

442554 3.ª COPIA

PATENTE DE INVENCION

Int. Cl. <sup>2</sup> : <u>C07D/A61K</u>	<u>Le A 14 581-I-Sp.</u>
--	--------------------------

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-ETIL-IMIDAZOLES

-----

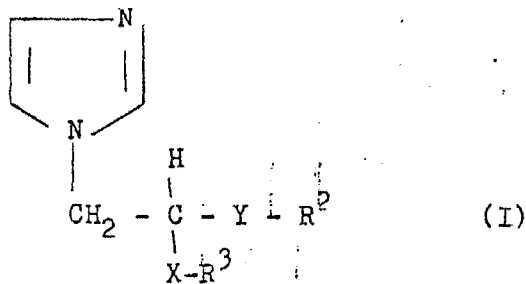
*Solicitante:* BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

-----

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos 1-etil-imidazoles, útiles como medicamentos, particularmente como antimicóticos.

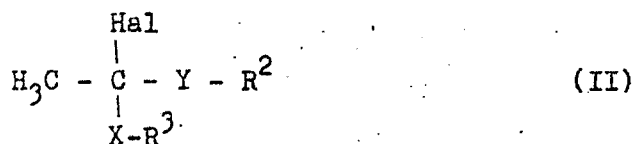
Se ha encontrado que tienen fuertes propiedades antimicóticas los nuevos 1-etil-imidazoles de fórmula

5



5 en la que  $R^2$  es alquilo, alquénilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, arilo eventualmente sustituido o aralquilo eventualmente sustituido,  $R^3$  es hidrógeno, alquilo, alquénilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, arilo eventualmente sustituido o aralquilo eventualmente sustituido; Y es oxígeno o azufre y X es un grupo ceto o un derivado funcional de un grupo ceto, y sus sales.

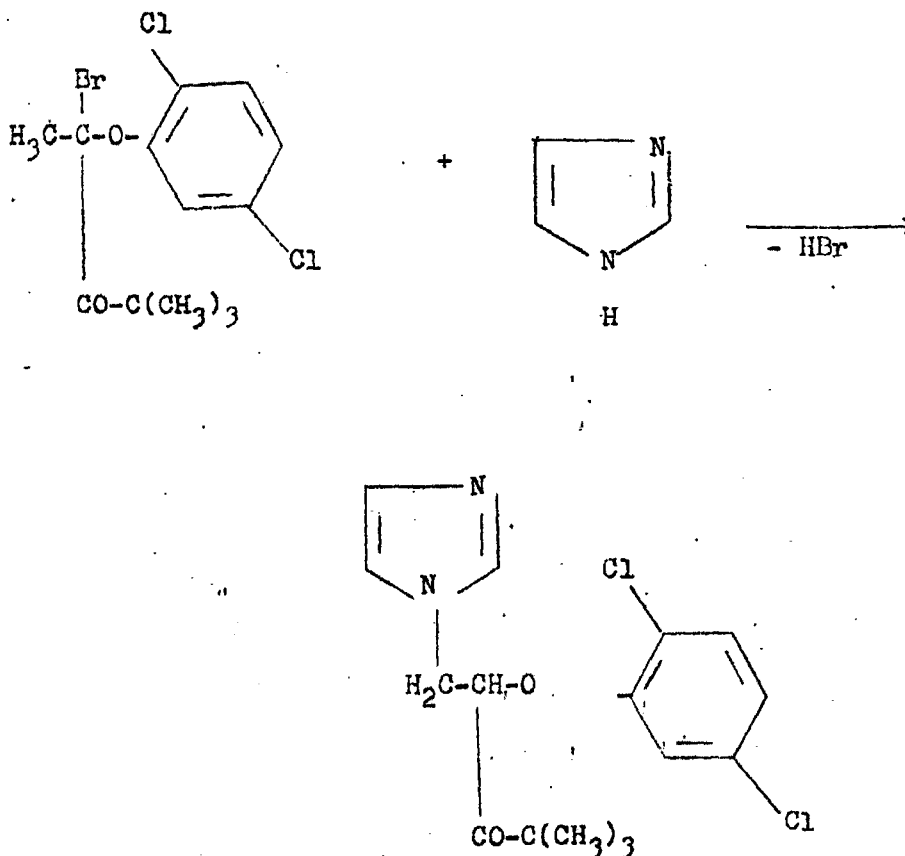
10 El procedimiento de la invención para preparar los 1-etil-imidazoles de fórmula I y sus sales, comprende hacer reaccionar compuestos de fórmula



15 en la cual  $R^2$ ,  $R^3$ , X e Y tienen los significados arriba indicados y Hal representa cloro o bromo, con imidazol, en presencia de agentes ligadores de ácidos, y eventualmente de las bases obtenidas, se prepara una sal según métodos usuales.

Si, como sustancias de partida, se emplean 2-(2,5-di-

clorofenoxi)-2-bromo-4,4-dimetil-pentan-3-ona e imidazol, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas



5            Según la invención, el procedimiento es químicamente  
característico, en vista de que sorprendente e imprevisiblemente el radical imidazol no reacciona con el átomo de carbono o que por el átomo de bromo saliente obtuvo una valencia libre, sino con el átomo de carbono vecino del grupo metilo.

10

En la fórmula II, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> como radicales alquilo y alquenoilo, representan preferiblemente radicales alquilo li-

neales o ramificados con 1 a 6, particularmente 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente radicales alqueniilo lineales o ramificados con preferiblemente 2 a 6, particularmente 2 a 4 átomos de carbono. A título de ejemplo, como radicales alquilo y alqueniilo  $R^2$  y  $R^3$ , sean mencionados los radicales metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, iso- y tert-butilo, el radical pentilo y hexilo, los radicales vinilo, alilo, propenilo y hexenilo.

El radical alqueniilo  $R^2$  es lineal o ramificado y contiene preferiblemente 2 a 6, particularmente 2 a 4 átomos de carbono. A título de ejemplo, sean mencionados los radicales etinilo, propinilo, butinilo y hexinilo.

$R^2$  y  $R^3$  como radicales cicloalquilo o cicloalqueniilo, representan preferiblemente un radical cicloalquilo con 3 a 7, particularmente 3, 5 ó 6 átomos de carbono, respectivamente un radical cicloalqueniilo con preferiblemente 5 a 7, particularmente 5 ó 6 átomos de carbono. A título de ejemplo, sean mencionados los radicales ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo.

Como radicales arilo y aralquilo eventualmente sustituidos,  $R^2$  y  $R^3$  representan preferiblemente radicales arilo con 6 a 10 átomos de carbono, respectivamente radicales aralquilo con 6 a 10 átomos de carbono en la parte arilo y 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo, particularmente radicales fenilo o bencilo eventualmente sustituidos.

Los radicales arilo y aralquilo  $R^2$  y  $R^3$  pueden contener uno o varios, preferiblemente 1 a 3, particularmente 1 ó 2 sustituyentes iguales o distintos. Tales sustituyentes son, de preferencia: halógeno, por ejemplo fluor, cloro y

bromo; halogenoalquilo con preferiblemente 1 ó 2 átomos de carbono en el radical alquilo y 2 a 5 átomos de halógeno, particularmente átomos de cloro o fluor, por ejemplo trifluor metilo, alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, n- e iso-propilo; alcoxi y alquiltio con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metoxi, etoxi, metiltio, etiltio; alquilsulfonilo con 1 a 4 átomos de carbono en la parte alquilo, por ejemplo metilsulfo y etilsulfo; nitro, ciano y fenilo eventualmente sustituido por hidroximetilo.

Como derivado funcional de un grupo ceto, X representa preferiblemente el grupo cetal  $-C(OR)_2-$ , significando R hidrógeno o un radical alquilo con preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, particularmente metilo o etilo. Como derivados funcionales ulteriores del grupo ceto X, a título de ejemplo, sean citadas las oximas e hidrazonas.

Como halógeno en la fórmula II, Hal representa preferiblemente cloro y bromo, particularmente bromo.

Como caso particularmente preferido,  $R^2$  representa fenilo y fenilo sustituido por 1 a 3, particularmente 1 ó 2 átomos de fluor, cloro o bromo, grupos metilo, fenilo y/o hidroximetilfenilo,  $R^3$  representa ter-butilo, X el grupo ceto e Y oxígeno.

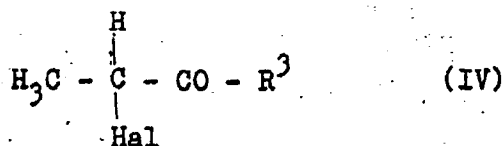
Como sales de los 1-etil-imidazoles pueden mencionarse, de preferencia, tales con ácidos fisiológicamente tolerables. Ejemplos de tales ácidos son los ácidos halogenhídricos, particularmente los ácidos clorhídricos y bromhídrico; los ácidos fosfórico y nítrico; ácidos carboxílicos mono- y bifuncionales y ácidos hidroxicarboxílicos, tales como por ejemplo los ácidos acético, maléico, succínico, fumárico,

tartárico, cítrico, salicílico, sórbico, láctico, 1,5-naftalenodisulfónico.

5 Los compuestos de halógeno de fórmula II aplicados como sustancias de partida en el procedimiento según la invención aún no son conocidos, pero pueden ser preparados según métodos generalmente conocidos. Son obtenidos por ejemplo de tal manera que alcoholes o tioles de fórmula



10 en la cual  $R^2$  e Y tienen los significados arriba definidos, se hacen reaccionar en forma usual con una halogenocetona de fórmula



15 en la cual  $R^3$  tiene el significado arriba indicado y Hal representa halógeno, preferiblemente cloro y bromo. El átomo de hidrógeno activo en la posición  $\alpha$  es subsiguientemente intercambiado en forma usual, por ejemplo con bromo elemental en tetracloruro de carbono a 40-50°C, por halógeno y el grupo ceto es eventualmente transformado de la manera usual en un derivado funcional. El producto deseado es aislado en forma conocida y eventualmente purificado.

20 Como ejemplos de los compuestos de fórmula II aplicables según la invención, sean detalladas:

2-(4-clorofenoxi)-2-bromo-4-dimetilpentan-3-ona,

2-(2,4-diclorofenoxi)-2-bromo-4,4-dimetilpentan-3-ona,

2-(4-bromofenoxi)-2-bromo-4,4-dimetilpentan-3-ona,  
2-(2-difenoxi)-2-bromo-4,4-dimetilpentan-3-ona,  
2-(4-fluorfenoxi)-2-bromo-4,4-dimetilpentan-3-ona,  
2-(2-clorofenoxi)-2-bromo-4,4-dimetilpentan-3-ona,  
5 2-(4-metilfenoxi)-2-bromo-4,4-dimetilpentan-3-ona,  
2-(3-clorofenoxi)-2-bromo-4,4-dimetilpentan-3-ona,  
2-(2,4,5-triclorofenoxi)-2-bromo-4,4-dimetilpentan-3-ona,  
2-(3,4-dimetilfenoxi)-2-bromo-4,4-dimetilpentan-3-ona,  
2-(2,3-dimetilfenoxi)-2-bromo-4,4-dimetilpentan-3-ona,  
10 2-(2,4-dimetilfenoxi)-2-bromo-4,4-dimetilpentan-3-ona.

Según el procedimiento de la invención (reacción de los compuestos étereos  $\alpha$ -halogenados de la fórmula II con imidazol), como diluyentes entran en consideración todos los disolventes orgánicos inertes preferiblemente polares. A  
15 éstos pertenecen nitrilos, particularmente alquilonitrilos de bajo peso molecular, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, particularmente sulfóxidos dialquílicos de bajo peso molecular, tal como sulfóxido de dimetilo; formamidas, particularmente dialquilformamidas de bajo peso molecular, tales como  
20 dimetilformamida; cetonas, particularmente dialquilcetonas de bajo peso molecular, tales como acetona; éteres lineales y cíclicos, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno y cloroformo.

25 En el procedimiento según la invención, como agentes ligadores de ácidos pueden emplearse todos los agentes ligadores usuales de ácidos. A éstos pertenecen preferiblemente agentes ligadores orgánicos de ácidos, tales como aralquilaminas o alquilaminas terciarias de bajo peso molecular, por  
30 ejemplo trietilamina o dimetilbencilamina. De preferencia,

como agente ligador de ácidos se agrega imidazol.

En el procedimiento según la invención, las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre unos 20°C y unos 150°C, preferiblemente entre 60 y 120°C.

En la realización del procedimiento de la invención, por mol del compuesto de la fórmula II, se aplican, de preferencia, aproximadamente 1 a 5 moles, particularmente 1 a 15 moles de imidazol, y en adición preferiblemente 1 a 10, particularmente 1 a 2 moles del agente ligador de ácidos (por ejemplo imidazol).

El aislamiento y la purificación de los compuestos de la fórmula I proceden según métodos generalmente conocidos. Por ejemplo el disolvente puede ser eliminado por destilación en vacío y el residuo puede ser recogido con cloruro de metileno. Subsiguientemente se separa la fase orgánica. Después del secamiento con sulfato de sodio, se elimina el disolvente por destilación en vacío. Se purifica el residuo obtenido por recristalización. En el caso de no ser suficiente la purificación por recristalización, después de la primera destilación del disolvente, puede prepararse la sal y purificarse ésta por recristalización. De la sal puede ser liberado, en forma conocida mediante una base, el compuesto de la fórmula I en forma de la base.

Las sales de los compuestos de la fórmula I pueden ser obtenidas según métodos usuales generalmente conocidos. Las bases de la fórmula I se disuelven, por ejemplo, en un disolvente orgánico, por ejemplo éter dietílico, y se mezclan con el ácido, por ejemplo ácido hidrogénico. La sal se precipita y es separada por filtración o es obtenido por eli

minación del disolvente por destilación, como residuo.

Como nuevas sustancias activas, a título de ejemplo, pueden detallarse:

- 2-(4-clorofenoxi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
5 2-(2,4,5-triclorofenoxi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
2-(3-clorofenoxi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
2-(3-cloro-4-metilfenoxi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
10 2-(3-trifluormetilfenoxi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
2-fenoxi-4-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
2-(2,3-dimetilfenoxi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
15 2-(2,3-dimetilfenoxi)-1-imidazolil-(1)-butan-3-ona,  
2-(2,3-diclorofenoxi)-1-imidazolil-(1)-3-fenil-propan-3-ona,  
2-(3,4-diclorofenoxi)-1-imidazolil-(1)-3-fenil-propan-3-ona,  
2-(4-clorobenciloxi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
20 2-(4-metoxifenoxi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
2-(4-metilfenoxi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
2-(3-nitrofenoxi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
2-(2-clorofenoxi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
2-(fenoxi)-1-imidazolil-(1)-4-etil-4-metil-pentan-3-ona,  
25 2-(3-metilfenoxi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
2-(2-cloro-3-metilfenoxi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
2-(2,4-dimetilfenoxi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
30 2-(3,4-dimetilfenoxi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-

- 3-ona,  
2-(3-cianofenoksi)-1-imidazolil-(1)-4-etil-4-metil-pentan-  
3-ona,  
2-(3-trifluormetilfenoksi)-1-imidazolil-(1)-3-fenil-propan-  
5 3-ona,  
2-(3-trifluormetilfenoksi)-1-imidazolil-(1)-4-fenil-butan-  
3-ona,  
2-(2-clorobenciloksi)-1-imidazolil-(1)-4-fenil-butan-3-ona,  
2-(2-clorobenciloksi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-  
10 3-ona,  
2-(4-metilbenciloksi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-  
3-ona,  
2-(3,4-dimetilfenoksi)-1-imidazolil-(1)-3-fenil-propan-3-ona,  
2-(4-metiltiofenoksi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-  
15 3-ona,  
2-(2,4-diclorofenoksi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-  
3-ona,  
2-(4-bromofenoksi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
2-(2-difenoksi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
20 2-(4-fluorfenoksi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
2-(2-cloro-4-metilfenoksi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-  
3-ona,  
2-(4-nitrofenoksi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
2-(4-fenilfenoksi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
25 2-(2,4,5-tribromofenoksi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-  
3-ona,  
2-(3,4-dimetoksifenoksi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-  
3-ona,  
2-(2-fenilfenoksi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-3-ona,  
30 2-(2-fluor-4-metilfenoksi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetil-pentan-

3-ona.

Las nuevas sustancias activas de la fórmula I, así como sus sales tienen un efecto antimicótico muy bueno y amplio, particularmente contra dermatófitos, epidermatófitos y blastomicetos (hongos gemiparos), así como hongos bifásicos y hongos de levadura, por ejemplo Trichophyton y Candida. Por esto, pueden ser aplicadas con buen resultado contra infecciones provocadas por hongos en seres humanos y animales.

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

Dermatomicosis y micosis de sistemas, provocadas por Trichophyton mentagrophytes y otras clases de Trichophyton, clases de Microsporon, Epidermophyton floccosum, blastomicetos y hongos bifásicos, así como hongos de moho.

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

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

A la presente invención pertenecen preparaciones farmacéuticas que, además de sustancias de vehículo atóxicas inertes farmacéuticamente apropiadas, contienen uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sus sales o que constan de uno o varios compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, así como procedimientos para la producción de estas preparaciones.

A la presente invención pertenecen también preparaciones farmacéuticas en unidades de dosificación. Esto significa que las preparaciones se presentan en forma de piezas individuales, por ejemplo, pastillas, grageas, cápsulas, pí\_

doras, supositorios y ampollas, cuyo contenido de sustancia activa corresponde a una fracción o a un múltiplo de una dosis individual. Las unidades de dosificación pueden contener 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 sola administración y que corresponde usualmente o una dosis diaria entera, a la mitad, a una tercera o a una cuarta parte de una dosis diaria.

Bajo sustancias de vehículo atóxicas inertes farmacéuticamente apropiadas, se entienden diluyentes sólidos, semisólidos o líquidos, sustancias de relleno y sustancias auxiliares de formulación. Como preparados farmacéuticamente preferidos sean mencionadas pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, pastas, ungüentos, geles, cremas, lociones, polvos y preparaciones pulverizables (sprays).

Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden contener la sustancia activa o las sustancias activas, además de las usuales sustancias de vehículo, tales como (a) rellenos y diluyentes, por ejemplo almidones, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico, (b) aglutinantes, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, (c) agentes humectantes, por ejemplo glicerina, (d) agentes de rociamiento, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio y carbonato de sodio, (e) agentes retardadores de disolución, por ejemplo, parafina, y (f) agentes aceleradores de resorción, por ejemplo compuestos de amonio cuaternarios, (g) agentes mojantes, por ejemplo alcohol cetílico, monoestearato de glicerina, (h)

agentes de adsorción, por ejemplo caolina y bentonita, e (i) lubricantes, por ejemplo talco, estearato de calcio o de magnesio y polietilenglicoles sólidos o mezclas de las sustancias citadas bajo (a) hasta (i).

5 Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden proveerse de los usuales revestimientos y envolturas que eventualmente contienen agentes opacizantes y pueden ser también de una composición tal que ceden la sustancia activa o las sustancias activas tan solo o preferiblemente  
10 en una determinada parte del tracto intestinal, eventualmente en forma retardada, pudiendo emplearse como masas de embutido, por ejemplo sustancias polímeras y ceras.

La sustancia activa o las sustancias activas, eventualmente con una o varias de las sustancias de vehículo  
15 arriba indicadas, pueden presentarse también en forma de microcápsulas, que pueden presentarse también en

Los supositorios pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo solubles o insolubles en agua, por ejemplo,  
20 polietilenglicoles; grasas, por ejemplo manteca de cacao, y ésteres de elevado peso molecular (por ejemplo alcohol con 14 átomos de carbono, ácido graso con 16 átomos de carbono) o mezclas de estas sustancias.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener,  
25 además de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de soporte, por ejemplo grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidones, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de  
30 estas sustancias.

estas sustancias.

Los polvos y los preparados pulverizables (sprays) pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, por ejemplo lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los preparados pulverizables (sprays) pueden contener adicionalmente los agentes impelentes usuales, por ejemplo hidrocarburos clorado-fluorados.

Las soluciones y emulsiones pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emulsivos, por ejemplo agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida; aceites, particularmente aceite de semillas de algodón, aceite de maní, aceite de gérmenes de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, glicerina de formal (metilal), alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos del sorbitán o mezclas de estas sustancias.

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

Las suspensiones pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo, agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de sorbita y sorbitán de polioxietileno, celulosa

microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias.

5 Las citadas fórmulas de preparados pueden contener también colorantes, agentes conservadores, así como aditivos que mejoran el olor y el gusto, por ejemplo aceite de menta y aceite de eucalipto, y edulcorantes, por ejemplo sacarina.

10 Los compuestos terapéuticamente eficaces deben estar presentes en los preparados farmacéuticos arriba citados, preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,1 a 99,5 %, de preferencia, aproximadamente 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.

15 Los preparados farmacéuticos arriba citados pueden contener, además de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, también otras sustancias activas farmacéuticas.

20 La producción de los preparados farmacéuticos arriba citados es efectuada en forma usual según métodos conocidos, por ejemplo por mezclamiento de la sustancia activa o de las sustancias activas con la sustancia o las sustancias de vehículo.

25 Al presente invento pertenece también la aplicación de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, así como de preparados farmacéuticos que contienen uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sus sales, en la medicina y veterinaria para prevenir a, mejorar y/o curar las enfermedades más arriba indicadas.

Las sustancias activas o los preparados farmacéuticos pueden aplicarse local, oral, parenteral, intraperitoneal y/o rectalmente, de preferencia oral o localmente.

30 Por lo general, tanto en la medicina humana, como tam-

bién en la veterinaria, se ha comprobado ser ventajoso administrar la substancia activa o las substancias activas en cantidades de unos 30 hasta unos 200, preferiblemente 50 a 200 mg/Kg del peso de cuerpo por día, eventualmente en forma de varias administraciones individuales, a fin de lograr los resultados deseados, sin embargo, puede ser necesario que uno se aparte de las dosis indicadas, y, es decir, en dependencia de la naturaleza y de la gravedad de la enfermedad, del tipo de la preparación y de la administración del medicamento, así como del lapso de tiempo o intervalo en que procede la administración. En algunos casos, cantidades menores que la arriba indicada pueden ser suficientes, mientras que en otros casos ha de excederse de la cantidad de substancias activas arriba indicada. La fijación de la dosis óptima necesaria en cada caso y del tipo de administración de las substancias pueden ser efectuada fácilmente por cualquier especialista en base a sus conocimientos profesionales.

La buena eficacia microbiológica de las nuevas substancias activas según el invento, puede apreciarse de los siguientes ensayos in vitro e in vivo.

Determinación del espectro de acción antimicótica in vitro por el ensayo de dilución en serie.

Descripción del ensayo:

Como substratos servían, para dermatófitos y hongos de moho, el medio de cultivo de ensayo de Sabouraud, para blastomicetos y hongos bifásicos, el caldo de agua de lavar carne y glucosa.

La temperatura de incubación era de 28°C, la duración de la incubación era de 24 hasta 96 horas.

Los resultados de los ensayos se hallan resumidos en

la Tabla A.

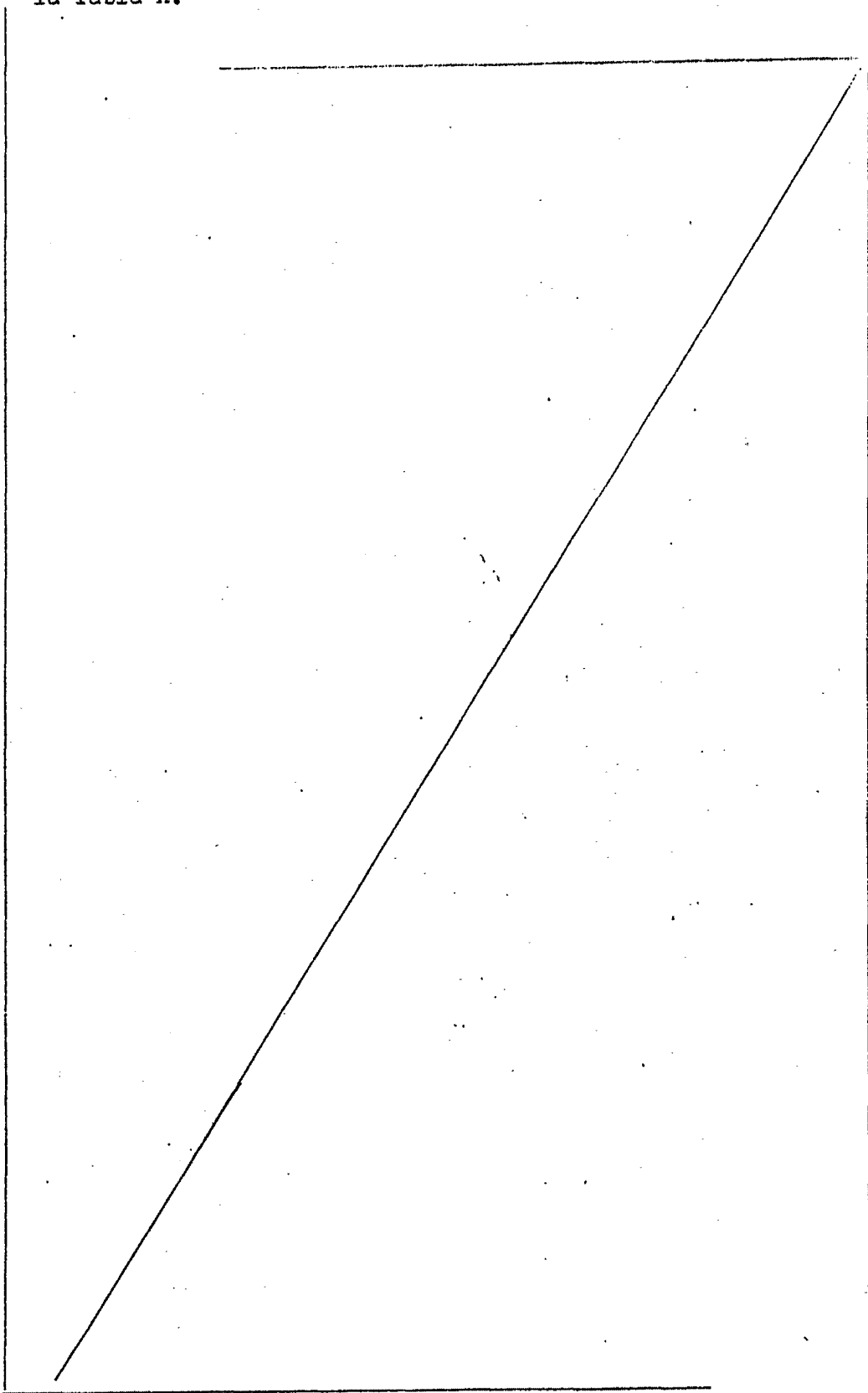


TABLA A

Valores mínimos de concentración de inhibición en /ml de medio de cultivo

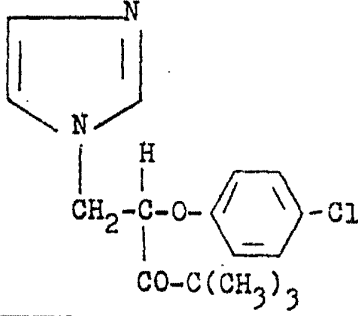
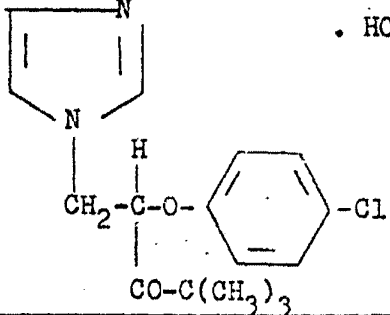
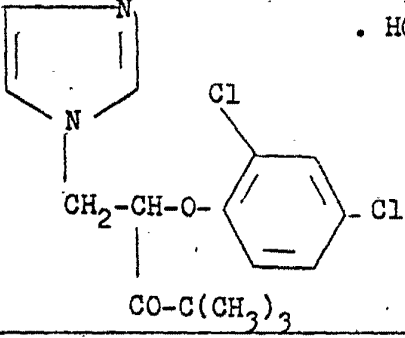
Compuesto del ejemplo N°	Substancia activa	Trichophyton mentagrophytes
1	 <chem>CN1CCNC1CC(=O)C(C)(C)OC(=O)c2ccc(Cl)cc2</chem>	4
2 (hidrocloruro)	 <chem>CN1CCNC1CC(=O)C(C)(C)OC(=O)c2ccc(Cl)cc2</chem> . HCl	4
3	 <chem>CN1CCNC1CC(=O)C(C)OC(=O)c2cc(Cl)ccc2Cl</chem> . HCl	< 1

Tabla A

Candida albicans	Penicillium commune	Aspergillus niger
4	32	8
4	32	4
4	16	4

Tabla A (continuación)

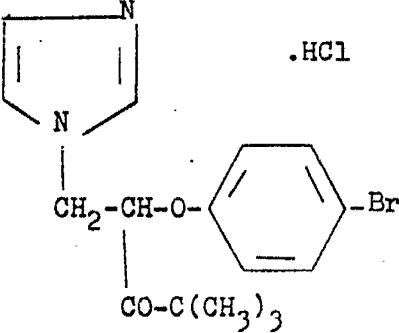
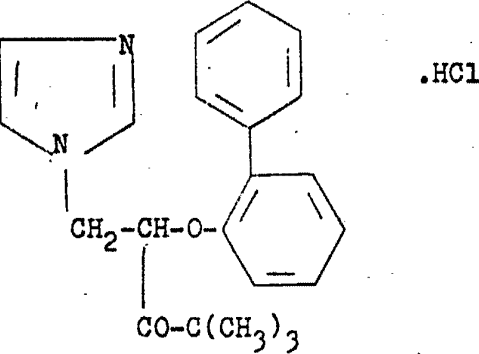
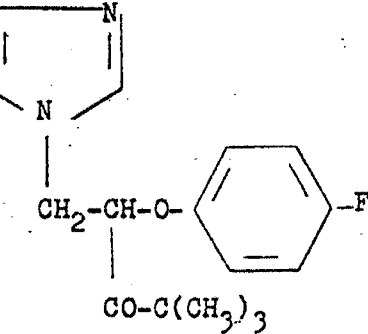
Compuesto del ejemplo Nº	Substancia activa	Trichophyton mentagrophytes
4	 <p>.HCl</p>	8
11	 <p>.HCl</p>	8
5	 <p>.HCl</p>	8

Tabla A (continuación)

<u>Candida albicans</u>	<u>Penicillium commune</u>	<u>Aspergillus niger</u>
4	16	4
4	16	8
4	32	4

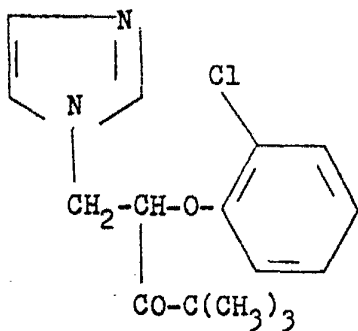
Tabla A (continuación)

Compuesto  
del ejemplo  
Nº

Substancia activa

Trichophyton  
mentagrophytes

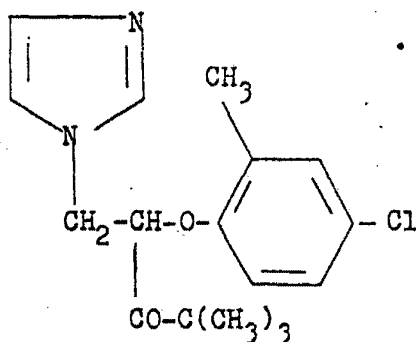
6



. HCl

8

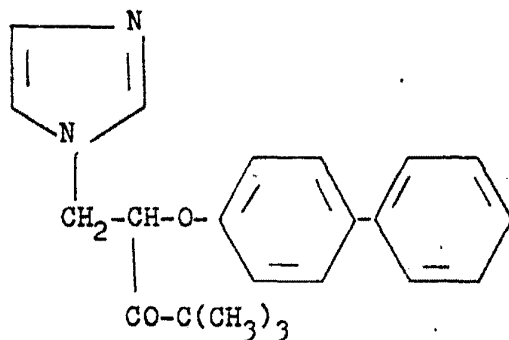
10



. HCl

< 1

12



< 1

Tabla A

<u>Candida albicans</u>	<u>Penicillium commune</u>	<u>Aspergillus niger</u>
-----------------------------	--------------------------------	------------------------------

4

16

4

4

8

8

4

8

8

Tabla A (continuación)

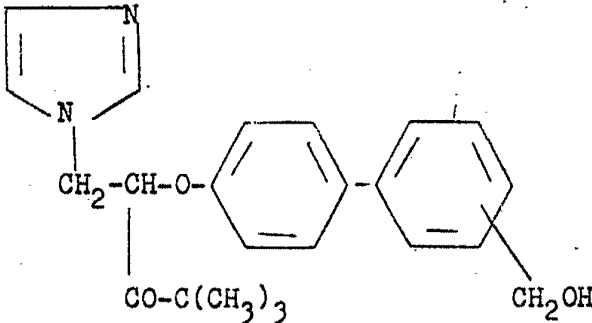
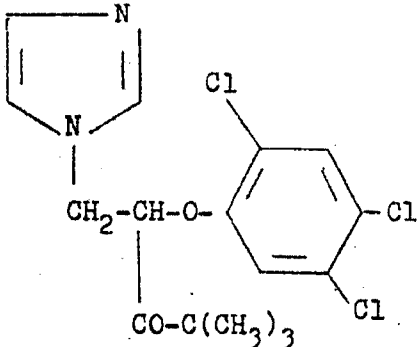
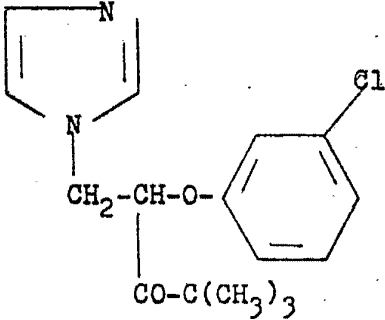
Compuesto del ejemplo N°	Substancia activa	Trichophyton mentagrophytes
13		< 1
8		. HCl 4
7		. HCl 4

Tabla A (continuación)

<u>Candida albicans</u>	<u>Penicillium commune</u>	<u>Aspergillus niger</u>
4	8	4
4	16	4
4	16	4

Efecto antimicótico de los compuestos de la fórmula I según el invento, en el experimento con animales.

a) Aplicación local en el caso de tricofitia experimental de cobayos (agente provocador: *Trichophyton mentagrophytes*)

5 Descripción del ensayo:

Una solución al 1 % de las sustancias activas en una mezcla de sulfóxido de dimetilo / glicerina / agua (1 : 3; 6) o en polietilenglicol 400 fué aplicada localmente una vez por día durante 11 a 14 días, después de haberse provocado la tricofitia experimentalmente.

Los resultados de los ensayos están indicados en la Tabla B

Tabla B

15 Efecto de los compuestos de la fórmula I según la invención contra tricofitia en cobayos:

<u>Compuesto del</u>	<u>efecto local contra Trichophy-</u>
<u>Ejemplo N°</u>	<u>ton mentagrophytes</u>

1	+++
2	+++
20 3	+++
4	+++
11	++
5	+++
6	+++
25 10	+++
12	+++
8	++++
7	+++

- 5 ++ = efecto débil (reducción de los síntomas de infección)  
+++ = efecto (cura rápida de la infección)  
++++ = efecto bueno (supresión total de los síntomas de infección)  
+++++ = efecto muy bueno

B) Efecto (administración oral) en el caso de Quinckeanum-Trichophytia en ratones blancos.

10 Con dosis de 2 x 100 mg/Kg del peso de cuerpo, administradas oralmente por día hasta el octavo día de la infección, pudo suprimirse el prendimiento de la Quinckeanum-Trichophytia en ratones.

El resultado puede apreciarse de la Tabla C.

Tabla C

15 Efecto de los compuestos de la fórmula I según el invento, en el caso de Quinckeanum-Trichophytia en ratones blancos

Compuesto del efecto oral contra Quinckeanum-Trichophytia

<u>Ejemplo N°.</u>	<u>Trichophytia</u>
20 1	++++
2	+++
3	+++
4	+++
5	++++
25 6	+++
10	+++
12	+++
7	+++

Explicación de los símbolos: Véase Tabla B.

c) Candidosis en ratones.

Descripción de los ensayos:

5 Unos ratones del tipo SPF-C<sub>1</sub> fueron infectados intravenosamente con  $1-2 \times 10^6$  células de Candida de crecimiento logarítmico que estaban suspendidas en una solución fisiológica de sal común.

Los animales fueron tratados oralmente dos veces por día después de la infección con 100 mg/Kg del peso de cuerpo de los preparados.

10 Los animales no tratados murieron de la infección entre 3 a 6 días a contar de la infección experimental. La proporción de sobrevivencia el sexto día post infecciónem era, en el caso de los animales testigos de 2-3 por 20 animales (10 a 15 %)

15 Los resultados de los ensayos están resumidos en la Tabla D.

Tabla D.

Efecto (oral) contra Candidosis en ratones

Compuesto del	Efecto oral contra Candida
<u>Ejemplo N°</u>	<u>albicans</u>
1	+++++
2	++++
3	++++
4	++++
25 5	+++++
6	+++
10 10	+++
12	+++
13	++
30 7	++++



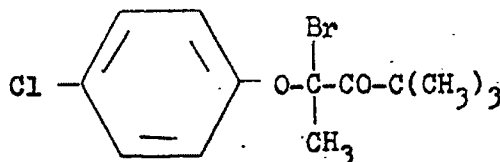
5 fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces cada vez con 50 ml de cloruro de metileno; Se lavan las fases orgánicas reunidas dos veces cada vez con 50 ml de agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las destilan en vacío. Se inicia la cristalización del aceite obtenido, por frotamiento con ligroina / éter de petróleo. Después de la recristalización en ligroina / éter de petróleo, se obtienen 2,6 g de 2-(4-clorofenoxi)-1-imidazolil-(1)-4,4-dimetilpentan-3-ona (17 % de la teoría) del P.f. = 68-73°C.

10 Espectro de resonancia magnética nuclear (NMR):

$\delta$  CH 5,18 (Triplet)

$\delta$  CH<sub>2</sub> 4,40 (Dublett)

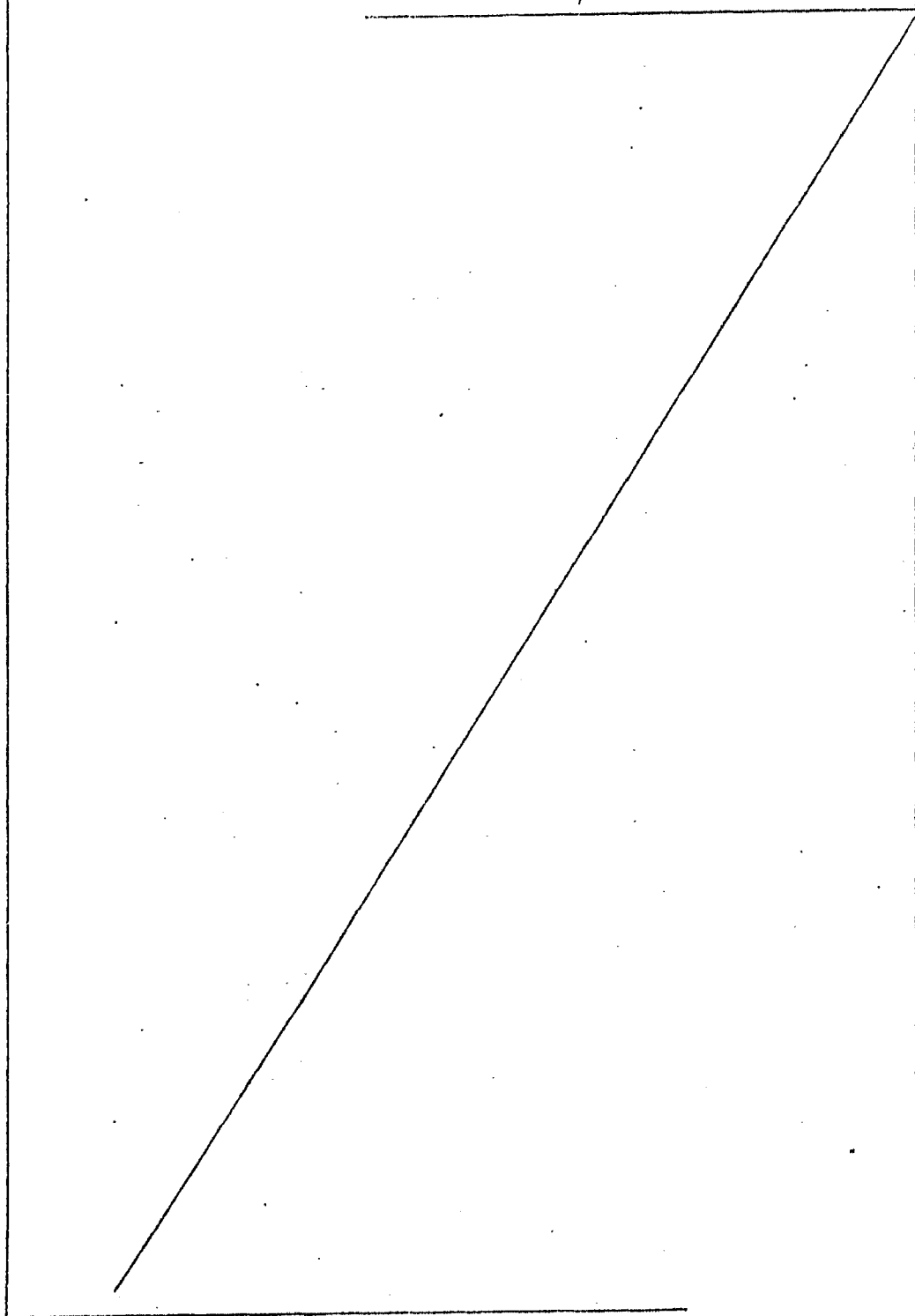
Producto de partida



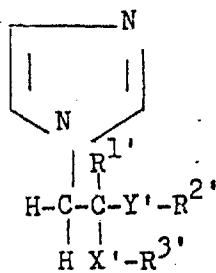
15 El producto de partida, la 2-(4-clorofenoxi)-2-bromo-4,4-dimetil-pentan-3-ona, es obtenido por bromación de 2-(4-clorofenoxi)-4,4-dimetil-pentan-3-ona con bromo elemental en tetracloruro de carbono a 40-50°C; P.f. = 95°C.

20 Las demás sustancias de partida pueden ser obtenidas de la misma manera.

De acuerdo con el procedimiento de la invención se obtienen con cada vez buenos rendimientos según el ejemplo 1 los compuestos detallados en la siguiente Tabla 1:



T A B L A . 1



Ejemplo Nº	R <sup>1'</sup>	R <sup>2'</sup>	R <sup>3'</sup>	X'	Y'	Punto de fusión °C
2	H		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO	O	hidrocloro- ruro 127
3	H		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO	O	hidrocloro- ruro 118
4	H		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO	O	hidrocloro- ruro 148-150
5	H		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO	O	102-106
6	H		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO	O	hidrocloro- ruro 146-148

Tabla 1 (continuación)

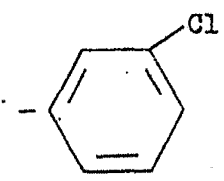
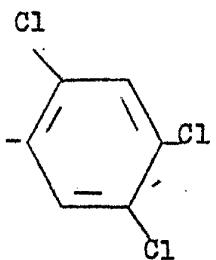
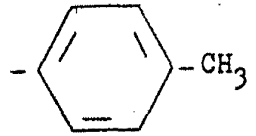
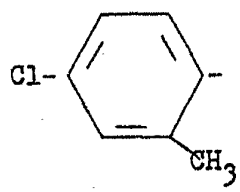
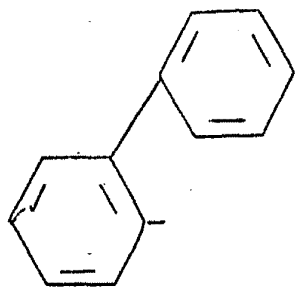
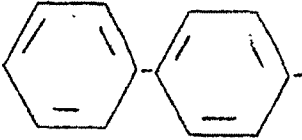
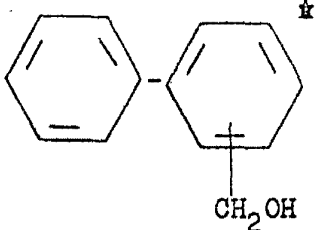
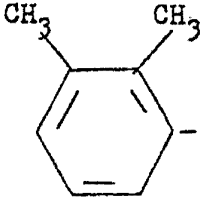
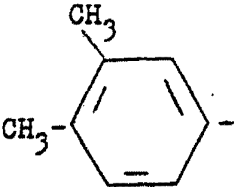
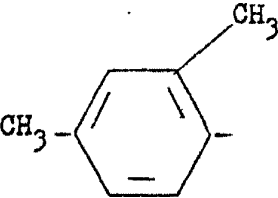
Ejemplo Nº	R <sup>1'</sup>	R <sup>2'</sup>	R <sup>3'</sup>	X'	Y'	Punto de fusión °C
7	H		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO	O	hidroclo- ruro 82-90
8	H		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO	O	hidroclo- ruro 180-183
9	H		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO	O	hidroclo- ruro 135
10	H		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO	O	hidroclo- ruro 147-150
11	H		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO	O	hidroclo- ruro 144-146

Tabla 1 (continuación)

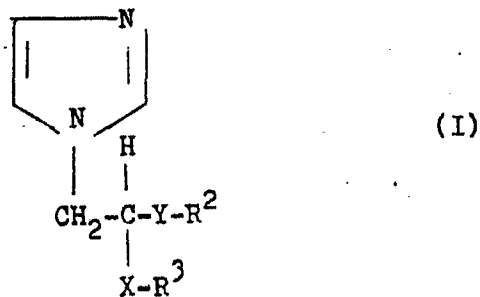
Ejemplo Nº	R <sup>1'</sup>	R <sup>2'</sup>	R <sup>3'</sup>	X'	Y'	Punto de fusión °C
12	H		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO	O	111-112
13	H		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO	O	105-107
14	H		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO	O	hidrocloro- ruro 143-147
15	H		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO	O	hidrocloro- ruro 164-165
16	H		C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CO	O	hidrocloro- ruro 157

\* Posición del grupo CH<sub>2</sub>OH no es conocida.

N O T A

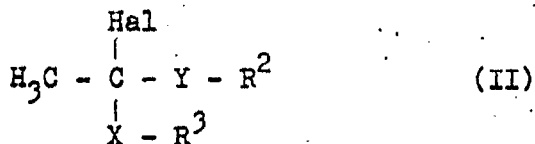
5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en la República Federal Alemana con el número P 22 42 454.0 de 29 de agosto de 1972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre : PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1-ETIL-IMIDAZOLES; caracterizándose por lo siguiente:

15 1.- Procedimiento para la obtención de 1-etil-imidazoles, de fórmula:



20 en la que R<sup>2</sup> es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo eventualmente sustituido o aralquilo eventualmente sustituido, R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo eventualmente sustituido o aralquilo eventualmente sustituido Y es oxi-

geno o azufre y X es un grupo ceto o un derivado funcional de un grupo ceto, y sus sales, caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de fórmula



5 en la cual R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X e Y tienen los significados arriba indicados y Hal representa cloro o bromo, con imidazol, en presencia de agentes ligadores de ácidos; y eventualmente de las bases obtenidas, se prepara una sal.

10 2.- Procedimiento para la obtención de 1-etil-imidazoles, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 36 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 NOV. 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. GÓMEZ ACEBS Y MUDET  
p. p. Firmado: L. García Fernández

