

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

20 JUL. 1978

(19) ES

(11)

(21)

NUMERO  
4-66868

(10) A1

Concedido el Registro de acuerdo  
con los datos que figuran en la pre-  
sente descripción y según el con-  
tenido de la Memoria adjunta.

(22) FECHA DE PRESENTACION

10 FEB. 1978



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO P 27 05 679.7	(32) FECHA 11 de febrero de 1.977	(33) PAIS Alemania.
---	--------------------------------------	------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 2,4-DICLOROFENIL-TRIAZOLIL- ETANONAS Y -ETANOLES.
--

(71) SOLICITANTE (S) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.
---

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.
---

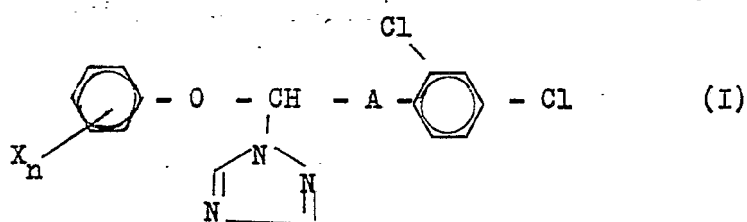
(72) INVENTOR (ES) Dr. Wolfgang Krämer, Prof. Dr. Karl Heinz Büchel, Dr. Manfred Plem- pel.
---

(73) TITULAR (ES)
-------------------

(74) REPRESENTANTE GOMEZ ACEBO.
------------------------------------

La presente invención se refiere a nuevas 2,4-diclorofenil-triazolil-etanonas y -etanolos como agentes antimicrobiales, especialmente como antimicóticos. Ya es conocido que los derivados de fenoxi-triazolilo tienen buen efecto antimicótico (veáanse las publicaciones alemanas DOS 2.247.186 y 2.324.424). Sin embargo su eficacia, especialmente contra los dermatofitos, no es siempre muy satisfactoria.

Se ha descubierto que las nuevas 2,4-diclorofenil-triazolil-etanonas y -etanolos de fórmula general



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 hasta 3, y sus sales fisiológicamente compatibles muestran buenas propiedades antimicrobiales, especialmente antimicóticas.

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.

Sorprendentemente muestran las 2,4-diclorofenil-triazolil-etanonas y -etanolos utilizables según la presente invención una mejor eficacia antimicótica, terapéuticamente aprovechable, que los derivados de fenoxi-triazolilo conocidos

por el actual estado de la técnica y que químicamente y por su eficacia son los compuestos más parecidos. Las sustancias utilizables según la presente invención representan por lo tanto un enriquecimiento de la farmacia.

5 Las sustancias activas de la presente invención están en general definidas por la fórmula (I). En esta fórmula está X preferentemente por los halógenos fluor, cloro, bromo y iodo, por alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono, así como por fenilo, en caso dado  
10 sustituido por halógeno, especialmente cloro. El índice n está preferentemente por números enteros de 0 a 2. A tiene el significado indicado en la definición de la invención.

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

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

1-(2-isopropilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol  
20

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

1-(2-cloro-4-metilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol  
25

1-(4-bromofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol

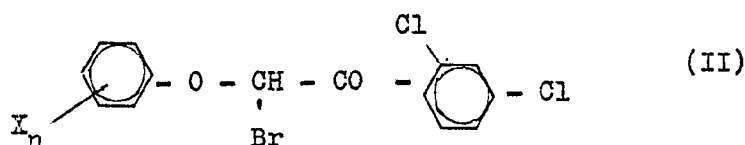
1-(4-iodofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol,

1-(2,6-diclorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol  
30

- 1-(2,5-diclorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol
- 1-(3-fluorfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol
- 5 1-(3-bromofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol,
- 1-(4-metilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol,
- 10 1-(4-etilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol,
- 1-(3-metilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol,
- 1-(2-metilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol,
- 15 1-(4-cloro-2-metilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol,
- 1-(4-bromo-2-metilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol,
- 1-(4-fluor-2-metilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol,
- 20 1-(4-iodo-2-metilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol
- 1-(2,3-dimetilfenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol,
- 25 1-(4-2',4'-diclorobifenililoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol,
- 1-(4-2,4'-diclorobifenililoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol,
- 30 1-(4-4'-bromobifenililoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol,

1-(4-2-clorobifenililoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona ó bien -ol,

Las sustancias activas a emplear según la presente invención y sus sales aún no son conocidas. Se pueden obtener, sin embargo, según una propia proposición haciendo reaccionar 1-bromo-2-(2,4-diclorofenil)-1-fenoxi-etan-2-onas de fórmula



donde X y n tienen el significado arriba indicado, con 1,2,4-triazol en presencia de un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, acetonitrilo, y en presencia de un aceptor de ácido por ejemplo, carbonato potásico o un exceso en 1,2,4-triazol, a temperaturas entre 0 y 150°C, preferentemente a 60 hasta 120°C y reduciendo en caso dado las 1,2,4-triazolil-etanonas así obtenidas en forma en sí conocida en presencia de un disolvente orgánico polar, por ejemplo, metanol, a temperaturas entre 0 y 30°C con hidruros de boro complejos, por ejemplo hidruro de sodio-boro. El aislamiento de los compuestos de fórmula (I) se efectúa en forma en general usual.

Las 1-bromo-2-(2,4-diclorofenil)-1-fenoxi-etan-2-onas de fórmula (II) empleadas como productos de partida aún no son conocidas. Se pueden obtener sin embargo según procedimientos conocidos haciendo reaccionar fenoles correspondientes con ω-bromo-2,4-dicloro-acetofenona e intercambiando a continuación el átomo de hidrógeno activo que queda en la forma usual por bromo.

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 dermatofitos 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 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 *Microsporon*, *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 sa-

les, 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 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, 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, 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, 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; (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 ejemplo talco, estearato de calcio o de magnesio y polietilenglicoles sólidos, o mezclas de las sustancias citadas bajo (a) hasta (i). Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y granu-  
5 lados pueden estar provistas de usuales revestimientos o envolturas que contienen eventualmente agentes deslustradores, y pueden estar compuestas de tal modo que ceden la sustancia  
10 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 sustancias polímeras y ceras.

15 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. Los supositorios pueden contener, además de la sustancia activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo  
20 solubles o insolubles en agua, por ejemplo polietilenglicoles, grasas, por ejemplo, manteca de cacao, ésteres de elevado peso molecular (por ejemplo alcoholes de  $C_{14}$  con ácidos grasos de  $C_{16}$ ), o mezclas de estas sustancias. Los ungüentos, pastas, cremas, y geles pueden contener, además de la sustancia activa  
25 o de las sustancias activas, las usuales sustancias de vehículo, por ejemplo grasas animales o vegetales, ceras, parafinas, almidones, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonizas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de estas sustancias. Los polvos y preparaciones  
30 pulverizables (sprays) pueden contener, además de la sustancia

activa o de las sustancias activas, las usuales sustancias de  
vehículo, por ejemplo lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido  
de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida o mezclas  
de estas sustancias. Las preparaciones pulverizables (sprays)  
5 pueden contener adicionalmente los usuales agentes impelentes,  
por ejemplo hidrocarburos clorados-fluorados. Las soluciones  
y emulsiones pueden contener, además de la sustancia o de las  
sustancias activas, las usuales sustancias y emulsivos, por  
ejemplo agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato  
10 de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato bencí-  
lico, 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,  
15 alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de  
ácidos grasos del sorbitán o mezclas de estas sustancias.

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

20 Las suspensiones pueden contener, además de la  
sustancia activa o de las sustancias activa, las usuales sus-  
tancias de vehículo, tales como diluyentes líquidos, por ejem-  
plo agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes de suspen-  
sión, por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados, éste-  
25 res de polioxietilensorbita y de polioxietilensorbitán, celu-  
losa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita,  
agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias.

Las citadas preparaciones formuladas pueden con-  
tener 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, parenteral, 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 apar-

te 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 hecha fácilmente por los expertos en base a sus conocimientos en la especialidad.

EJEMPLO A

Eficacia antimicótica in vitro.

Descripción del ensayo:

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

a) para dermatofitos y hongos del moho:

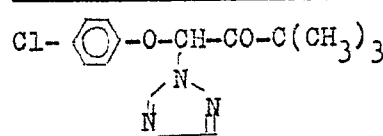
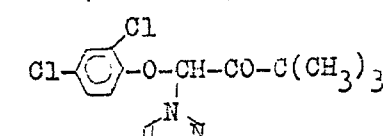
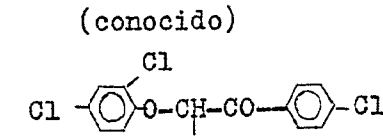
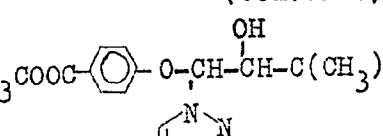
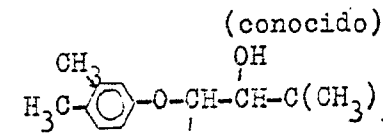
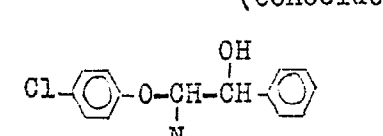
Sabouraud's milieu d' épreuve

b) para levaduras:

Caldo de extrac de carne-glucosa

La temperatura de incubación ascendió a  $28^{\circ}\text{C}$ , la duración de incubación fué de 24 hasta 96 horas.



Sustancia activa	TABLA A: Eficacia		antimicó:
	Valores MHK en /cc Trichōphyton mentagr.	Candida albicans	e medio Penicil: commune
<chem>CC(C)(C)C(=O)Oc1ccc(Cl)cc1</chem>  (conocido)	4	40	>100
<chem>CC(C)(C)C(=O)Oc1ccc(Cl)c(Cl)c1</chem>  (conocido)	4	40	>100
<chem>CC(C)(C)C(=O)Oc1ccc(Cl)cc1</chem>  (conocido)	4 <sup>≠</sup>	-	>100
<chem>CC(C)(C)C(O)C(=O)Oc1ccc(C(=O)OC)cc1</chem>  (conocido)	4	64	64
<chem>CC(C)(C)C(O)C(=O)Oc1ccc(C)cc1</chem>  (conocido)	4	>64	>64
<chem>CC(O)C(=O)Oc1ccc(Cl)cc1</chem>  (conocido)	64	64	>64
(Compuestos de los ejemplos n <sup>o</sup> )			
2	4	32	>64
3	4	8	>64
5	<1	32	>64
14	4	32	>64
15	<1	32	>64
16	<1	8	>64

<sup>≠</sup> = 90% de inhibición del crecimiento

antimicótica in-vitro

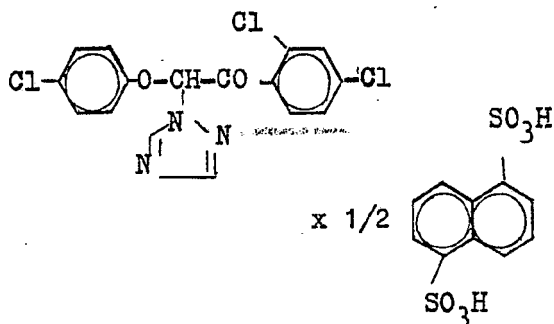
en medio de cultivo para

Penicillium commune      Aspergillus species      Mikrosporon felineum      Torulopsis glabrata

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

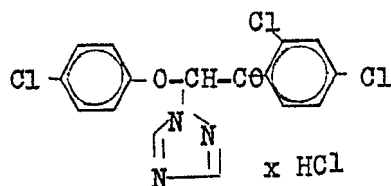
Ejemplos de obtención.-

EJEMPLO 1.-



5 A 149 g (2,13 moles) de 1,2,4-triazol en 1500 cc de acetonitri-  
 lo se gotean bajo calor de ebullición 244,6 g (0,62 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 vacío, el residuo se recoge en  
 10 1000 cc de cloruro metilénico y se agita tres veces con 500 cc  
 de agua. La fase acuosa se agita nuevamente con 500 cc de clo-  
 ruro metilénico. Las fases cloruro metilénicas reunidas se se-  
 can sobre sulfato sódico y el disolvente se separa por des-  
 tilación en vacío. El residuo se disuelve en 300 cc de acetona  
 y se mezcla con 100 g de hexahidrato de ácido 1,5-naftalindi-  
 sulfónico en 200 cc de acetona. Se obtienen 270 g (41,3% de  
 15 la teoría) de 1-(4-clorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-  
 triazol-1-il)-etan-2-on-naftalindisulfonato-(1,5) del p.f. 198°C.

EJEMPLO 2.-

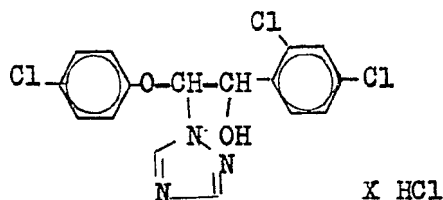


Del 1-(4-clorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-on-naftalindisulfonato--(1,5) obtenido según el ejemplo 1 se libera la base mediante adición de solución de hidrógenocarbonato sódico, se recoge en éster acético y se transforma en el hidrocioruro con ácido clorhídrico etérico, que cristaliza después de reposar durante largo tiempo en éter. Se obtiene en forma cuantitativa el hidrocioruro de la 1-(4-clorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona del punto de fusión 138-140°C.

5

10

EJEMPLO 3.-



226 g (0,42 moles) de 1-(4-clorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ona-naftalindisulfonato-(1,5) (ejemplo 1) se suspende en 500 cc de cloruro metilénico, se mezcla con 1000 cc de solución saturada de hidrógeno carbonato sódico y se agita durante cinco horas. La fase orgánica aislada se seca sobre sulfato sódico y se concentra por evaporación en vacío. El residuo se recoge en 1,5 litros de metanol, a unos 0 hasta 5°C se agregan 17 g (0,45 moles) de hidruro de sodio-boro en porciones de cada vez 1 g y se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. A continuación se gotean a 0°C 200 cc de ácido clorhídrico concentrado y nuevamente se agita durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se introduce entonces en 1000 cc de solución saturada de hidrógeno carbonato sódico, se agita, la fase acuosa se agita dos veces con 500 cc de cloruro meti-

15

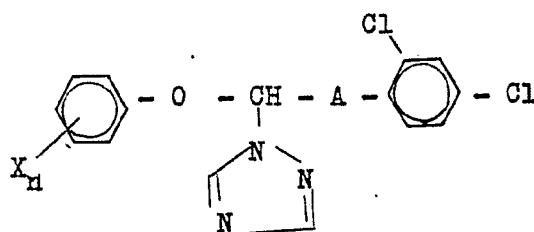
20

25

lénico y la fase orgánica con dos veces 200 cc de agua. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico y se concentra por separación por destilación en vacío del disolvente. El aceite residual se disuelve en 800 cc de éter y se mezcla con hidrógeno clorado seco en exceso. Se obtienen 113,5 g (54% de la teoría) de hidrocloruro de 1-(1-clorofenoxi)-2-(2,4-diclorofenil)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-etan-2-ol como mezcla de isómeros del punto de fusión 157.172°C.

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

T A B L A 1

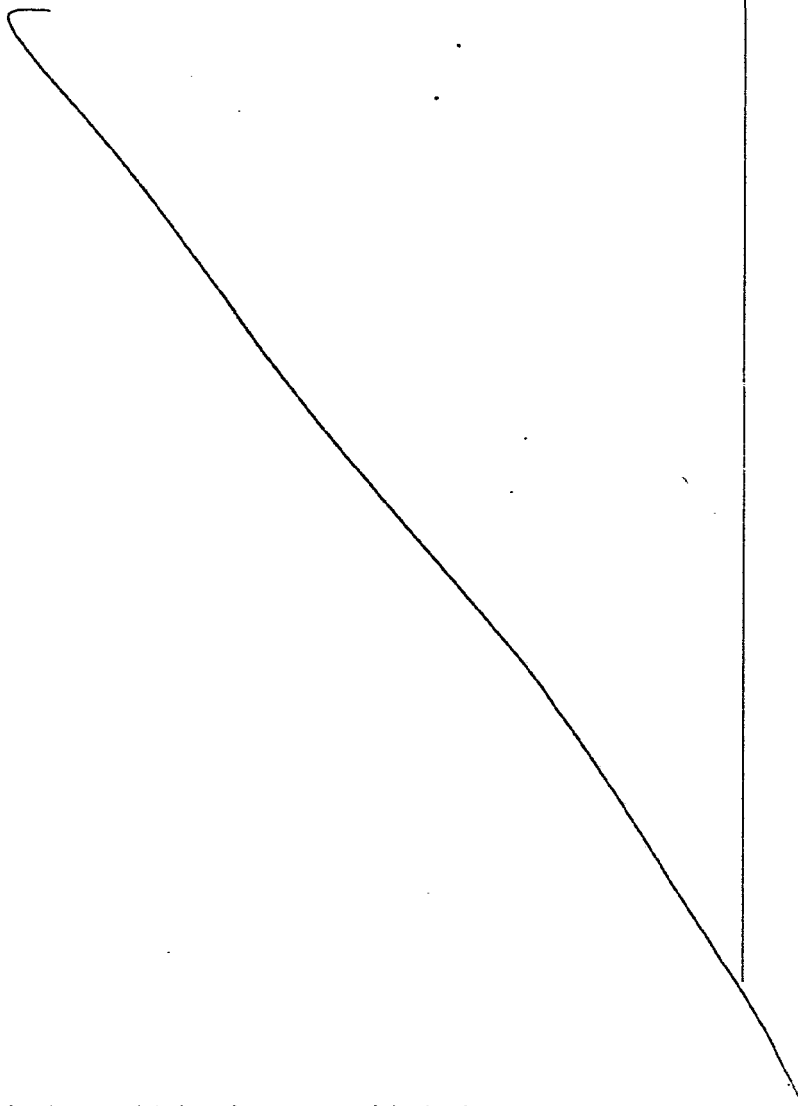


Ejemplo nº	X <sub>n</sub>	A	Punto de fusión (°C)
4	2,4-Cl <sub>2</sub>	CO	173-83 (x HCl)
5	4-	CO	205-08 (x HCl)
6	4-	CO	153 (descomp.) (x HCl)
7	4-F	CO	83-86
8	2,6-Cl <sub>2</sub>	CO	176 (x HCl)
9	3-Cl	CO	140-42 (x HCl)
10	-	CO	86-88
11	4-CH <sub>3</sub>	CO	172 (x HCl)
12	4-Cl, 2-CH <sub>3</sub>	CO	138 (x HCl)
13	4-J	CO	156 (x HCl)
14	2,4-Cl <sub>2</sub>	CH(OH)	68-85 (x HCl) mezcla de isómeros
15	4-	CH(OH)	148-50(x HCl) mezcla de isómeros
16	4-	CH(OH)	170-74 mezcla de isómeros

Ejemplo Nº	X <sub>n</sub>	A	Punto de fusión (°C).
17	4-F	CH(OH)	139-43 (x HCl) mezcla de isóme- ros
18	-	CH(OH)	171-73 mezcla de isómeros
5 19	3-Cl	CH(OH)	155-58 (x HCl) mezcla de isó- meros.

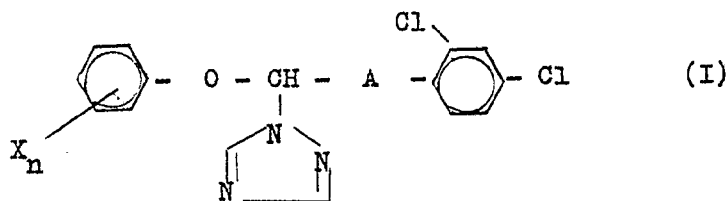
-10

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.

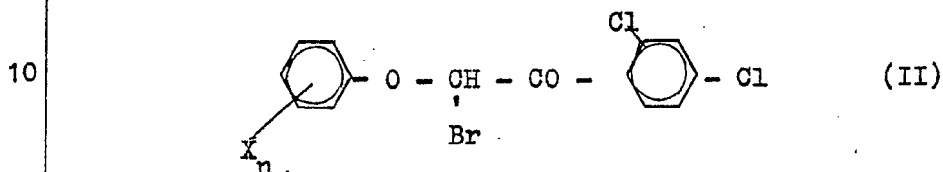


REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de 2,4-dicloro-  
fenil-triazolil-etanonas y -etanoles de fórmula general



5 donde A significa un grupo ceto o una agrupación CH(OH), X sig-  
nifica halógeno, alquilo o fenilo.. en caso dado sustituido y  
n representa un número entero de 0 hasta 3 y/o sus sales fi-  
siológicamente compatibles, caracterizado porque 1-bromo-2-(2,4-  
diclorofenil)-1-fenoxi-etan-2-onas de fórmulas



15 donde X y n tienen el significado arriba indicado, se hacen  
reaccionar con con 1,2,4-triazol en presencia de un disolven-  
te orgánico y en presencia de un aceptor de ácido o un exceso  
de 1,2,4-triazol, a temperaturas entre 0 y 150°C y las 1,2,4-  
triazolil-etanonas así obtenidas se reducen en presencia de un  
disolvente orgánico polar a temperaturas entre 0 y 30°C con  
hidruros de boro complejos y a continuación se aislan los  
compuestos de fórmula I en la forma usual.

20 2.- Procedimiento para la obtención de 2,4-dicloro-  
fenil-triazolil-etanonas y -etanoles, tal y como queda sustan-  
cialmente descrito en la presente Memoria.

26

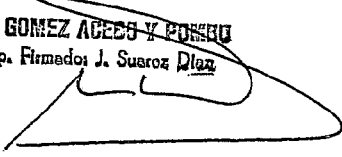
Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 FEB. 1972

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. M. GOMEZ ACEES Y PONSU

P. P. Firmado: J. Suarez Diaz



*JP*