

443.785

PATENTE DE INVENCION

Inventor: COYD/AGIK	Le A 16	148-Sp.
---------------------	---------	---------

12 ENE. 1977

CONGRATULADA

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AZOLIL-(1)-METANOS

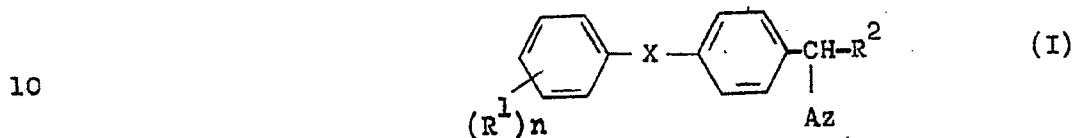
*Solicitante:* BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,, entidad alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

1

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos azolil-(1)-metanos y sus sales, útiles como medicamentos, particularmente como antimicrobicos con buenas propiedades antimicrobianas.

1 Ya se ha dado a conocer que N-tri-  
tilimidazoles, particularmente el bisfenil- $\left[ \begin{array}{c} 2 \\ \text{clorofenil-} \\ \text{imidazolil-(1)} \end{array} \right]$ -metano (Clotrimazol, Canesten <sup>(R)</sup>), muestran  
un buen hasta muy buen efecto antimicótico (compárese: Patente  
5 belga No. 720.801). Sin embargo, particularmente en el caso  
de mohos, su efecto no es siempre satisfactorio.

Se ha encontrado que los nuevos  
azolil-(1)-metanos de la fórmula general



en la cual representan

$R^1$  hidrógeno, halógeno, halogenoalquilo, alquilo, alcoxi,

15 nitro y ciano,

$R^2$  alquilo y arilo eventualmente sustituido,

X una ligadura simple, oxígeno, azufre, los grupos tionilo  
y sulfonilo,

$A_z$  los radicales imidazolilo-(1), pirazolilo-(1),

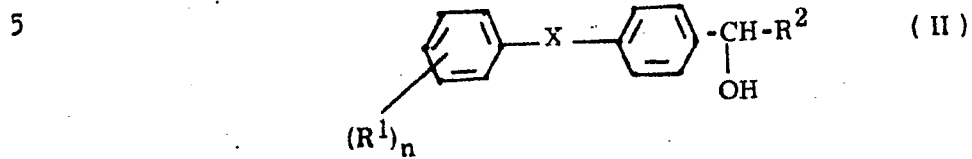
20 1,2,4-triazolil-(1) y 1,2,4-triazolilo-(4) y

$n$  números enteros de 0 a 4,

muestran fuertes propiedades antimicóticas con efecto an-  
timicrobiano simultáneo.

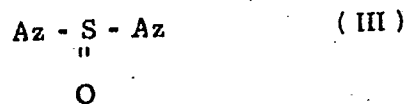
1 Además, se ha encontrado que se  
obtienen los nuevos azolil-(1)-metanos de la fórmula ( I ), si

(a) carbinoles de la fórmula



en la cual

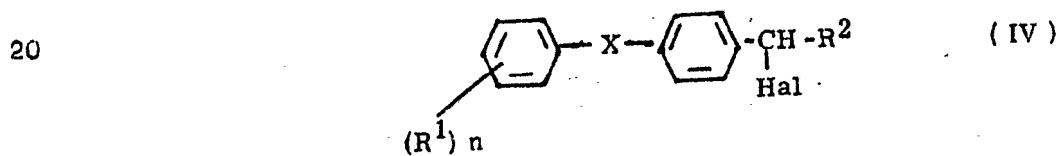
10  $R^1$ ,  $R^2$ , X y  $n$  tienen los significados arriba definidos,  
se hacen reaccionar con tionil-bis-azoles de la fórmula



15 en la cual

$\text{Az}$  tiene el significado arriba definido,  
eventualmente en presencia de un diluyente, o

(b) halógeno-metanos de la fórmula



en la cual

$R^1$ ,  $R^2$ , X y  $n$  tienen los significados arriba indicados y

25 Hal representa cloro y bromo,

1 se hacen reaccionar

1) con azoles de la fórmula



en la cual

5

Az tiene el significado arriba especificado,  
eventualmente en presencia de un agente ligador de ácidos y  
eventualmente en presencia de un diluyente, o

2) con compuestos de la fórmula

10



en la cual

Az tiene el significado arriba definido y

M representa plata o un metal alcalino, preferiblemente sodio o  
potasio,

15

eventualmente en presencia de un diluyente, o

3) con compuestos de la fórmula



en la cual

20

Az tiene el significado arriba definido,  
eventualmente en presencia de un diluyente.

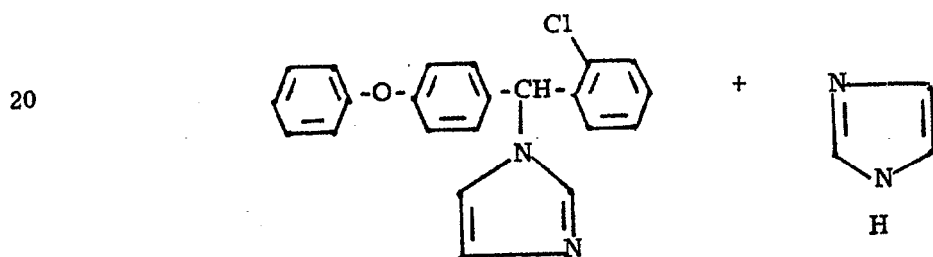
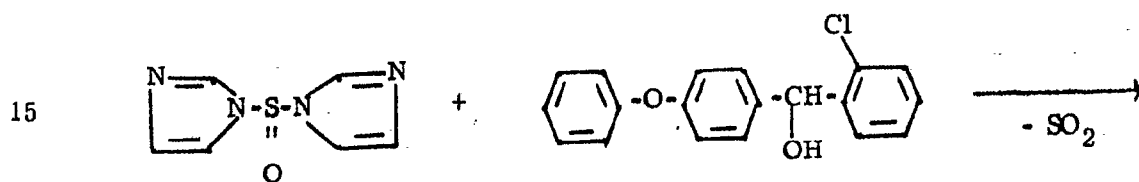
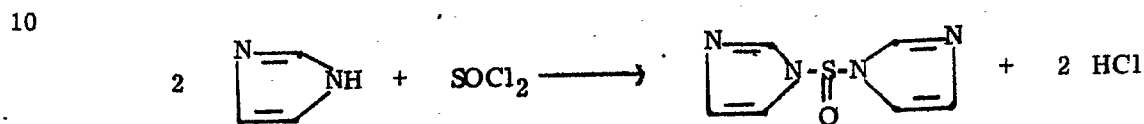
Sorprendentemente, los azolil-

(1)-metanos según la invención, muestran, además de un efecto antimicrobiano muy bueno, una muy fuerte eficacia antibacteriana que no  
existe ni en el caso de los N-tritilimidazoles conocidos del estado de la

25

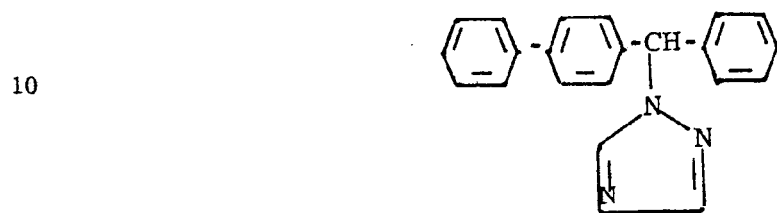
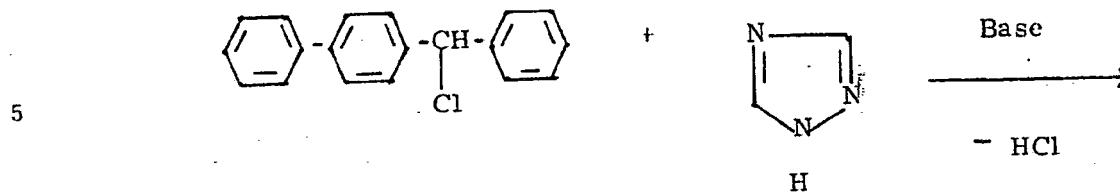
1 técnica, ni en el caso de los conocidos productos corrientes en el co-  
mercio, por ejemplo, Nystatin, Pimaricin o Griseofulvin. Por consiguien-  
te, las sustancias según el invento representan un enriquecimiento de la  
farmacia.

5 Si, como sustancias de partida,  
se emplean (4-fenoxifenil)-(2-clorofenil)-carbinol, cloruro de tionilo e  
imidazol, el desarrollo de la reacción (variante de procedimiento (a) )  
puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:

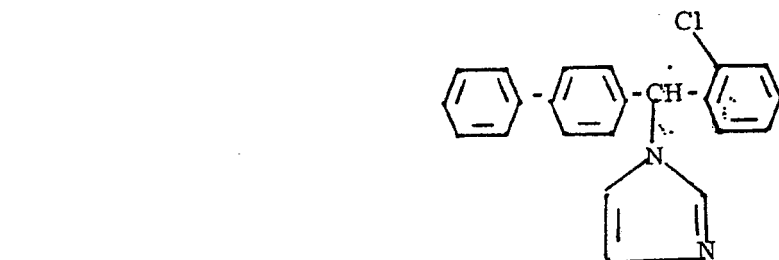
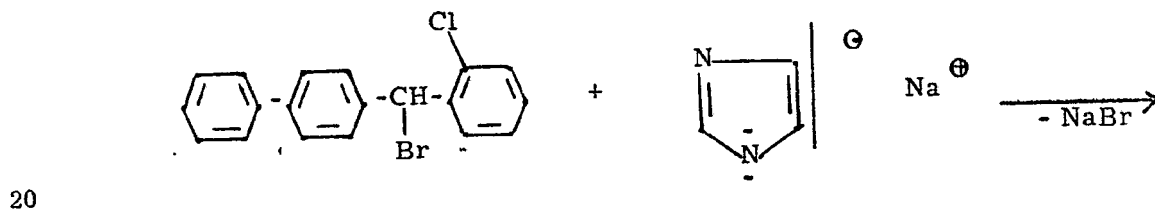


25 Si, como sustancias de partida, se  
emplean difenil-fenil-cloro-metano y 1, 2, 4-triazol, el desarrollo de la

1 reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas  
(variante de procedimiento (h/1):

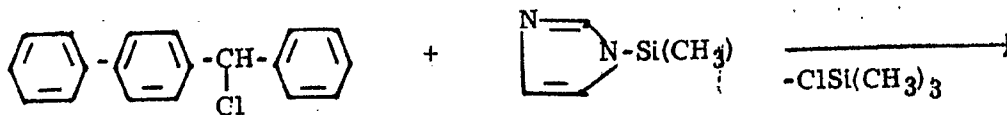


15 Si, como sustancias de partida,  
se emplean difenil-(2-clorofenil)-bromo-metano e imidazol sódico, el de-  
sarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema  
de fórmulas (variante de procedimiento (b/2) ):

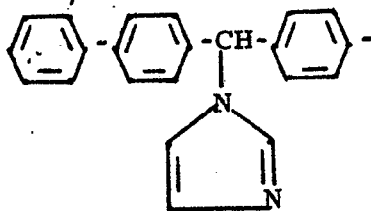


1 Si, como sustancias de partida,  
se emplean difenil-fenil-cloro-metano y trimetil-silil-1-imidazol, el  
desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esque-  
ma de fórmulas (variante de procedimiento (b/3) ):

5



10



15

Los carbinoles, respectivamente  
halogeno-metanos, empleados como sustancias de partida, están defini-  
dos generalmente por las fórmulas ( II ) y ( III ), respectivamente. En es-  
tas fórmulas, R<sup>1</sup> representa preferiblemente alquilo lineal o ramificado  
con hasta 6, particularmente con hasta 4 átomos de carbono, mencionan-  
dose como ejemplos metilo, etilo, isopropilo y ter-butilo; alcoxi con  
2 a 4, particularmente 2 a 3 átomos de carbono, tal como por ejemplo me-  
toxi o etoxi; halógeno, particularmente fluor, cloro y bromo; además, ha-  
logenoalquilo con hasta 4 átomos de carbono y con hasta 5 átomos de ha-  
lógeno, particularmente con hasta 2 átomos de carbono y con hasta 3 áto-  
mos de halógeno iguales o diferentes, habiendo como halógenos particular-  
mente fluor y cloro, mencionándose a título de ejemplo el trifluormetilo;

20

25

1 así como ciano. El símbolo  $n$  representa preferiblemente números en-  
teros de 0 a 3.

5  $R^2$  representa preferiblemente al-  
quilo lineal o ramificado con hasta 6, particularmente con hasta 4 átomos  
de carbono, mencionándose como ejemplos metilo, etilo, isopropilo y  
ter-butilo; además, preferiblemente un radical arilo con 6 a 10, particu-  
larmente con 6 átomos de carbono eventualmente una o varias veces sus-  
tituído. Como sustituyentes sean mencionados preferiblemente halógeno,  
particularmente fluor, cloro o bromo, alquilo lineal o ramificado con  
10 1 a 6, particularmente 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi, alquiltio y alquil-  
sulfonilo con 1 a 4, particularmente 1 a 2 átomos de carbono, halogenoal-  
quilo con 1 o 2 átomos de carbono y 1 a 5 átomos de halógeno, particular-  
mente fluor y cloro; el grupo amino y el grupo nitro.

15 Los carbinoles aplicables según la  
invención son conocidos o pueden ser preparados según métodos usuales.  
Se los obtienen, por ejemplo por reducción de las cetonas obtenidas según  
una reacción de Friedel-Crafts con isopropilato de aluminio [compárese:  
al respecto: Izv. Akad. SSSR, 10, 1804 (1962) y  $\dot{Z}$ . obs<sup>v</sup>. Chim., 34  
(3), 977 (1964)], respectivamente por reducción según Meerwein-Ponndorf  
20 [compárese al respecto  $\dot{Z}$ . org. Chim., 2 (7), 1288 (1966)]. Sin embar-  
go, la reducción puede ser realizada también con cualquier otro agente  
de reducción, tal como por ejemplo hidruro bórico de sodio.

Además, la cetona puede hacerse  
reaccionar todavía con reactivos de Grignard [compárese al respecto  
25 J. Pharm. Sci. 59 (7). 1042 (1970)]. Una posibilidad ulterior de la prepara-

1 ción sería la reacción del correspondiente aldehído con compuestos de  
Grignard [compárese al respecto J. Pharm. Sci., 62 (6), 952 (1973) y  
J. Org. Chem. 36 (18), 2724 (1971)].

Como ejemplos de los carbinóles

5 de la fórmula ( II ) aplicables según la invención, sean mencionados:

(4-fenoxi-fenil)-(2-clorofenil)-hidroxi-metano,

difenil-fenil-hidroxi-metano,

[4-(4'-clorofenil)-fenil]-(4-etilfenil)-hidroxi-metano,

[4-(2'-metilfeniltio)-fenil]-[3-metoxifenil]-hidroxi-metano,

10 [4-(4'-bromofeniltio)-fenil]-(4-trifluormetilfenil)-hidroxi-metano,

[4-(2'-metil-4'-clorofenilsulfonil)-fenil]-(3-bromofenil)-hidroxi-metano,

[4-(4'-trifluormetilfenil)-fenil]-ter-butil-hidroxi-metano,

[4-(4'-metoxifenoxi)-fenil]-ter-butil-hidroxi-metano,

[4-(2', 4', 6'-triclorofeniltio)-fenil]-(4-ter-butilfenil)-hidroxi-metano,

15 [4-(2', 6'-diclorofenoxi)-fenil]-fenil-hidroxi-metano,

[4-(2', 6'-diclorofenoxi)-fenil]-ter-butil-hidroxi-metano,

[4-(2', 4', 6'-triclorofenoxi)-fenil]-fenil-hidroxi-metano,

[4-(4'-clorofeniltio)-fenil]-(4-clorofenil)-hidroxi-metano,

(4-feniltio-fenil)-fenil-hidroxi-metano,

20 (4-fenil-sulfonil-fenil)-fenil-hidroxi-metano,

difenil-(3-metilfenil)-hidroxi-metano,

difenil-(3, 5-dimetilfenil)-hidroxi-metano,

difenil-(4-clorofenil)-hidroxi-metano,

difenil-(2, 4-diclorofenil)-hidroxi-metano,

25 difenil-(4-bromo fenil)-hidroxi-metano,

- 1 difenil-(4-fluorfenil)-hidroxi-metano,  
difenil-(4-trifluormetilfenil)-hidroxi-metano,  
difenil-(4-metilsulfonilfenil)-hidroxi-metano,  
[4-(2', 4'-diclorofenil)-fenil]-fenil-hidroxi-metano,  
5 [4-(2', 4', 6'-triclorofenil)-fenil]-fenil-hidroxi-metano,  
[4-(4'-bromofenil)-fenil]-fenil-hidroxi-metano,  
[4-(2', 6'-diclorofenoxi)-fenil]-fenil-(4-clorofenil)-hidroxi-metano,  
difenil-(3-trifluormetilfenil)-hidroxi-metano,  
[4-(4'-clorofenil)-fenil]-fenil-(3-trifluormetilfenil)-hidroxi-metano,  
10 [4-(4'-bromofenil)-fenil]-fenil-(3-trifluormetilfenil)-hidroxi-metano,  
[4-(2', 6'-diclorofenoxi)-fenil]-fenil-(3-trifluormetilfenil)-hidroxi-metano, -

Los halogeno-metanos de la fórmula IV aplicables según la invención, son conocidos o pueden ser preparados según métodos usuales. Se los obtienen, entre otros recursos, por halogenación de los carbinolos de la fórmula ( II ), por ejemplo con ácido  
15 clorhídrico [compárese al respecto J. Org. Chem. 36 (18), 2724 (1971)] o con cloruro de tionilo [compárese al respecto Izv. Akad. SSSR, 10, 1804 (1962)]. Como ejemplos de los halogeno-metanos de la fórmula (IV) aplicables según la invención, sean mencionados:

- 20 (4-fenoxi-fenil)-(2-clorofenil)-cloro-metano,  
difenil-fenil-cloro-metano,  
[4-(4'-clorofenil)-fenil]-fenil-(4-etilfenil)-cloro-metano,  
[4-(2'-metilfeniltio)-fenil]-fenil-(3-metoxifenil)-cloro-metano,  
[4-(4'-bromofeniltio)-fenil]-fenil-(4-trifluormetilfenil)-bromo-metano,  
25 [4-(2', 6'-diclorofenoxi)-fenil]-fenil-cloro-metano,

- 1 [4-(2', 6'-diclorofenoxi)-fenil]-ter-butil-cloro-metano,  
[4-(2', 4', 6'-triclorofenoxi)-fenil]-fenil-cloro-metano,  
[4-(4'-clorofeniltio)-fenil]-(4-clorofenil)-bromo-metano,  
(4-feniltio-fenil)-fenil-bromo-metano,  
5 (4-fenil-sulfonil-fenil)-fenil-bromo-metano,  
difenil-(3-metilfenil)-bromo-metano,  
difenil-(3, 5-dimetilfenil)-cloro-metano,  
difenil-(4-clorofenil)-cloro-metano,  
difenil-(2, 4-diclorofenil)-cloro-metano,  
10 difenil-(4-bromofenil)-cloro-metano,  
difenil-(4-fluorfenil)-bromo-metano,  
difenil-(4-trifluormetilfenil)-bromo-metano,  
difenil-(4-metilsulfonilfenil)-bromo-metano,  
[4-(2', 4'-diclorofenil)-fenil]-fenil-bromo-metano,  
15 [4-(2', 4', 6'-triclorofenil)-fenil]-fenil-cloro-metano,  
[4-(4'-bromofenil)-fenil]-fenil-cloro-metano,  
[4-(2', 6'-diclorofenoxi)-fenil]-(4-clorofenil)-cloro-metano,  
difenil-(3-trifluormetilfenil)-cloro-metano,  
[4-(4'-clorofenil)-fenil]-(3-trifluormetilfenil)-bromo-metano,  
20 [4-(4'-bromofenil)-fenil]-(3-trifluormetilfenil)-bromo-metano,  
[4-(2', 6'-diclorofenoxi)-fenil]-(3-trifluormetilfenil)-bromo-metano,

Como sales de los compuestos de la fórmula ( I ), entran en consideración sales con ácido fisiológicamente tolerables. A éstos pertenecen preferiblemente los ácidos halogenhídricos, tales como por ejemplo el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, parti-

25

1 particularmente el ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácidos  
carboxílicos mono y bifuncionales y ácidos hidroxicarboxílicos, tales co-  
mo por ejemplo los ácidos acético, maléico, succínico, fumárico, tartá-  
rico, cítrico, salicílico, sórbico, láctico, 1,5-naftaleno-disulfónico.

5 Para la reacción según el invento,  
de acuerdo con la variante de procedimiento (a), como diluyentes, entran  
en consideración preferiblemente disolventes orgánicos polares. A éstos  
pertenecen preferiblemente nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos,  
tales como sulfóxido de dimetilo; formamidas, tales como dimetilforma-  
10 mida; cetonas, tales como acetona; éteres, tales como éter dietílico y  
tetrahidrofurano, y particularmente hidrocarburos clorados, tales como  
cloruro de metileno y cloroformo.

En el procedimiento (a), las tem-  
peraturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo  
15 general, se trabaja entre aproximadamente 0° y unos 120°C, preferible-  
mente entre 10 y 85°C. En la presencia de un disolvente, se trabaja con-  
venientemente a la temperatura de ebullición del respectivo disolvente.

En la realización del procedimiento  
(a) según la invención, por 1 mol del compuesto de la fórmula ( II ) se  
20 aplican, de preferencia, aproximadamente 2 moles de tionil-bis-azol de  
la fórmula ( III ) o bien se produce tionil-bis-azol in situ.

Para el aislamiento del compuesto  
de la fórmula ( I ), se elimina el disolvente por destilación, se recoge  
el residuo con un disolvente orgánico y se lo lava con agua. La fase orgáni-  
ca es deshidratada con sulfato de sodio y librada del disolvente en el vacío.  
25

1 El residuo es purificado por recristalización o formación de sal.

Para la reacción según el invento, de acuerdo con la variante de procedimiento (b/1), como diluyentes, entran en consideración disolventes orgánicos inertes. A éstos pertenecen preferiblemente cetonas, tales como acetilcetona, particularmente acetona  
5 y metiletiletetona; nitrilos, tales como propionitrilo, particularmente acetoneitrilo; alcoholes, tales como etanol o isopropanol; éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano; benceno; formamidas, tales como particularmente dimetilformamida; hidrocarburos halogenados y triamida de ácido  
10 hexametil-fosfórico.

La reacción según el procedimiento (b/1) es llevada a cabo en presencia de un agente ligador de ácidos. Pueden agregarse todos los agentes inorgánicos u orgánicos ligadores de ácidos, usualmente aplicables tales como carbonatos alcalinos, por ejemplo  
15 carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de sodio e hidrógeno, o tales como alquilaminas terciarias de bajo peso molecular, cicloalquilaminas o aralquilaminas, por ejemplo trietilamina, dimetilbencilciclohexilamina; o tales como piridina y diazabicyclooctano, Además puede emplearse un correspondiente exceso de azol.

20 Las temperaturas de reacción pueden variar, en el procedimiento (b/1), dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre unos 20° y unos 150°C, preferiblemente entre 80° y 120°C. En la presencia de un disolvente se trabaja convenientemente a la temperatura de ebullición del respectivo disolvente.

25 En la realización del procedimiento

1 (b/1), según la invención, por 1 mol del compuesto de la fórmula ( IV ),  
se aplican preferiblemente aproximadamente 1 mol del azol de la fórmula  
( V ) y aproximadamente 1 mol de un agente ligador de ácidos.

5 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. La fase orgánica es deshidratada con sulfato de sodio y es librada del disolvente en el vacío. El residuo es purificado por destilación o por recristalización.

10 Para la reacción según el invento, de acuerdo con las variantes de procedimiento (b/2 y b/3), como diluyentes entran en consideración disolventes orgánicos inertes. A éstos pertenecen preferiblemente los ya mencionados con referencia a la variante de procedimiento (b/1).

15 Las temperaturas de reacción en las variantes de procedimiento (b/2 y b/3) pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre aproximadamente  $-10^{\circ}$  y alrededor de  $100^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente entre  $0^{\circ}$  y  $85^{\circ}\text{C}$ .

20 En la realización de los procedimientos según la invención (b/2 y b/3), los componentes de reacción de las fórmulas ( IV ) y ( VI ), respectivamente ( VII ), son aplicados en cantidades aproximadamente molares. Los productos de reacción obtenidos son aislados y purificados en la forma usual, ya descrita con referencia a la variante de procedimiento (b/1).

25 Las sales de los compuestos de la fórmula ( I ) pueden ser obtenidas en forma sencilla según métodos usuales

1 de formación de sal por ejemplo por disolución de la base en éter,  
por ejemplo éter dietílico, por adición del ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, y pueden ser aisladas en forma conocida, por ejemplo por filtración, y eventualmente purificadas.

5 Los nuevos compuestos de la fórmula ( I ), así como sus sales muestran muy fuertes efectos antimicóticos. En vitro, muestran un espectro amplio de acción que abarca dermatófitos, levaduras, *Pityrosporum ovale*, mohos y hongos bifásicos. Por ésto, pueden ser aplicados con buen resultado contra infecciones  
10 provocadas por hongos en seres humanos y en animales.

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

15 Dermatomicosis y micosis de sistema provocadas por *Trichophyton mentagrophytes* y otras especies de *Trichophyton*, especies de *Microsporon*, *Epidermophyton floccosum*, dermatomicetos y hongos bifásicos, así como mohos.

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

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

Además, las sustancias activas según el invento muestran, en combinación con una baja toxicidad y una buena tolerabilidad, una fuerte eficacia antibacteriana. Estas propiedades permiten su empleo como sustancias activas, además de la aplicación  
25

1 en la medicina, también como agentes de conservación para materiales  
orgánicos e inorgánicos, particularmente materiales orgánicos de toda  
clase, por ejemplo polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cueros,  
papel y madera, de comestibles, productos cosméticos, tales como cre-  
5 mas y ungüentos, así como de agua.

Las sustancias activas según el in-  
vento son eficaces contra un espectro muy amplio de microorganismos.  
Mediante las mismas pueden combatirse por ejemplo bacterias gramne-  
gativas y grampositivas y microorganismos similares a bacterias, así  
10 como las enfermedades provocadas por estos agentes patógenos pueden  
ser evitadas, mejoradas y/o curadas.

Las sustancias activas según el in-  
vento son particularmente eficaces contra bacterias y microorganismos  
similares a bacterias.

15 Por ésto, son particularmente  
bien apropiadas para la profilaxis y quimioterapia de infecciones locales  
y sistemáticas en la medicina humana y veterinaria, que son provocadas  
por estos agentes patógenos.

Pueden tratarse y/o impedirse, a  
20 título de ejemplo, enfermedades locales y/o sistemáticas causadas por  
los siguientes agentes patógenos o por mezclas de los siguientes agentes  
patógenos.

Micrococaceae, tales estafilococos,  
por ejemplo *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermitis*, *Staph. aerogenes*  
25 y *Gaffkya tetragena* (*Staph. Staphylococcus*).

1 Lactobacteriaceae, tales como  
estreptococos, por ejemplo Streptococcus pyogenes, estreptococos  
 $\alpha$ - y  $\beta$ -hemolizantes, estreptococos no ( $\gamma$ -) hemolizantes, Str. viridans,  
Str. faecalis (enterococos), Str. lactis, Str. equi, Str. anaerobis y Diplo-  
5 coccus pneumoniae, (neumococos), (Str. = Streptococcus).

Neisseriaceae, tales como neisse-  
rias, por ejemplo Neisseria gonorrhoeae (gonococos), N. meningitidis  
(meningococos), N. catarrhalis y N. flava (N. = Neisseria).

10 Corynebacteriaceae, tales como  
corinebacterias, por ejemplo Corynebacterium diphtheriae, C. pyogenes,  
C. diphtheroides, C. acnes, C. parvum, C. bovis, C. renale, C. ovis,  
C. murisepticum, bacterias de Listeria, por ejemplo Listeria monocy-  
togenes, bacterias Erysipelothrix, por ejemplo Erysipelothrix insidiosa,  
bacterias de Kurthia, por ejemplo Kurthia zopfii (C. = Corynebacterium).

15 Enterobacteriaceae, tales como  
bacterias Escherichiae del grupo Coli: bacterias Escherichiae, por ejem-  
plo, Escherichia coli, bacterias Aerobacter, por ejemplo A. Aerogenes,  
A. cloacae, bacterias Klebsiella, por ejemplo K. pneumoniae, K. ozaenae,  
Erwiniae, por ejemplo Erwinia spec., Serratiae, por ejemplo Serratia  
20 marcescens (A. = Aerobacter) (K. = Klebsiella), bacterias de Proteus,  
por ejemplo Proteus vulgaris, Pr. morgani, Pr. rettgeri, Pr. mirabilis,  
Providencia, por ejemplo Providencia sp. (Pr. = Proteus), Salmone-  
lleae: bacterias de Salmonella, por ejemplo Salmonella paratyphi A y B,  
S. typhi, S. enteritidis, S. cholerae suis, S. typhimurium (S. = Salmonella),  
25 bacterias de Shigella dysenteriae, Sh. ambigua, Sh. flexneri, Sh. boydii,

1 Sh. sonnei (Sh. = Shigella);

Pseudomonadaceae, tales como bacterias de Pseudomonas, por ejemplo Pseudomonas aeruginosa, Ps. pseudomallei (Ps. = Pseudomonas), bacterias de Aeromonas, por ejemplo Aeromonas liquefaciens, A. hydrophila (A. = Aeromonas).

5 Parvobacteriaceae o Brucellaceae, tales como bacterias de Pasteurella, por ejemplo Pasteurella multocida, Past. pestis (Yersinia) Past. pseudotuberculosis, Past. tularensis (Past. = Pasteurella), bacterias de Brucella, por ejemplo Brucella abortus, Br. melitensis, Br. suis (Br. = Brucella), bacterias de Haemophilus, por ejemplo Haemophilus influenzae, H. ducreyi, H. suis, H. canis, H. aegypticus (H. = Haemophilus), bacterias de Bordetella por ejemplo Bordetella pertussis, B. bronchiseptica (B. Bordetella) bacterias de Moraxella, por ejemplo Moraxella lacunata.

15 La enumeración de agentes patógenos es a título de ejemplo solamente y de ningún modo ha de ser considerada limitativa.

Como enfermedades que por las sustancias activas según el invento pueden ser evitadas, mejoradas y/o curadas, a título de ejemplo, sean mencionadas:

20 Enfermedades de las vías respiratorias y de la faringe;  
Otitis; faringitis; neumonía; peritonitis; pielonefritis; cistitis; endocarditis; infecciones de sistema, así como infecciones locales, por ejemplo de la piel y mucosas localmente accesibles.

25 A la presente invención pertenecen

1 preparaciones farmacéuticas que, además de vehículos atóxicos farma-  
céuticamente inertes, contienen una o varias sustancias activas según el  
invento o que constan de una o varias de estas sustancias activas, así  
como procedimientos para la producción de estas preparaciones.

5 A la presente invención pertene-  
cen también preparaciones farmacéuticas en unidades de dosificación.  
Esto significa que las preparaciones se presentan en forma de cuerpos  
individuales, por ejemplo pastillas, grageas, cápsulas, píldoras, supo-  
sitorios o ampollas, cuyo contenido de sustancia activa corresponde a  
10 una fracción o a un múltiplo de una dosis individual. Las unidades de do-  
sificación pueden contener por ejemplo 1, 2, 3, o 4 dosis individuales o  
una mitad, una tercera o 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 corresponde a una dosis  
15 diaria entera o a una mitad, una tercera o cuarta parte de una dosis dia-  
ria.

Bajo vehículos atóxicos, farmacéu-  
ticamente inertes apropiados se entienden diluyentes sólidos, semisólidos  
o líquidos, aditamentos o rellenos y agentes auxiliares de formulación de  
20 toda clase.

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

25 Las pastillas, grageas, cápsulas,

1 píldoras y granulados pueden contener la sustancia activa o las sustancias  
activas, además de los usuales vehículos, tales como (a) aditamentos y  
diluyentes, por ejemplo almidones, lactosa, azúcar de caña, glucosa,  
manita y ácido silícico; (b) aglutinantes, por ejemplo carboximetilcelulosa,  
5 alginatos, gelatinas, polivinilpirrolidona; (c) agentes conservadores de  
humedad, por ejemplo glicerina; (d) agentes facilitadores de disgregación,  
por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio y bicarbonato de sodio; (e)  
agentes retardadores de disolución, por ejemplo parafinas, (f) agentes  
aceleradores de resorción, por ejemplo compuestos cuaternarios de amo-  
10 nio; (g) humectantes, por ejemplo alcohol cefílico, monoestearato de gli-  
cerina; (h) agentes de adsorción, por ejemplo caolín y bentonita, e (i) lu-  
bricantes, por ejemplo talco, estearato de calcio o de magnesio, y poli-  
etilenglicoles o mezclas de las sustancias citadas bajo (a) hasta (i).

Las pastillas, grageas, cápsulas,  
15 píldoras y granulados pueden estar provistos de revestimientos o envoltu-  
ras usuales conteniendo eventualmente agente opalizantes, y también pue-  
den estar compuestos de tal modo que ceden la sustancia activa o las sus-  
tancias activas tan solo o preferiblemente en una determinada parte del  
tracto intestinal, eventualmente en forma retardada, en lo que pueden em-  
20 plearse como masas de incrustación, por ejemplo sustancias polímeras  
y ceras.

La sustancia activa o las sustancias  
activas pueden presentarse, eventualmente con uno o varios de los precita-  
dos vehículos, también en forma microencapsulada.

25 Los supositorios pueden contener,

1 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, y ésteres de elevado peso mole-  
5 cular (por ejemplo alcohol de C<sub>14</sub> con ácido graso de C<sub>16</sub>) o mezclas  
de estas sustancias.

Los ungüentos, pastas, cremas y  
geles pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias  
activas, los usuales vehículos, por ejemplo grasas animales y vegetales,  
ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilen-  
10 glicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o  
mezclas de estas sustancias.

Los polvos y sprays pueden conte-  
ner, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, los usua-  
les vehículos, por ejemplo lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de  
15 aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sus-  
tancias. Los sprays pueden contener adicionalmente los usuales agentes  
impelentes, por ejemplo hidrocarburos clorados-fluorados.

Las soluciones y emulsiones pueden  
contener, además de la sustancia activa, o de las sustancias activas, los  
20 usuales vehículos, tales como disolventes, agentes solubilizantes y emul-  
sivos, por ejemplo agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato  
etílico, acetato etílico, alcohol bencílico, benzoato bencílico, propilen-  
glicol, 1, 3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, particularmente acei-  
te de semillas de algodón, aceite de maní, aceite de gérmenes de maíz,  
25 aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, formal de

1 glicerina, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de  
ácidos grasos del sorbitán o mezclas de estas sustancias.

Para la aplicación parenteral,  
las soluciones y emulsiones pueden existir también en forma esteril o  
5 isotónica con la sangre.

Las suspensiones pueden conte-  
ner, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, los  
usuales vehículos, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo agua,  
alcohol etílico, propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo al-  
10 coholes iosestearílicos etoxilados, éster de sorbita de polioxietileno y  
éster de sorbitan, celulosa microcristalina, metáhidróxido de aluminio,  
bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias.

Las mencionadas formas de for-  
mulación pueden contener también colorantes, sustancias de conserva-  
15 ción, así como aditivos mejoradores del olor y del sabor, por ejemplo  
aceite de menta y aceite de eucalipto, y edulcorantes, por ejemplo sa-  
carina.

Los compuestos terapéuticamen-  
te eficaces deben estar presentes en las preparaciones farmacéuticas  
20 arriba citadas preferiblemente en una concentración de aproximadamen-  
te 0,1 a 99,5 % en peso, de preferencia en una concentración de alrede-  
dor de 0,5 a 95 % en peso de la mezcla total.

Las preparaciones farmacéuticas  
arriba citadas pueden contener, además de las sustancias activas según  
25 el invento, también sustancias activas ulteriores.

1 La producción de las precitadas preparaciones farmacéuticas es efectuada en forma usual, según métodos conocidos, por ejemplo por mezclamiento de la sustancia activa o de las sustancias activas con el vehículo o con los vehículos.

5 A la presente invención pertenecen el empleo de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, así como de preparaciones que contienen los compuestos de la fórmula I y/o sus sales, en la medicina humana y veterinaria para la profilaxis, el mejoramiento y/o la cura de las enfermedades arriba indicadas.

10 Las sustancias activas o las preparaciones farmacéuticas pueden ser aplicadas local, oral, parenteral, intraperitoneal y/o rectalmente, de preferencia oral o localmente en el empleo como antimicóticos, así como de preferencia parenteralmente como agente antimicrobiano.

15 Por lo general, tanto en la medicina, como también en la medicina veterinaria, se ha comprobado ser ventajoso administrar la sustancia activa o las sustancias activas según el invento, en cantidades diarias de unos 8 a unos 500, preferiblemente de 30 a 250 mg/kg del peso de cuerpo, eventualmente en forma de varias administraciones individuales, para lograr los resultados deseados.

20 Sin embargo, puede ser necesario que uno se aparte de las dosificaciones indicadas y, es decir, en dependencia de la clase y del peso de cuerpo del objeto a tratar, de la indole y de la gravedad de la enfermedad, del tipo de la preparación y de la aplicación del medicamento, así como del lapso de tiempo o del intervalo, dentro del cual

1 se hace la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente  
administrar menos que la cantidad de sustancia activa arriba indicada,  
mientras que en otros casos es necesario exceder de la cantidad de  
sustancia activa arriba indicada. La fijación de la dosis cada vez nece-  
5 saria y de la forma de administración puede ser hecha fácilmente por  
cualquier experto en base a sus conocimientos profesionales.

En el caso de la aplicación como  
aditivos a forrajes, los nuevos compuestos pueden ser administrados en  
forma usual conjuntamente con el forraje o las preparaciones de forraje  
10 o con el agua potable. De esta manera puede prevenirse a una infección  
por bacterias gramnegativas o grampositivas y asimismo puede lograrse  
un mejor aprovechamiento del forraje.

La buena eficacia antimicótica,  
así como los fuertes efectos antibacterianos a la posibilidad de resorción  
15 por vía bucal, pueden ser demostrados, por ejemplo, mediante los siguien-  
tes ensayos in vitro (compárense: Ejemplos A' y B).

Conforme a estas indicaciones, los  
nuevos preparados reivindicados tienen, en lo que atañe a sus propieda-  
des antimicóticas, además de su amplio espectro de acción, una pronun-  
20 ciada máxima de efecto contra mohos y Pityrosporum ovale. Particular-  
mente en el caso de mohos, los valores CMI (concentración mínima de  
inhibición), a una disposición de ensayo comparable, son por el factor 10  
mejores que con el Clotrimazol<sup>(R)</sup> y hasta por el factor 100 mejores que  
Nystatin, Pimaricin y Amphotericin B, así como Griseofulvin.

25 En cuanto a sus efectos antibacte-

1 rianos, comprobaron ser superiores al Clotrimazol <sup>®</sup> y a otros derivados conocidos de azol, así como también a los predados productos en venta en el comercio, ya que son eficaces también contra bacterias gramnegativas.

5 A.) Eficacia antimicótica in vitro.

Los valores CMI de algunos compuestos respecto a importantes clases de hongos, están copilados en la siguiente tabla.

10 Los ensayos in vitro fueron realizados con el ensayo de diluciones en serio con inoculaciones de gérmenes de un promedio de  $5 \times 10^4$  germen/ml de sustrato. Como medios de cultivo servían:

a) para dermatófitos y mohos:

Sabouraud's milieu d'epreuve,

15 b) para levaduras:

agua de lavado de carne-glucosa-caldo

c) para Pityrosporum ovale:

medio de cultivo de Abbé,

d) para hongos bifásicos en la fase de levadura:

20 agar de sangre segun Francis,

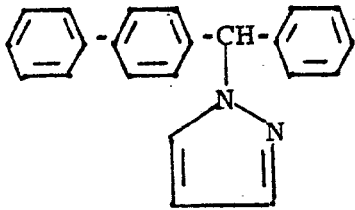
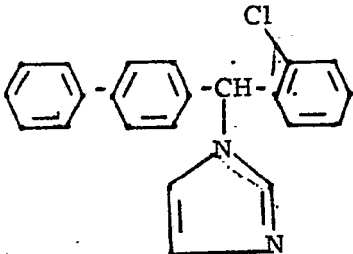
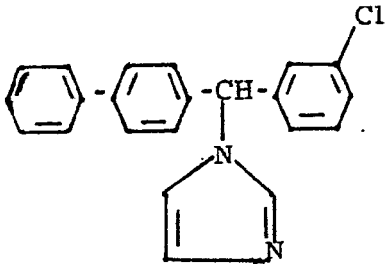
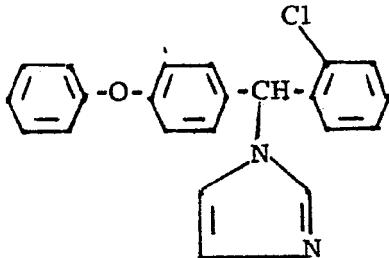
Las temperaturas de incubación eran para dermatófitos, levaduras y mohos de 28°C, para hongos bifásicos de 37°C; el tiempo de incubación era de 24 a 96 horas.

T A B L A A:

Eficacia antimicótica in vitro.

Sustancia activa

Valores CMI en  $\gamma$ /ml de medio de cultivo para

	Trichophyton mentagrophytes	Candida albicans	Pityrosporum ovale	Aspergillus fumare	Penicillium	Histoplasma
	<1	4	1	<0,1	<0,1	4
	<1	2	1	<0,1	<0,1	4
	2	1	1	<0,1	<0,1	2
	16	8	1	<0,1	<0,1	2

1 B. Eficacia antimicrobiana in vitro.

Los ensayos in vitro fueron realizados con el ensayo de placas, derramándose las bacterias con el agar en la concentración de  $5 \times 10^3$ /placa. La concentración sobre la placa sin formación de colonia es la CMI. El medio de cultivo tiene la siguiente composición:

	Peptona de proteosa	10 g
	extracto de carne de ternera	10 g
	dextrosa	2 g
10	NaCl	3 g
	fosfato disódico	2 g
	acetato de sodio	1 g
	sulfato de adenina	0,01 g
	hidrocloruro de guanina	0,01 g
15	uracilo	0,01 g
	xantina	0,01 g
	agar	12,0 g
	pH 7,4	1000 ml de agua destilada

20

25

T A B L A B.

Eficacia antibacteriana in vitro

Sustancia activa

Valores CMI para

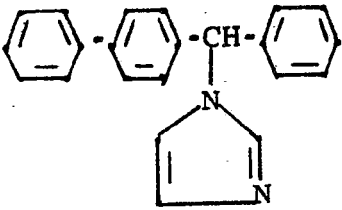
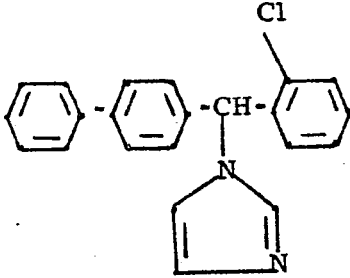
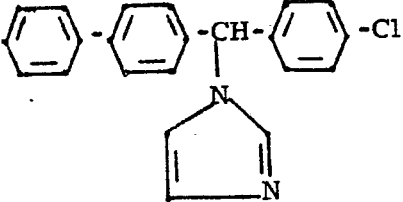
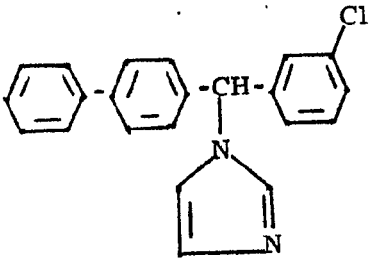
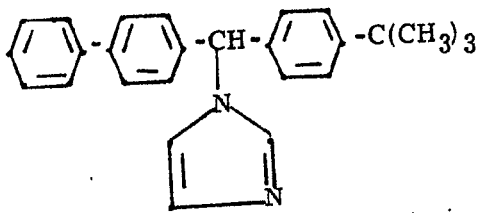
	Streptococcus pyogenes W	Staphylococcus aureus 133	E - coli A 261	Pseudomonas aerug. B	Preteus vulgaris 1017	Klebsiella 80 85
	10-20	8	-	-	128	128
	128	8	256	256	128	128
	10	8	-	-	-	-

Tabla B. (continuación)

Eficacia antibacteriana in vitro

Sustancia activa

Valores CMI para

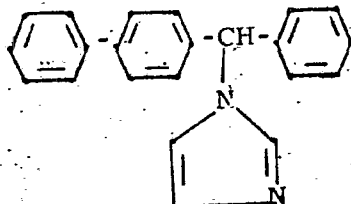
	Streptococcus pyogenes W	Staphylococcus aureus 133	E - coli A 261	Pseudomonas aerug. B	Proteus vulgaris 1017	Klebsiella 8085
	128	8	.	.	.	.
	128	8	.	256	128	128

Ejemplos de Preparacion

1

Ejemplo 1.

5



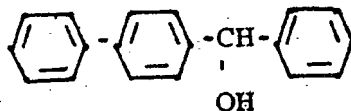
Variante de procedimiento (a)

10

Se disuelven 13,6 g (0,2 moles) de imidazol en 150 ml de acetonitrilo y a 10°C en la solución se distribuyen 3,5 ml de cloruro de tionilo. A la solución de tionil-bis-imidazol así obtenida se agregan 13 g (0,05 moles) de difenil-fenil-carbinol. Después de un reposo durante 15 horas a la temperatura ambiente, se elimina el disolvente por destilación en vacío. Se recoge el residuo en cloroformo y se lo lava con agua. Se separa la fase orgánica, se la deshidrata con sulfato de sodio, se filtra y se elimina el disolvente por destilación en vacío. Se disuelve el residuo aceitoso en éster acético y se lo libra por filtración de componentes resinosos insolubles. Nuevamente se elimina el disolvente por destilación en vacío y se purifica el residuo por recristalización en acetonitrilo. Se obtienen 8,7 g (56 % de la teoría) de difenil-imidazolil-(1)-fenil-metano del P.f. = 142°C.

15

Producto de partida



25

Se disuelven 38,8 g (0,15 moles)

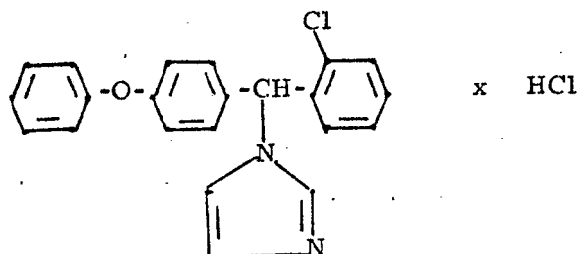
1 de 4-fenil-benzofenona en 200 ml de etanol y en la solución se distribuyen  
3 g (0,075 moles) de hidruro bórico de sodio. Después de un calentamiento  
2 durante 15 horas con reflujo, la mezcla de reacción enfriada es hidrolit-  
3 zada con agua debilmente clorhídrica. El sólido que así se forma, es pu-  
4 rificado por recristalización en etanol. Se obtienen 36 g (89 % de la teoría)  
5 de difenil-fenil-carbinol del P.f. = 72-73°C.

Variante de procedimiento (b/3.)

167 g (0,6 moles) de difenil-fenil-  
cloro-metano y 92 g (0,66 moles) de trimetilsilimidazol, disueltos en  
10 500 ml de acetonitrilo, son calentados durante 15 horas con reflujo. Des-  
pués de la eliminación del disolvente por destilación, el residuo cristalino  
es purificado por recristalización en éster acético. Se obtienen 97 g  
(52 % de la teoría) de difenil-imidazolil-(1)-fenil-metano del P.f. = 142°C.

Ejemplo 2.

15



20

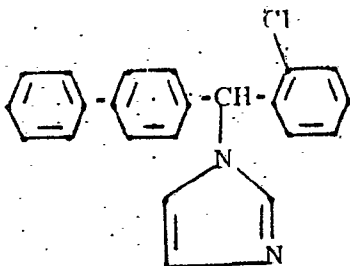
Variante de procedimiento (b/1.) con formación de sal.

25

32,9 g (0,1 mol) de (4-fenoxi-fenil)-  
(2-clorofenil)-cloro-metano y 6,8 g (0,1 mol) de imidazol son calentados  
bajo agitación durante 2 horas a 120°C. Después del enfriamiento, se di-  
suelve la masa vidriosa en acetona y se agita la solución con éter dilsopro-  
pílico. Se obtienen 40 g (100 % de la teoría) de hidrocioruro de 2-clorofe-

1. nil-imidazolil-(1)-(4-fenoxi-fenil)-metano del P.f. = 150°C.

Ejemplo 3.

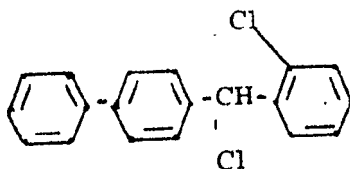


Variante de procedimiento (b/2.)

En una solución de 10,8 g (0,13

10 moles) de metilato de sodio en 200 ml de acetonitrilo se instila una solu-  
ción de 13,6 g (0,2 moles) de imidazol en 100 ml de acetonitrilo. El imi-  
dazol de sodio formado es separado por filtración a succión, es suspen-  
dido en 300 ml de acetonitrilo y mezclado con 31,3 g (0,1 mol) de 2-clo-  
rofenil-difenil-cloro-metano. Después de un calentamiento durante 24 ho-  
15 ras a 80°C, se deja enfriar y se filtra. El filtrado es librado del disolvente  
por destilación en vacío. Se disuelve el aceite que queda, en éster acético,  
se lava la solución con agua, se la deshidrata con sulfato de sodio, se la  
filtra y se la libra del disolvente en vacío. Se disuelve el residuo aceitoso  
en cloroformo y se lo cromatografía sobre una columna de gel de sílice.  
20 Después de la separación de una fracción clorofórmica con un compuesto  
del P.f. = 150°C, se obtiene la fracción clorofórmica con el producto final  
deseado. Después de la eliminación del disolvente por destilación, se ob-  
tienen 10,7 g (31 % de la teoría) de 2-clorofenil-imidazolil-(1)-difenil-meta-  
no del P.f. = 90°C.

Producto de partida



5

Se disuelven 290 g (0,985 moles)

10

de 2-clorofenil-difenil-carbinol en 1000 ml de benceno y se mezcla la solución a 40°C lentamente bajo agitación con una solución de 144 ml (2 moles) de cloruro de tionilo en 400 ml de benceno. Se calienta la mezcla de reacción durante 15 horas con reflujo. Se elimina el disolvente por destilación en vacío y se agita el residuo con 500 ml de éter de petróleo. Los cristales formados son recogidos por succión y purificados por recristalización en etanol. Se obtienen 36 g (89 % de la teoría) de 2-clorofenil-difenil-cloro-metano del P.f. = 80°C.

15

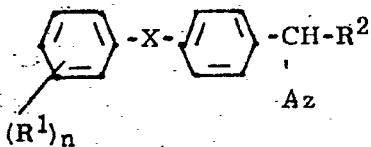
En forma correspondiente a los

Ejemplos 1 a 3, se obtienen los compuestos de la siguiente Tabla 1.

20

25

Tabla I.



Ejemplo No.	R <sup>1</sup>	X	R <sup>2</sup>	Az	punto de fusión (°C)
4	H	-		imidazolilo-(1)	aceite
5	H	-		imidazolilo-(1)	aceite
6	H	-		imidazolilo-(1)	200
7	H	-		imidazolilo-(1)	aceite
8	4-Cl	-		imidazolilo-(1)	114
9	4-Cl	-		imidazolilo-(1)	130
10	-	-O-		imidazolilo-(1)	aceite
11	H	-		imidazolilo-(1)	150 (x CH <sub>3</sub> COOH)

Tabla 1. (continuación)







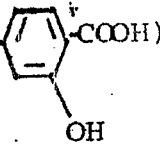

Ejemplo No.	R <sup>1</sup>	X	R <sup>2</sup>	Az	punto de fusión (°C)
12	H	-		imidazolilo-(1)	186 (x HNO <sub>3</sub> )
13	H	-		imidazolilo-(1)	130 (x H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )
14	H	-		imidazolilo-(1)	220 (x HCl)
15	H	-		imidazolilo-(1)	190 (x H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )
16	H	-		imidazolilo-(1)	135 (x $\begin{matrix} \text{CH}_3\text{-CH-COOH} \\   \\ \text{OH} \end{matrix}$ )
17	H	-		imidazolilo-(1)	aceite (x  )
18	H	-S-		imidazolilo-(1)	72°C
19	H	-	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	imidazolilo-(1)	

Tabla 1. (continuación)

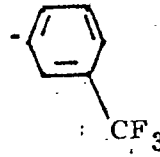





Ejemplo No.	R <sup>1</sup>	X	R <sup>2</sup>	Az.	punto de fusión (°C)
20	H	-		imidazoli- lo-(1)	
21	H	-O-	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	imidazoli- lo-(1)	
22	2, 4, 6-Cl <sub>3</sub>	-		imidazoli- lo-(1)	
23	3-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-		imidazoli- lo-(1)	
24	4-Cl	-	-C <sub>3</sub> H <sub>7-n</sub>	imidazoli- lo-(1)	
25	H	-SO <sub>2</sub> -		imidazoli- lo-(1)	
26	2-CH <sub>2</sub> - 	-		imidazoli- lo-(1)	

Tabla 1. (continuación)


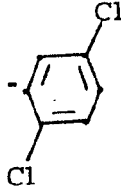

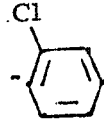



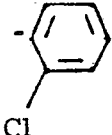


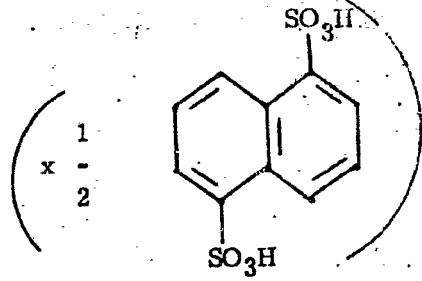
Ejemplo No.	R <sup>1</sup>	X	R <sup>2</sup>	Az	punto de fusión(°C)
27	H	-O-		imidazolilo-(1)	
28	H	-		imidazolilo-(1)	
29	H	-		pirazolilo-(1)	90
30	H	-		pirazolilo-(1)	
31	H	-O-		pirazolilo-(1)	
32	H	-		1, 2, 4-triazolilo-(1)	169
33	3-CH <sub>3</sub>	-		1, 2, 4-triazolilo-(1)	

Tabla 1. (continuación)

Ejemplo No.	R <sup>1</sup>	X	R <sup>2</sup>	Az	punto de fusión (°C)
34	H	-		1, 2, 4-triazolilo-(1)	
35	4-Cl	-		1, 2, 4-triazolilo-(4)	
36	H	-		imidazolilo-(1)	260



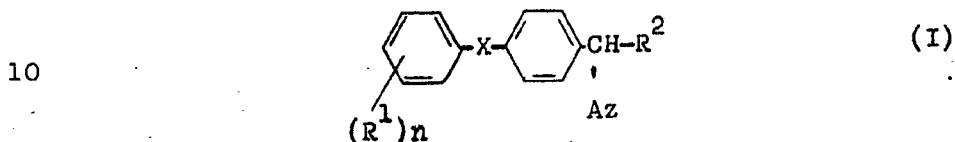
N O T A

20            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

25            en Alemania con el nº P 24 61 406.0 de 24 de diciembre de 1.974;

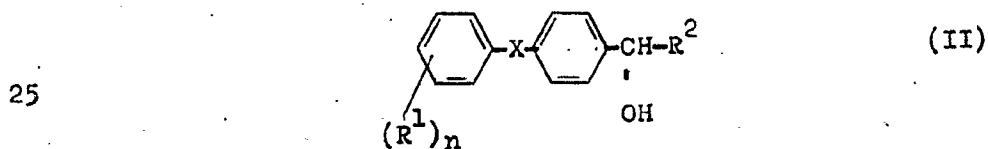
1 acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los  
Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constitu-  
ye la esencia del referido invento por lo que se solicita  
Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIEN-  
5 TO PARA PREPARAR AZOLIL-(1)-METANOS; caracterizándose por lo  
siguiente:

1.- Procedimiento para preparar azo-  
lil-(1)-metanos, de fórmula general:



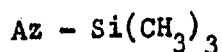
en la que  $R^1$  es un miembro del grupo consistente en hidró-  
geno, halógeno, halogenoalquilo, alquilo, alcoxi, nitro y  
15 ciano,  $R^2$  es un miembro del grupo consistente en alquilo y  
arilo y arilo sustituido, X es un miembro del grupo consis-  
tente en una ligadura simple, oxígeno, azufre, los grupos  
tionilo y sulfonilo,  $A_z$  es un miembro del grupo consisten-  
te en los radicales imidazolilo-(1), pirazolilo-(1), 1,2,4-tri-  
20 azolilo -(1) y 1,2,4-triazolilo-(4) y  $n$  es un número entero  
de 0 a 4, y sus sales con ácidos fisiológicamente tolerables,  
caracterizado porque:

(a) carbinoles de la fórmula





1



(VII)

5

en la cual Az tiene el significado arriba definido, eventualmente en presencia de un diluyente, y los azolil-(1)-metanos de este modo obtenidos se hacen reaccionar eventualmente con ácidos fisiológicamente tolerables.

2.- Procedimiento para preparar azolil-(1)-metanos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10

Esta Memoria consta de 41 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 23 DIC. 1975

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. ROMEZ ACEBO Y MODET  
p. p. Firmados L. García Fernández

