



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	<b>463647</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			<b>28 OCT. 1977</b>		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		<b>P 26 50 171.3</b>	<b>30 de octubre de 1.976</b>		<b>República Federal Alemana</b>

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			<b>C07D / A61K</b>		

54	TITULO DE LA INVENCION
	<b>PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE AZOLIL-9,10-DIHI<sup>2</sup>DRO ANTRACENO.</b>

71	SOLICITANTE (S)
	<b>BAYER AKTIENGESELLSCHAFT</b>

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
<b>Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.</b>

72	INVENTOR (ES)
	<b>Karl Heinz Büchel, Wolfgang Krämer, Manfred Plempel y Ingo Haller.</b>

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	<b>GOMEZ-ACEBO.</b>

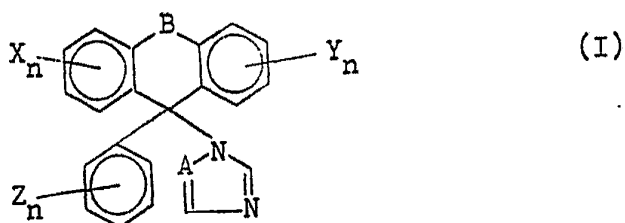
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según se utiliza como PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA contenido de la Memoria adjunta.

20. OCT. 1978

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de azolil-9,10-dihidro-antraceno y sus sales, útiles como medicamentos, en particular como antimicóticos.

5 Ya se ha descrito que ciertos derivados imidazolil-dibenzo, tales como, por ejemplo, 10-imidazol-1-il-10-fenil-xantina y -tioxantina ó 9-imidazol-1-il-9-(4-metil-tiofenil)-fluoreno y 5-imidazol-1-il-5-(4-metiltiofenil)-[a,d]-dibenzocicloheptano, tienen una buena acción antimicótica  
10 (compárese la Offenlegungsschrift alemana (Patente alemana publicada) 1.811.654). Sin embargo, su acción, en particular contra dermatofitos e in vivo contra Cándida, no es siempre completamente satisfactoria.

15 Según la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar derivados de azolil-9,10-dihidro-antraceno, de fórmula:



en la que A representa un grupo CH o un átomo de nitrógeno,  
B representa un grupo CO o un grupo de fórmula:

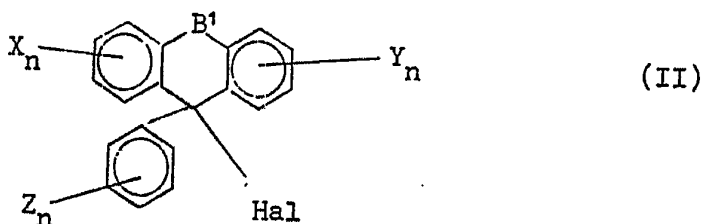


X, Y y Z que son iguales o diferentes representan halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o alquiltio y n representa 0 o un entero de 1 a 4, y sus sales.

Los compuestos obtenidos por la invención (es decir los compuestos de fórmula (I) y sus sales) tienen fuertes propiedades antimicóticas. En consecuencia, de aquellos compuestos que son sales, son las más importantes y preferidas las sales farmacéuticamente tolerables.

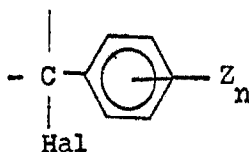
5

El procedimiento de la invención para preparar los nuevos compuestos de fórmula (I), comprende hacer reaccionar derivados de antraceno de fórmula:



10

en la que X, Y, Z y n se definen como anteriormente, B<sup>1</sup> representa el grupo CO o la agrupación



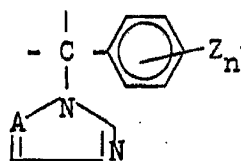
y Hal representa cloro o bromo, con azoles de fórmula:



15

en donde A se define como anteriormente, en presencia opcionalmente de un agente aceptor de ácido y de un diluyente.

Los compuestos en donde el radical B representa la agrupación



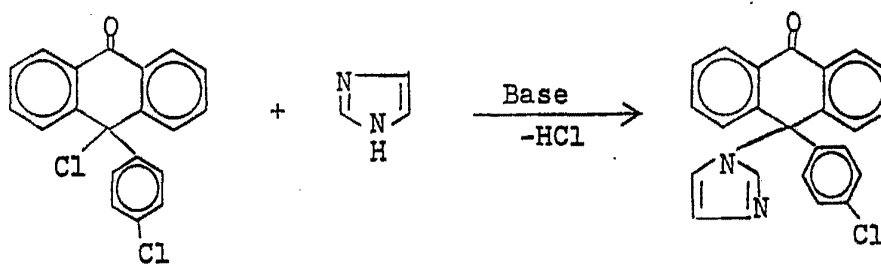
pueden presentarse en forma cis (meso) o trans- o como mezclas de las dos formas.

5 Sorprendentemente, los derivados de azolil-9,10-dihidro-antraceno obtenidos según la invención, exhiben una mejor actividad antimicótica, terapéuticamente útil, que los derivados imidazolil-dibenzo conocidos por la técnica anterior tales como, por ejemplo, 10-imidazol-1-il-10-fenil-xantina y -tioxantina ó 9-imidazol-1-il-9-(4-metiltiofenil)-Fluoreno y 10

10 5-imidazol-1-il-5-(4-metiltiofenil)-[a,d]-dibenzocicloheptano, los cuales son compuestos estrechamente relacionados químicamente y desde el punto de vista de su acción.

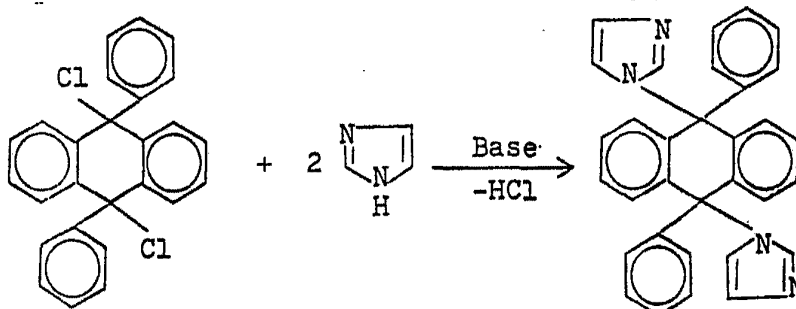
Si se utilizan como materiales de partida 9-cloro-9-(4-clorofenil)-9,10-dihidro-10-oxo-antraceno e imidazol, el transcurso de la reacción según la invención se puede representar por la siguiente ecuación:

15



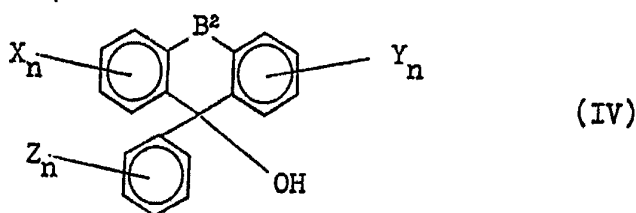
Si como materiales de partida se emplean 9,10-dicloro-9,10-dihidro-9,10-difenil-antraceno e imidazol, el transcurso de la reacción se puede representar por la siguiente ecuación:

20

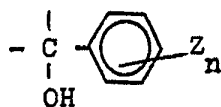


La fórmula (II) proporciona una definición general de los derivados 9,10-dihidro-antraceno a utilizar como materiales de partida. En esta fórmula, X, Y y Z son idénticos o diferentes y representan con preferencia halógeno, especialmente fluor, cloro y bromo; alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, mencionándose como ejemplos los radicales metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; haloalquilo con hasta 4 átomos de carbono y hasta 5 átomos de halógeno, en particular con 1 ó 2 átomos de carbono y hasta 3 átomos de halógeno idénticos o diferentes, siendo los átomos de halógeno en particular fluor y cloro, pudiéndose mencionar como ejemplo el grupo trifluorometilo; y, preferiblemente, alcoxi y alquiltio con 1 a 4, en particular 1 a 2, átomos de carbono. El índice n representa preferiblemente 0, 1, 2 ó 3. B<sup>1</sup> y Hal se definen como anteriormente.

Los derivados de 9,10-dihidro-antraceno que pueden emplearse según la invención como materiales de partida son conocidos (compárese Beilstein H7, 530, E II 493; H5, 754, E II 681 y las fuentes de literatura allí anotadas). O se pueden preparar por métodos acostumbrados como los allí indicados. Se obtienen, por ejemplo, por cloración o bromación de derivados de 9,10-dihidro-antraceno de fórmula



en la que X, Y, Z y n se definen como anteriormente y B<sup>2</sup> representa el grupo CO o la agrupación




5

10

15

20

25

Los derivados 9,10-dihidro-antraceno de fórmula (IV) son también conocidos (compárese Beilstein H6, 1061; H7, II 713; H8, 215 y las fuentes de literatura allí anotadas) o se pueden preparar por métodos como los indicados en dicho artículo. Se obtienen haciendo reaccionar las antraquinonas particulares con los correspondientes compuestos de Grignard. Los derivados 9,10-dihidro-antraceno de fórmula (IV) en la que B<sup>2</sup> representa el grupo CO, se obtienen cuando se utiliza 1 mol de compuesto de Grignard por uno a dos moles de antraquinona y los derivados en donde B<sup>2</sup> representa la agrupación  $\text{>C(OH)-}$    $\text{-Z}_n$  se obtienen cuando se emplean 2 moles del compuesto de Grignard por mol de antraquinona.

Ejemplos que pueden ser mencionados de los derivados 9,10-dihidro-antraceno de fórmula (II) a utilizar según la invención como materiales de partida, son:

- 9-cloro-9,10-dihidro-10-oxo-9-fenil-antraceno,
- 9-bromo-9,10-dihidro-10-oxo-9-fenil-antraceno,
- 9-cloro-9-(4-clorofenil)-9,10-dihidro-10-oxo-antraceno,
- 9-cloro-9-(3-clorofenil)-9,10-dihidro-10-oxo-antraceno,
- 9-cloro-9-(2-clorofenil)-9,10-dihidro-10-oxo-antraceno,
- 9-cloro-9,10-dihidro-9-(3-metilfenil)-10-oxo-antraceno,
- 9-cloro-9,10-dihidro-9-(4-metilfenil)-10-oxo-antraceno,
- 9-cloro-9-(2-4-diclorofenil)-9,10-dihidro-10-oxo-antraceno,
- 9-cloro-9-(2,3-diclorofenil)-9,10-dihidro-10-oxo-antraceno,
- 9-bromo-9-(4-bromofenil)-9,10-dihidro-10-oxo-antraceno,
- 9-cloro-9,10-dihidro-9-(4-fluorfenil)-10-oxo-antraceno,
- 9-cloro-9,10-dihidro-10-oxo-9-(3-trifluormetil-fenil)-antraceno,
- 9-cloro-9,10-dihidro-9-(4-metoxifenil)-10-oxo-antraceno,
- 9-cloro-9,10-dihidro-9-(4-metiltiofenil)-10-oxo-antraceno,
- 9-cloro-9,10-dihidro-9-(2-isopropilfenil)-10-oxo-antraceno,

9-cloro-9,10-dihidro-9-(3-isopropilfenil)-10-oxo-antraceno,  
9-cloro-9,10-dihidro-9-(4-isopropilfenil)-10-oxo-antraceno,  
9,10-dihidro-10-oxo-9-fenil-1,5,9-tricloroantraceno,  
9,10-dicloro-9,10-dihidro-9,10-difenil-antraceno,  
5 9,10-dibromo-9,10-dihidro-9,10-difenil-antraceno,  
9,10-dicloro-9,10- $\sqrt{\text{di(4-clorofenil)}}$ -9,10-dihidro-antraceno, y  
9,10-dicloro-9,10- $\sqrt{\text{di(2-metilfenil)}}$ -9,10-dihidro-antraceno.

La fórmula (III) proporciona una definición general de los azoles que han de ser utilizados también como materiales de partida. En esta fórmula, A tiene el significado  
10 indicado en la definición de la invención.

Los azoles de fórmula (III) que pueden emplearse según la invención son compuestos que en general son conocidos en la química orgánica.

15 Las sales más importantes de los compuestos de fórmula (I) son las sales de ácidos fisiológicamente aceptables. Estos incluyen, preferiblemente, los ácidos de haluro de hidrógeno, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, especialmente ácido clorhídrico, ácido fosfórico,  
20 ácido nítrico y ácidos carboxílicos monofuncionales y bifuncionales y ácidos hidroxicarboxílicos tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido tartárico y ácido láctico, y ácido 1,5-naftalenodisulfónico.

25 Las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse de forma simple según los métodos acostumbrados y para la formación de sales, por ejemplo disolviendo la base en éter, por ejemplo éter dietílico, y añadiendo el ácido, por ejemplo ácido nítrico, pudiéndose aislar de forma conocida, por  
30 ejemplo mediante filtración, y pudiéndose opcionalmente puri-

ficar.

Diluyentes que pueden ser usados para la reacción según la invención son los disolventes orgánicos inertes. Estos incluyen, preferiblemente, cetona tal como dietilcetona y en particular acetona y metiletilcetona; nitrilos tal como propionitrilo y en particular acetonitrilo; alcoholes tales como etanol o isopropanol; éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano; benceno; formamidas tal como, en particular, dimetilformamida; e hidrocarburos halogenados.

La reacción según el procedimiento de la invención se efectúa en presencia de un agente aceptor de ácido. Es posible añadir todos los agentes aceptores de ácido inorgánicos u orgánicos que normalmente se utilizan, tales como carbonatos de metal alcalino, por ejemplo carbonato sódico y carbonato potásico, y bicarbonato sódico, o alquilaminas terciarias inferiores, cicloalquilaminas o aralquilaminas, por ejemplo trietilamina, N,N-dimetilbencilamina o dicitclohexilamina; o piridina y diazabicyclooctano. Con preferencia se utiliza un exceso adecuado de azol.

Las temperaturas de reacción en el proceso según la invención pueden variar dentro de una gama relativamente amplia. En general, la reacción se efectúa a 20-150°C, preferiblemente a 20-100°C.

En la realización del proceso según la invención, se emplean preferiblemente de 1 a 3 moles de azol y de 1 a 3 moles de agente aceptor de ácido por mol del compuesto de fórmula (II). Al objeto de aislar los compuestos de fórmula (I) el disolvente se destila, se recibe el residuo en un disolvente orgánico y se lava el disolvente orgánico varias veces con agua, se seca y se libera de disolvente in vacuo. El re-

síduo se elabora por métodos que en general son normales y se purifica opcionalmente por destilación o recristalización.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención, y sus sales, tienen efectos antimicrobiales, en particular fuertes efectos antimicóticos. Poseen un espectro de actividad antimicótica muy amplio, especialmente contra dermatofitos y blastomices, por ejemplo contra las variedades de Cándida, tal como *Candida albicans*, variedades de *Epidermophyton*, tales como *Epidermophyton floccosum*, variedades de *Aspergillus*, tales como *Aspergillus niger* y *Aspergillus fumigatus*, variedades de *Trichophyton*, tales como *Trichophyton mentagrophytes*, variedades de *Microsporon*, tales como *Microsporon felineum* y variedades de *Penicillium*, tales como *Penicillium commune*. La lista de estos microorganismos no implica de modo alguno una limitación de los gérmenes que pueden ser combatidos, sino que solamente se ofrece como carácter ilustrativo.

Los compuestos según la invención pueden emplearse por consiguiente con buen éxito contra infecciones fungales en personas y animales.

Pueden mencionarse como ejemplos de campos de indicaciones en medicina humana los siguientes: dermatomicosis y micosis sistémicas causadas por *Trichophyton mentagrophytes* y otras variedades de *Trichophyton*, variedades de *Microsporon*, *Epidermophyton floccosum*, blastomyces y hongos bifásicos, así como mohos.

Como ejemplos de campos de indicación en medicina veterinaria, pueden mencionarse los siguientes: todas las dermatomicosis y micosis sistémicas, especialmente las causadas por los patógenos anteriormente citados.

La presente invención proporciona una composición

farmacéutica que contiene, como ingrediente activo, un compuesto de la invención en mezcla con un diluyente sólido o gaseoso licuado, o en mezcla con un diluyente líquido distinto a un disolvente de un peso molecular inferior a 200 (preferiblemente inferior a 350) excepto en presencia de un agente de superficie activa.

La invención proporciona por otra parte una composición farmacéutica que contiene como ingrediente activo un compuesto de la invención en forma de una solución acuosa estéril o isotónica.

La invención proporciona también un medicamento en forma de unidad de dosificación que comprende un compuesto de la invención.

La invención proporciona así mismo medicamento en forma de tabletas (incluyendo pastillas y gránulos), grageas, cápsulas, píldoras, ampollas o supositorios comprendiendo un compuesto de la invención.

El término "medicamento" tal y como se utiliza en esta memoria significa porciones coherentes físicamente discretas adecuadas para la administración médica. El término "medicamento en forma de unidad de dosificación" tal y como se utiliza en esta memoria significa unidades coherentes físicamente discretas adecuadas para la administración médica, conteniendo cada una de ellas una dosis diaria o un múltiplo (hasta 4 veces) o un submúltiplo (hasta un cuadragésimo) de una dosis diaria del compuesto de la invención en asociación con un vehículo y/o incluido dentro de una envoltura. El hecho de que el medicamento contenga una dosis diaria o, por ejemplo, una mitad, un tercio o un cuarto de una dosis diaria, dependerá de si el medicamento se administra o no de una vez

o, por ejemplo, en dos, tres o cuatro veces al día respectivamente.

5 Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden tener la forma de, por ejemplo, ungüentos, geles, pastas, cremas, pulverizaciones (incluyendo aerosoles) lociones, suspensiones, soluciones y emulsiones del ingrediente activo en diluyentes acuosos o no acuosos, jarabes, granulados o polvos.

10 Los diluyentes a emplear en las composiciones farmacéuticas (por ejemplo granulados) adaptadas para conformarse en tabletas, grageas, cápsulas y píldoras, incluyen los siguientes:

15 (a) cargas y extendedores, por ejemplo almidón, azúcares, manitol y ácido silícico; (b) agentes aglutinantes, por ejemplo carboximetilcelulosa y otros derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona; (c) agentes humectantes, por ejemplo glicerol; (d) agentes desintegrantes, por ejemplo agar-agar, carbonato cálcico y bicarbonato sódico; (e) agentes para retardar la disolución, por ejemplo parafina; 20 (f) aceleradores de la resorción, por ejemplo compuestos de amonio cuaternario; (g) agentes de superficie activa, por ejemplo alcohol cetílico, monoestearato de glicerol; (h) vehículos adsortivos, por ejemplo caolín y bentonita; (i) lubricantes, por ejemplo talco, calcio y estearato de magnesio y polietilenglicoles sólidos. 25

30 Las tabletas, grageas, píldoras y cápsulas formadas a partir de las composiciones farmacéuticas de la invención, pueden tener los revestimientos, envolturas y matrices protectoras acostumbradas, las cuales pueden contener opacificantes. Pueden estar también constituidas de modo que liberen

5 al ingrediente activo solamente o preferiblemente en una parte particular del tracto intestinal, posiblemente en un periodo de tiempo. Los revestimientos, envolturas y matrices protectoras pueden estar hechos, por ejemplo, de sustancias poliméricas o ceras.

El ingrediente puede formularse también en forma microencapsulada junto con uno o varios de los diluyentes anteriormente citados.

10 Los diluyentes a utilizar en las composiciones farmacéuticas adaptadas para conformarse en supositorios pueden ser, por ejemplo, los diluyentes solubles o insolubles en agua usuales, tales como polietilenglicoles y grasas (por ejemplo aceite de cacao y ésteres superiores (por ejemplo alcohol  $C_{14}$  con ácido graso  $C_{16}$ )) o mezclas de estos diluyentes.

15 Las composiciones farmacéuticas consistentes en ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, por ejemplo, los diluyentes usuales, por ejemplo grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, 20 ácido silícico, talco y óxido de zinc y mezclas de estas sustancias.

25 Las composiciones farmacéuticas consistentes en polvos y pulverizaciones pueden contener, por ejemplo, los diluyentes usuales, por ejemplo lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvos de poli- amida o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones de aerosol pueden contener, por ejemplo, los precursores usuales, por ejemplo clorofluorhidrocarburos.

30 Las composiciones farmacéuticas que son soluciones y emulsiones pueden contener, por ejemplo, los diluyentes acos

tumbrados (naturalmente con la exclusión antes citada de los disolventes que tienen un peso molecular inferior a 200 excepto en presencia de un agente de superficie activa), tales como disolventes, agentes de disolución y emulsionantes; ejemplos específicos de tales diluyentes son agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, aceite de nueces), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitol, o mezclas de los anteriores.

Para la administración parenteral, las soluciones y emulsiones deben ser estériles y, si es adecuado, isotónicas a la sangre.

Las composiciones farmacéuticas que son suspensiones pueden contener los diluyentes usuales, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes de superficie activa (por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitán y ésteres de sorbitán), celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezcla de los anteriores.

Todas las composiciones farmacéuticas según la invención pueden contener también agentes colorantes y preservativos así como perfumes y sazonzantes (por ejemplo aceite de pippermint y aceite de eucalipto) y agentes edulcorantes (por ejemplo, sacarina).

Las composiciones farmacéuticas según la invención contienen preferiblemente de 0,1 a 99,5 %, más preferiblemente de 0,5 a 95 % aproximadamente del ingrediente activo

en peso de la composición total.

Además de un compuesto de la invención, las composiciones farmacéuticas y medicamentos según la invención pueden contener también otros compuestos farmacéuticamente activos. Pueden contener igualmente una pluralidad de compuestos de la invención.

Como diluyente en los medicamentos de la presente invención se puede emplear cualquiera de los anteriormente mencionados en relación con las composiciones farmacéuticas según la invención. Dichos medicamentos pueden incluir disolventes de peso molecular inferior a 200 como único diluyente.

Las porciones coherentes y discretas que constituyen los medicamentos según la invención se adaptarán generalmente, en virtud de su forma o envasado, para la administración médica y pueden ser, por ejemplo, cualquiera de las siguientes: tabletas (incluyendo pastillas y granulados), píldoras, grageas, cápsulas, supositorios y ampollas. Algunas de estas formas pueden estar hechas para una liberación retardada del ingrediente activo. Otras, tales como cápsulas, incluyen una envoltura protectora que hace que las porciones del medicamento sean físicamente discretas y coherentes.

La dosis diaria preferida para la administración de los medicamentos de la invención, es de 0,5 a 30 g de ingrediente activo.

La producción de las composiciones farmacéuticas y medicamentos anteriormente mencionados se efectúa por cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo mezclando el o los ingredientes activos con el o los diluyentes para formar una composición farmacéutica (por ejemplo un granulado) y conformando luego la composición a un medicamento (por ejem\_

plo tabletas).

Esta invención proporciona además un método para combatir (incluyendo la prevención, alivio y cura) de las enfermedades anteriormente citadas en personas y animales, que comprende administrar a los animales o personas un compuesto de la invención solo o en mezcla con un diluyente o en forma de un medicamento según la invención.

Es aconsejable que estos compuestos activos se administren peroralmente, parenteralmente (por ejemplo intramuscular, intraperitoneal o intravenosamente), rectalmente o localmente, preferiblemente parenteralmente, en especial intravenosamente. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas y medicamentos de preferencia son los adaptados para la administración parenteral.

En general ha resultado ventajoso, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, administrar el compuesto o compuestos activos según la invención en cantidades totales de 1 a 300, preferiblemente 50 a 200 mg/kg de peso corporal, aproximadamente, cada 24 horas, opcionalmente en forma de varias administraciones individuales, para conseguir los resultados deseados.

Sin embargo, puede ser necesario desviarse de las dosis mencionadas y en particular actuar de este modo en función de la especie y del peso corporal del sujeto a tratar, naturaleza y severidad de la enfermedad, naturaleza de la formulación y administración del medicamento, y el tiempo o intervalo en el cual tiene lugar la administración. De este modo, en ciertos casos puede ser suficiente emplear menos de la cantidad antes citada de compuesto activo, mientras que en otros casos puede superarse la cantidad antes citada de com-

puesto activo. Cualquier experto podrá decidir fácilmente la dosificación óptima requerida en particular y el método de administración de los compuestos activos, sobre la base de su propio conocimiento.

5

EJEMPLO A

Actividad antimicótica in vitro

Descripción del experimento:

10

Los ensayos in vitro fueron realizados en un ensayo de dilución en serie con una inoculación promedio de gérmenes de  $5 \times 10^4$  gérmenes/ml de sustrato. El medio nutriente consistía en a) paradermatofitos y mohos: Sabouraud's milieu d'epreuve y en b) para levaduras: caldo de extracto de carne/glucosa.

15

La temperatura de incubación fue de 28°C y la duración de la misma fue de 24 a 96 horas.

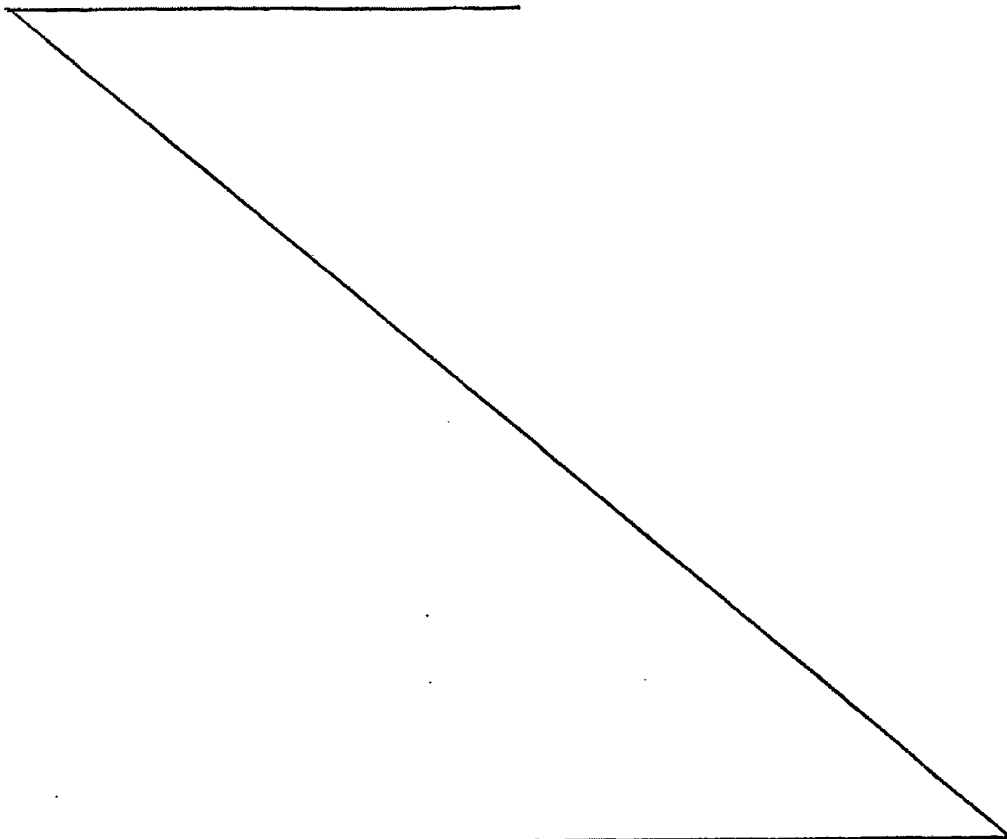


Tabla A: Actividad antimicótica in vitro

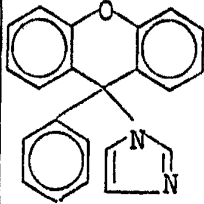
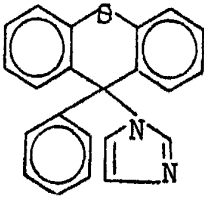
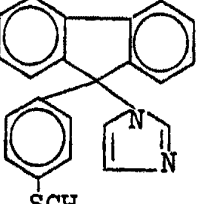
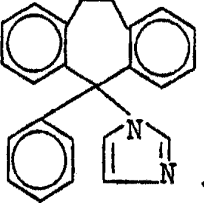
Compuesto activo	Valores MIC en $\mu$ /ml de medio nutriente para				
	Tricho- phyton mentagr.	Candida albi- cans	Penicil- lium commune	Asper- gillus species	Micro- sporon felineum
 (conocido)	>100	20	100	-	>100
 (conocido)	>100	40	>100	-	>100
 (conocido)	<4	100	>100	>100	20
 (conocido)	10	-	>100	>100	40

Tabla A (continuación): Actividad antimicótica in vitro

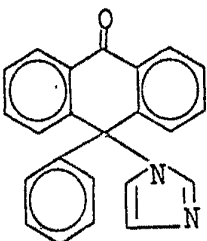
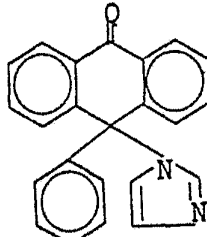
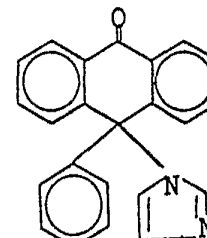
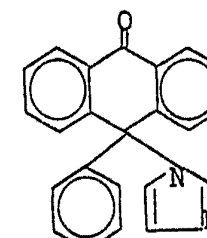
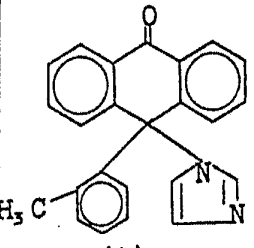
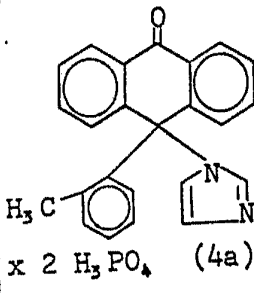
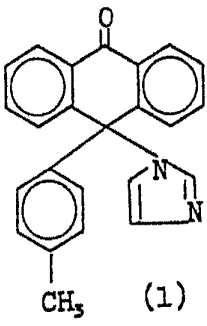
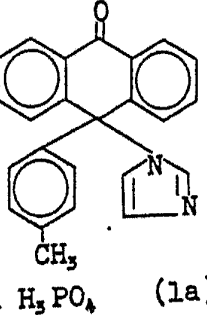
Compuesto activo	Valores MIC en $\mu$ /ml de medio nutriente para				
	Trichophyton mentagr.	Candida albicans	Penicillium commune	Aspergillus species	Microsporon felineum
 <p>(3)</p>	<1	4	4	4	8
 <p>x H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3a)</p>	<1	8	8	32	<1
 <p>x 2 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3b)</p>	<1	> 64	8	64	4
 <p>x HCl (3c)</p>	<1	> 64	8	32	4

Tabla A (continuación): Actividad antimicótica in vitro

Compuesto activo	Valores MIC en $\mu$ /ml de medio nutriente para				
	Tricho- phyton mentagr.	Candida albi- cans	Penicil- lium commune	Asper- gillus species	Micro- sporon felineum
 (4)	<1	>64	>64	>64	<1
 x 2 H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (4a)	<1	32	4	>64	1
 CH <sub>3</sub> (1)	<1	64	64	>64	8
 x 2 H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (1a)	<1	>64	8	>64	4



5

- ++++ = muy buena acción =  $\geq 90\%$  de sobrevivientes al 6º día después de la infección.  
 +++ = buena acción =  $\geq 80\%$  de sobrevivientes al 6º día después de la infección.  
 ++ = acción =  $\geq 60\%$  de sobrevivientes al 6º día después de la infección.  
 + = pobre acción =  $\geq 40\%$  de sobrevivientes al 6º día después de la infección.  
 + = acción íntima.  
 n.a. = ninguna acción.

Tabla B: Actividad antimicótica in vivo (oral) en candidosis de ratones.

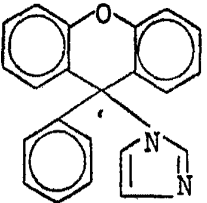
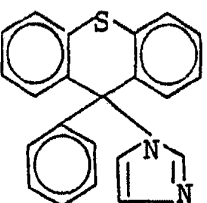
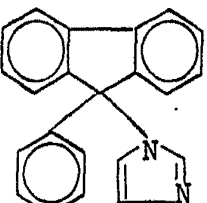
Compuesto activo	Acción
 <p>(conocido)</p>	n. a.
 <p>(conocido)</p>	n. a.
 <p>(conocido)</p>	n. a.

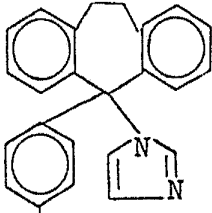
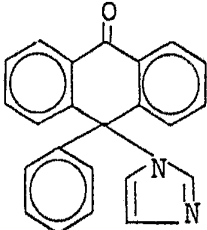
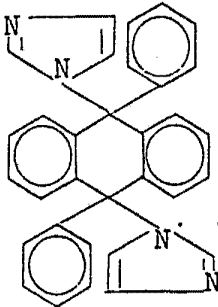
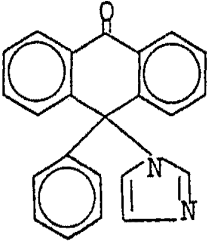
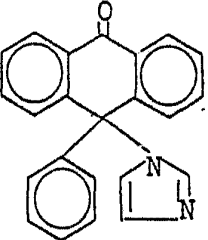
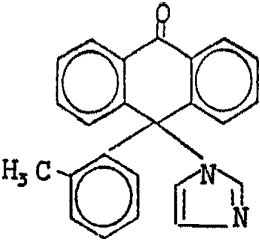
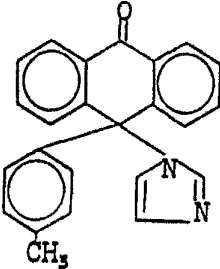
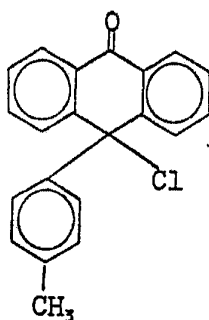
Tabla B (Continuación)	Compuesto Activo	Acción
 <p>CH<sub>3</sub> (conocido)</p>	n.a.	
 <p>(3)</p>	+++	
 <p>(2)</p>	++	
 <p>x 2 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3 b)</p>	+++	
 <p>x HCl (3 c)</p>	+++	

Tabla B (Continuación)

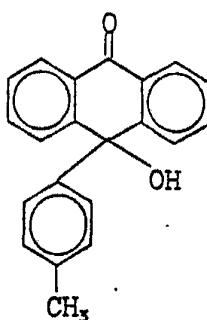
Compuesto activo	Acción
 <p data-bbox="443 667 491 701">(4)</p>	+
<u>Ejemplos de preparación</u>	
<u>Ejemplo 1</u>	
5	
10	<p data-bbox="308 1272 1326 1850">Se calienta bajo reflujo, durante 5 horas, 36,2 g (0,113 moles) de 9-cloro-9,10-dihidro-9-(4-metilfenil)-10-oxo-antraceno y 20,4 g (0,3 moles) de imidazol en 400 ml de acetonitrilo absoluto. A continuación, se destila el disolvente in vacuo y el residuo se recibe en 500 ml de cloruro de metileno. La solución de cloruro de metileno se lava dos veces con 1.000 ml de agua, cada vez, y la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por destilación del disolvente in vacuo. El residuo oleoso, amarillo, se re-</p> <p data-bbox="183 1727 220 1756" style="vertical-align: top;">15</p> <p data-bbox="308 1727 1326 1850">cristaliza en 300 ml de acetonitrilo. Se obtienen 16,5 g (40,6% de la teoría) de 9,10-dihidro-9-imidazol-1-il-9-(4-metilfenil)-10-oxo-antraceno de punto de fusión 200-204°C.</p>

Preparación del precursor



Se calientan bajo reflujo, durante 8 horas, 42 g (0,14 moles) de 9,10-dihidro-9-hidroxi-9-(4-metilfenil)-10-oxo-antraceno y 20,2 g (107 moles) de cloruro de tionilo en 500 ml de cloruro de metileno. A continuación, el disolvente se destila in vacuo y el sólido restante se recristaliza en éter de petróleo. Se obtienen 36,2 g (70,9% de la teoría) de 9-cloro-9,10-dihidro-9-(4-metilfenil)-10-oxo-antraceno de punto de fusión 136-140°C.

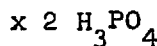
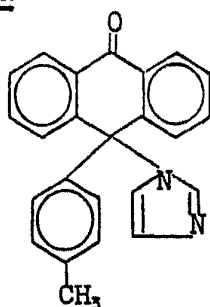
Preparación del material de partida



Se añade gota a gota una solución de Grignard, consistente en 85,5 g (0,5 moles) de 4-bromotolueno y 11,5 g de virutas de magnesio, a 104 g (0,5 moles) de antraquinona en 2.000 ml de tolueno absoluto y 500 ml de tetrahidrofurano absoluto, a 80°C. Finalizada la adición gota a gota, la mezcla se agita a continuación durante 6 horas a 80°C. La mezcla de reac

5. ción se hidroliza luego en 2.000 ml de agua de hielo, conteniendo ácido clorhídrico. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por destilación del disolvente in vacuo. El residuo sólido se recristaliza en acetonitrilo. Se obtienen 32,5 g (21% de la teoría) de 9,10-dihidro-9-hidroxi-9-(4-metilfenil)-10-oxo-antraceno de punto de fusión 203-209°C.

EJEMPLO 1a

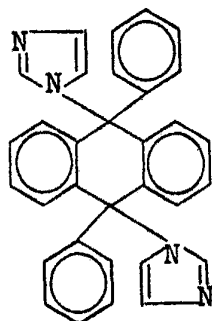


10 Se añaden gota a gota 3,54 g de ácido fosfórico de 85% de concentración a 6 g (0,0172 moles) de 9,10-dihidro-9-imidazol-1-il-9-(4-metilfenil)-10-oxo-antraceno (ejemplo comparativo 1) en 200 ml de cloruro de metileno y la mezcla se agita a continuación durante 2 horas a temperatura ambiente.

15 El sólido separado se filtra, se lava con 150 ml de éter y 150 ml de acetona y se seca sobre pentóxido de fósforo a 70°C. Se obtienen 7,8 g (83 % de la teoría) de difosfato de 9,10-dihidro-9-imidazol-1-il-9-(4-metilfenil)-10-oxo-antraceno de punto de fusión 171-173°C.

20

EJEMPLO 2



Se calienta bajo reflujo, durante 6 horas,  
15 g (0,04 moles) de 9,10-dicloro-9,10-dihidro-9,10-difenil-  
antraceno y 17,7 g (0,24 moles) de imidazol en 250 ml de ace-  
tonitrilo absoluto. A continuación, el disolvente se destila  
5 in vacuo y el residuo se recibe en 500 ml de cloruro de metile-  
no. La solución de cloruro de metileno se lava dos veces con  
500 ml de agua cada vez y la fase orgánica se separa, se seca  
sobre sulfato de sodio y se concentra por destilación del di-  
solvente in vacuo. El residuo se calienta en 300 ml de metanol  
10 y se filtra. El filtrado se concentra y el aceite restante  
se tritura con 50 ml de éter diisopropílico, tras lo cual  
cristaliza. Se obtienen 10 g (54% de la teoría) de 9,10-diimi-  
dazol-1-il-9,10-dihidro-9,10-difenil-antraceno de punto de  
fusión 258 - 260°C.

15 De forma correspondiente se obtienen los com-  
puestos de la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

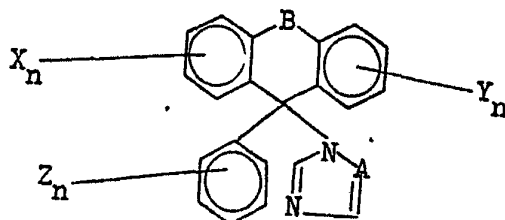
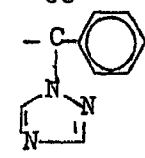
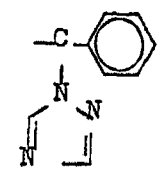
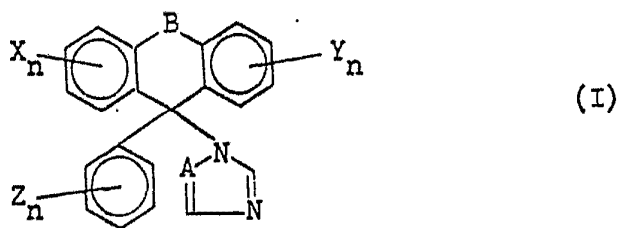


Tabla 1 (Continuación)						
Ejemplo No.	X <sub>n</sub>	Y <sub>n</sub>	Z <sub>n</sub>	A	B	Punto de fusión, °C.
3	-	-	-	CH	CO	196-198
3a	-	-	-	CH	CO	203-205 (x H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )
3b	-	-	-	CH	CO	158-162 (x 2 H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )
3c	-	-	-	CH	CO	203-205 (x HCl)
4	-	-	2-CH <sub>3</sub>	CH	CO	236
4a	-	-	2-CH <sub>3</sub>	CH	CO	218-221 (descomposición) (x 2H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )
5	-	-	-	N	CO	190-191
6	-	-	-	N		284 - 286(trans)
7	-	-	-	N		219-221 (cis, meso)

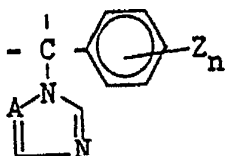
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

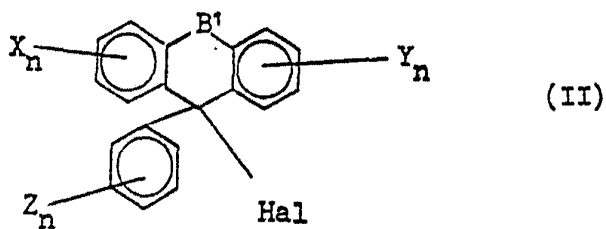
1.- Procedimiento para preparar derivados de azo-  
lil-9,10-dihidroantraceno, de fórmula general I:



5 en la que A representa un grupo CH o un átomo de nitrógeno,  
B representa un grupo CO o un grupo de fórmula:

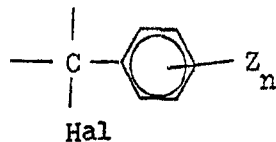


10 X, Y y Z son idénticos o diferentes y representan cada uno  
halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi o alquiltio y n repre-  
senta 0 ó un entero de 1 a 4; y sus sales; caracterizado por-  
que comprende hacer reaccionar un derivado de 9,10-dihidro-  
antraceno de fórmula general II:



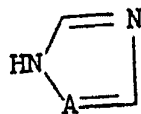
MCE

en la que X, Y, Z y n se definen como anteriormente, B<sup>1</sup> re-  
presenta un grupo CO o un grupo de fórmula



y Hal representa cloro o bromo, con un azol de fórmula:

5



(III)

en la que A se define como anteriormente, opcionalmente en  
presencia de un agente aceptor de ácido y de un diluyente.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracte-  
terizado porque la reacción se efectua a una temperatura de  
10 20 a 150°C.

3.- Procedimiento para preparar derivados de azo-  
lil-9,10-dihidroantraceno, tal y como queda sustancialmente  
descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina  
15 por una sola cara.

Madrid, 28 OCT. 1977

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO  
p. p. Firmados: J. Suarez Díaz

m/e