

PATENTE DE INVENCION

Le A 15 753-SPA.

Int. Cl.: C07D//A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

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

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

1

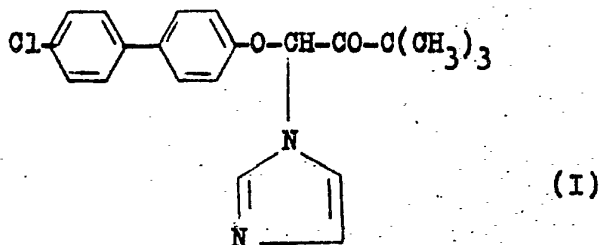
El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar la nueva $\sqrt{1}$ -imidazolil-(1)/- $\sqrt{1}$ -(4'-(4"-clorofenil)-fenoxi/-3-dimetil-butan-2-ona y sus sales, útiles como medicamentos, particularmente como antimicóticos.

1 Ya se dió a conocer que algunos
N-tritilimidazoles muestran un efecto antimicótico /compárese:
Patente belga No. 720.801/.

5 Ya son también conocidas cetonas
de éter imidazolílico-(1) antimicóticamente eficaces /compárese:
Patente publicada no examinada de la República Federal
Alemana No. 2.105.490 y Patente belga No. 804.092/. Las mismas,
sin embargo, sobre todo en dosis muy bajas después de
la administración oral, no siempre muestran un efecto satisfactorio.
10 Además, su espectro de acción a menudo no es muy amplio.

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

15



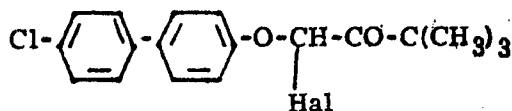
20

así como sus sales muestran fuertes efectos antimicóticos.

25

Además se ha encontrado que se obtiene la cetona de éter imidazolílico-(1) de fórmula (I), si com

1 puestas de la fórmula (II)



5 en la cual

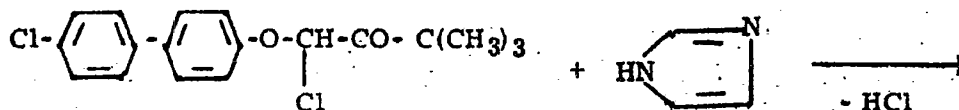
Hal representa halógeno,

se hacen reaccionar con imidazol en presencia de agentes ligadores de ácidos, y de la base obtenida se preparan las sales según métodos usuales.

10 Sorprendentemente, la cetona de éter imidazolílico-(1) según el invento y sus sales muestran, sobre todo al ser administradas oralmente, pero también al ser aplicadas parenteral y localmente, un efecto antimicótico considerablemente superior a aquel de los derivados de imidazol conocidos del estado de la técnica y a aquel de los conocidos productos comerciales, tales
15 como por ejemplo Griseofulvin, Tolnaftat y Nystatin. Por consiguiente, las sustancias según el invento representan un enriquecimiento de la farmacia.

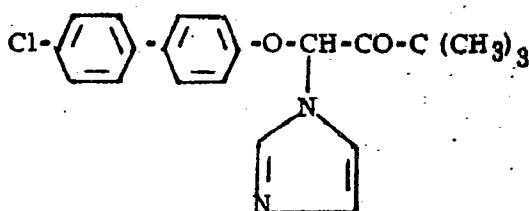
20 Si, como sustancias de partida, se emplean [1-cloro]-[1-(4'-(4''-clorofenil)-fenoxi)]-3, 3-dimetil-butan-2-ona e imidazol, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:

1



5

10



El halógeno en la fórmula (II) Hal es preferiblemente cloro y bromo.

15

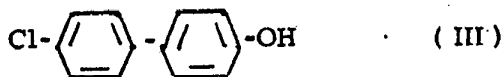
Como sales de la cetona de éter imidazolílico-(1) de la fórmula (I), con preferencia, sean mencionadas tales con ácidos fisiológicamente tolerables. Ejemplos de tales ácidos son los ácidos halogenhídricos, particularmente el ácido clorhídrico; además, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, los ácidos carboxílicos mono y bifuncionales e hidroxicarboxílicos, tales como por ejemplo los ácidos acético, maléico, succínico, fumárico, tartárico, cítrico, salicico, sórbico, láctico y 1,5-naftaleno disulfónico.

20

Los compuestos de halógeno de la fórmula (II) a emplear como sustancias de partida, aún no son conocidos, pero pueden ser preparados según procedimientos conocidos, por ejemplo, de tal manera que el compuesto de la fórmula (III)

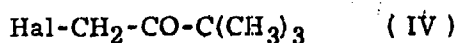
25

1



se hace reaccionar con una cetona halogenada de la fórmula (IV)

5



en la cual

Hal tiene el significado arriba indicado.

10

El átomo de hidrógeno activo que queda todavía, subsiguientemente es intercambiado por halógeno en forma usual.

15

Como diluyentes entran en consideración preferiblemente disolventes orgánicos polares. A éstos pertenecen, de preferencia, nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como sulfóxido de dimetilo; formamidas, tales como dimetilformamida; cetonas, tales como acetona; éteres, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano; nitroalcanos, tales como nitrometano; e hidrocarburos clorados asimétricos, tales como cloruro de metileno y cloroformo.

20

La reacción es llevada a cabo en presencia de un agente ligador de ácidos. De preferencia, se emplea un correspondiente exceso de imidazol. Sin embargo, pueden agregarse también todos los demás agentes ligadores orgánicos de ácidos, usualmente aplicables, tales como alquilaminas terciarias de bajo peso molecular o aralquilaminas, por ejemplo trietilamina o dimetilbenzamina.

25

1 La temperatura de reacción puede
variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja en-
tre unos 20 y unos 150°C, preferiblemente entre 80 y 120°C.

5 En la realización del procedimiento
según la invención, por 1 mol del compuesto de la fórmula (II), de
preferencia se aplican aproximadamente 1 mol de imidazol y 1 mol
de agente ligador de ácidos.

10 Para el aislamiento del compuesto
de la fórmula (I), se elimina el disolvente por evaporación en vacío
y se recoge el residuo en un disolvente orgánico polar. Seguidamente
se efectúa una extracción con agua para la eliminación del hidroclo-
ro de imidazol formado concomitantemente y se concentra la solución
por evaporación hasta la sequedad. Del residuo se obtiene la base por
recristalización, la sal por tratamiento con el correspondiente ácido
15 según métodos usuales.

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

Como campos de indicación en la medi-
cina humana, a título de ejemplo, pueden mencionarse:

25 Dermatómicosis y micosis de sistemas provocadas por

1 Trichophyton mentagrophytes y otras especies de Trichophyton, es-
pecies de Mikrosporon, Epidermophyton floccosum, blastomicetos
y hongos bifásicos, así como mohos.

5 Como campos de indicación en la me-
dicina veterinaria, a título de ejemplo, pueden citarse:

Todas las dermatomicosis y micosis
de sistemas, particularmente tales que son provocadas por los agen-
tes patógenos arriba mencionados.

10 A la presente invención pertenecen
preparaciones farmacéuticas que, además de vehículos inertes ató-
xicos 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 A la presente invención pertenecen
también preparaciones farmacéuticas en unidades de dosificación.
Esto significa que las preparaciones se presentan en forma de piezas
sueltas, por ejemplo pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, suposi-
torios y ampollas, cuyo contenido de sustancia activa corresponde a
20 una fracción 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 es administrada en una aplicación y que comunmente corres-
ponde a una dosis diaria entera o a una mitad, una tercera o una cuarta
25

1 parte de una dosis diaria.

Bajo vehículos inertes atóxicos farmacéuticamente apropiados se entienden diluyentes sólidos, semisólidos o líquidos de toda índole. Como preparaciones farmacéuticas preferidas, pueden mencionarse: 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) aditivos de relleno y de dilución, por ejemplo almidones, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico, (b) aglutinantes, por ejemplo carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, (c) humectantes, por ejemplo glicerina, (d) agentes rociadores, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio y carbonato de sodio, (e) agentes retardadores de la disolución, por ejemplo parafina, (f) agentes aceleradores de la resorción, por ejemplo compuestos cuaternarios de amonio (g) agentes mojantes, por ejemplo alcohol cetílico, monoestearato de glicerina, (h) agentes de adsorción, por ejemplo caolín y bentonita, e (i) agentes lubricantes, por ejemplo talco, estearato de calcio o de magnesio y polietilenglicoles sólidos, o mezclas de las sustancias citadas bajo (a) hasta (i).

Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden proveer se de recubrimientos y envolturas

1 usuales que eventualmente contienen agentes deslustradores, y pueden tener también una composición tal que ceden, eventualmente en forma retardada, la sustancia activa o las sustancias activas tan solo o con preferencia en una determinada parte del tracto intestinal, pudiendo emplearse como masas embutidoras, por ejemplo
5 sustancias polímeras y ceras.

La sustancia activa o las sustancias activas pueden presentarse, eventualmente en combinación con uno o varios de los vehículos arriba indicados, también en forma microencapsulada.
10

Los supositorios pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, los usuales vehículos solubles o insolubles en agua, por ejemplo polietilenglicoles; grasas, por ejemplo manteca de cacao; ésteres de elevado peso molecular (por ejemplo alcohol de C₁₄ con ácidos grasos de C₁₆) o mezclas de estas sustancias.
15

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, los usuales vehículos, por ejemplo grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidones, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, táco y óxido de cinc o mezclas de estas sustancias.
20

Los polvos y sprays pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, los usuales vehículos, por ejemplo lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido
25

1 de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida o mezclas de
estas sustancias. Los sprays pueden contener adicionalmente los
usuales agentes impelentes, por ejemplo hidrocarburos de cloro-
fluor.

5 Las soluciones y emulsiones pueden
contener, además de la sustancia activa o de las sustancias acti-
vas, los usuales vehículos, tales como disolventes, agentes solu-
bilizantes y emulsivos, por ejemplo agua, alcohol etílico, alcohol
isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico,
10 benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilforma-
nida, aceites, particularmente aceite de ricino y aceite de sésamo,
glicerina, formal de glicerina, alcohol tetrahidrofurfurílico, poli-
etilenglicoles y ésteres de ácidos grasos del sorbitán o mezclas de
estas sustancias.

15 Para la aplicación parenteral, las so-
luciones y emulsiones pueden existir también en forma esteril e iso-
tónica con la sangre.

Las suspensiones pueden contener,
además de la sustancia activa o de las sustancias activas, los usuales
20 vehículos, tales como diluyentes/líquidos, por ejemplo agua, alcohol
etílico, propilenglicol; agentes suspendedores, por ejemplo alcoholes
isoestearílicos etoxilados; ésteres de sorbita o de sorbitán de polioxi-
etileno; celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentoni-
ta, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias.

25 Las mencionadas formulaciones pueden

1 contener colorantes, agentes de conservación, así como aditivos me-
 joradores del olor y sabor, tales como por ejemplo aceite de menta
 y aceite de eucalipto, y edulcorantes, por ejemplo sacarina.

 Los compuestos terapéuticamente efica-
5 ces han de estar presentes en las preparaciones farmacéuticas arriba
 citadas, con preferencia en una concentración de aproximadamente
 0,1 a 99,5, preferiblemente de alrededor de 0,5 a 95 % en peso de la
 mezcla total.

 Las precitadas preparaciones farma-
10 céuticas, además del compuesto de la fórmula I y/o de sus sales, pue-
 den contener también otras sustancias activas farmacéuticas.

 La producción de las preparaciones
 farmacéuticas arriba citadas es efectuada en forma usual según méto-
 dos usuales, por ejemplo por mezclamiento de la sustancia activa o
15 de las sustancias con el vehículo o con los vehículos.

 A la presente invención pertenece tam-
 bién el empleo del compuesto de la fórmula I y/o de sus sales, así
 como de preparaciones farmacéuticas conteniendo el compuesto de la
 fórmula I y/o de sus sales, en la medicina humana y veterinaria para
20 prevenir a mejorar y/o curar las enfermedades arriba citadas.

 Las sustancias activas o las prepara-
 ciones farmacéuticas pueden ser aplicadas local, oral, parenteral, in-
 traperitoneal y/o rectalmente, de preferencia, oral o localmente.

 Por lo general, tanto en la medicina
25 humana, como también en la medicina veterinaria, se ha comprobado

1 ser ventajoso administrar la sustancia activa o las sustancias acti-
vas en cantidades de unos 10 a 300, preferiblemente de 50 a 200 mg/
kg del peso de cuerpo en cada 24 horas, de preferencia en forma de
varias administraciones individuales para lograr los resultados de-
5 seados. Sin embargo, puede ser necesario que uno se aparte de las
dosificaciones indicadas, y es decir, en dependencia de la clase y de
la gravedad de las enfermedades, del tipo de la preparación y de la
aplicación del medicamento, así como del tiempo o intervalo de
tiempo, dentro del cual se hace la administración. Así, en ciertos
10 casos, puede ser suficiente administrar menos que la cantidad arri-
ba indicada de la sustancia activa, mientras que en otros casos ha
de excederse de la cantidad de sustancia activa que se ha especifica-
do. La fijación de la dosificación cada vez óptima necesaria y de la
vía de aplicación de las sustancias activas, la puede hacer cualquier
15 especialista en base a sus conocimientos en la materia.

La buena eficacia microbiológica de las sustancias activas aplicables según el invento, puede ser demos-
trada por los siguientes ensayos in vitro e in vivo.

En base a estos datos, los preparados
20 reivindicados pueden ser considerados bien tolerables y antimicóti-
cos muy bien eficaces con un amplio espectro de acción para la apli-
cación tanto oral, como también parenteral, y local. Comparados
con el estado de la técnica, comprobaron ser superiores al Clotrima-
zol, al Miconazol y a todos los demás derivados de azol, en su
25 eficacia en dosis muy bajas administradas oralmente, y superiores

1 al Griseofulvin, Tolnaftat, Nystatin y Pimaricin por su espectro de acción mucho más amplio y superiores a Amphotericin B por su toxicidad sustancialmente más baja.

1.) Eficacia in vitro

5 Los preparados según la invención muestran in vitro una eficacia amplia contra hongos patógenos para seres humanos y animales, contra bacterias grampositivas y contra tricomonas. En la siguiente tabla, están resumidos los valores de concentración mínima de inhibición (CMI) de los preparados con respecto a especies representativas de hongos, Staph. aureus y
10 Trichomonas vaginalis:

Las verificaciones de la eficacia fueron efectuadas en el ensayo de dilución en series sobre el medio de cultivo Sabouraud's Milieu d'épreuve, agua de lavado de carne-glucosa, caldo, agar con sangre según Francis y el medio de extracto de mata-peptona según Kimmig. Las temperaturas de incubación
15 eran de 28 y 37°C, el tiempo de incubación era de 24-48-96 horas. Lo inoculado era uniformemente de 5×10^3 gérmenes/ml de sustrato.

20 Los resultados de los ensayos están resumidos en la Tabla A comparados con dos preparados corrientes en el comercio.

El efecto de ciertos derivados ya conocidos de éter imidazolílico-(1), lo demuestra la Tabla B.

Tabla A: Eficacia in vitro

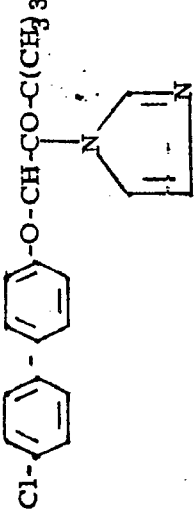
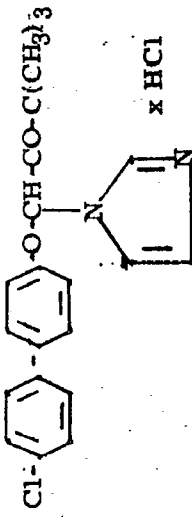
| Especies de gérmenes | Valores (CMI) en γ /ml de medio de cultivo en el caso de | | |
|-----------------------|---|--|--------------------------|
| |  |  | Griseofulvin Nystatin |
| Trich. meq. | <1... | <1 | 5-10 20 |
| Microsporon canis | <1 | <1 | 5-10 20-40 |
| Candida albicans | 2-4 | 2 | >100 5 |
| Torulopsis glab. | 2 | 2 | >100 5 |
| Cryptococcus neof. | 1-2 | 1-2 | >100 4-10 |
| Aspergillus spec. | <1 | <1 | 40-100 40-100 |
| Sporothrix Schenckii | 0,1 | 0,5 | >100 40 |
| Coccidioides immitis | 0,1 | 0,1 | >100 40 |
| Pityrosporum ovale | <1 | <1 | >100 ? |
| Staph. aureus | 8 | 4 | >100 >100 |
| Trichomonau vaginalis | 250 | 250 | >1000 >1000 |

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

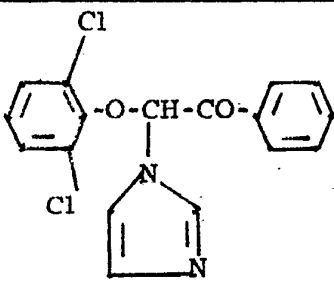
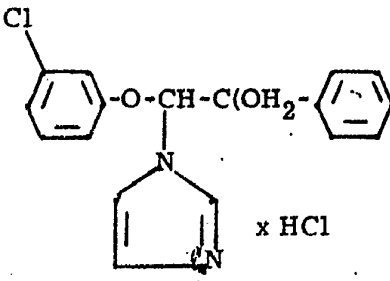
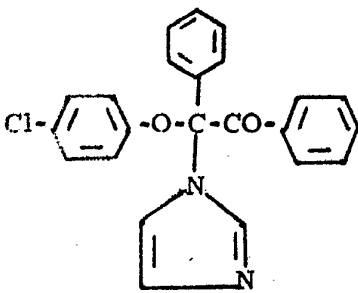
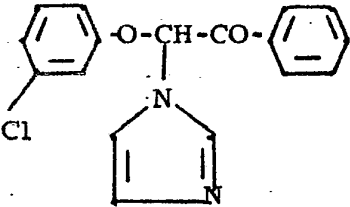
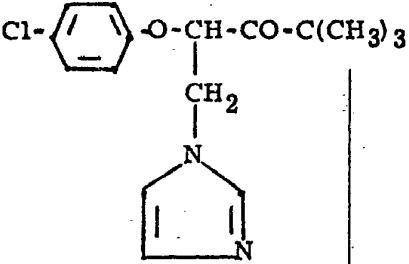
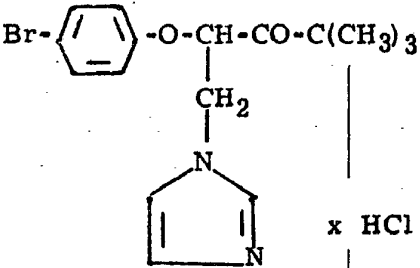
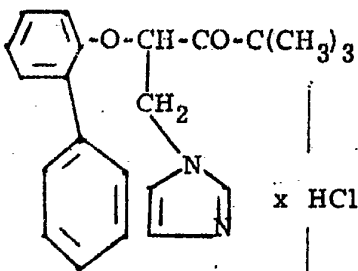
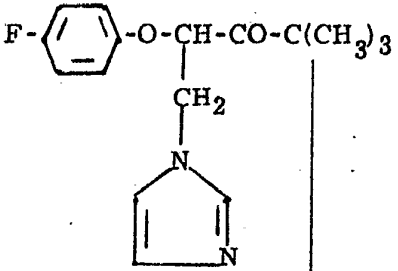
| Compuesto | Valores (CMI) en $\mu\text{g/ml}$ de medio de cultivo en el caso de | | | |
|---|---|------------------|--------------------|-------------------|
| | Trichophyton ment. | Candida albicans | Mikrosporon feinum | Aspergillus spec. |
|  | 4 | 4 | 40 | 100 |
|  | 4 | 4 | 40 | 100 |
|  | 10 | 10 | 40 | 10 |

Tabla B. (continuación)

| Compuesto | Valores (CMI) en γ /ml de medio de cultivo en el caso de | | | |
|---|---|-----------------------|------------------------|----------------------|
| | Trichophyton ment. | Candida al- bicans | Mikrosporon felinum | Aspergillus spec. |
|  | 4 | 10 | 40 | 40 |
|  | 4 | 4 | - | 8 |
|  | 8 | 4 | - | 4 |

x HCl

Tabla B. Continuación.

| Compuesto | Valores (CMI) en γ /ml de medio de cultivo en el caso de | | | |
|---|---|-----------------------|------------------------|----------------------|
| | Trichophyton ment. | Candida al- bicans | Mikrosporon felinum | Aspergillus spec. |
|  <p> $\text{C}_6\text{H}_5\text{-O-CH}_2\text{-CO-C(CH}_3\text{)}_3$ CH_2 N $\times \text{HCl}$ </p> | 8 | 4 | - | 8 |
|  <p> $\text{F-C}_6\text{H}_4\text{-O-CH}_2\text{-CO-C(CH}_3\text{)}_3$ CH_2 N </p> | 8 | 4 | - | 4 |

1 Según estos resultados, los com-
puestos reivindicados actúan no solamente contra dermatófitos y
levaduras, sino también contra hongos bifásicos y mohos, así co-
mo estafilococos y tricomonas.

5 El tipo de acción antimicótica es
primariamente fungistático; un efecto fungicida con una reducción
de lo inoculado en más de un 99 % es obtenible con 2 a 4 veces las
concentraciones de inhibición mínimas, tanto *in vitro*, como *in vi-*
vo.

10 En el procedimiento de pasajes y en
la técnica de Szibalsky, era imposible constatar un desarrollo de
resistencia de gérmenes primariamente sensibles. Con ésto queda
admitida la declaración de que desarrollos de resistencia - si no
ocurren del todo, - ocurren lentamente y según el esquema de etapa
15 múltiple.

2.) Eficacia *in vivo*.

Los preparados reivindicados son
eficaces curativamente contra dermatofitos y micosis de sistemas
también *in vivo* en animales infectados de ensayo con la aplicación
20 tanto oral, como también parenteral y local.

a) Efecto con la aplicación oral

1) en el modelo de la candidosis experimental de ratones.

Unos ratones blancos de la raza
25 CF₁SPF son infectados con 1 a 3 x 10⁶ células de *Candida*
albicans intravenosamente por punción de la vena de la

1 cola. Animales testigos no tratados mueren a los 3 a 6 días
de la infección a causa de la candidosis de órganos, si se
5 administran los preparados reivindicados oralmente en
dosis de 2 x 6, 25 hasta 2 x 150 mg/kg del peso de cuerpo,
comenzándose en el día de la infección hasta el quinto día
después de la infección, resultan los siguientes porcenta-
jes de supervivencia (Tabla C).

Tabla C: Efecto de la administración oral en el modelo de la candidosis experimental de ratones.

| Dosis en mg/kg de peso de cuerpo | Porcentajes de supervivencia en el sexto día p. i. | | |
|----------------------------------|---|---|----------|
| | <chem>Cl-c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)OC(=O)Cn3cncn3</chem> | <chem>Cl-c1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)OC(=O)Cn3cncn3</chem> x HCl | Nystatin |
| 2 x 6, 25 | 55 | 95 | < 10 |
| 2 x 12, 5 | 70 | 95 | < 10 |
| 2 x 25 | 80 | 100 | < 10 |
| 2 x 50 | 100 | 100 | < 10 |
| 2 x 100 | 100 | 100 | 30 |
| 2 x 150 | 100 | 100 | 50 |
| Testigos | promedio 3 a 5 % | | |

1 Los ya conocidos derivados de éter
imidazolínico-(1) en la Tabla B muestran, a una dosis de 50 mg/kg
del peso de cuerpo hasta 125 mg/kg del peso de cuerpo dos veces
por día, en el sexto día p. i. porcentajes de sobrevivencia de apro-
5 ximadamente 75 % a 85 %.

ii) En el modelo de la tricofitia experi-
mental en ratones y cobayos provocada por *Trich. mentagrophytes*
y *Trich. Quinckeanum*:

10 Unos ratones (CF₁SPF) y cobayos
(Pearl-bright-white) son infectados en el dorso con suspensiones
de esporos con *Trich. ment.* y *Trich. Quinckeanum*. En los animales
testigos no tratados, dentro de 12 días p. i., se desarrollaron los
cuadros clínicos de una dermatofitosis, típicos para los agentes pa-
tógenos.

15 Aplicados en dosis orales de 1 x 25
hasta 1 x 100 mg/kg del peso de cuerpo en los días tercero hasta
duodécimo p. i., los preparados según la invención inhiben totalmen-
te el desarrollo de las dermatofitosis experimentales.

20 Los ya conocidos derivados de éter
imidazolínico-(1) de la Tabla D, no muestran este efecto total.

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

25 Unos cobayos blancos de 400 a 500 g
de peso son infectados en el dorso con una suspensión de esporos
de *Trich. ment.* en la forma usual. Para la terapia local, los prepa-

1 rados reivindicados disueltos al 1 % en polietilenglicol 400 - en
 los días cuarto hasta décimotercero p. i. son aplicados delgada-
 mente una vez por día en el punto de infección y son frotados leve-
 5 mente con una espátula de cuerno. En la siguiente tabla se repre-
 sentan los efectos curativos de los preparados en comparación con
 los testigos no tratados (Tabla D):

Tabla D: Efecto de la aplicación local en el modelo de la trico-
 fitia experimental de cobayos.

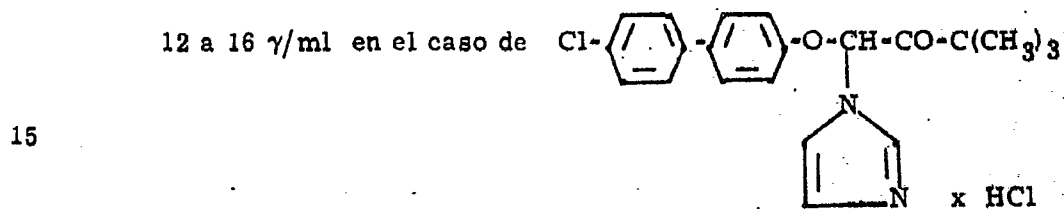
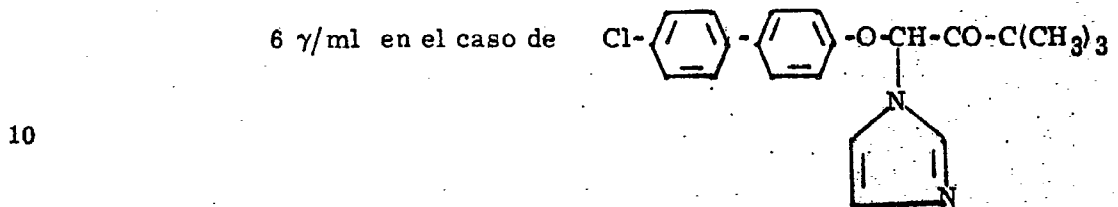
| Preparado | Intensidad del efecto curativo con la aplicación local el décimotercero día después de la infección |
|---|---|
| <p>10</p> <chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)OCH(C(=O)C(C)(C)C)N3C=CC=N3</chem> | +++ |
| <p>15</p> <chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)OCH(C(=O)C(C)(C)C)N3C=CC=N3</chem> | ++++ |
| <p>20</p> Testigos | dermatofitosis fuerte |

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

++++ = efecto muy bueno, vale decir, ningunos síntomas de infección constatables.

1 c) Datos de orientación relacionados con la farmacocinética después de la administración oral.

Los preparados reivindicados, después de la administración oral, en ratones y cobayos son bien re-
sorbidos y, después de dosis de 50 mg/kg del peso de cuerpo, su-
5 ministran concentraciones máximas en el suero de



El tiempo medio de eliminación es de aproximadamente 4,5 a 5,5 horas; la eliminación procede en aproxi-
madamente un 20 % por vía renal y en \sim 70 % con las materias
20 fecales por vía de la bilis.

d) Toxicidad aguda y tolerabilidad.

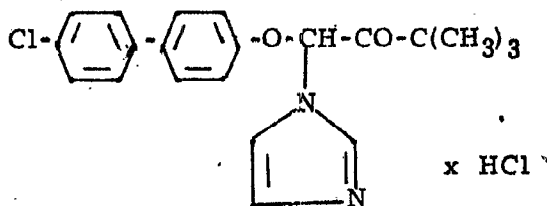
Los preparados mencionados mues-
tran, en ratones, ratas y cobayos, después de la aplicación oral una
dosis letal DL_{50} de entre 750 y 1200 mg/kg del peso de cuerpo. La
25 tolerabilidad por la piel era excelente en la aplicación local de solu-

1 ciones al 1 %.

Ejemplos de Preparación:

Ejemplo 1.

5



10

15

20

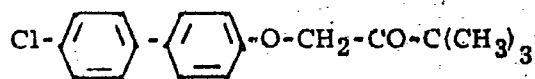
25

Se disuelven 605 g (2 moles) de [1-(4'-(4''-clorofenil)-fenoxi)]-3,3-dimetil-butan-2-ona en 3 litros de cloruro de metileno. En la solución se instilan a 40°C dentro de 2 a 3 horas 170 ml (2,1 moles) de cloruro de sulfurilo y subsiguientemente se agita a esta temperatura durante 15 horas. Luego se elimina el disolvente por destilación en vacío y se disuelve el residuo en 1,5 litros de metiletilcetona. Se instila esta solución a 20°C bajo leve refrigeración en una suspensión de 280 g (4 moles) de imidazol y de 280 g (2 moles) de potasa reducida a polvo en 3 litros de metiletilcetona. Después de una agitación durante 48 horas a la temperatura ambiente, se elimina el disolvente por destilación. Se recoge el residuo en 3 litros de cloruro de metileno y se lo lava cuatro veces, cada vez con 1 litro de agua; subsiguientemente se deshidrata con sulfato de sodio y se elimina el disolvente por destilación en vacío. El aceite que queda, es recristalizado en 1 litro de éter diisopropílico.

Este producto de base en bruto se disuelve en aproximadamente 1,2 litros de cloruro de metileno. Se mezcla la solución cuidadosamente con 550 ml de ácido clorhídrico etéreo

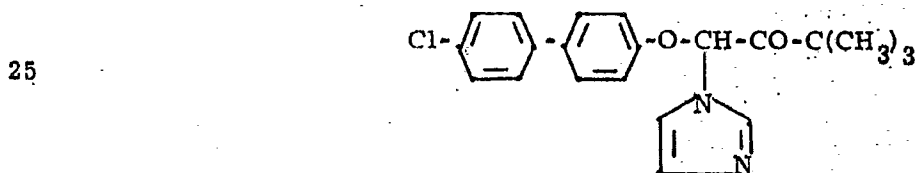
1 aproximadamente 4-normal y subsiguientemente se elimina el disol-
vente por destilación. El aceite que queda, es mezclado con 1 litro
de éster acético y calentado, produciéndose una cristalización es-
pontánea. Después de un calentamiento durante media hora, se re-
5 coge por succión en caliente, se lava con un poco de éster acético
y se seca en vacío. Después de recristalizarse dos veces en aceto-
na, se obtienen 210 g (26 % de la teoría) de hidrocloruro de
 $\left[1\text{-imidazolil-(1)}\right]\text{-}\left[1\text{-}(4'\text{-}(4''\text{-clorofenil})\text{-fenoxi})\right]\text{-}3, 3\text{-dimetil-bu-}$
tan-2-ona del P. f. = 148-150°C.

10 Producto de partida.



15 280 g (2 moles) de potasa reducida
a polvo son suspendidos en 2 litros de metiletilcetona. Se agregan
409 g (2 moles) de 4'-clorohidroxibifenilo y se calienta hasta la ebu-
llición. Subsiguientemente se instilan durante una hora 269 g
(2 moles) de α -cloropinacolona y se calienta durante 15 horas con
reflujo. Después del enfriamiento, se aísla por filtración a succión
20 el residuo sólido, se lo lava y se lo recristaliza en ligroína. Se ob-
tienen 513 g (78 % de la teoría) de $\left[1\text{-}(4'\text{-}(4''\text{-clorofenil})\text{-fenoxi})\right]\text{-}$
3, 3-dimetil-butan-2-ona del P. f. = 90°C

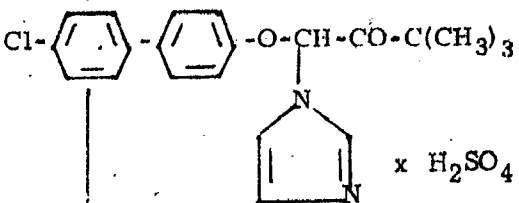
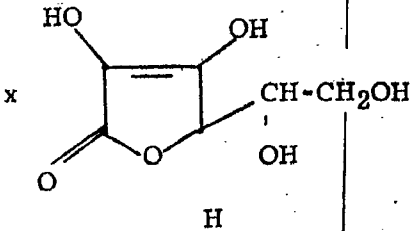
Ejemplo 2.



La base libre del Ejemplo 1 es obtenida por el camino ahí descrito, recristalizándose el producto de base en bruto varias veces en éter diisopropílico. P.f. = 98-100°C.

En forma análoga se preparan:

Tabla E.

| Ejemplo No. | estructura | P.f. |
|-------------|--|--------------|
| 3 |  | 135°C |
| 4 | x HNO ₃ | 120° (desc.) |
| 5 | x 2H ₃ PO ₄ | 150°C |
| 6 | x COOH COOH | 106°C |
| 7 | COOH x HO-C-H H-COH COOH | 78° (desc.) |
| 8 |  | 81°C |

1

N O T A

5

10

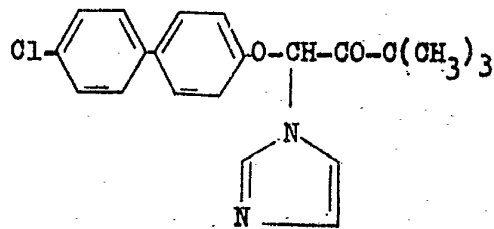
15

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 nº P 24 29 514.5 de 20 de junio de 1.974; acogiéndose 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 PREPARAR Δ 1-IMIDAZOLIL-(1)/- Δ 1-(4'-(4"-CLOROFENIL)-FENOXI)/-3-DIMETIL-BUTAN-2-ONA, caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para preparar

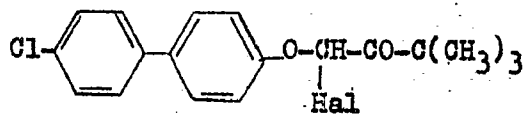
Δ 1-imidazolil-(1)/- Δ 1-(4'-(4"-clorofenil-fenoxi)/-3,3-dimetilbutan-2-ona, de fórmula

20



y sus sales; caracterizado porque el compuesto de fórmula

25



1 en la cual Hal representa halógeno, se hace reaccionar
con imidazol en presencia de agentes ligadores de ácidos
y diluyentes, a temperaturas entre 20 y 150°C, con prefe-
5 rencia entre 80 y 120°C, y eventualmente de la base obteni-
da se preparan las sales.

2.- Procedimiento para preparar
[1-imidazolil-(1)]-[1-(4'-(4"-clorofenil)-fenoxi)-3,3-di-
metil-butan-2-ona, tal y como queda sustancialmente descri-
to en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 27 hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid,

19 JUN 1975
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEBO Y MOJER

p. p. Firmado: Suarez Diaz

