partes individuales, de las cuales cada una contiene una unidad de dosificación o 2, 3 ó 4 unidades de dosificación o bien una mitad, una tercera o una cuarta parte de una unidad de dosificación. En el caso de ser conveniente para la administración, las preparaciones pueden constar también de otros múltiplos o fracciones de una unidad de dosificación o pueden contener otros múltiplos o fracciones de una unidad de dosificación.

10

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

15

Las nuevas sustancias activas pueden ser administradas en forma usual.

20

La administración procede preferiblemente por vía bucal o por aplicación local; una administración parenteral, sin embargo, es también posible.

25

Por lo general, se ha comprobado ser ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 20 a 120, preferiblemente 20 a 100 mg/kg del peso de cuerpo 2 veces por día para obtener resultados de eficacia. En el caso dado, sin embargo, puede ser necesario que uno se aparte de las dosis indicadas, y es decir, en dependencia de la especie y del peso de cuerpo del animal a tratar, de la clase y gravedad de la enfermedad, del tipo de la formulación y de la aplica-

30

ción, del medicamento, así como del tiempo o intervalo a que se hace la administración.

5 Así, en algunos casos, puede ser suficiente administrar menos que la precitada cantidad mínima, mientras que en otros casos ha de excederse el límite superior indicado. Para la aplicación en la medicina humana y en la veterinaria, se provee el mismo margen de dosificación.

10 La aplicación local puede proceder con preparaciones adecuadas que contienen p.ej. 1 % de sustancia activa a título de ejemplo sea mencionada una solución al 1 % de los compuestos preparados según la invención, en polietilenglicol 400.

15 La fuerte eficacia antimicótica de los compuestos de la fórmula (I) y de sus sales, es evidente de los siguientes ensayos in vitro e in vivo:

a) Ensayos in vitro.

20 En la Tabla 2 están resumidas las concentraciones mínimas de inhibición (CMI) de algunas sustancias características para los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, para diversas especies de hongos. La determinación de la CMI se efectuó en ensayos de dilución en serie. Como medios de cultivo servían:

- 25 1) para dermatófitos y mohos, el medio de cultivo de prueba de Saboraud,
2) para blastomicetos, el caldo de agua de lavar carne y de glucosa,

Se incubó durante 48 a 96 horas y se comprobó diariamente el crecimiento. La temperatura de incubación era de 28°C.

T A B L A 2

CMI en γ /ml de medio de cultivo
en el caso de

Compuesto de la tabla I Nº	Trichophyton mentagrophytes	Candida albicans	Mikrosporon felinum	Aspergillus niger	Penicillium commune
1	10	10	10	40	100
2	100	40	10	40	100
3	40	20	4	40	100
4	40	40	10	100	100
5	20	20	10	40	100

b) Ensayos in vivo.

Efecto antimicótico en el experimento con animales.

Para el examen de modelo de candidosis experimental en ratones:

Unos ratones machos de la raza CF₁-SPF de 20 a 22 g de peso, alimentados con píldoras de "Altromin" y agua ad libitum, son infectados intravenosamente por punción de la vena de la cola con 2×10^6 células lavadas de Candida albicans suspendidas en una solución fisiológica de sal común. Animales no tratados mueren a los 3 a 6 días de la infección.

Si se tratan los animales infectados dos veces por día, comenzándose en el día de la infección, hasta el sexto día post infeccionem con dosis de 25 a 50 mg/kg de peso de cuerpo de los compuestos 1 a 5 de la Tabla 1, oralmente con la sonda esofágica, las cuotas de sobrevivencia de los animales a los 6 días de la infección ascienden a 40-90 % (Tabla 3). En el ca

so de los animales testigos, a los 6 días de la infección, so-
breviven tan solo un 10 %.

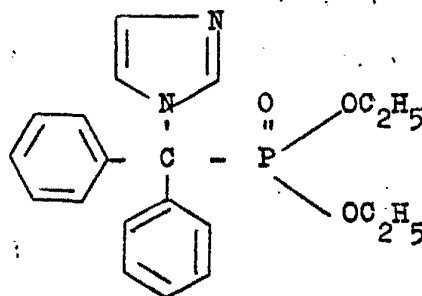
T A B L A 3

Compuesto de la ta- bla 2 No.	cuotas de sobrevivencia en % a los 6 días de la infección	dosis diaria mg/kg
1	80	2 x 50
2	70	2 x 50
3	40	2 x 50
4	70	2 x 50
5	90	2 x 50
animales testigos	10	

Con una dosificación de 2 x 25 mg/kg por día, a los 6
días de la infección, sobrevivió un promedio de 30 a 50 % de
los animales tratados.

A continuación se explicará el procedimiento según la
invención, en base a los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1



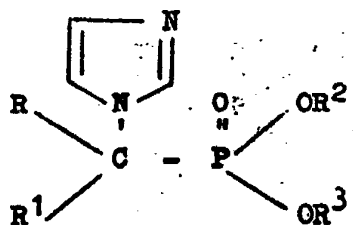
34 g (0,1 mol) de éster dietílico de ácido α -cloro-
 α , α -difenil-metanfosfónico se disuelven conjuntamente con
17,5 g (0,25 moles) de imidazol en 200 ml de acetonitrilo y
se calienta la solución durante 15 horas a la temperatura de
ebullición. Después de la eliminación del disolvente por

destilación, se digiere el residuo oleoso con agua y se lo recoge con éster acético. Se extrae tres veces con ácido clorhídrico diluido y se tratan los extractos clorhídricos reunidos con carbonato de sodio, hasta que se separa la base libre.

Se obtienen 15 g (45 % de la teoría) de éster dietílico de ácido α -1-imidazolil- α , α -difeníl-metanfosfónico del P.f. = 73°C.




En forma análoga al Ejemplo 1, se obtienen los compuestos de los Ejemplos 2 a 7 de la Tabla 4.

T A B L A 4



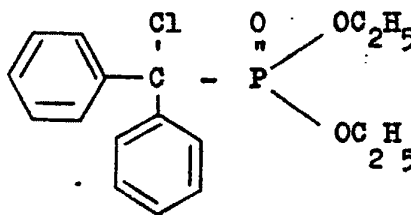
Ejem- plo No.	R	R ¹	R ²	R ³	P.f. °C
2			C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	156
3			C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	132
4			C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	120
5			CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	119
6			C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	60

TABLA 4 (Continuación)

Ejem- plo No.	R	R ¹	R ²	R ³	P.F. °C
5 7			C ₂ H ₅		84

El éster dietílico de ácido α -cloro- α, α -difenilme-
tan-fosfónico necesitado como producto de partida, es prepa-
rado como sigue:

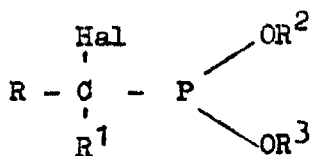
Ejemplo 8



Se disuelven 32 g (0,1 mol) de éster dietílico de áci-
do α -hidroxi- α, α -difenil-metanfosfónico en 500 ml de tetra-
cloruro de carbono. Bajo agitación se agregan 20,8 g (0,1
mol) de pentacloruro de fósforo y se calienta la suspensión
durante 2 horas a la temperatura de ebullición. Después del
enfriamiento, se vierte la mezcla de reacción sobre agua he-
lada, se separa la fase orgánica, se la lava con una solución
de bicarbonato de sodio, subsiguiente con agua hasta la reac-
ción neutra y se la seca. El residuo obtenido después de la
eliminación del disolvente por destilación, puede recristali-
zarse en ligroina.

Se obtienen 25 g (73 % de la teoría) de éster dietili-
co de ácido α -cloro- α, α -difenil-metan-fosfónico del P.F.
= 63°C.

ésteres de ácidos α -halógeno-metan-fosfónicos de la fórmula



5 en la cual R, R¹, R² y R³ tienen los significados arriba definidos y Hal representa cloro o bromo, se hacen reaccionar con imidazol en presencia de un agente ligador de ácidos y eventualmente en presencia de un diluyente.

10 2^a.- Procedimiento para preparar ésteres de ácidos 1-imidazolil-metanfosfónicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 18 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

15 Madrid 26 FEB. 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEBO Y MOJET
p. p. Firmado: L. Gacía Fernández

