

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

20 JUL. 1978

(19) ES	(11) NÚMERO	(10) A1
(21)	466867	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	10 FEB. 1978	



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

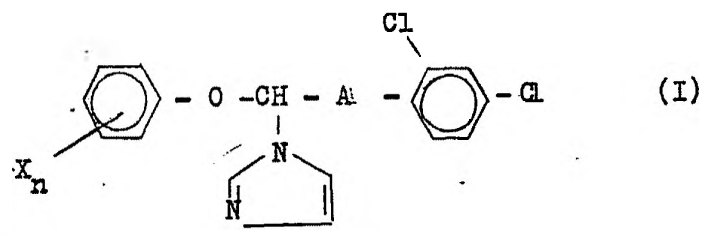
PATENTE DE INVENCION

(20) PRIORIDADES: (21) NÚMERO P 27 05 677.5	(22) FECHA 11 de febrero de 1.977	(23) PAIS Alemania.
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(54) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2,4-DICLOROFENIL-IMIDAZOLIL-ETANONAS Y -ETANOLES.		
(71) SOLICITANTE (S) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.		
(72) INVENTOR (ES) Dr. Wolfgang Krämer, Prof. Dr. Karl Heinz Büchel, Dr. Manfred Plempel.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE GOMEZ ACEBO.		

La presente invención se refiere a nuevas 2,4-diclorofenil-imidazolil-etanonas y -etanoles, a un procedimiento para su obtención así como a su empleo como medicamentos, especialmente, como antimicóticos.

5 Ya es conocido que los derivados de fenoxi-imidazolilo presentan un buen efecto antimicótico (veáanse las publicaciones alemanas DOS 2.105.490 y 2.333.355). Sin embargo, su eficacia, especialmente contra los dermatocitos y in vivo contra Candida no es siempre muy satisfactorio.

10 Se ha descubierto que las nuevas 2,4-diclorofenil-imidazolil-etanonas (-etanoles) de fórmula general

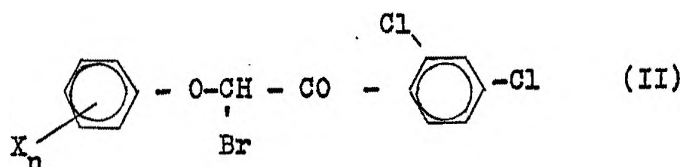


15 donde A significa un grupo ceto o una agrupación CH(OH), X significa halógeno, alquilo o fenilo, en caso dado sustituido, y n representa un número entero de 0 hasta 3, y sus sales fisiológicamente compatibles, muestran unas propiedades antimicóticas fuertes.

20 Aquellos compuestos de fórmula (I), donde A significa el grupo CH(OH) tienen dos átomos de carbono asimétricos; por lo tanto se pueden presentar en los dos isómeros geométricos (forma eritro y forma treo), que se pueden obtener en distintas proporciones cuantitativas. En ambos casos se presentan como isómeros ópticos. Todos los isómeros son reivindicados por la presente invención.

25 Asimismo se ha descubierto que las 2,4-diclorofenil-imidazolil-etanonas y -etanoles de fórmula I se obtienen

es 1-bromo-2-(2,4-diclorofenil)-1-fenoxi-etan-2-onas de fórmula

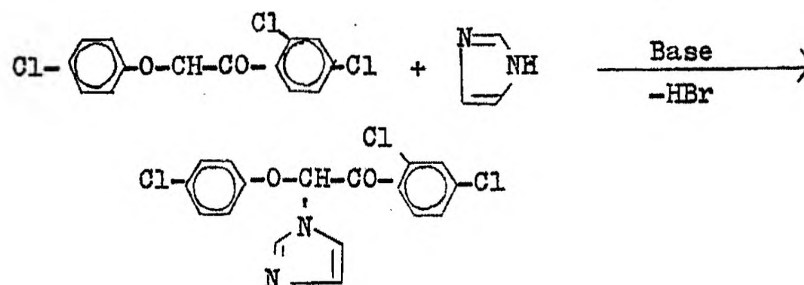


5 donde X y n tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con imidazol en presencia de un diluyente y de un aceto de ácido y, en caso dado, las imidazolil-etanonas así obtenidas se reducen en forma conocida con hidruros de boro complejos, en caso dado en presencia de un diluyente.

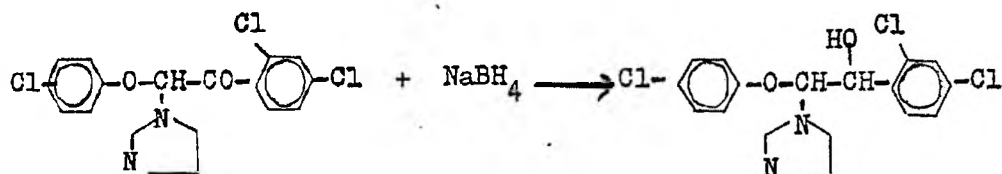
10 Asimismo se pueden transformar las 2,4-dicloro-fenil-imidazolil-etanonas y -etanolos obtenibles según la presente invención por reacción con ácidos en sus sales.

15 Sorprendentemente muestran las sustancias activas de la presente invención una mejor eficacia antimicótica, terapéuticamente aprovechable, que los derivados de fenoxi-imidazolil conocidos por el actual estado de la técnica que químicamente y por su eficacia son los compuestos más parecidos. Las sustancias de la presente invención representan por lo tanto un enriquecimiento de la farmacia.

20 Empleando 1-bromo-1-(4-clorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona e imidazol como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmula:



Empleando 1-(4-clorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-imidazol-1-il)-etan-2-ona y hidruro de sodio-boro como productos de partida se puede representar el desarrollo de reacción mediante el siguiente esquema de fórmula



Las 1-bromo-2-(2,4-diclorofenil)-1-fenoxi-etan-2-onas empleadas como producto de partida están en general definidas por la fórmula (II). En esta fórmula está X preferentemente por lo halógenos fluor, cloro, bromo y iodo, por alquilo recto o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono así como por fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, especialmente cloro.

10

El índice n está preferentemente por los números enteros de 0 hasta 2.

15 Como productos de partida de fórmula (II) sean mencionados, por ejemplo:

1-bromo-1-fenoxi-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona

1-bromo-1-(4-clorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona,

1-bromo-1-(4-fluorfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona,

20 1-bromo-1-(4-bromofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona

1-bromo-1-(4-iodofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona

1-bromo-1-(2,4-diclorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona,

1-bromo-1-(2,6-diclorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona

1-bromo-1-(2,5-diclorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona,

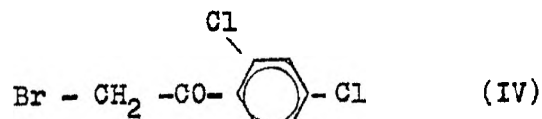
25 1-bromo-1-(3-fluorfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona

- 1-bromo-1-(3-clorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona
- 1-bromo-1-(3-bromofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona
- 1-bromo-1-(2-clorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona
- 1-bromo-1-(4-metilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona,
- 5 1-bromo-1-(4-etilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona,
- 1-bromo-1-(3-metilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona
- 1-bromo-1-(2-metilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona
- 1-bromo-1-(2-isopropilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona,
- 1-bromo-1-(4-cloro-2-metilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona,
- 10 1-bromo-1-(4-bromo-2-metilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona,
- 1-bromo-1-(4-fluor-2-metilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona,
- 1-bromo-1-(4-iodo-2-metilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona,
- 15 1-bromo-1-(2,3-dimetilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona,
- 1-bromo-1-(4-bifenililoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona
- 1-bromo-1-(4-4'-clorobifenililoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona,
- 20 1-bromo-1-(4-2',4'-diclorobifenililoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona,
- 1-bromo-1-(4-2',4'-diclorobifenililoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona,
- 1-bromo-1-(4-4'-bromobifenililoxi) -2 -(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona,
- 25 1-bromo-1-(4-2'-clorobifenililoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona.

Las 1-bromo-2-(2,4-diclorofenil)-1-fenoxi-etan-2-onas de fórmula (II), empleadas como productos de partida, no son aún conocidas, pero se pueden obtener según procedimientos conocidos haciendo reaccionar fenoles de fórmula



donde X y n tienen el significado arriba indicado, con una bromoacetofenona de fórmula



5 El átomo de hidrógeno activo, que aún queda, se intercambia a continuación en la forma usual por bromo.

Como sales para los compuestos de fórmula (I) entran en consideración las sales con ácidos fisiológicamente compatibles. Entre estos se encuentran preferentemente los hidrácidos halogenados, tales como por ejemplo el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, especialmente el ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, los ácidos carboxílicos mono- y bifuncionales y los ácidos hidroxicarboxílicos, tales como por ejemplo ácido acético, ácido cítrico, ácido sórbico, ácido láctico, ácido 1,5-naftalin-disulfónico.

Para la reacción según la presente invención entran en consideración, como diluyentes, preferentemente los disolventes orgánicos inertes. Entre estos se encuentran, preferentemente, las cetonas, tal como dietilcetona, especialmente acetona y metiletiletetona; los nitrilos, tal como propionitrilo, especialmente acetonitrilo; los alcoholes, tales como etanol o isopropanol; los éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano; los hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno y

1,3-diclorobenceno, benceno; formamidas, tal como especialmente dimetilformamida; y los hidrocarburos halogenados, tales como cloruro metilénico, tetraclorocarbono o cloroformo.

5 La reacción se efectua en presencia de un aceptor de ácido. Se pueden agregar los aceptores de ácidos o inorgánicos u orgánicos usualmente utilizables, tales como carbonatos alcalinos, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico e hidrógeno carbonato sódico, o tales como las alquilaminas terciarias inferiores, cicloalquilaminas o aralquilaminas, 10 por ejemplo, trietilamina, N,N-dimetilciclohexilamina, dicitclohexilamina, dicitcloheximetilamina, N,N-dimetilbencilamina, además piridina y diazabicyclooctano. Preferentemente se emplea un correspondiente exceso en imidazol.

15 Las temperaturas de reacción pueden variar entre un amplio margen. Por lo general se trabaja entre unos 0 hasta unos 150°C, preferentemente entre 60 y 120°C, en presencia de un disolvente, tal como acetona o metiletilcetona.

20 En la realización del procedimiento de la presente invención se emplea por un mol de compuesto de fórmula (II) preferentemente 1 a 2 moles de azol y 1 a 2 moles de aceptor de ácido. Para el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) se separa el disolvente por destilación, el residuo se recoge en un solvente orgánico y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y el vacío se libera del disolvente. El residuo se purifica por destilación o 25 bien recristalización.

30 Para la reducción según la presente invención entran en consideración, como diluyentes para la reacción según la presente invención disolventes orgánicos polares. Entre estos se encuentran preferentemente los alcoholes, tales como

metanol, etanol, butanol, isopropanol y los éteres tales como dietiléter o tetrahidrofurano. La reacción se efectua por lo general a 0 hasta 30°C, preferentemente a 0 hasta 20°C. Para ello se emplea por un mol de compuesto de fórmula (II) aproximadamente 1 mol de un hidruro de boro, tal como hidruro de sodio-boro, o hidruro de litio-boro. Para el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) se recoge el residuo, por ejemplo, en ácido clorhídrico diluido, a continuación se pone alcalino y se extrae con un disolvente orgánico, o se mezcla solo con agua, y se agita con un solvente orgánico. La ulterior elaboración se efectua en la forma usual.

Como ejemplos de representantes especialmente eficaces de las sustancias activas según la presente invención sean mencionados, además de los que figuran en los ejemplos de obtención y en los ejemplos de la tabla 1 los siguientes:

1-(2-clorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(imidazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol

1-(2-isopropilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(imidazol-1-il)-etan-ona ó bien -ol

1-(2-metilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(imidazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol

1-(2-cloro-4-metilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-imidazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales aplicables según la invención, muestran efectos antimicrobianos, particularmente fuertes efectos antimicóticos. Tienen un espectro muy amplio de acción antimicótica, particularmente contra dermatófitos y blastomicetos, así como contra hongos bifásicos, por ejemplo contra especies de Candida, tales como Candida albicans, especies de Epidermophyton, tales como Epidermophyton

floccosum, especies de Aspergillus, tales como Aspergillus niger, especies de Trichophyton, tales como Trichophyton mentagrophytes, especies de Microsporon, tales como Microsporon felineum, así como especies de Penicillium, tales como Penicillium commune. Esta lista de microorganismos no constituye de ninguna manera una limitación de los gérmenes susceptibles de ser combatidos, sino que tiene tan solo carácter explicativo.

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

Dermatomicosis y micosis de sistemas provocadas por Trichophyton mentagrophytes y otras especies de Trichophyton, especies de Mikrosporon, Epidermophyton floccosum, blastomicetos y hongos bifásicos, así como mohos.

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

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

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

Forman parte de la presente invención también preparados farmacéuticos en unidades de dosificación. Esto significa que los preparados existen en forma de cuerpos individuales, por ejemplo tabletas, 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 por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 dosis individuales o una mitad, una tercera o una cuarta parte de una dosis individual. Una dosis individual
5 contiene preferiblemente la cantidad de sustancia activa que es administrada en una aplicación y que corresponde comunmente a una mitad, a una tercera o cuarta parte de una dosis diaria.

Bajo sustancias de vehículo atóxicas inertes farmacéuticamente apropiadas, se entienden diluyentes sólidos,
10 semisólidos o líquidos, sustancias de relleno o aditamentos y agentes auxiliares de formulación de toda clase. Como preparados farmacéuticos preferidos sean mencionadas tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, soluciones y emulsiones; pastas, ungüentos, geles, cremas, lociones,
15 polvos y líquidos pulverizables (sprays).

Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y granulados pueden contener la sustancia activa o las sustancias activas además de las usuales sustancias de vehículo, tales como (a) aditamentos y diluyentes, por ejemplo almidones,
20 lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico; (b) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona; (c) agentes retenedores de la humedad, por ejemplo glicerina; (d) agentes rociadores, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio y carbonato de sodio;
25 (e) agentes retardadores de disolución, por ejemplo parafina; (f) agentes aceleradores de resorción, por ejemplo compuestos de amonio cuaternarios; (g) agentes humectantes, por ejemplo alcohol cetílico, monoestearato de glicerina, (h) adsorbentes, por ejemplo caolín y bentonita; (i) agentes lubricantes, por
30 ejemplo talco, estearato de calcio o de magnesio y polietilen-

glicoles sólidos, o mezclas de las sustancias citadas bajo (a) hasta (i).

5 Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y granu-
lados pueden estar provistas de usuales revestimientos o en-
volturas que contienen eventualmente agentes deslustradores,
y pueden estar compuestas de tal modo que ceden la sustancia
activa o las sustancias activas tan solo o preferiblemente
en una determinada parte del intestino, eventualmente en forma
retardada, empleándose como masas embutidoras, por ejemplo
10 sustancias polímeras y ceras.

La sustancia activa o las sustancias activas
pueden ser elaboradas con una o varias de las sustancias de
vehículo arriba indicadas también en forma microencapsulada.

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

20 Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden con-
tener, además de la sustancia activa o de las sustancias acti-
vas, las usuales sustancias de vehículo, por ejemplo grasas
animales o vegetales, ceras, parafinas, almidones, tragacanto,
derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentoni-
25 tas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de estas
sustancias.

Los polvos y preparaciones pulverizables (sprays)
pueden contener, además de la sustancia activa o de las sus-
tancias activas, las usuales sustancias de vehículo, por ejem-
30 plo lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, si-

licato de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Las preparaciones pulverizables (sprays) pueden contener adicionalmente los usuales agentes impelentes, por ejemplo hidrocarburos clorados-fluorados.

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

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

20 Las suspensiones pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activa, las usuales sustancias de vehículo, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbita y de polioxietilensorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita,
25 agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias.

Las citadas preparaciones formuladas pueden contener también colorantes, sustancias de conservación, así como
30 aditivos mejoradores de olor y de sabor, por ejemplo aceite de

menta, aceite de eucaliptus y agentes edulcorantes, por ejemplo sacarina,

5 Los compuestos terapéuticamente eficaces deben estar presentes en las precitadas preparaciones farmacéuticas preferiblemente en una concentración de aproximadamente 0,1 a 99,5%, preferiblemente de 0,5 a 95% en peso aproximadamente de la mezcla total.

10 Las precitadas preparaciones farmacéuticas además de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, pueden contener también otras sustancias activas farmacéuticas.

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

15 A la presente invención pertenece también el empleo de los compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, así como de preparados farmacéuticos que contienen uno o varios compuestos de la fórmula I y/o de sus sales, en la medicina humana, y veterinaria al objeto de prevenir a, mejorar y/o curar las enfermedades arriba indicadas.

20 Las sustancias activas o los preparados farmacéuticos pueden ser aplicados local, oral, perenteral, intraperitoneal y/o rectalmente, de preferencia, oral o localmente.

25 Por lo general, tanto en la medicina humana, como también en la medicina veterinaria, se ha comprobado ser ventajoso administrar diariamente la sustancia activa o las sustancias activas en cantidades de unos 10 a unos 300 mg, preferiblemente de 50 a 200 mg/kg del peso de cuerpo, de preferencia, en forma de varias dosis individuales.

30 Sin embargo, puede ser necesario que uno se aparte

de las dosificaciones mencionadas, y es decir, en dependencia de la naturaleza y de la gravedad de la enfermedad, del tipo de la preparación y de la vía de administración del medicamento, así como del lapso de tiempo o del intervalo, dentro del cual se hace la administración. Así, en ciertos casos puede ser suficiente administrar menos que la cantidad de sustancia activa arriba indicada, mientras que en otros casos debe excederse de la cantidad de sustancia activa arriba indicada. La determinación de la dosis óptima requerida en cada caso y la vía de administración de las sustancias activas puede ser hecha fácilmente por los expertos en base a sus conocimientos en la especialidad.

EJEMPLO A.-

Eficacia antimicótica in vitro.

15 Descripción del ensayo:

Las comprobaciones in vitro se efectuaron en el ensayo de dilución en serie con inoculaciones de gérmenes en un promedio de 5×10^4 gérmenes/cc de sustrato. Como medio de cultivo sirvieron:

20 a) para dermatofitos y hongos del moho:

Sabouraud's milieu d'épreuve

b) para levaduras:

Caldo de extracto de carne-glucosa

25 La temperatura de incubación ascendió a 28°C, la duración de incubación fué de 24 hasta 96 horas.

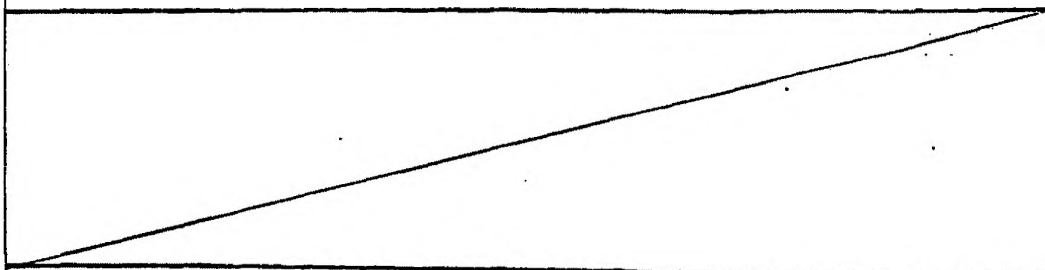








TABLA A: Eficacia

Sustancia activa	Valores MHK en /cc	
	Trichophyton mentagr.	Candida albicans
$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (conocido)	1	100
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{O}-\text{CH}-\text{CO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (conocido)	40	40
$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (conocido)	8	64
$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  (conocido)	32	>64
$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})-\text{O}-\text{CH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5) \times \text{HCl}$  (conocido)	1	-
$\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}-\text{C}(\text{OH})_2(\text{C}_6\text{H}_5) \times \text{HCl}$  (conocido)	4	-

(Compuestos de los ejemplos nº)

1	<1	32
2	<1	4
3	<1	32
12	<1	8
13	<1	32

antimicótica in-vitro

le medio de cultivo para

Penicillium commune	Aspergillus species	Mikrosporon felineum	Torulopsis glabrata
100	40	100	-
100	>100	>100	-
>64	-	-	-
>64	>64	-	-
100	40	100	-
100	40 -	40	-
32	32	4	4
32	-	32	1
8	4	32	8
8	32	32	8
32	-	32	8

EJEMPLO B.-

Eficacia antimicótica in vivo (oral) en ratones con Candidosis.

Descripción del ensayo:

5 Ratones del tipo SPF-CF₁ se infectaron por vía intravenosa con $1-2 \times 10^6$ células de Candida de crecimiento logarítmico, suspendidas en una solución fisiológica de sal común. Una hora antes y siete horas después de la infección los animales se trataron, cada vez, con 100 mg/kg de peso corporal con los preparados por administración oral.

10 Los animales no tratados murieron de la infección a los tres hasta seis días después de la infección. La relación de la supervivencia en el sexto día de la infección ascendió en los animales testigos sin tratar aproximadamente a un 5%.

15 Explicación de los signos:

+++++ = muy buen efecto = 90% de sobrevivientes al 6º día p.i.

++++ = buen efecto = 80% de sobrevivientes al 6º día p.i.

+++ = efecto = 60% de sobrevivientes al 6º día p.i.

++ = débil efecto = 40% de sobrevivientes al 6º día p.i.

20 + = huellas de efecto

k.W. = ningún efecto.

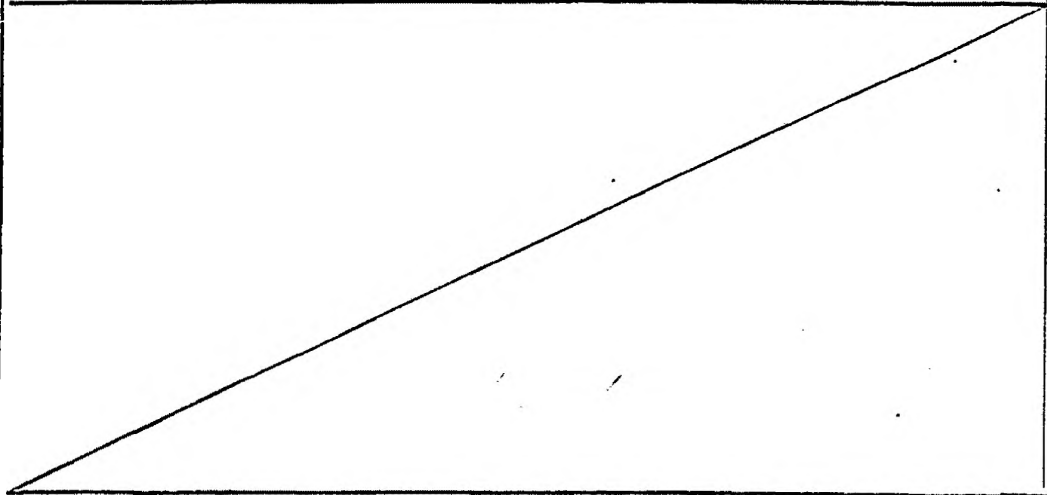
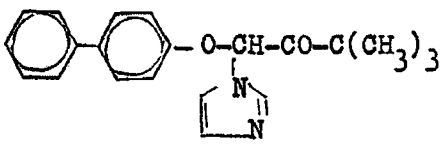
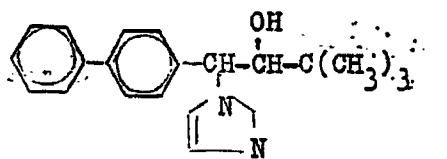
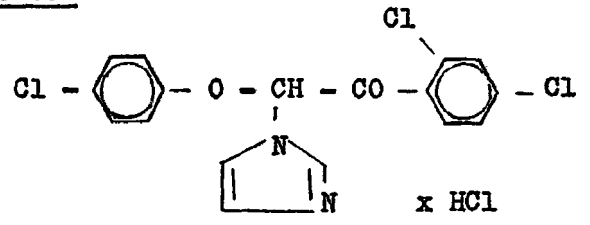
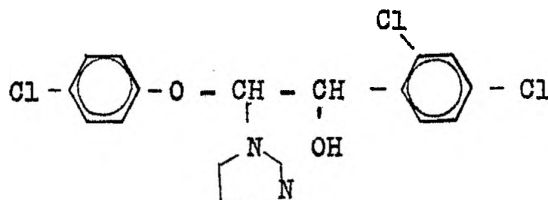


TABLA B: Eficacia antimicótica in-vivo (oral) en ratones con Candidosis.

Sustancia activa	Efecto
<p>5</p>  <p>(conocido)</p>	k.W.
	k.W.
(Compuestos de los ejemplos nº)	
1	+++++
2	++++
12	++
10	
<u>Ejemplos de obtención.-</u>	
<u>EJEMPLO 1.-</u>	
	
15	<p>A 65 g (1 mol) de imidazol en 650 cc de acetoni-trilo se gotean bajo calor de ebullición 103 g (0,26 moles) de 1-bromo-1-(4-clorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-etan-2-ona. Se calienta durante 40 horas bajo reflujo. Después se separa el disolvente por destilación en vacio, el residuo se recoge en 500 cc de cloruro metilénico y se agita cuatro veces con 250 cc de agua. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico</p>

5 y se concentra por separación por destilación del disolvente en vacío. El residuo se recoge en 1000 cc de acetona y se mezcla con 47 g (0,26 moles) de ácido 1,5-naftalindisulfónico en 100 cc de acetona. El precipitado que se forma se separa por succión y se hierve con 100 cc de acetona. El residuo se mezcla con 200 cc de solución de hidrógeno carbonato sódico y 500 cc de cloruro metilénico. La fase orgánica se separa, se lava con 200 cc de agua y se concentra por separación por destilación en vacío del disolvente. El residuo se recoge en 10 200 cc de éter y se mezcla con hidrógeno clorado seco en exceso. Después de separa el éter por destilación en vacío se recristaliza el residuo oleinoso en acetona. Se obtiene 31,6 g (29% de la teoría) de hidrocioruro de 1-(4-clorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-imidazol-1-il-etan-2-ona del p.f. 146-148°C.

15 EJEMPLO 2.-

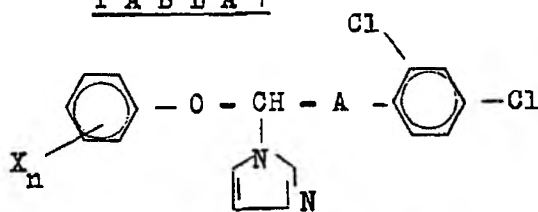





20 45,5 g (0,108 moles) de hidrocioruro de 1-(4-clorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-imidazol-1-il-etan-2-ona (ejemplo 1) se disuelven en 100 cc de metanol y se mezcla con 4,32 g (0,108 moles) de hidróxido sódico. A 0 - 5°C se introducen en porciones 4,5 g (0,12 moles) de hidruro de sodio-boro y se sigue agitando durante 15 horas a temperatura ambiente. A continuación se gotean, a 0°C, 60 cc de ácido clorhídrico concentrado y nuevamente se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se introduce y agita entonces 25 en 800 cc de solución saturada de hidrógeno carbonato sódico

y se agita con 500 cc de cloruro metilénico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra por separación por destilación en vacío del disolvente. El residuo se recristaliza en éter. Se obtienen 30 g (72,5 % de la teoría) de 1-(4-clorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-imidazol-1-il-etan-2-ol como mezcla de isómeros del p.f. 108 - 110°C.

Análogo a los ejemplos arriba mencionados se obtienen los siguientes compuestos de la tabla 1:

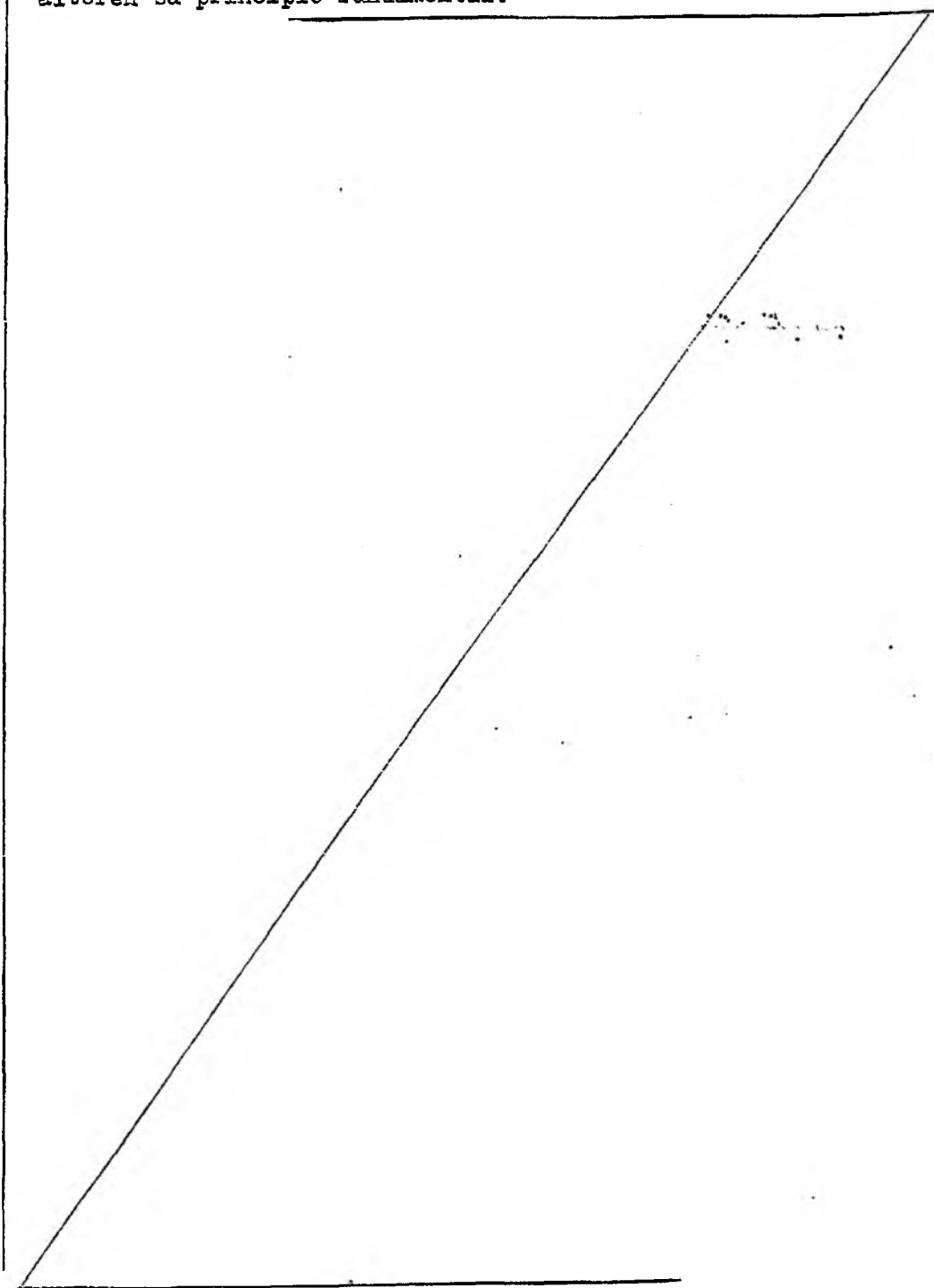
T A B L A 1



Ejemplo nº	X _n	A	Punto de fusión (°C)
3	2,4-Cl ₂	CO	205-215 (x HCl)
4	4-  -Cl	CO	145-148 (x HCl)
5	4- 	CO	160-162 (x HCl)
6	4-F	CO	160 (x HCl)
7	-	CO	162-168 (x HCl)
8	2,6-Cl ₂	CO	180 (x HCl)
9	3-Cl	CO	168-171 (x HCl)
10	4-CH ₃	CO	110 (x HCl)
11	4-Cl, 2-CH ₃	CO	177-178 (x HCl)
12	2,4-Cl ₂	CH(OH)	208-218 (mezcla de isómeros) (x HCl)
13	4- 	CH(OH)	158-170 (mezcla de isómeros) (x HCl)
14	-	CH(OH)	156-159 (mezcla de isómeros) (x HCl)
15	3-Cl	CH(OH)	165-167 (mezcla de isómeros) (x HCl)

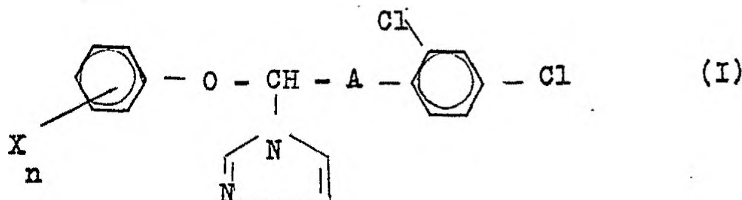
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

5

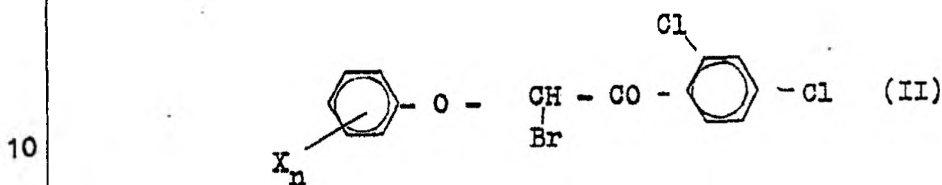


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de 2,4-diclorofenil-imidazolil-etanonas y -etanoles de fórmula general



5 donde A significa un grupo ceto o una agrupación CH(OH), X significa halógeno, alquilo o fenilo, en caso dado sustituido y n representa números enteros de 0 a 3, y sus sales fisiológicamente compatibles, caracterizado porque 1-bromo-2-(2,4-diclorofenil)-1-fenoxi-etan-2-onas de fórmula



10 donde X y n tienen el significado arriba indicado, se hacen reaccionar con imidazol en presencia de un diluyente y de un aceptor de ácido y, en caso dado, las imidazolil-etanonas así obtenidas se reducen en forma en sí conocida con hidruros de boro complejos, en caso dado en presencia de un diluyente.

15 2.-Procedimiento para la obtención de 2,4-diclorofenil-imidazolil-etanonas y -etanoles, tal y como queda esencialmente descrito, en la presente Memoria.

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

Madrid, 10 FEB. 1978

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
 de H. G. B. N. S. S. E. D. O. y F. O. M. B. O.
 As. p. Firmado de Suarez Diaz

[Handwritten signature]