

4430063. COPIA

PATENTE DE INVENCION

Le A 16' 098-sp.

Int. No. CO7D/A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DIARILOXI-IMIDAZOLIL-
O,N-ACETALES.

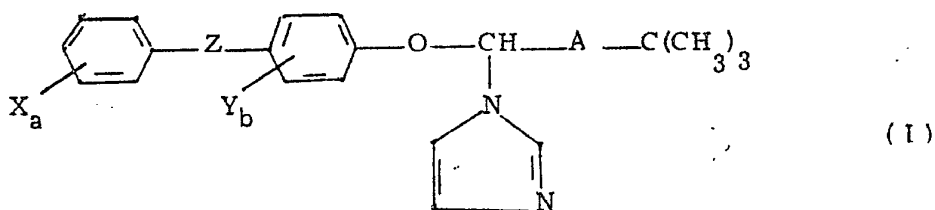
Solicitante: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT., entidad alemana, residente
en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

1 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos diariloxi-imidazolil-O,N-acetales y sus sales, útiles como medicamentos, particularmente como antimicóticos con efecto esporicida.

1 Ya se ha dado a conocer que algunos N-tritil-
imidazoles muestran un efecto antimicótico (compárese: Patente belga
No. 720.801).

5 Ya son conocidas también cetonas de imidazolil
(1)-éteres antimicóticamente eficaces [compárese: Patente publicada
no examinada de la Rep. Fed. Alemana No. 2.105.490 y Patente belga
No. 804.092]. El espectro de actividad de esos compuestos, sin embargo,
a menudo no es muy amplio; sobre todo, no muestran ninguna eficacia es-
poricida.

10 Se ha encontrado que los nuevos diariloxi-imidazolil-
O,N-acetales de la fórmula general



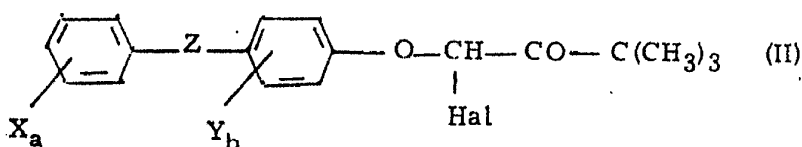
en la cual representan

20 X, Y halógeno, alquilo, alcoxi, halogenoalquiltio, nitro, amino,
alquilamino o dialquilamino,

Z un enlace directo, metileno, oxígeno, azufre, sulfonilo, alcoxi-
metileno o el grupo ceto,

A un grupo ceto o una agrupación C(OH)R-, en la cual R representa alquilo o hidrógeno, y a y b son números enteros de 0 a 3, así como sus sales atóxicas fisiológicamente tolerables, muestran fuertes efectos antimicóticos con eficacia esporicida simultánea.

Además, se ha encontrado que se obtienen los compuestos de la fórmula (I), si cetonas de halogeno éteres de la fórmula



en la cual

X, Y, Z, a y b tienen los significados arriba definidos y Hal representa cloro o bromo, se hacen reaccionar con imidazol, eventualmente en presencia de un agente ligador de ácidos y eventualmente en presencia de un diluyente y, en el caso dado, las imidazolil-cetonas así obtenidas se someten a una reducción en forma en sí conocida. Esta reducción puede ser efectuada según las siguientes variantes:

1. con hidrógeno en presencia de un catalizador y eventualmente en presencia de un disolvente polar, o
2. con isopropilato de aluminio en presencia de un disolvente, o
3. con hidruros complejos, eventualmente en presencia de un disolvente polar, o
4. con ácido formamidinsulfínico e hidróxido de álcali, eventualmente en presencia de un disolvente polar, o

1 5. con compuestos metálicos orgánicos de la fórmula



en la cual

5 R tiene el significado arriba indicado y

Me representa un metal alcalino o el radical B-Mg, siendo

B cloro, bromo o yodo,

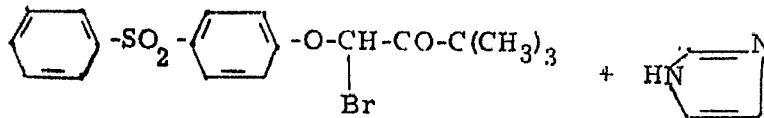
en presencia de un disolvente inerte.

Los compuestos reducidos de la fórmula (I)
10 tienen dos átomos de carbono asimétricos; por ésto, pueden existir
en la forma eritro, como también en la forma treo. En ambos casos,
existen predominantemente como racematos.

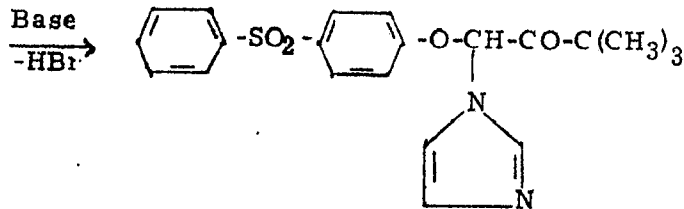
13 Sorprendentemente, los diafloxí-imidazolil-O,N-
acetales según la invención muestran, con una buena y amplia eficacia
antimicótica, un efecto esporicida simultáneo que no existe ni en el
caso de los conocidos derivados de imidazol, ni en el caso de los pro-
ductos corrientes en el comercio, tales como p. ej. Griseofulvín y
Nystatin. Por consiguiente, las sustancias según el invento representan
un enriquecimiento de la farmacia.

20 Si, como sustancias de partida, se emplean 1-
bromo-1-(4'-fenilsulfonil-fenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona e imidazol,
el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente
esquema de fórmulas:

1



5



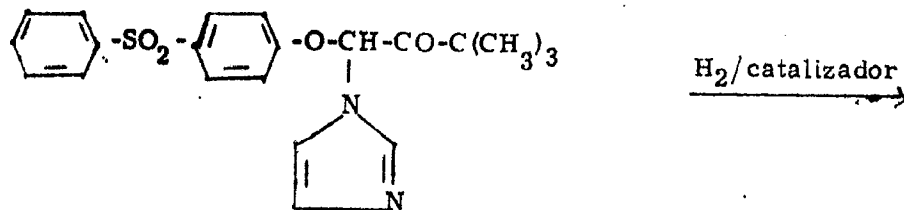
10

Las reacciones de reducción sean ilustradas con dos ejemplos, a saber:

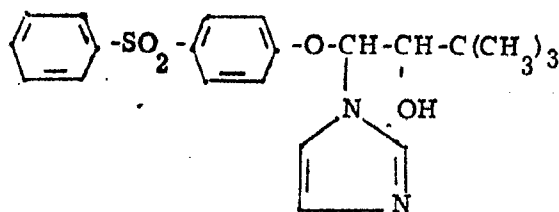
Si, como sustancias de partida, se emplean

1-[imidazolil-(1)]-1-(4'-fenilsulfonil-fenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona e hidrógeno, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:

15

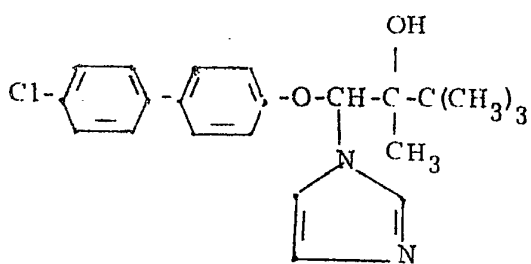
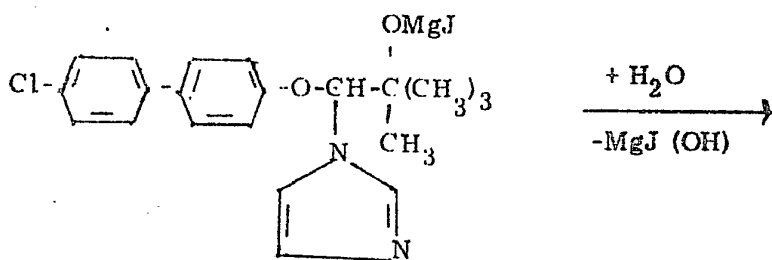
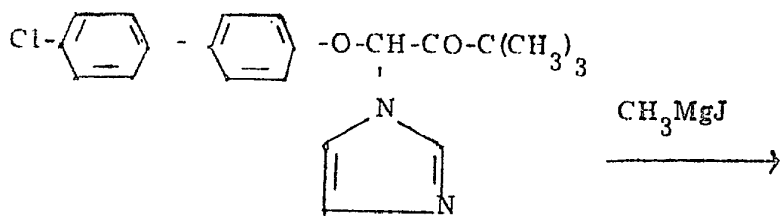


20



25

Si, como sustancias de partida, se emplean
1-[4'-(4''-clorofenil)-fenoxi]-1-imidazolil-(1)-3,3-dimetilbutan-2-ona y yoduro metílico de magnesio, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:



20 Las reacciones con otros agentes de reducción son de índole similar y pueden ser formuladas correspondientemente.

Las cetonas de halogenoéteres empleadas como sustancias de partida para el procedimiento según la invención, están definidas generalmente por la fórmula (II). En esta fórmula, X e Y representan pre-

25

feriblemente halógeno, particularmente fluor, cloro o bromo; alquilo con hasta 4 átomos de carbono, mencionándose como ejemplos metilo, etilo, isopropilo y butilo terciario; alcoxi con hasta 4, particularmente hasta 2 átomos de carbono, p. ej. metoxi; además preferiblemente halogenoalquiltio con hasta 4 átomos de carbono y hasta 5 átomos de halógeno, particularmente con hasta 2 átomos de carbono y hasta 3 átomos de halógeno iguales o diferentes, siendo los halogenos particularmente fluor y cloro, a título de ejemplo sea mencionado, trifluorometiltio; además, preferiblemente nitro; amino, alquilamino y dialquilamino con hasta 4, particularmente hasta 2 átomos de carbono en cada grupo alquilo, como ejemplos sean mencionados los grupos etilamino y dimetilamino, a representa preferiblemente números enteros de 0 a 2.

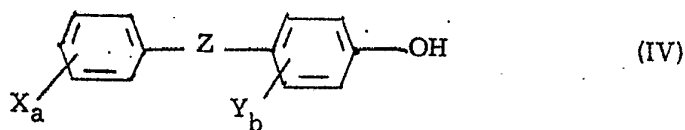
Como sustancias de partida de la fórmula (II),

a título de ejemplo, sean citadas:

- 1-bromo-1-[4'-(3''-metilfenil)-fenoxi]-3,3-dimetilbutan-2-ona,
1-bromo-1-[4'-(2''-clorofenil)-(3'-clorofenoxi)]-3,3-dimetilbutan-2-ona,
1-bromo-1-[4'-(2''-bromo-4''-clorofenil)-(2'-bromofenoxi)]-3,3-dimetilbutan-2-ona,
1-cloro-1-[4'-(4''-nitrofenil)-(2',6'-diclorofenoxi)]-3,3-dimetilbutan-2-ona,
1-cloro-1-[4'-(4''-etoxifenil)-(2'-bromo-6'-clorofenoxi)]-3,3-dimetilbutan-2-ona,
1-cloro-1-[4'-(3''-aminofenil)-(2'-metilfenil)]-3,3-dimetilbutan-2-ona,
1-cloro-1-[4'-(2''-metilfenoxi)-(2'-clorofenoxi)]-3,3-dimetilbutan-2-ona,
1-cloro-1-[4'-(3''-clorofenoxi)-fenoxi]-3,3-dimetilbutan-2-ona,

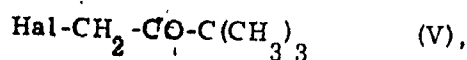
- 1 1-cloro-1-[4'-fenoksi-2',6'-dibromofenoxi]-3,3-dimetilbutan-2-ona,
1-bromo-1-[4'-(3''-nitrofeniltio)-(2'-bromofenoxi)]-3,3-dimetilbutan-
2-ona,
1-bromo-1-[4'-(2''-metoxifeniltio)-(2'-clorofenoxi)]-3,3-dimetilbutan-
5 2-ona,
1-bromo-1-[4'-(4''-bromofeniltio)-(3'-clorofenoxi)]-3,3-dimetilbutan-
2-ona,
1-bromo-1-[4'-(2''-clorofenilsulfonil)-fenoxi]-3,3-dimetilbutan-2-
ona,
10 1-bromo-1-[4'-(4''-etilfenilsulfonil)-(2',6'-diclorofenoxi)]-3,3-dimetil-
butan-2-ona,
1-cloro-1-[4'-(2''-clorofenilcarbonil)-(2'-bromofenoxi)]-3,3-dimetil-
butan-2-ona,
1-cloro-1-[4'-(2'',6''-diclorofenilcarbonil)-(2'-clorofenoxi)]-3,3-
15 dimetilbutan-2-ona,
1-cloro-1-[4'-(2''-nitrofenilcarbonil)-fenoxi]-3,3-dimetilbutan-2-ona,
1-cloro-1-[4'-(4''-bromobencil)-(3'-bromofenoxi)]-3,3-dimetilbutan-
2-ona,
1-cloro-1-[4'-(4''-trifluormetiltiobencil)-(2',3'-diclorofenoxi)]-3,3-
20 dimetilbutan-2-ona,
1-cloro-1-[4'-(3'',5''-diclorobencil)-(2'-metilfenoxi)]-3,3-dimetilbutan-
2-ona,
1-bromo-1-[4'-(4''-ter-butilbencil)-fenoxi]-3,3-dimetilbutan-2-ona,
1-bromo-1-[4'-(2''-etilaminobencil)-(2'-nitrofenoxi)]-3,3-dimetilbutan-
25 2-ona,

1 Las cetonas de halogeno éteres de la fórmula (II)
a emplear como sustancias de partida aún no son conocidas, pero pue-
den ser producidas según procedimientos conocidos, por hacerse reac-
cionan p. ej. los compuestos de la fórmula



en la cual

10 X, Y, Z, a y b tienen los significados arriba definidos,
se hacen reaccionar con una cetona halogenada de la fórmula



en la cual

15 Hal representa halógeno, preferiblemente cloro y bromo.

El átomo de hidrógeno activo que todavía queda,
es intercambiado subsiguientemente en forma usual por halógeno (com-
párense también los ejemplos de preparación).

20 Como sales para los compuestos de la fórmula
(I), entran en consideración sales con ácidos fisiológicamente tolerables.
A éstos pertenecen preferiblemente los ácidos halogenhídricos, tales como
p. ej. el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, particularmente el ácido
clorhídrico; el ácido fosfórico, el ácido nítrico, ácidos carboxílicos mono-
y bifuncionales y ácidos hidroxicarboxílicos, tales como p. ej. los ácidos,
25 acético, maléico, succínico, fumárico, tartárico, cítrico, salicílico,

1 sórbito, láctico, 1,5-naftaleno-disulfónico.

Para la reacción según el invento, como disolventes, entran en consideración preferiblemente disolventes orgánicos polares.

A éstos pertenecen preferiblemente nitrilos, p.ej. acetonitrilo; sulfóxidos, p.ej. sulfóxido de dimetilo; formamidas, p.ej. dimetilformamida; cetonas, p.ej. acetona; éteres, tales como éter dietílico y tetrahidrofurano; nitro-
5 alcanos, tales como nitrometano, e hidrocarburos clorados asimétricos, tales como cloruro de metileno y cloroformo.

La reacción es llevada a cabo en presencia de un agente ligador de ácidos. Pueden agregarse todos los agentes inorgánicos u orgánicos ligadores de ácidos que pueden emplearse usualmente, tales como carbonatos de álcali, p.ej. los carbonatos de sodio, de potasio y de sodio e hidrógeno, o tales como alquilaminas terciarias de bajo peso molecular, cicloalquilaminas o aralquilaminas, p.ej. trietilamina, dime-
10 tilbencilciclohexilamina, o tales como piridina y diazabicyclooctano. De preferencia, se emplea un correspondiente exceso de imidazol.

Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre unos 20 y unos 150°C, preferiblemente entre 60 y 120°C. En la presencia de un disol-
20 vente, se trabaja convenientemente a la temperatura de ebullición del respectivo disolvente.

En la realización del procedimiento según la invención, por 1 mol de los compuestos de la fórmula (II), se aplican preferiblemente 2 moles de imidazol y 1 mol de agente ligador de ácidos; el
25 excederse, respectivamente quedarse debajo de estas cantidades en has-

ta aproximadamente un 20% es posible. Para el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I), se elimina el disolvente por destilación, se recoge el residuo con un disolvente orgánico y se lo lava con agua.

Se seca la fase orgánica con sulfato de sodio y se la libra del disolvente en vacío. Se purifica el residuo por destilación o por recristalización.

Para la reducción según el invento, de acuerdo con la variante 1, como diluyentes entran en consideración disolventes orgánicos polares. A éstos pertenecen preferiblemente alcoholes, tales como metanol y etanol, y nitrilos, tales como acetonitrilo. La reacción es llevada a cabo en presencia de un catalizador. De preferencia, se emplean catalizadores de metales preciosos, de óxidos de metales preciosos o hidróxidos de metales preciosos o los llamados catalizadores de Raney, particularmente platino, óxido de platino y níquel. Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre 20 y 50°C, preferiblemente entre 20 y 40°C. La reacción puede ser realizada a la presión normal, pero también a una presión elevada (p. ej. 1 a 2 atmósferas de presión relativa). En la reacción según la variante 1, por 1 mol del compuesto de la fórmula (II), se aplica aproximadamente 1 mol de hidrógeno y 0,1 mol de catalizador; para el aislamiento de los compuestos, se separa el catalizador por filtración, se elimina el disolvente en vacío y se purifican los productos obtenidos de la fórmula (I) por destilación o por recristalización, Si se desea, se obtienen las sales de los compuestos según la invención por métodos usuales.

Si se trabaja de acuerdo con la variante 2, como diluyentes para la reacción según el invento, entran en consideración preferible-

mente alcoholes, tales como isopropanol, o hidrocarburos inertes, tales como benceno. Tambien aquí, las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio; por lo general, se trabaja entre 20 y 120°C, preferiblemente entre 50 y 100°C. Para la realización de la reacción, por 1 mol del compuesto de la fórmula (II), se aplican aproximadamente 1 a 2 moles de isopropilato de aluminio. Para el aislamiento del compuesto de la fórmula (I), se elimina el exceso de disolvente por destilación en vacío y se descompone el compuesto de aluminio formado con ácido sulfúrico diluido o lejía de sosa cáustica. La elaboración ulterior procede en forma usual.

Si se trabaja según la variante 3, como diluyentes para la reacción de acuerdo con el invento, entran en consideración disolventes orgánicos polares. A éstos pertenecen preferiblemente alcoholes, tales como metanol, etanol, butanol, isopropanol, y éteres, tales como éter dietílico o tetrahydrofurano. La reacción es llevada a cabo generalmente entre 0 y 35°C, preferiblemente entre 0 y 20°C. Para la reacción, por 1 mol del compuesto de la fórmula (II) se aplica aproximadamente 1 mol de un hidruro complejo, tal como hidruro bórico de sodio o alanato de litio. Para el aislamiento de los compuestos de la fórmula (I), se recoge el residuo en ácido clorhídrico diluido, subsiguientemente se lo alcaliniza y se lo extrae con un disolvente orgánico. La elaboración ulterior procede en forma usual.

Como diluyentes para la reducción según el invento de acuerdo con la variante 4, entran en consideración disolventes orgánicos polares, preferiblemente alcoholes, tales como metanol y etanol, pero tam-

1 bien agua. También en este caso, las temperaturas de reacción pueden
variar dentro de un margen amplio; se trabaja a temperaturas entre 20
y 100°C, preferiblemente entre 50 y 100°C. Para la realización de la
reacción, por 1 mol de los compuestos de la fórmula (II), se aplican
5 aproximadamente 1 a 3 moles de ácido farmamidinsulfínico y 2 a 3 moles
de hidróxido de álcali. Para el aislamiento de los productos finales, de
la mezcla de reacción se elimina el disolvente y se extrae el residuo con
agua y un disolvente orgánico, se lo elabora en forma usual y se lo pu-
rifica.

10 En la reducción según el invento, de acuerdo con la
variante 5, se obtienen tales compuestos de la fórmula general (I), en los
cuales R no representa hidrógeno. Los compuestos metálicos orgánicos
necesarios para la misma, están definidos terminantemente por la fórmula
(III). En ésta, R representa preferiblemente alquilo con hasta 6, particu-
15 larmente con hasta 4 átomos de carbono. Me en la fórmula (III) represen-
ta preferiblemente litio, sodio y la llamada agrupación de Grignard Mg-B,
siendo B cloro, bromo o yodo. Los compuestos metálicos orgánicos de la
fórmula (III), son generalmente conocidos (una compilación o un resumen de
numerosas publicaciones se encuentra, p. ej. en G. E. Coates,
20 "Organo-Metallic Compounds", 2ª Edición, Methuen and Co. Londres
(1960)).

Para la reducción según el invento, de acuerdo con
la variante 5, como diluyentes entran en consideración preferiblemente
éteres anhidros, tales como éter dietílico y éter dibutílico, así como
25 tetrahidrofurano. Las temperaturas de reacción pueden variar entre 0 y 80°C.

1 preferiblemente entre 30 y 60°C. En la realización, por 1 mol de los com-
puestos de la fórmula (II) se aplica aproximadamente 1 mol del compuesto
metálico orgánico de la fórmula (III). La elaboración de las mezclas obte-
nidas por reacciones metálico-orgánicas procede en forma usual y gene-
5 ralmente conocida.

Las sales de los compuestos de la fórmula (I) pue-
den ser obtenidas en forma sencilla según métodos usuales de formación
de sales, p. ej. por disolución de la base en un éter, p. ej. éter dietílico,
y por adición del ácido, p. ej. ácido clorhídrico, y pueden ser aisladas
10 en forma conocida, p. ej. por filtración y eventualmente pueden ser puri-
ficadas.

Los nuevos compuestos de la fórmula (I), así como
sus sales muestran efectos antimicóticos muy fuertes. Muestran un espec-
tro amplio de actividad, por ejemplo, contra dermatófitos y levaduras, co-
15 mo también contra hongos bifásicos y mohos. En contraposición con otros
antimicóticos de azol conocidos y productos corrientes en el comercio,
tales como Griseofulvin, Nystatin, Pimericin o 5-Fluorcytosin, los com-
puestos según la invención muestran una buena eficacia esporicida contra
micro- y macroconidias de dermatófitos, así como contra conidioforos
20 de *Aspergillus fumigatus*.

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

Dermatomicosis y micosis de sistema provocadas
por *Trichophyton mentagrophytes* y otras especies de *Trichophyton*, es-
25 pecies de *Microsporon*, *Epidermophyton floccosum*, blastomicetos y hon-

gos bifásicos, así como mohos .

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

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

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

Al presente invento pertenecen también preparaciones farmacéuticas en unidades de dosificación. Esto significa que las preparaciones pueden existir en forma de cuerpos individuales, p. ej. pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, 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, p. ej. 1, 2, 3 o 4 dosis individuales o una mitad o una tercera o cuarta parte de una dosis individual. Una dosis individual contiene preferiblemente la cantidad de sustancia activa que se administra en una aplicación y que corresponde comúnmente a una dosis diaria o a una mitad o a una tercera o cuarta parte de una dosis diaria.

Bajo vehículos atóxicos inertes farmacéuticamente apropiados han de entenderse diluyentes sólidos, semisólidos o líquidos, aditamentos o rellenos y agentes auxiliares de formulación de toda clase.

Como preparaciones farmacéuticas preferidas sean mencionadas: pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, pastas, ungüentos, geles, cremas, lociones, polvos y sprays.

5 Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden contener la sustancia activa o las sustancias activas además de los vehículos usuales, tales como (a) aditamentos y diluyentes, p. ej. almidones, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico; (b) aglutinantes, p. ej. carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil-
10 pirrolidona; (c) agentes conservadores de humedad, p. ej. glicerina; (d) agentes de rociada, p. ej. agar-agar, carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; (e) agentes retardadores de disolución, p. ej. parafina, y (f) aceleradores de la resorción, p. ej. compuestos cuaternarios de amonio; (g) humectantes, p. ej. alcohol cetílico, monoestearato de glicerina; (h) agentes de ad-
15 sorción, p. ej. caolín y bentonita, e (i) lubricantes, p. ej. talco, estearato de calcio y magnesio y polietilenglicoles sólidos o mezclas de las sustancias citadas bajo (a) hasta (i).

Las pastillas, grageas, cápsulas, píldoras y granulados pueden estar provistos con los usuales revestimientos o envolturas que
20 eventualmente contienen agentes opalizantes y que pueden estar compuestos también de tal modo que ceden eventualmente en forma retardada la sustancia activa o las sustancias activas tan solo o preferiblemente en una determinada parte del tracto intestinal, pudiendo emplearse, como masas de incrustación, p. ej. sustancias polímeras y ceras.

25 La sustancia activa o las sustancias activas, eventua-

mente con uno o varios de los precitados vehículos, pueden presentarse también en forma de microcápsulas.

Los supositorios pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, vehículos solubles o insolubles en agua, p.ej. polietilenglicoles, grasas, p.ej. manteca de cacao, y ésteres de elevado peso molecular (p.ej. alcoholes de C₁₄ con ácidos grasos de C₁₆) o mezclas de estas sustancias.

Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, los vehículos usuales, p.ej. grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidones, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, talco, óxido de zinc o mezclas de estas sustancias.

Los polvos y sprays pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, los vehículos usuales, p.ej. lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los sprays pueden contener adicionalmente los agentes impelentes usuales, p.ej. hidrocarburos clorados-fluorados.

Las soluciones y emulsiones pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, los vehículos usuales, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emulsivos, p.ej. agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dietilforamida, aceites, particularmente aceite de semillas de algodón, aceite de mani, aceite de gérmenes de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino

1 y aceite de sésamo, glicerina, formal de glicerina, alcohol tetrahidro-
furfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos del sorbitán o
mezclas de estas substancias.

5 Para la aplicación parenteral, las soluciones y emul-
siones pueden presentarse también en forma estéril e isotónica con la
sangre.

Las suspensiones pueden contener, además de la subs-
tancia activa o de las substancias activas, los vehículos usuales, tales como
diluyentes líquidos, p. ej. agua, alcohol etílico, propilenglicol; agentes
10 de suspensión, p. ej. alcoholes isoestearílico etoxilados, ésteres de polioxi-
etilensorbitán y de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de
aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas substancias.

Las precitadas formas de formulación pueden contener
también colorantes, substancias de conservación, así como aditivos mejora-
15 dores del olor y del sabor, p. ej. aceite de menta y aceite de eucalipto, y
edulcorantes, p. ej. sacarina.

Los compuestos terapéuticamente eficaces han de
estar presentes en las precitadas preparaciones farmacéuticas preferible-
mente en una concentración de aproximadamente 0,1 a 99,5, preferiblemen-
20 te de aproximadamente 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.

Las preparaciones farmacéuticas arriba mencionadas
pueden contener, además de las substancias activas según el invento, tam-
bien substancias activas farmacéuticas ulteriores.

La producción de las preparaciones farmacéuticas
25 arriba citadas es efectuada en forma usual según métodos conocidos, p. ej.

1 por mezclamiento de la substancia activa o de las substancias activas con
el vehículo o los vehículos.

Forma parte de la presente invención también el
empleo de las substancias activas según el invento, así como de prepara-
ciones farmacéuticas que contienen una o varias substancias activas según
el invento, en la medicina humana y veterinaria para prevenir a mejorar
y/o curar las enfermedades arriba especificadas.

Las substancias activas o las preparaciones farma-
céuticas pueden ser aplicadas local, oral, parenteral, intraperitoneal y/o
10 rectalmente, de preferencia, parenteralmente, particularmente por vía
intravenosa.

Por lo general, tanto en la medicina humana, como
también en la medicina veterinaria, se ha comprobado ser ventajosa admi-
nistrar la substancia activa o las substancias activas según el invento en
cantidades totales de unos 10 a unos 300, preferiblemente de 50 a 200 mg/kg
del peso de cuerpo en 24 horas, eventualmente en forma de varias adminis-
traciones individuales, para lograr los resultados deseados.

Sin embargo, puede ser necesario que uno se aparte
de las dosificaciones indicadas y esto en dependencia de la clase y del peso
de cuerpo del objeto a tratar, de la índole o de la gravedad de la enfermedad,
así como del lapso de tiempo o del intervalo, dentro del cual se hace la
administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente administrar
menos que la cantidad mencionada de la substancia activa, mientras que en
otros casos ha de sobrepasarse la cantidad arriba indicada de la substancia
25 activa. La fijación de la dosificación óptima en cada caso necesaria y del

1 tipo de aplicación puede ser hecha por cualquier experto en base a sus
conocimientos profesionales.

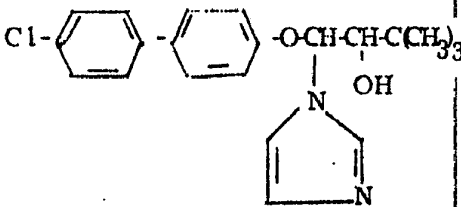
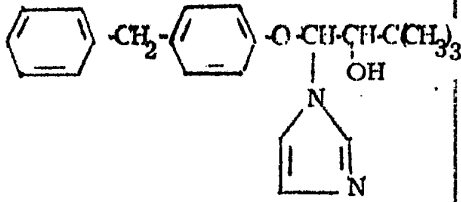
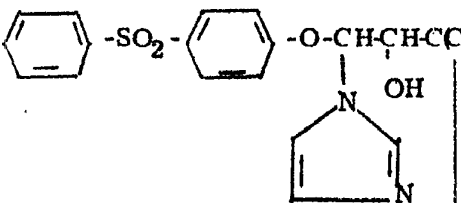
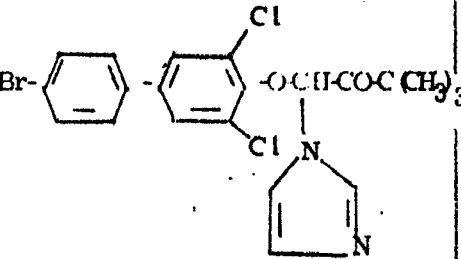
La buena eficacia microbiológica de las sustancias
activas aplicables según el invento, puede ser demostrada por los siguien-
5 tes ensayos in vitro e in vivo.

De acuerdo con estas indicaciones, los preparados
reivindicados pueden ser considerados ser bien tolerables y antimicóticos
muy bien eficaces con un espectro amplio de actividad para la aplicación
tanto oral, como también parenteral y local. So-bre todo, en cuanto al
10 efecto esporicida, los compuestos según la invención comprobaron ser
superiores a los antimicóticos de azol conocidos y a los productos comer-
ciales Griseofulvin, Nystatin, Pimerbin y 5-Fluorocytosin. A una duración de
la acción de los preparados de 10 días, el efecto esporicida asciende -
con pocas excepciones - a más de un 99 %.

15 1. .) Eficacia in vitro.

El examen in vitro se hizo en el ensayo de diluciones
en serie.

Magnitud de la siembra: 10^3 gérmenes/ml, como substratos de cultivo ser-
vían Sabouraud's milieu d'épreuve, caldo de lavado de carne y glucosa, agar
20 de extracto de malta y agar de sangre según Francis. Temperatura de incu-
bación: 28°C . Tiempo de incubación: 24 a 96 horas..

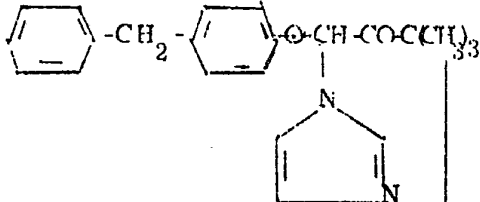
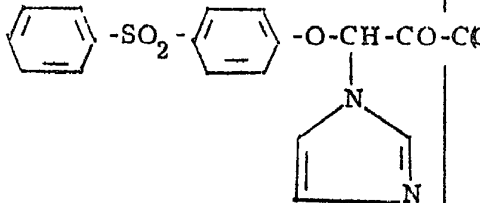
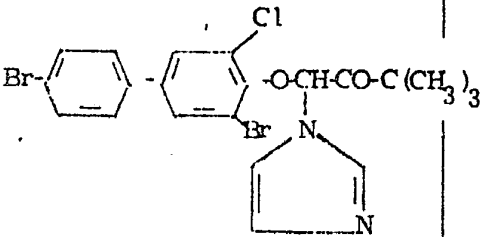
Preparado	en γ /ml valores CMI (concentración mínima de inhibición) contra				
	Trich. ment.	Cand. alb.	Asp. fum.	Torulop- sis glab.	Sporothrix Schenkii
	<1	4	2-4	4	0,1
	<1	4	<1	4	0,5
	<1	2-4	<1	4	0,5
	4	8	4	2	0,1

10

15

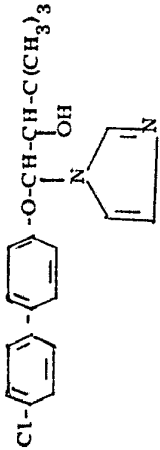
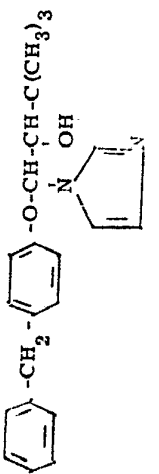
20

25

Preparado	en γ /ml valores CMI (concentración mínima de inhibición) contra				
	Trich. ment.	Cand. alb.	Asp.fum.	Torulop- sis glab.	Sporothrix Schenckii
 <chem>CC(=O)OCC(Oc1ccc(cc1)Cc2ccccc2)N1C=CN=C1</chem>	< 1	16	2	4	2
 <chem>CC(=O)OCC(Oc1ccc(cc1)S(=O)(=O)c2ccccc2)N1C=CN=C1</chem>	64	4	1	2	2
 <chem>CC(=O)OCC(Oc1ccc(cc1)Oc2cc(Cl)cc(Br)c2)N1C=CN=C1</chem>	8	8	4	4	4

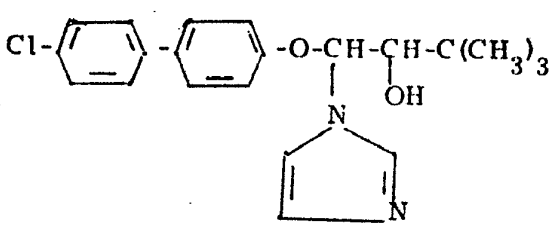
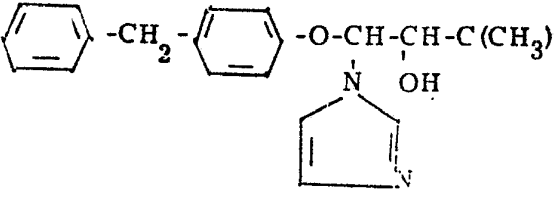
2.-)Eficacia in vivo

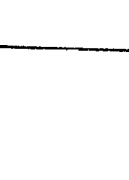
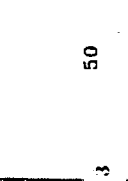
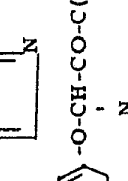


En la siguiente tabla, se dá un resumen del efecto in vivo de los nuevos preparados por aplicación oral-modelo candidosis de ratones y tricofitia de ratones- y por aplicación local al-modelo de tricofitia de cobayos.

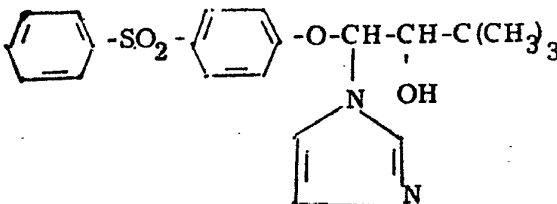
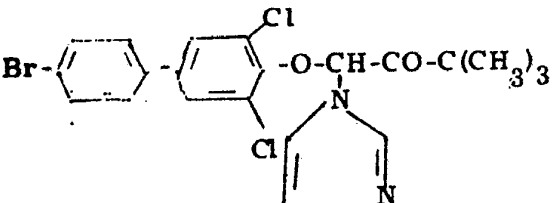
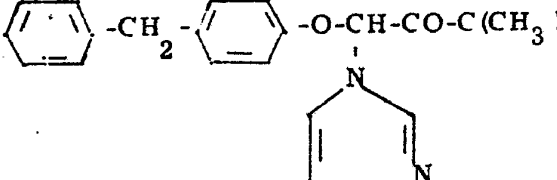
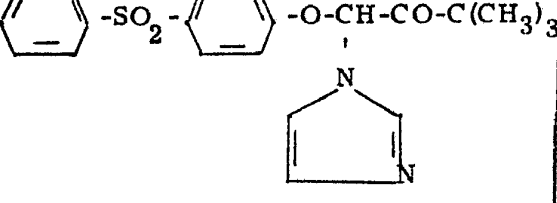
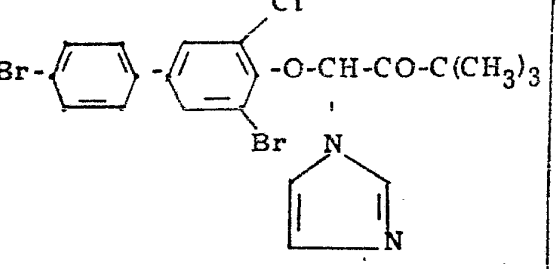
Preparado	Eficacia t a una administración oral de 2 x 100 mg/kg del pest candidosis % de sobrevivientes	rapéutica diaria de cuerpo tricofitia	a una aplicación local de una solución al 1% a los 3 hasta 13 días de la infección
<p>Testigo</p> 	5	fuerte derma- fofitosis +++	fuerte dermato- fitosis ++++
	60	++	+++

2. -)Eficacia in vivo

En la siguiente tabla, se dá un resumen del efecto in vivo de los nuevos preparados modelo candidosis de ratones y tricofitía de ratones- y por aplicación local al-modelo de ratones.

Preparado	Eficacia terapéutica a una administración oral de 2 x 100 mg/kg del peso del animal en el modelo de candidosis % de sobrevivientes	Eficacia terapéutica en el modelo de tricofitía
Testigo	5	fuerte
 <chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccc(O)c(c2)N3C=C(C)N3</chem>	80	+++
 <chem>c1ccc(cc1)Cc2ccc(O)c(c2)N3C=C(C)N3</chem>	60	++

Preparado	a una administración oral diaria de 2 x 100mg/kg del peso de cuerpo candidosis % de sobrevivientes	Eficacia terapéutica	a una aplicación local de una solución al 1% a los 3 hasta 13 días de la infección
	80	++	+++
	50	++	+++
	50	+++	++
	80	+++	+++
	40	+	++

Preparado	Eficacia a una administración oral diaria de 2 x 100mg/kg del peso de c po candidosis % de sobrevivientes
 <chem>CC(C)(C)C(=O)C(O)N1C=CN=C1c2ccc(S(=O)(=O)c3ccccc3)cc2</chem>	80
 <chem>CC(C)(C)C(=O)CN1C=CN=C1c2ccc(Cl)c(Cl)c2-c3ccc(Br)cc3</chem>	50
 <chem>CC(C)(C)C(=O)CN1C=CN=C1c2ccc(Cc3ccccc3)cc2</chem>	50
 <chem>CC(C)(C)C(=O)N1C=CN=C1c2ccc(S(=O)(=O)c3ccccc3)cc2</chem>	80
 <chem>CC(C)(C)C(=O)N1C=CN=C1c2ccc(Cl)c(Cl)c2-c3ccc(Br)cc3</chem>	40

Eficacia terapéutica Administración oral diaria 1g/kg del peso de cuerpo de los animales vivos Tricofitina	Eficacia terapéutica a una aplicación local de una solución al 1% a los 3 hasta 13 días de la in- fección
--	---

++

+++

++

+++

+++

++

++

+++

+

++

- 1 ++++ efecto muy bueno = ningún indicio de infección
 +++ efecto bueno = indicios de infección muy insignificantes
 ++ efecto = leve caída de pelo
 + efecto debil = caída de pelo, descamación

5 3.) Toxicidad y tolerabilidad por la piel.

Con una aplicación oral a ratones y ratas, los nuevos preparados reivindicados mostraron una dosis letal DL_{50} de un promedio de 400 a 700 mg/kg del peso de cuerpo. La tolerabilidad por la piel de soluciones al 1 % es buena.

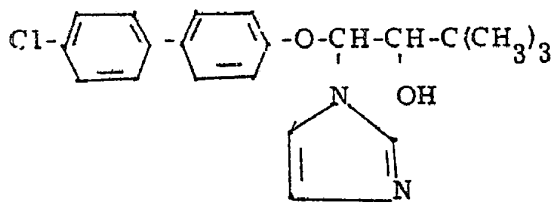
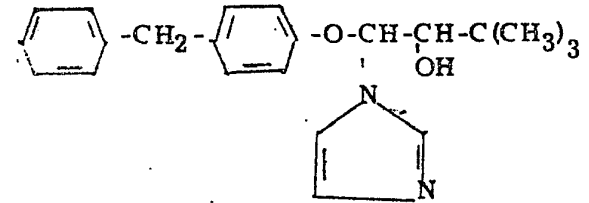
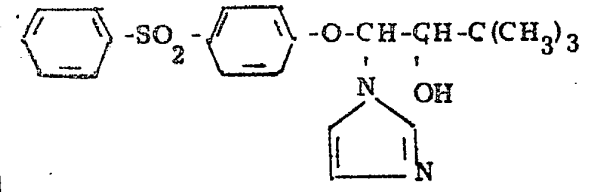
10 4.) Efecto esporicida.

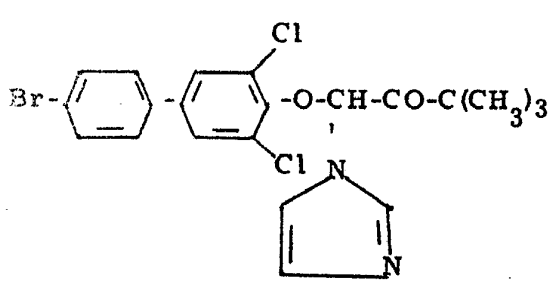

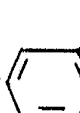
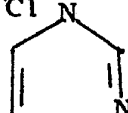
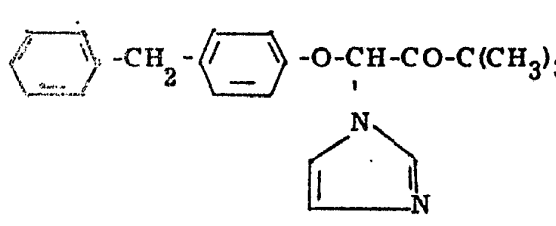



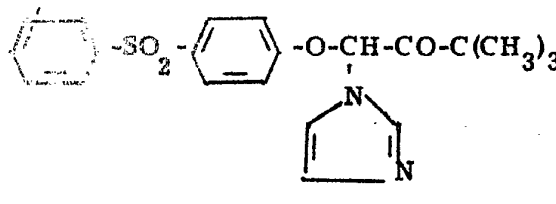



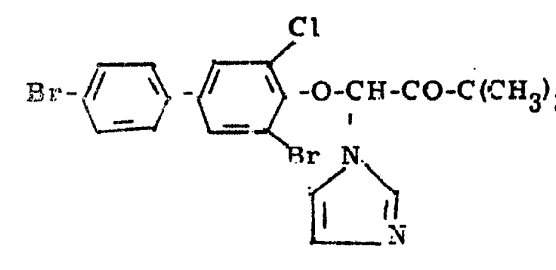

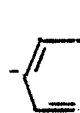

En contraposición con otros antimicóticos, los nuevos compuestos reivindicados muestran un efecto esporicida contra micro- y macroconidias de dermatófitos, así como contra conidiosporas de *Aspergillus fumigatus*.

15 Procedimiento de ensayo:

Alrededor de 10^4 esporas de *Trich. ment.* o *Trich. Quincke anum* o *Aspergillus fumigatus* son suspendidas, por ml. en una solución fisiológica de NaCl y son mezcladas con los preparados mencionados en concentraciones de 1,5, 10, 50 y 100 γ /ml de solución de suspensión. Se hace la incubación de las suspensiones de esporas durante 24, 48, 72, 20 96, 120 y 240 horas; al cabo de los tiempos indicados de incubación, se saca por concentración y tubita 0,1 ml, se aplica esta cantidad mediante una espátula homogéneamente a platillos de Petri con extracto de malta y se cuenta el número de las esporas todavía germinantes - al cabo de un tiempo de incubación de 48 horas a 28°C - en comparación con testigos no 25 tratados. En la siguiente tabla, se ha resumido, para los preparados indi-

1 viduales, los números de las esporas todavía germinantes al cabo de un tiempo de acción de los preparados de 72 horas a concentraciones de 10 γ /ml:

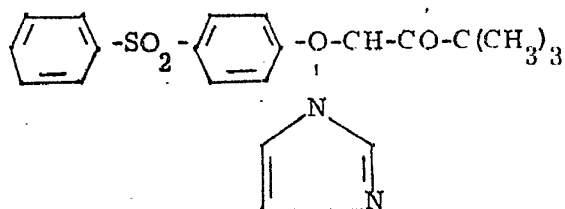
Preparado	número de esporas todavía capaces de germinar después de la acción de 10 γ de preparados/ml y de una duración de acción de 72 horas	
	Trich. ment.	Aspergillus fum.
Testigo	10 ⁵ = cespéd	10 ⁵ = cespéd
	80	35
	110	40
	60	70

Preparado	número de esporas todavía capaces de germinar después de la acción de 10 ⁴ de preparado/ml y de una duración de acción de 72 horas	
	Trich. ment.	Aspergillus fum.
 <p>Br---O-CH-CO-C(CH₃)₃ </p>	90	40
 <p>-CH₂--O-CH-CO-C(CH₃)₃ </p>	40	60
 <p>-SO₂--O-CH-CO-C(CH₃)₃ </p>	10 ⁵ =césped	70
 <p>Br---O-CH-CO-C(CH₃)₃ </p>	60	45

1 De acuerdo con este resultado, bajo las condiciones de ensayo indicadas, más de un 90 % de las esporas incubadas son matadas. A un tiempo de acción de 10 días, el efecto esporicida de los preparados asciende - con una excepción - a más de un 99 %.

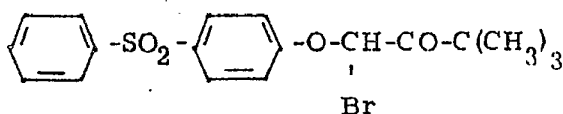
5 Ejemplos de Preparación.

Ejemplo 1.



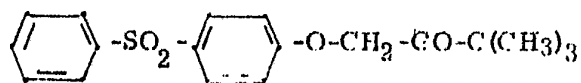
Se calientan durante 26 horas con reflujo 44 g (0,107 moles) de 1-bromo-1-(4'-fenilsulfonil-fenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona en 500 ml de acetonitrilo con 34 g (0,5 moles) de imidazol. Subsiguientemente se elimina el disolvente por destilación en el vacío de un chorro de agua. Se lava el precipitado formado dos veces, cada vez con 100 ml de agua y se lo recrystaliza en benceno. Se obtienen 26 g (66 % de la teoría) de 1-[imidazolil-(1)]-1-(4'-fenilsulfonil-fenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona del P.f. = 146°C.

20 Producto de partida:



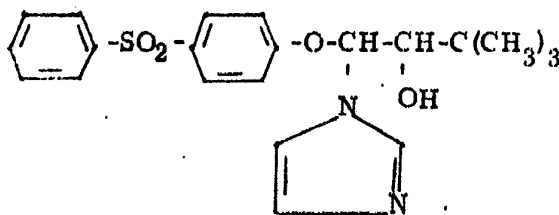
25 En 99,6 g (0,3 moles) de 1-(4'-fenilsulfonil-fenoxi)-

3,3-dimetilbutan-2-ona suspendidos en 600 ml de tetracloruro de carbono, se instilan a la temperatura ambiente 49 g de bromo. Al producirse la descoloración, se recoge por succión el precipitado formado, se lo lava con éter de petróleo y se lo recristaliza en benceno. Se obtienen 89 g (72 % de la teoría) de 1-bromo-1-(4'-fenilsulfonil-fenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona del P.f. = 157-162°C.



280 g (2 moles) de potasa pulverizada se suspenden en 2 litros de metiletilcetona. A la suspensión se agregan 467 g (2moles) de 4-fenilsulfonil-hidroxifenilo y se la calienta hasta la ebullición. Luego se instilan durante una hora 269 g (2moles) de α -cloropinacolona y se calienta durante 15 horas con reflujo. Despues del enfriamiento, se aísla por filtración a succión el residuo sólido, se lo lava y se lo recristaliza en ligroina. Se obtienen 687 g (85 % de la teoría) de 1-(4'-fenilsulfonil-fenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona del P.f. = 105-108°C.

Ejemplo 2. (Reducción según variante 3)

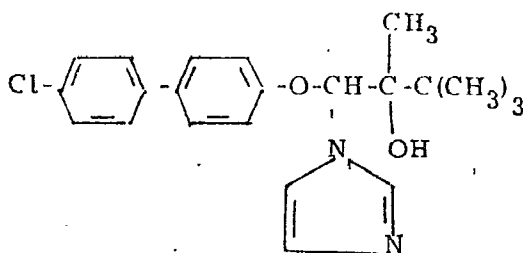


A 11 g (0,028 moles) de 1-[imidazolil-(1)]-1-(4'-

1 fenilsulfonil-fenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona suspendidos en 100 ml de me-
tanol, a -5°C se agregan en porciones 1,6 g (0,042 moles) de hidruro
bórico de sodio. Se agita durante 17 horas a la temperatura ambiente.
Luego se agregan a la mezcla de reacción 6,5 ml de ácido clorhídrico con-
5 centrado y nuevamente se agita durante 17 horas a la temperatura ambien-
te. Subsiguientemente se agita tres veces, cada vez con 200 ml de cloru-
ro de metileno. Se secan las fases orgánicas reunidas sobre sulfato de so-
dio. Se elimina el disolvente por destilación en el vacío de un chorro de
agua. Al residuo se agregan 50 ml de n-pentano y se recogen por succión
10 los cristales. Se obtienen 10 g (90% de la teoría) de 1-[imidazolil-(1)]-1-(
(4'-fenilsulfonil-fenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ol del P. f. = 198°C .

Ejemplo 3. (Reducción según variante 5).

15



20

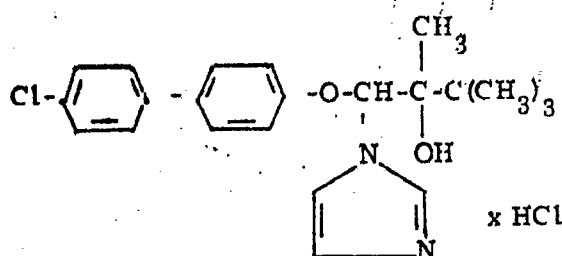
25

Se suspenden 2,4 g (0,1 mol) de virutas de magnesio
en 30 ml de éter. En la suspensión se instila una solución de 14,2 g (0,1 mol) de
20 yoduro de metilo en 50 ml de éter absoluto. Al cabo de 2 horas se ins-
tila a 10°C una solución de 18,4 g (0,05 moles) de 1-[4'-(4''-clorofenil)-
fenoxi]-1-[imidazolil-(1)]-3,3-dimetilbutano-2-ona en 100 ml de tetra-
hidrofurano absoluto y se agita todavía durante 15 horas a la temperatura
ambiente. Luego bajo agitación se introduce la mezcla de reacción a 0°C
25 en una solución de 10 g de cloruro de amonio en 500 ml de agua y se la deja

1 en reposo durante la noche. Se separa la fase etérea, se la lava dos ve-
ces, cada vez con 100 ml de agua, se la deshidrata con sulfato de sodio
y se elimina el disolvente por destilación en el vacío de un chorro de
5 se cristaliza. Se lo recrystaliza en éter acético. Se obtienen 16,6 g,
(86% de la teoría) de 1-[4'-(4''-clorofenil)-fenoxi]-1-[imidazolil-(1)]-
2-metil-3,3-dimetilbutan-2-ol del P. f. = 177°C.

Ejemplo 4. (Formación de sal)

10



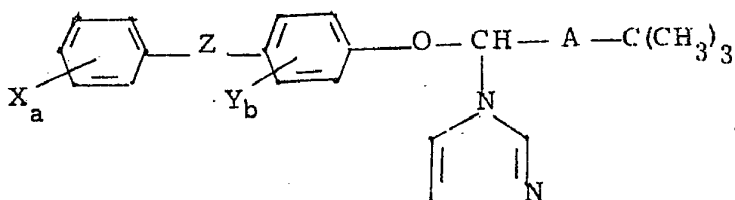
15

Se disuelven 5 g (0,013 moles) de 1-[4'-(4''-clorofenil)-
fenoxi]-1-[imidazolil-(1)]-2-metil-3,3-dimetilbutan-2-ol en 25 ml de ace-
20 tona y 25 ml de cloruro de metileno. A la solución se agregan 20 ml de
ácido clorhídrico etéreo, se elimina el disolvente por destilación en el va-
cío de un chorro de agua y se calienta el residuo con acetona hasta la ebu-
llición. Se obtienen 4,7 g (86 % de la teoría) de hidrocioruro de 1-[4'-(
4''-clorofenil)-fenoxi]-1-[imidazolil-(1)]-2-metil-3,3-dimetilbutan-2-
ol del P. f. = 220-224°C.

25

Correspondientemente a los Ejemplos 1 a 4, se obtie-
nen los compuestos de la siguiente tabla. -

T A B L A 1.



Ejemplo No.	X	a	Y	b	Z	A	Punto de fusión (°C)
5	4-Cl	1	2-Cl	1	-	CO	102-104
6	4-Cl	1	2-Cl	1	-	CO	67-100 (x H ₂ O)
7	4-Br	1	2,6-Cl ₂	2	-	CO	152-154
8	-	0	-	0	-CH ₂ -	CO	82
9	4-Br	1	2-Br, 6-Cl	2	-	CO	127-129
10	-	0	-	0	-O-	CO	51-57
11	-	0	-	0	-O-	CO	151 (x HCl)
12	4-NO ₂	1	-	0	-	CO	180-181 (x H ₂ O)
13	-	0	-	0	-CO-	CO	128
14	4-Cl	1	-	0	-	CHOH	132-133
15	4-Cl	1	-	0	-	CHOH	173-177 (x H ₂ CO ₃)
16	4-Cl	1	-	0	-	CHOH	187-192 (x HCl)
17	4-Cl	1	-	0	-	CHOH	158-164 (x 2H ₃ PO ₄)
18	4-Cl	1	-	0	-	CHOH	145-150 (x HNO ₃)
19	-	0	-	0	-CH ₂ -	CHOH	142
20	-	0	-	0	-CH- OCH ₃	CHOH	120-124

1

N O T A

5

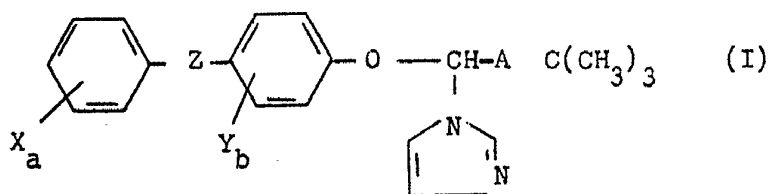
10

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 55 954.4 de 27 de noviembre 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 DIARILOXI-IMIDAZOLIL-O,N-ACETALES; caracterizándose por lo siguiente:

15

1.- Procedimiento para preparar diariloxi-imidazolil-O,N-acetales, de fórmula

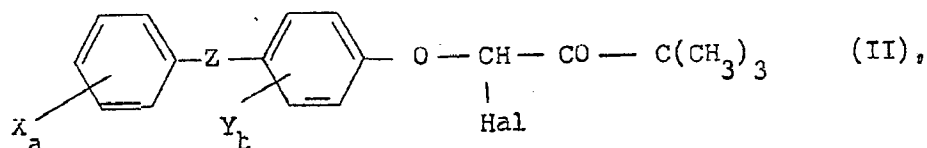
20



25

en la cual X, Y son halógeno, alquilo, alcoxi, halogenoalquiltio, nitro, amino, alquilamino o dialquilamino, Z es un enlace directo, metileno, oxígeno, azufre, sulfonilo, alcoximetileno o el grupo ceto, A es un grupo ceto o una agrupación C(OH)R-, en la cual R representa alquilo o hidrógeno y a y b son números enteros de 0 a 3; caracterizado porque se hacen reac-

1 cionar cetonas de halógeno éteres de fórmula



5 en la cual X, Y, Z, a y b tienen los significados arriba de-
finidos y Hal representa cloro o bromo, con imidazol, even-
tualmente en presencia de un agente ligador de ácidos y even-
tualmente en presencia de un diluyente, a temperaturas entre
20 y 150°C, en particular entre 60 y 120°C, y en caso dado,
10 las imidazolil-cetonas así obtenidas se someten a reducción.

2.- Procedimiento para preparar diariloxi-imi-
dazolil-O,N-acetales, tal y como queda sustancialmente descri-
to en la presente Memoria.

15 Esta Memoria consta de 34 hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, 26 NOV. 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

L. GONZÁLEZ ACEVEDO Y HERRERA
P. B. Firmado L. GONZÁLEZ ACEVEDO Y HERRERA