

PATENTE DE INVENCION

Le A 15 752-Sp.

438717

Int. Cl.: C07D//A61K

## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR  $\sqrt{1}$ -IMIDAZOLIL-(1) $\sqrt{-}$ 2-(4'-4"-  
CLOROFENIL)FENOXI $\sqrt{-}$ 4,4-DIMETIL-PENTAN-3-ONA.

*Solicitante:* BAYER AKTIENGESELLSCHAFT., entidad alemana, re-  
sidente en Leverkusen-Bayerwerk, República Fe-  
deral Alemana.

1 El presente invento se refiere a un proce-  
dimiento para preparar la nueva  $\sqrt{1}$ -imidazolil-(1) $\sqrt{-}$ 2-(4'-  
4"-clorofenil)-fenoxi $\sqrt{-}$ 4,4-dimetil-pentan-3-ona y sus  
5 sales, útiles como medicamentos, particularmente como  
antimicrobicos.

POOR  
QUALITY

1

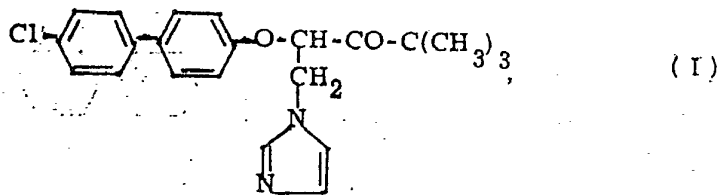
Ya se dió a conocer que ciertos N-tritilimidazoles muestran un efecto antimicótico (compárese: patente belga No. 720.801).

5

También ya se dieron a conocer cetonas de éteres imidazolílicos-(1)-antimicóticamente eficaces (compárese: patente publicada no examinada de la Rep. Fed. Alemana No. 2.105.490 y Patente belga No. 804.092). Esos compuestos, sin embargo, sobre todo en dosis muy bajas administradas oralmente muestran un efecto no siempre satisfactorio. Además, a menudo su espectro de acción no es muy amplio.

10

Se ha encontrado que la nueva cetona de éter imidazolílico-(1) de la fórmula (I),

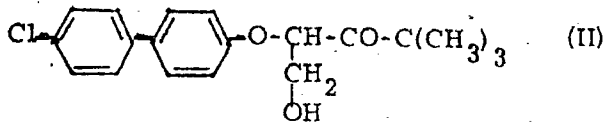


15

así como sus sales muestran fuertes efectos antimicóticos.

Además, se ha encontrado que se obtiene la acetona de éter imidazolílico-(1) de la fórmula (I), si el compuesto de la fórmula (II)

20

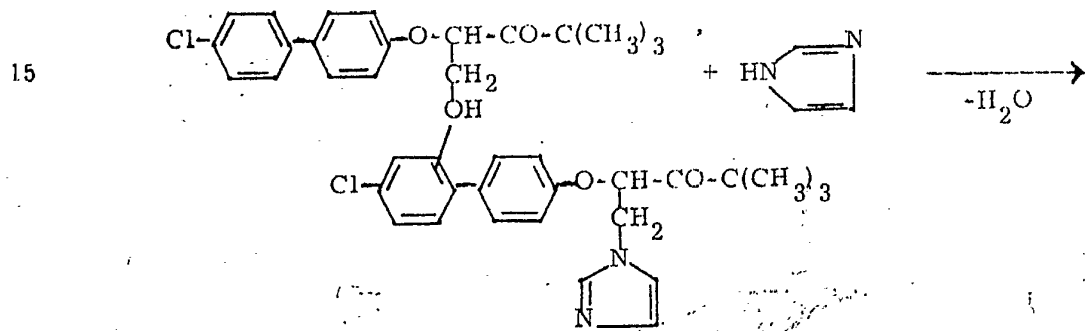


se hace reaccionar con imidazol en presencia de agentes extractores

1 de agua y de la base obtenida se prepara una sal según métodos usuales.

Sorprendentemente, la cetona de eter imidazolico-(1) y sus sales según el invento muestran sobre todo en el caso de la administración oral, pero también al ser aplicadas parenteral y localmente, un efecto antimicótico considerablemente superior que los derivados de imidazol conocidos del estado de la técnica y también que los conocidos productos comerciales, tales como por ejemplo Griseofulvin, Tolnaftat y Nystatin. Las sustancias según el invento, por consiguiente, representan un enriquecimiento de la formación.

10 Si, como sustancias de partida, se emplean [1-hidroxi]-[2-(4'-(4"-clorofenil)-fenoxi)]-4,4-dimetil-pentan-2-ona e imidazol, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:

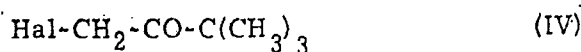
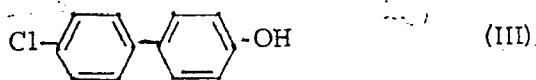


20 Como sales de la cetona de eter imidazolico-(1) de la fórmula (I) seán mencionadas preferiblemente tales con ácidos fisiológicamente tolerables. Ejemplos de tales ácidos son los ácidos halogénhidricos, particularmente el ácido clorhídrico; el ácido fosfórico, el ácido nítrico; ácidos carboxílicos mono y bifuncionales y ácidos hidroxicarboxílicos, tales como por ejemplo los ácidos acético, maleico, succínico, fumarico, tartárico, cítrico, salicílico, sórbico, láctico y 1,5-naftaleno-

25

1 disulfónico.

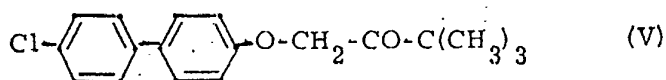
El hidroxi-derivado de la fórmula (II) a emplear como sustancia de partida, aun no es conocido, pero puede ser preparado según procedimientos conocidos. Se lo obtiene, por ejem., de tal manera que la cetona de eter condensada a partir de los compuestos (III) y (IV).



en cuya última

Hal representa halógeno, y correspondiente a la fórmula (V)

10



se hacen reaccionar, según métodos usuales en presencia de un alcali por ejemplo lejía acuosa de sosa cáustica, con formaldehído o agentes cedentes de formaldehído, por ejemplo, una solución acuosa al 40% de formaldehído, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo etanol, a una temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción.

15

Como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes inmiscibles con agua y de elevado punto de ebullición.

20

La reacción es llevada a cabo preferiblemente en presencia de un agente de deshidratación, tal como carbonato de calcio calcinado o sulfato de sodio seco, o mediante un separador de agua.

La temperatura de reacción puede variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre unos 50°C

25

1 y unos 180° C., preferiblemente entre 80° y 140° C.

En la realización del procedimiento según la invención, por 1 mol del compuesto de la fórmula (II), se aplican preferiblemente 1 a 5, particularmente 1 a 1,5 moles de imidazol y, en el caso dado, 0,5 a 20, particularmente 1 a 5 moles del agente de deshidratación.

El aislamiento del compuesto de la fórmula (I) es realizado según métodos usuales generalmente conocidos. Por ejemplo, puede eliminarse el disolvente por destilación en vacío, y recogerse el residuo en cloruro de metileno. Subsiguientemente se separa la fase orgánica. Después del secamiento con sulfato de sodio, se elimina el disolvente por destilación en vacío. El residuo obtenido es purificado por recristalización. Si la purificación por recristalización no es suficiente, después de la primera destilación del disolvente, puede prepararse la sal y purificarse ésta por recristalización. De la sal puede librarse en forma conocida, mediante una base, el compuesto de la fórmula (I) en forma de la base.

El nuevo compuesto de la fórmula (I), así como sus sales muestran muy fuertes efectos antimicóticos. Muestran un espectro amplio de acción contra, por ejemplo, dermatófitos y levaduras, así como también contra hongos bifásicos y mohos (hongos con micelio), y contra estafilococos y tricomonas. Por esto, pueden ser aplicados con buen resultado contra infecciones provocadas por hongos en seres humanos y en animales.

1 mana pueden mencionarse, a título de ejemplo:

Dermatomycosis y micosis de sistema provocados por *Trichophyton mentagrophytes* y otras clases de tricófitos, por especies de *Microsporon*, *Epidermophyton floccosum*, *Blastomycetes* y hongos bifásicos, así como mohos.

5 Como campos de indicación en la medicina veterinaria pueden citarse, a título de ejemplo: Todas las dermatomycosis y micosis de sistema, particularmente tales que fueron provocadas por los agentes patógenos arriba mencionados.

10 Forman parte del presente invento preparaciones farmacéuticas que, además de vehículos inertes atóxicos farmacéuticamente apropiados, contienen el compuesto de la fórmula I y/o sus sales o que constan del compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales así como procedimientos para la producción de estas preparaciones.

15 Forman parte de la presente invención también preparaciones farmacéuticas en unidades de dosificación. Esto significa que las preparaciones existen en forma de piezas sueltas, por ejemplo, pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, supositorios y ampollas, cuyo contenido de sustancia activa corresponde a una fracción  
20 o a un múltiplo de una dosis individual. Las unidades de dosificación pueden contener por ejemplo 1, 2, 3, o 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 que se aplica en una administración y que corresponde comúnmente a una do-  
25 sis diaria entera o a una mitad, a una tercera o una cuarta parte de una

1 dosis diaria.

Vehículos inertes atóxicos farmacéuticamente apropiados son diluyentes sólidos, semisólidos o líquidos de toda clase. Como preparaciones farmacéuticamente preferidas, sean  
5 mencionadas pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, pastas, ungüentos, geles, cremas, lociones, polvos y sprays.

Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden contener la sustancia activa o las sustancias activas además de los vehículos usuales, tales como (a) rellenos y diluyentes, por ejemplo almidones, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico, (b) aglutinantes, por ejemplo carboximetil =  
10 celulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, (c) agentes conservadores de humedad, por ejemplo glicerina, (d) agentes de rociada, por ejemplo agar-agar, carbonato, calcio y carbonato de sodio, (e)  
15 agentes retardadores de disolución, por ejemplo parafina, y (f) agentes aceleradores de resorción, por ejemplo compuestos de amonio cuaternarios, (g) humectantes, por ejemplo alcohol cetílico, monoestearato de glicerina, (h) agentes de adsorción, por ejemplo caolin y bentonita, e (i) lubricantes, por ejemplo talco, estearatos de calcio y de magnesio y polietilenglicoles sólidos, o mezclas de las sustancias citadas bajo (a) hasta (i).

Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden proveerse de los usuales recubrimientos y envolturas que eventualmente contienen agentes opalizantes, y pueden prepar-  
25

1 se también de tal modo que ceden la sustancia activa o las sustancias ac-  
tivas tan solo o preferiblemente en una determinada parte del intestino, even-  
tualmente en forma retardada, pudiendo emplearse como masas de inscru-  
ción por ejemplo sustancias polímeras y ceras.

5 La sustancia activa o las sustancias activas pue-  
den presentarse, en el caso dado, en combinación con uno o varios de los  
vehículos arriba indicados, también en forma encerrada en microcápsulas.

Los supositorios pueden contener, además de la  
sustancia activa o de las sustancias activas, los usuales vehículos solu-  
10 bles o insolubles en agua, por ejemplo, polietilenglicoles, grasas, por ejem-  
plo manteca de cacao, y ésteres de elevado peso molecular (por ejemplo  
alcohol de C<sub>14</sub> con ácido graso de C<sub>16</sub>) o mezclas de estas sustancias

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden con-  
tener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, los vehicu-  
15 los usuales, por ejemplo grasas animales o vegetales, ceras, parafinas, al-  
midones, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas,  
bentonitas, ácido silícico, talco, óxido de zinc o mezclas de estas subs-  
tancias.

Los polvos y sprays pueden contener, además de  
20 la sustancia activa o de las sustancias activas, los vehículos usuales,  
por ejemplo lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silica-  
to de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias

Los sprays pueden contener adicionalmente los  
25 agentes impelentes, usuales, por ejemplo hidrocarburos de cloro-fluor.

1 Las soluciones y emulsiones pueden contener,  
además de la sustancia activa o de las sustancias activas, los vehicu-  
los usuales, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emulsi-  
vos, por ejemplo agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbo-  
5 nato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato bencílico,  
propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, parti-  
cularmente aceite de semillas de algodón, aceite de maní, aceite de  
germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo,  
polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos del sorbitán o mezclas  
10 de estas sustancias.

Para la administración parenteral, las solu-  
ciones y emulsiones pueden prepararse también en forma esteril e  
isotónica con la sangre.

Las suspensiones pueden contener, además  
15 de la sustancia activa o de las sustancias activas, los vehículos usua-  
les, tales como por ejemplo agua, alcohol etílico, propilenglicol, agen-  
tes suspendedores, por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados,  
ésteres de sorbita y de sorbitán de polioxietileno, celulosa microcrista-  
talina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto  
20 o mezclas de estas sustancias.

Las mencionadas formas de formulación pueden  
contener también colorantes, sustancias de conservación, así como  
aditivos mejoradores del olor y del sabor, tales como por ejemplo, acei-  
te de menta y aceite de eucalipto, y edulcorantes, por ejemplo sacarina.

25 Los compuestos terapéuticamente eficaces de-

1 ben estar presentes en las preparaciones farmacéuticas arriba indi-  
cadas 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.

5 Las preparaciones farmacéuticas arriba men-  
cionadas pueden contener, además del compuesto de la fórmula (I) y/o  
de sus sales, también otras sustancias activas farmacéuticas.

10 La producción de las preparaciones farmacéu-  
ticas arriba citadas es efectuada en forma usual según métodos cono-  
cidos, por ejemplo por mezclamiento de la sustancia activa o de las  
sustancias activas con la sustancia o las sustancias de vehículo.

15 Forma parte del presente invento también la  
aplicación del compuesto de la fórmula (I) y/o de sus sales, así como  
de preparaciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la fór-  
mula (I) y/o de sus sales, en la medicina humana y veterinaria para  
prevenir a, mejorar y/o curar las enfermedades arriba citadas.

Las sustancias activas o las preparaciones  
farmacéuticas pueden ser aplicadas local, oral, parenteral, intrape-  
ritonea y/o rectalmente, de preferencia, oral o localmente.

20 Por lo general, tanto en la medicina humana,  
como también en la veterinaria, se ha comprobado ser ventajoso ad-  
ministrar la sustancia activa o las sustancias activas en cantidades  
de unos 10 a unos 300, preferiblemente de 50 a 200 mg/kg del peso de  
cuerpo cada 24 horas, de preferencia en forma de varias administra-  
25 ciones individuales, para lograr los resultados deseados. Sin embar-

1 go, puede ser necesario que uno se aparte de las citadas dosificacio-  
nes, es decir, en dependencia de la clase y gravedad de la enfermedad  
del tipo de la preparación y de la aplicación del medicamento, así co-  
mo del tiempo o intervalo de tiempo, dentro del cual se hace la ad-  
5 ministración. Así, en algunos casos puede ser suficiente adminis-  
trar menos que la cantidad arriba indicada de sustancia activa, mien-  
tras que en otros casos ha de sobresalirse de la cantidad arriba indi-  
cada de la sustancia activa. La fijación de la dosis óptima necesaria  
en cada caso y de la vía de aplicación de las sustancias activas, puede  
10 ser hecha por cualquier perito en base a sus conocimientos profesiona-  
les.

La buena eficacia biológica de las sustancias  
activas aplicables según el invento, puede ser demostrada por los si-  
guientes ensayos in vitro e in vivo.

15 Según estos datos, los preparados reivindica-  
dos pueden ser considerados bien tolerables y antimicóticos muy bien  
eficaces con espectro amplio de acción para la aplicación tanto oral  
como parenteral y también local. En comparación con el estado de la  
técnica, los mismos comprobaron ser superiores a Clotrimazol, Mico-  
20 nazol y todos los demás derivados de azol en su eficacia a dosis muy  
bajas administradas oralmente, y a Griseofulvin, Tolnaftat, Nystatin y  
Pimaricin en su espectro mucho más amplio de acción y a Amphotericin  
B en su toxicidad substancialmente más baja.

#### 1.) Eficacia in vitro

25 Los preparados según la invención muestran in

1 vitro una eficacia amplia contra hongos patógenos para  
seres humanos y animales, bacterias grampositivas y  
tricomonas. En la siguiente tabla están resumidos  
5 los valores de concentración mínima de inhibición (CMI)  
de los preparados para especies representativas de hongos  
Staph. aureus y Trichomonas vaginales.

Los ensayos de eficacia fueron realizados  
en el ensayo de dilución en serie sobre el medio de cul-  
tivo llamado Sabouraud's Milieu d'épreuve, agua de la-  
vado de carne-glucosa-caldo, agar con sangre según  
10 Francis y el medio de cultivo de extracto de carne-pep-  
tona según Kimmig. Las temperaturas de incubación  
eran de 28 a 37°C, el tiempo de duración era de 24 - 48  
96 horas. Los hongos inoculados eran uniformemente  
15  $5 \times 10^3$  gérmenes/ml de substrato.

Los resultados de los ensayos están resumi-  
dos en la Tabla A y son comparados con dos preparados corrientes  
en el comercio.

La Tabla B demuestra el efecto de unos deri-  
vados de éter imidazolílico-(1) ya conocidos.

Tabla A : Eficacia in vitro

Tabla A : Eficacia in vitro

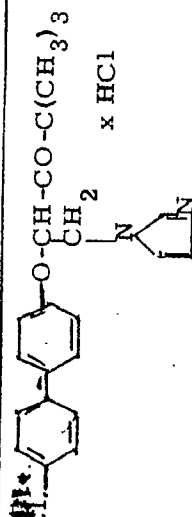
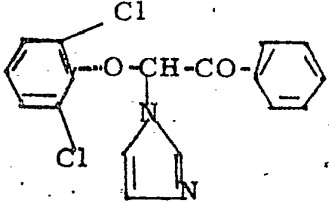
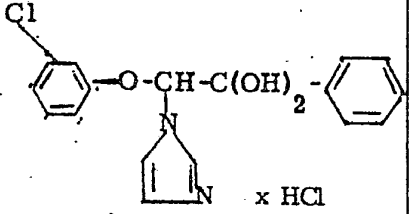
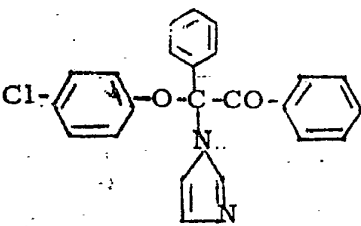
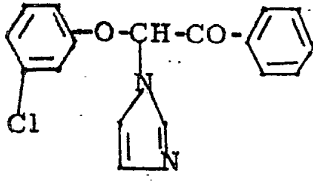
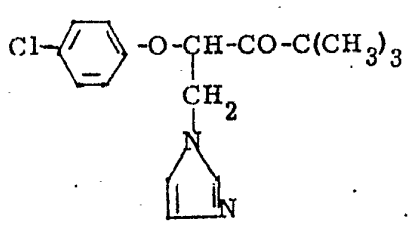
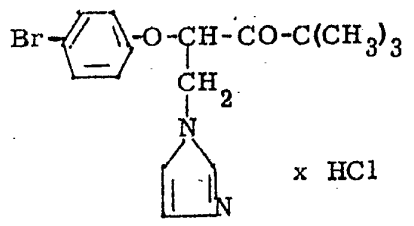
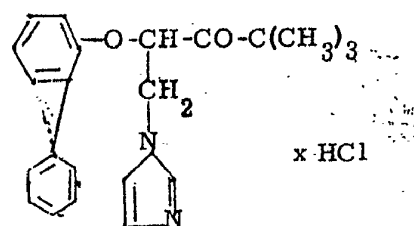
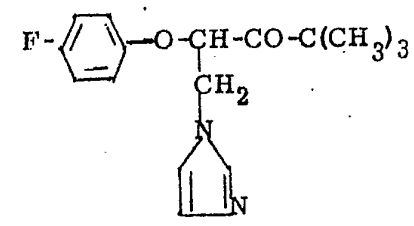
Especies de germen		Griseofulvina	Valores CMI en $\gamma$ /ml de medio de cultivo con :
			Nystatia
Trich. ment.	1	5-10	20
Microsporon canis	1	5-10	20-40
Candida albicans	2-4-	100	5
Torulopsis glab.	4	100	5
Gryptococcus neof	1-2-	100	4-10
Aspergillus spec.	1	40-100	4-100
Sporothrix Schenckii	0,1	100	40
Coccidioides immitis	0,1	100	40
Pityrosporum ovale	1	100	?
Staph, Aureus	4	100	100
Trichomonas vaginales	100	1000	1000

Tabla B : Eficacia in vitro de conocidos derivados de éter imadazolílico -(1)

Compuesto	Trichophyton ment.	Valores CMI en $\gamma$ /ml de medio de cultivo con :		
		Candida Albicans	Mikrosporon felinum	Aspergillus spec.
	4	4	40	100
	4	4	40	40
	10	10	40	10
	4	10	40	40

Continuación Tabla B: Eficacia in vitro

Compuesto	Trichophyton ment.	Valores CMI en $\gamma$ /ml de medio de cultivo con:		
		Candida Albicans	Mikrosporum felinum	Aspergillus spec.
	4	4	-	8
 x HCl	8	4	-	4
 x HCl	8	4	-	8
	8	4	-	4

1 De acuerdo con estos resultados, los con-  
puestos reivindicados son eficaces tanto contra dermatófitos y le-  
vaduras, como también contra hongos bifásicos y mohos, así como  
también contra estafilacocos y tricomonas.

5 El tipo de efecto antimicótico es primaria-  
mente fungistático; la destrucción de hongos con una reducción de la  
inoculada en más de un 99% puede ser lograda con las concentracio-  
nes CMI dobles a cuádruples in vitro e in vivo.

10 En el procedimiento por pasajes y en la téc-  
nica de Szibalsky no ha podido encontrarse un desarrollo de resisten-  
cia de gérmenes primariamente sensibles. Con ésto, queda permiti-  
da la afirmación de que desarrollos de resistencia - si ocurren - ocu-  
rren tan solo lentamente y según el esquema de etapa múltiple.

## 2.) Eficacia in vivo.

15 Los preparados reivindicados son eficaces  
curativamente en el caso de dermatofitosis y micosis de sistema tam-  
bien in vivo en animales de ensayo infectados en la aplicación tanto  
oral como también parenteral y local.

### a) Efecto con la administración oral

20 I) En el modelo de la candidosis experimental del ratón.

Unos ratones blancos de la raza CF<sub>1</sub>SPF son infectados en-  
dovenosamente por punción de la vena de la cola con 1 a 3  
x 10<sup>6</sup> células de *Candida albicans*. Animales testigos no  
tratados mueren de la organocandidosis a los 3 a 6 días de  
25 la infección. Si se administran oralmente los preparados  
reivindicados en dosis de 2 x 6,25 a 2 x 150 mg/kg del



peso de cuerpo, comenzando en el día de la infección hasta el quinto después de la infección, resultan las siguientes relaciones de sobrevivencia (Tabla C).

Tabla C : Efecto de la administración oral en el modelo de la candidosis experimental del ratón

dosis en mg/kg del peso de cuerpo	Relaciones de sobrevivencia en el sexto día p. i. en % con	
		Nystatin
	 <chem>CC(C)(C)C(=O)OCCN1CC=CCN1.CCl</chem>	
2 x 6,25	85	< 10
2 x 12,5	85	< 10
2 x 25	90	< 10
2 x 50	100	< 10
2 x 100	100	30
2 x 150	100	50
testigos	Promedio 3 a 5%	

1 Los derivados de éter imidazolilico-(1) ya  
conocidos, en la Tabla B, muestran a una dosis de 50 mg/kg del  
peso de cuerpo hasta 125 mg/kg del peso de cuerpo, administrada  
dos veces por día, relaciones de sobrevivencia de aproximadamen-  
5 te 75% a 85% en el sexto día después de la infección.

II) En el modelo de la tricofitia experimental de ratones y cobayos,  
provocada con *Trich. mentagrophytes* y *Trich. Quinckeanum*:

Unos ratones (CF<sub>1</sub>SPF) y cobayos (Pearl-bright-white) son in-  
fectados en el dorso con suspensiones de esporos de *Trich.*  
10 *ment.* o *Trich. Quinckeanum*.

En los animales testigos no tratados se desa-  
rollaron dentro de 12 días después de la infección los cuadros pato-  
lógicos típicos para los agentes provocadores de la dermatofitosis.

Con dosis orales de 1 x 25 a 1 x 100 mg/kg  
15 del peso de cuerpo administrados desde el tercer hasta el duodécimo  
día p. i., los preparados según la invención inhiben totalmente el desa-  
rrollo de la dermatofitosis experimental.

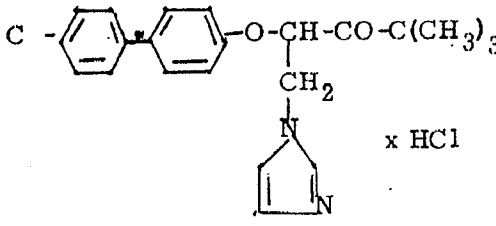
Los ya conocidos derivados de éter imida-  
zolfilico-(1) de la Tabla B no muestran este efecto total.

20 b) Efecto de la aplicación total en el modelo de tricofitia experimental  
de cobayos.

Unos cobayos blancos de un peso de 400 a 500 g  
son infectados en el dorso con una suspensión de esporos de  
*Trich. ment.* en la forma usual. Para la terapia local, los pre-  
25 parados reivindicados - disueltos al 1% en polietilenglicol 400-

1 son aplicados delgadamente al lugar de infección desde el cuarto  
 hasta el décimo tercer día p. i. diariamente y son levemen-  
 te frotados con una espátula de cuerno. En la siguiente tabla,  
 se representan los efectos curativos de los preparados en com-  
 5 paración con el testigo.

Tabla D : Efecto de la aplicación local en el modelo de la tricofitia  
 experimental de cobayos .

Preparato	Intensidad del efecto curativo con aplicación local a los 13 días de la infección
<p>10</p> 	<p>+++ / ++++</p>
<p>15</p> <p>Testigo</p>	<p>dermatofitosis grave</p>

+++ = efecto bueno, vale decir, síntomas tan solo insignificantes de la infección

++++ = efecto muy bueno, vale decir, ningún síntoma de la infección

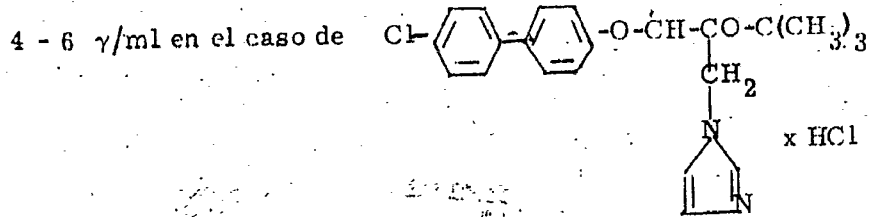
20

c) Datos de orientación para la farmacocinética después de la administración oral

25

Después de la administración oral a ratones y cobayos, los preparados reivindicados son bien resorbidos y suministran, después de la administración de dosis de 50 mg/kg del peso de cuerpo,

1. dan máximas de concentración en el suero de



5

El valor de tiempo medio de eliminación es de aproximadamente cuatro horas y media a cinco horas y media; la eliminación procede a aproximadamente un 20% por vía renal y hasta

10 ~ 70% por vía de la bilis con las materias fecales.

10

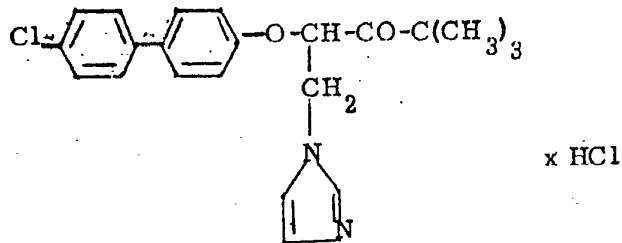
d) Toxicidad aguda y tolerabilidad.

En ratones, ratas y cobayos, los citados preparados muestran, después de la administración oral, una dosis letal  $DL_{50}$  de entre 750 a 1200 mg/kg del peso del cuerpo. La tolerabilidad por la piel en la aplicación local de soluciones al 1% era excelente.

15

#### Ejemplos de Preparación

Ejemplo 1 :



20

Se suspenden 30,3 g (0,1 mol) de [1-(4'-(4''-

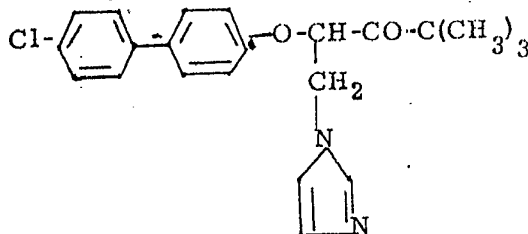
25

clorofenil)-fenoxi]-3,3-dimetil-butan-2-ona en 200 ml de etanol. Se

1 agregan 30 ml de una solución al 30% de formalina y 3 ml de le-  
jía de sosa cáustica al 10%. Después del calentamiento durante  
4 horas con reflujo, se elimina el disolvente por destilación en va-  
cio. Se recoge el aceite que queda, en 200 ml de tolueno y, des-  
5 pues de la adición de 10 g (0,15 moles) de imidazol, se calienta  
durante la noche con reflujo, subsiguientemente se elimina el disol-  
vente en vacío, se recoge el residuo en éter y se lo lava varias ve-  
ces con agua. La fase orgánica es deshidratada con sulfato de sodio  
y mezclado con 30 ml de ácido clorhídrico etéreo. Después de la  
10 eliminación del disolvente por destilación en vacío, se agregan 100  
ml de éter dietílico, y 50 ml de éster acético. Se agita hasta que co-  
mienza la cristalización. Los cristales son aislados por filtración a  
succión, lavados con una mezcla de éter/éster acético y secados.

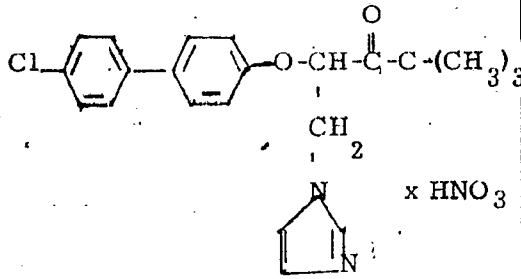
Se obtienen 13,8 g (33% de la teoría) de hidro-  
15 cloruro de  $\left[1\text{-imidazolil-(1)}\right] - \left[2\text{-(4'-clorofenil)-fenoxi}\right] 4,4$   
dimetil-pentan-3-ona del P. f = 178-180°C.

Ejemplo 2 :



La base libre del Ejemplo 1 es obtenida por  
25 el camino ahí descrito, mezclándose el hidrocloreuro con la canti-

dad; calculada de trietilamina en éster acético y recogíendose por succión el hidrocioruro de trietilamina y eliminándose el disolvente por destilación en vacío. El punto de fusión es de 115-116°C. En forma análoga se obtienen

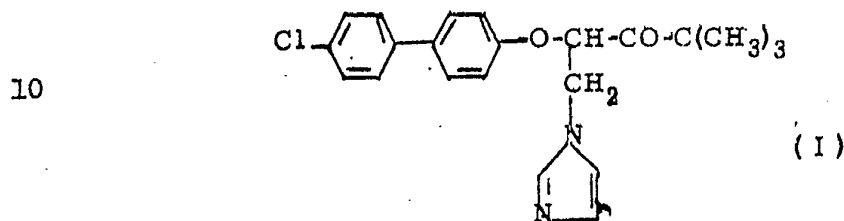
Ejemplo N°	Estructura	Punto de fusión
3		170° descomposición
4	x H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	196° C
5	x H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	153° C

N O T A

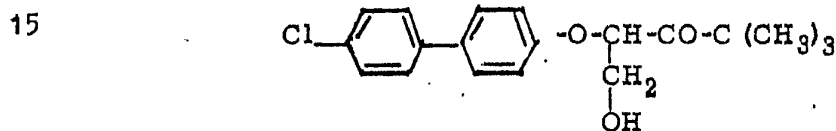
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Alemania con el número y fecha siguiente: P 24 29 513.4 de 20 de junio de 1.974; acogíendose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacio-

1       nales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referi-  
do invento por lo que se solicita Patente de Invención por  
20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR  $\sqrt{1}$ -IMIDA-  
ZOLIL-(1) $\sqrt{2}$ -(4'-4"-CLOROFENIL)FENOXI $\sqrt{4,4}$ -DIMETIL-PENTAN-3-  
5       ONA, caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar  $\sqrt{1}$ -imida-  
zolil-(1) $\sqrt{2}$ -(4'-4"-clorofenil)fenoxi $\sqrt{4,4}$ -dimetil-pentan-3-  
ona, de fórmula



y sus sales; caracterizado porque el compuesto de fórmula



20       se hace reaccionar con imidazol en presencia de agentes ex-  
tractores de agua a temperaturas entre 50 y 180°C, con pre-  
ferencia entre 80 y 140°C, y, en caso dado, de la base ob-  
tenida se preparan las sales.

25       2.- Procedimiento según la reivindicación  
1, caracterizado porque como agentes extractores de agua, se  
emplean preferiblemente carbonato cálcico calcinado, sulfato  
sódico seco o un separador de agua.

3.- Procedimiento para preparar  $\Delta^1$ -imidazolil-(1)-/2-(4'-4"-clorofenil)fenoxi-/4,4-dimetil-pentan-3-ona, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

19 JUN. 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

I. GÓMEZ ALLEN Y WOPPEL  
p. p. Firmados J. Suárez Díaz

*José Suárez Díaz*