

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

ES

NUMERO	78048
FECHA DE PRESENTACION	23 FEB. 1978

A1

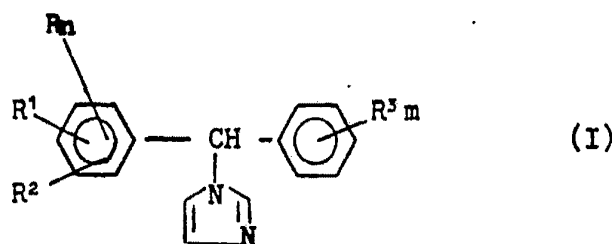
PATENTE DE INVENCION

②① PRIORIDADES: ③① NUMERO P 28 08 086.6		③② FECHA 24 de febrero de 1.978	③③ PAIS República Federal Alemana.
④⑦ FECHA DE PUBLICIDAD	⑤① CLASIFICACION INTERNACIONAL C 02 D	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
④④ TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DIFENIL-IMIDAZOLIL-METANOS SUSTITUIDOS.			
④⑤ SOLICITANTE (ES) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.			
④⑥ INVENTOR (ES) Erik Regel, Karl Heinz Büchel, Wilfried Draber, Manfred Plempel, Ingo Haller.			
④⑧ TITULAR (ES)			
④⑨ REPRESENTANTE GOMEZ ACEBO.			

La presente invención se refiere a nuevos difenil-imidazolil-metanos, sustituidos, a un procedimiento para su obtención así como a su empleo como medicamentos, especialmente como antimicóticos.

5 Ya es conocido que los derivados de bifeníl-imidazolilmetano tienen un buen efecto antimicótico (véase publicaciones alemanas DOS 2.418.502 y DOS 2.461.406). Sin embargo, su defecto no es siempre totalmente satisfactorio en todas las especies de hongos. Asimismo es conocido que
10 el 2-clorofenil-imidazol-1-il-naft-1-il-metano tiene propiedades antimicóticas (véase J. Pharm. Sci. 62, 773 hasta 778 (1973)). Tampoco su defecto es sin embargo siempre totalmente satisfactorio, especialmente contra los blastomices y hongos del moho.

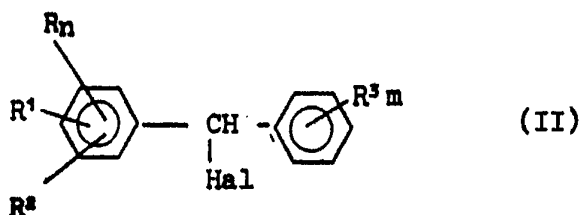
15 Se han descubierto ahora , como nuevos compuestos, los difenilimidazolilmetanos sustituidos de fórmula



20 donde R significa halógeno, alquilo, alcoxi ó halógenoalquilo, R¹ significa cicloalquilo, en caso dado sustituido, R² significa hidrógeno ó, R¹ y R² juntos en la posición orto entre sí están por un puente metileno de varios miembros, en caso dado sustituido, R³ significa halógeno, alquilo, halógenoalquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo,
25 amino, nitro ó ciano, y n y m representan números enteros de

0 hasta 3, y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles. Estos muestran fuertes propiedades antimicóticas.

Asímismo se ha descubierto que los nuevos difenilimidazolil-metanos de fórmula (I) se obtienen si difenilhalógenometanos de fórmula



donde R, R¹, R², R³, m y n tienen los significados indicados y Hal está por halógeno, se hacen reaccionar con imidazol, en caso dado en presencia de un aceptor de ácido y, en caso dado, en presencia de un diluyente.

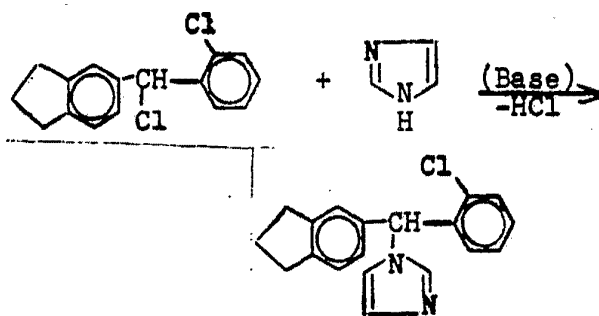
En algunos casos ha demostrado ser ventajoso emplear en lugar del imidazol la sal de plata o la sal alcalina, tal como la sal sódica o potásica.

Asímismo se pueden transformar los difenilimidazolil-metanos, obtenibles según la presente invención, por reacción con ácidos en las sales correspondientes.

Sorprendentemente muestran los difenilimidazolilmetanos de la presente invención una eficacia antimicótica mejor y más amplia, terapéuticamente utilizable, que los derivados de bifenil-imidazolil-metano conocidos por el actual estado de la técnica y que el 2-clorofenil-imidazol-1-il-naft-1-il-metano conocido que son los compuestos más aproximados desde el punto de vista química y de eficacia. Las sustancias activas de la presente invención representan

por lo tanto un enriquecimiento de la farmacia.

Empleando 2-clorofenil-indan-5-il-clorometano e imidazol como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmula:



Los difenilhalógenometanos empleados como productos de partida están en general definidos por la fórmula (II). En esta fórmula está R preferentemente por halógeno, especialmente fluor, cloro y bromo, por alquilo ó alcoxi de cadena recta o ramificada, en cada caso con 1 hasta 4 átomos de carbono, así como por halógeno alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono y hasta 5 átomos de halógeno, especialmente con 1 ó 2 átomos de carbono y hasta 3 átomos de halógeno iguales o diferentes, estando como halógeno especialmente el fluor y cloro, siendo mencionado, como ejemplo, el trifluormetilo.

R¹ está preferentemente por cicloalquilo en caso dado sustituido en forma simple o múltiple, con 3 hasta 7 átomos de carbono, siendo mencionados como sustituyentes preferentemente el halógeno, especialmente el fluor, cloro ó bromo, así como el alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono. R² está preferentemente por hidrógeno, así como junto con R¹ en posición orto entre sí por un puente metileno, en caso dado una o varias veces sustituido, con 3 hasta 5 grupos

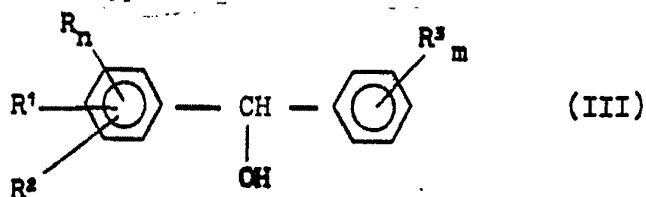
25

metileno, siendo mencionados preferentemente como sustituyentes: halógeno, especialmente fluor, cloro ó bromo, así como alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono.

5 R^3 está preferentemente por halógeno, especialmente fluor, cloro ó bromo, alquilo de cadena recta o ramificada con 1 hasta 4 átomos de carbono, halógeno alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono y hasta 5 átomos de halógeno, especialmente con 1 ó 2 átomos de carbono y hasta 3 átomos de halógeno iguales o diferentes, estando por halógenos especialmente el fluor y el cloro, siendo mencionados, como ejemplo, el trifluormetilo, además, preferentemente por alcoxi, alquiltio y alquilsulfonilo, en cada caso con 1 hasta 4, especialmente 1 hasta 2 átomos de carbono, el grupo amino, nitro y ciano.

10 Los índices m y n están preferentemente por cloro y fluor.

15 Los difenilhalógenometanos de fórmula (II) a emplear como productos de partida no son aún conocidos. Se pueden obtener, sin embargo, según métodos usuales halogenando en forma conocida los carbinoles de fórmula



25 donde R , R^1 , R^2 , R^3 , m y n tienen el significado arriba indicado, tal como por ejemplo con hidrógeno clorado (véase a este respecto J. Org. Chem. 36 (18), 2724 (1971)) ó con cloruro tionílico (véase a este respecto Izv. Akad. SSSR 10, 1804 (1962), así como los ejemplos de obtención).

Los carbinoles de fórmula (III) tampoco son aún conocidos, pero se pueden obtener según los métodos usuales. Se obtienen, por ejemplo, por reducción de las cetonas obtenidas según una reacción de Friedel-Crafts con isopropilato de aluminio (véase a este respecto Izv. Akad. SSSR 10, 1804 (1962) y Z. obs^v. Chim. 34 (3), 977 (1964) y Z. org. Chim. 2 (7), 1288 (1966)). La reducción se puede realizar sin embargo también con otros agentes reductores, tal como por ejemplo, hidruro de sodio-boro (véase a este respecto los ejemplos de obtención).

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 metiletilcetona; los nitrilos, tal como propionitrilo, especialmente acetonitrilo; los alcoholes tales como etanol o isopropanol; los éteres, tales como tetrahidrofurano ó dioxano; los hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y diclorobenceno; las formamidas, tal como especialmente dimetilformamida; y los hidrocarburos halogenados, tal como cloruro metilénico, tetraclorocarbono ó cloroformo.

Si la reacción según la presente invención se efectúa en presencia de un aceptor de ácido se pueden agregar todos los aceptores de ácido inorgánicos u orgánicos generalmente utilizables, tales como carbonatos alcalinos, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico e hidrogenocarbonato sódico, o las alquilaminas terciarias inferiores, cicloalquilaminas ó aralquilaminas, por ejemplo, trietilamina, N,N-dimetilciclohexilamina, dicitclohexilmetila-

mina, N,N-dimetilbencilamina, además, piridina y diazabicyclooctano. Preferentemente se emplea un exceso en imidazol.

Las temperaturas de reacción se pueden variar dentro de un amplio margen. Por lo general se trabaja entre unos 30 hasta unos 200°C, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente.

En la realización del procedimiento de la presente invención se emplea por 1 mol de los compuestos de fórmula (II) preferentemente 1 hasta 2,5 moles de imidazol y 1 hasta 2,5 moles de aceptor de ácido. Para aislar los compuestos de fórmula (I) se separa el disolvente por destilación, el residuo se recoge en un disolvente 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 en caso dado por destilación, recristalización ó cromatográficamente.

Para la obtención de las sales de adición de ácido de los compuestos de fórmula (I) entran en consideración todos los 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, además, el ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, los ácidos carboxílicos mono- y bifuncionales y los ácidos hidroxicarboxílicos, tales como por ejemplo el ácido acético, el ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido láctico, así como los ácidos sulfónicos, tales como por ejemplo p-toluenosulfónico y el ácido 1,5-naftalendisulfónico.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener en forma sencilla según los métodos de formación de sal usuales, por ejemplo, por disolución de un compuesto de fórmula (I) en un disolvente inerte adecuado y adición del ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, y aislar en forma conocida, por ejemplo, por separación por filtración y, purificar en caso dado por lavado con un disolvente orgánico inerte.

Como ejemplos de representantes especialmente eficaces de las sustancias activas de la presente invención sean mencionadas, además, de las de los ejemplos de obtención y de los ejemplos de la tabla 1:

- 4-ciclopropilfenil-2-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
- 4-ciclohexilfenil-4-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
- 15 4-ciclohexilfenil-4-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
- 4-ciclohexilfenil-2-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
- 4-ciclohexilfenil-2,4-diclorofenil-imidazol-1-il-metano,
- 4-cloro-3-ciclohexilfenil-2-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
- 4-cloro-3-ciclohexilfenil-4-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
- 20 4-cloro-3-ciclohexilfenil-2-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
- 4-cloro-3-ciclohexilfenil-4-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
- 4-cloro-3-ciclohexilfenil-2,4-diclorofenil-imidazol-1-il-metano,
- 4-(3-bromociclohexil)-fenil-2-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
- 25 4-(3-bromociclohexil)-fenil-4-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
- 4-(3-bromociclohexil)-fenil-2-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
- 4-(3-bromociclohexil)-fenil-4-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
- 4-(3-bromociclohexil)-fenil-2,4-diclorofenil-imidazol-1-il-metano,
- 30 4-ciclopentil-fenil-imidazol-1-il-metano,

- 4-ciclopentil-2-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
4-ciclopentil-4-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
4-ciclopentil-2-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
4-ciclopentil-4-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
5 4-ciclopentil-2,4-diclorofenil-imidazol-1-il-metano,
4-ciclopentil-2-metilfenil-fenil-imidazol-1-il-metano,
4-ciclopentil-2-metilfenil-2-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
4-ciclopentil-2-metilfenil-4-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
4-ciclopentil-2-metilfenil-2-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
10 4-ciclopentil-2-metilfenil-4-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
4-ciclopentil-2-metilfenil-2,4-diclorofenil-imidazol-1-il-
metano,
4-(1-metilciclohexil)-fenil-imidazol-1-il-metano,
4-(1-metilciclohexil)-fenil-2-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
15 4-(1-metilciclohexil)-fenil-4-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
4-(1-metilciclohexil)-fenil-2-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
4-(1-metilciclohexil)-fenil-4-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
4-(1-metilciclohexil)-fenil-2,4-diclorofenil-imidazol-1-il-
metano,
20 4-cicloheptil-fenil-imidazol-1-il-metano,
4-cicloheptil-2-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
4-cicloheptil-4-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
4-cicloheptil-2-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
4-cicloheptil-4-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
25 4-cicloheptil-2,4-diclorofenil-imidazol-1-il-metano,
6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naft-7-il-fenil-imidazol-1-il-
metano,
6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naft-7-il-2-clorofenil-imidazol-
1-il-metano,
30 6-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naft-7-il-2-fluorfenil-imidazol-
1-il-metano ,

- 5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naft-8-il-fenil-imidazol-1-il-metano,
no,
- 5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naft-8-il-2-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
- 5 5-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naft-8-il-2-bromofenil-imidazol-1-il-metano,
- 2-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naft-6-il-fenil-imidazol-1-il-metano,
- 2-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naft-6-il-2-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
- 10 2-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-naft-6-il-2-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
- 1,2,3,4-tetracloro-1,2,3,4-tetrahidro-naft-6-il-fenil-imidazol-1-il-metano,
- 15 1,2,3,4-tetracloro-1,2,3,4-tetrahidro-naft-6-il-2-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
- 1,2,3,4-tetracloro-1,2,3,4-tetrahidro-naft-6-il-2-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
- 1,2,3,4-tetracloro-1,2,3,4-tetrahidro-naft-6-il-4-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
- 20 5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naft-7-il-fenil-imidazol-1-il-metano,
- 5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naft-7-il-2-clorofenilimidazol-1-il-metano,
- 25 5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naft-7-il-2-fluorfenilimidazol-1-il-metano,
- 5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naft-7-il-2-metilfenilimidazol-1-il-metano,
- 5-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naft-7-il-2,6-difluorfenilimidazol-1-il-metano,
- 30

- 3,4-pentametilenfenil-fenil-imidazol-1-il-metano,
3,4-pentametilenfenil-2-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
3,4-pentametilenfenil-2-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
Indan-4-il-fenil-imidazol-1-il-metano
- 5 Indan-4-il-2-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
Indan-4-il-2-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
Indan-4-il-2-bromofenil-imidazol-1-il-metano,
Indan-4-il-2-metilfenil-imidazol-2-il-metano,
Indan-4-il-2,3-dimetilfenil-imidazol-1-il-metano,
- 10 Indan-5-il-2-bromofenil-imidazol-1-il-metano,
3-cloro-indan-5-il-fenil-imidazol-1-il-metano,
3-cloro-indan-5-il-2-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
3-cloro-indan-5-il-4-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
3-cloro-indan-5-il-2-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
- 15 6-cloro-indan-5-il-fenil-imidazol-1-il-metano,
6-cloro-indan-5-il-2-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
6-cloro-indan-5-il-2-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,
3-metil-indan-5-il-fenil-imidazol-1-il-metano,
3-metil-indan-5-il-2-clorofenil-imidazol-1-il-metano,
- 20 3-metil-indan-5-il-2-fluorfenil-imidazol-1-il-metano,

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales,
utilizables según la presente invención, muestran efectos
antimicrobiales, especialmente fuertes efectos antimicóticos.
Poseen un espectro de eficacia antimicótico muy amplio, es-
pecialmente contra dermatofitos y blastomices, así como

25 hongos bifásicos, por ejemplo, contra las clases Candida,
tales como Candida albicans, las clases Epidermophyton, ta-
les como Epidermophyton floccosum, las clases Aspergillus,
tales como Aspergillus niger y Aspergillus fumigatus, así

30 como las clases Trichophyton, tales como Trichophyton menta-

grophites, las clases Microsporon tales como Microsporon fe-
lineum así como las clases Penicillium, tal como Penicillium
commune. La enumeración de estos microorganismos no repre-
senta en forma alguna una limitación de los gérmenes compa-
tibles, teniendo solo carácter explicativo.

Como terrenos de indicación en la medicina
humana se pueden mencionar como ejemplos:

la dermatomicosis y micosis sistémicas por Trichophyton
mentagrophites y otras clases de Trichophyton, las clases
microsporon, Epidermophyton floccosum, blastomices y hongos
bifásicos, así como los hongos del moho.

Como terrenos de indicación en la medicina
veterinaria se pueden mencionar como ejemplo:

Todas las dermatomicosis y micosis sistémicas, especialmente
aquellas que se provocan por los gérmenes arriba mencionados.

La presente invención comprende los prepara-
dos farmacéuticos que junto con excipientes no tóxicos, iner-
tes, farmacéuticamente compatibles, contienen una o varias
sustancias activas de la presente invención o que se com-
ponen de una o varias de las sustancias activas de la pre-
sente invención, así como a procedimientos para la obten-
ción de estos preparados.

La presente invención comprende asimismo los
preparados farmacéuticos en unidades de dosificación. Estos
significan que los preparados se presentan en forma de pie-
zas individuales, por ejemplo, tabletas, grageas, cápsulas,
píldoras, supositorios y ampollas, cuyo contenido en sustan-
cia activa es una fracción o un múltiplo de una dosis indi-
vidual. Las unidades de dosificación pueden contener, por
ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 dosis individuales ó $1/2$, $1/3$, ó $1/4$

de una dosis individual. Una dosis individual contiene preferentemente la cantidad de sustancia activa que se administra en una aplicación y que generalmente corresponde a una dosis diaria total, a $1/2$ ó a $1/3$ ó a $1/4$ de una dosis diaria.

Bajo excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente compatibles se entienden los diluyentes, materiales de carga y auxiliares de formulación de toda clase, sólidos, semisólidos ó líquidos.

Como preparados farmacéuticos preferentes sean mencionadas las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, las pastas, ungüentos, geles, cremas, lociones, polvos y sprays.

Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y granulados pueden contener la ó las sustancias activas junto con los excipientes usuales tales como (a) materiales de carga, y diluyentes, por ejemplo, féculas, lactosa, azúcar de caña, glucosa, manita y ácido silícico, (b) aglutinantes, por ejemplo, celulosa carboximetilica, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, (c) humectantes, por ejemplo, glicerina, (d) desintegrantes, por ejemplo, agar-agar, carbonato cálcico y bicarbonato sódico, (e) facilitadores de la solución, por ejemplo, compuestos amónicos cuaternarios, (g) agentes tensioactivos, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerina, (h) agentes de adsorción, por ejemplo, caolina y bentonita e (i) lubricantes, por ejemplo, talco, estearato de calcio y de magnesio y polietilenglicoles sólidos ó mezclas de las sustancias mencionadas bajo (a) a (i).

5 Las tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y granulados pueden estar dotados de los revestimientos y envolturas conteniendo los agentes opaquizadores, en caso dado, usuales, y estar compuestos de manera que cedan la ó las sustancias activas sólo o preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, en caso dado en forma retardada, empleándose como sustancia de encamado, por ejemplo, sustancias polímeras y ceras.

10 La ó las sustancias activas se pueden presentar, en caso dado, con uno o varios de los excipientes arriba mencionados también en forma microcapsulada.

15 Los supositorios contienen además de la o de las sustancias activas, los excipientes hidrosolubles o hidrosolubles usuales, por ejemplo, polietilenglicoles, grasas, por ejemplo, grasa de cacao, ésteres superiores (por ejemplo, alcohol-C₁₄ con ácido graso-C₁₆) ó mezclas de estas sustancias.

20 Los ungüentos, pastas, cremas y geles, pueden contener, además de la ó las sustancias activas, los excipientes usuales, por ejemplo, grasas animales y vegetales, ceras, parafinas, féculas, traganta, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonita, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estas sustancias.

25 Los polvos y sprays, pueden contener, además, de la ó las sustancias activas, los excipientes usuales, por ejemplo, lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio y polvo de poliamida, ó mezclas de estas sustancias. Los sprays pueden contener adicionalmente los agentes de propulsión usuales, por ejemplo, hi-

30

drocarburos clorofluorados.

Las soluciones y las emulsiones pueden con-
tener, además de la ó las sustancias activas, los excipien-
tes usuales, tales como disolventes, facilitadores de la
5 solución y emulsionantes, por ejemplo, agua, alcohol etíli-
co, alcohol isopropílico, carbonato etílico, acetato etíli-
co, alcohol bencílico, benzoato bencílico, propilenglicol,
1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, especialmente
10 aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite
de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y
aceite de sésamo, glicerina, glicerinformal, alcohol tetra-
hidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido gra-
so del sorbitano ó mezclas de estas sustancias.

Para la aplicación parenteral se pueden
15 presentar las soluciones y emulsiones también en forma este-
rilizada y sangre-isotónica.

Las suspensiones pueden contener, además de
la ó de las sustancias activas, los excipientes usuales,
tales como diluyentes líquidos, por ejemplo, agua, alcohol
20 etílico, propilenglicol, agentes de suspensión, por ejem-
plo alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polio-
xietilensorbita y sorbitano, celulosa microcristalina, meta-
hidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y traganta ó
mezclas de estas sustancias.

Las formas de formulación mencionadas pueden
25 contener también colorantes, agentes de conservación, así
como aditivos mejoradores del olor y sabor, por ejemplo,
aceite de menta y aceite de eucalipto y edulcorantes, por
ejemplo, sacarina.

30 Los compuestos terapéuticamente eficaces

deberán presentarse en los preparados farmacéuticos arriba mencionados preferentemente en una concentración de un 0,1 a 99,5, preferentemente de un 0,5 a 95% en peso de la mezcla total.

5 Los preparados farmacéuticos arriba mencionados pueden contener, además de las sustancias activas de la presente invención, ulteriores sustancias activas farmacéuticas.

10 La preparación de los preparados farmacéuticos arriba mencionados se efectúa en la forma usual según métodos conocidos, por ejemplo, mezclando la ó las sustancias activas con el ó los excipientes.

15 La presente invención comprende también el empleo de las sustancias activas de la presente invención, así como de los preparados farmacéuticos que contienen una o varias de las sustancias activas de la presente invención, en la medicina humana y veterinaria para evitar, mejorar y/o curar las enfermedades arriba indicadas.

20 Las sustancias activas o los preparados farmacéuticos se pueden aplicar en forma local, oral, parenteral, intraperitoneal y/o rectal, preferentemente perenteralmente, especialmente por vía intravenosa.

25 Por lo general ha demostrado ser ventajoso, tanto en la medicina humana como también en la medicina veterinaria, administrar la ó las sustancias activas de la presente invención en cantidades totales de aproximadamente unos 10 hasta unos 300, preferentemente 50 a 200 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, en caso dado en forma de varias administraciones individuales, para lograr los resultados deseados.

30

Sin embargo, pudiera ser necesario variar las dosificaciones mencionadas y esto en dependencia de la clase y el peso corporal del objeto a tratar, de la clase y la gravedad de la enfermedad, de la clase del preparado y de la aplicación del medicamento, así como del período o bien intervalo dentro del cual se realiza la administración. Así, en algunos casos, puede ser suficiente una cantidad inferior de sustancia activa a la arriba mencionada, mientras en otros casos se ha de superar la cantidad de sustancia activa arriba mencionada. La fijación de la dosificación óptima necesaria y la clase de aplicación de las sustancias activas se puede efectuar por cualquier especialista en base de sus conocimientos.

EJEMPLO A.-

Eficacia antimicótica in vitro.

Descripción del ensayo:

Las comprobaciones in vitro se realizaron en el ensayo de dilución en serie con inoculaciones de gérmenes de un promedio de 5×10^4 gérmenes/cc de sustrato.

Como medio nutriente sirvieron

a) para los dermatofitos y hongos del moho:

"Sabouraud's milieu d' éprouve"

b) para levadura:

caldo de extracto de carne-glucosa.

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

En estos ensayos in vitro mostraron, por ejemplo, los compuestos según la presente invención de los ejemplos, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 buenas propiedades antimicóticas superiores a aquellas de los compuestos

conocidos por el actual estado de la técnica.

EJEMPLO B.-

Eficacia antimicótica in vivo (local) en el modelo de la Trichofitia de la cobaya experimental.

5 Descripción del ensayo:

Cobayas blancas de la raza Pirbright-white se infectaron sobre el dorso rapado, no escarificado, con una suspensión de micro- y macroconidios de Trichophyton mentagrophytes. En los animales sin tratar se desarrolló en el transcurso de 12 días p.i. el cuadro típico de una dermatofitosis con enrojecimiento, formación de escamas y caída del pelo hasta el defecto Integument total en el lugar de la infección.

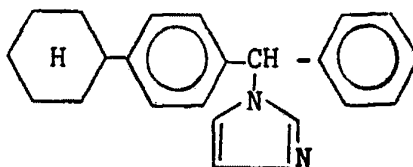
15 Los animales infectados se trataron localmente, comenzando al tercer día p.i. una vez al día con soluciones al 1% en polietilenglicol de los preparados comparativos y según la presente invención.

20 Al catorceavo día p.i. mostraron los animales de control sin tratar así como los tratados con las sustancias comparativas el cuadro típico de una dermatofitosis, mientras los preparados de la comprobación habían inhibido el desarrollo de la infección.

25 Los ensayos así realizados mostraron, por ejemplo, la buena eficacia antimicótica in vivo de los compuestos de la presente invención de los ejemplos 4, 6, 7, 9 y 10.

EJEMPLOS DE OBTENCION.-

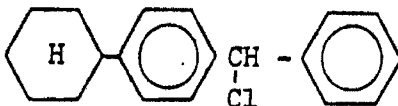
EJEMPLO 1.-



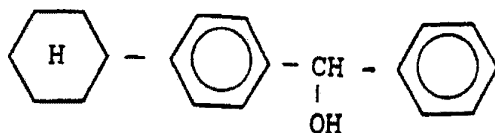
A una suspensión de 44,3 g (0,65 moles) de imidazol en 100 cc de 1,2-diclorobenceno se agregan en porciones a 170°C 37 g (0,13 moles) de cloruro 4-ciclohexilbenz-hidrílico. Después de agitar durante una hora a 170°C se
 5 evapora la mezcla de reacción en el evaporador rotativo a 80 hasta 90°C y el residuo se disuelve en cloruro metilénico. Después de lavar varias veces la fase orgánica con agua se seca la solución cloruro metilénica sobre sulfato sódico y se evapora. El aceite residual se extrae con éter de pe-
 10 tróleo, la solución de éter de petróleo se evapora y el aceite resultante se purifica cromatográficamente (medio de absorción : Kieselgel 60, Merck; mezcla de disolvente: cloro-
 formo: metanol = 20:1).

Se obtienen 21,7 g (53% de la teoría) de
 15 4-ciclohexilfenilimidazol-1-il-fenil-metano del índice de refracción $n_D^{20} = 1,5831$.

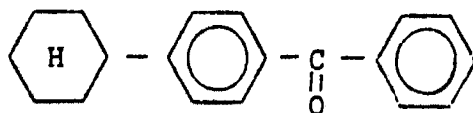
Obtención de los productos de partida.



En una mezcla de 143 cc (2 moles) de clo-
 20 ruro tionílico y 200 cc de benceno se introducen a 70°C en porciones 76 g (0,286 moles) de 4-ciclohexilfenil-fenil-
 carbinol. La mezcla de reacción se calienta durante 15 horas a 70°C y a continuación se evapora. El aceite residual se
 25 agita con éter de petróleo con lo que solidifica a un pulpa cristalina. Se obtienen 79 g (96% de la teoría) de 4-ciclo-
 hexilfenil-fenilclorometano del punto de fusión 75°C.



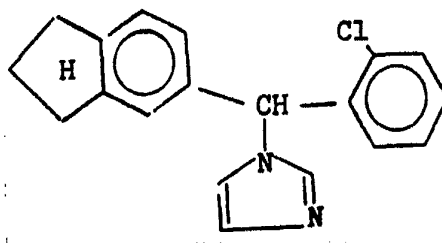
En una solución de 92,5 g (0,35 moles) de 4-ciclohexilbenzofenona en 300 cc de alcohol etílico se introducen en porciones 6,4 g (0,17 moles) de boranato sódico. La mezcla de reacción se calienta durante 15 horas bajo reflujo y después se vierte sobre hielo. La fase orgánica se recoge en cloruro metilénico, se lava neutro con agua, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y evapora. Después de frotar con éter de petróleo se obtienen 77,3 g (83% de la teoría) de 4-ciclohexilfenil-fenilcarbinol del punto de fusión 79°C.



Una mezcla de 80 g (0,5 moles) de ciclohexilbenceno, 70 g (0,5 moles) de cloruro benzoílico y 500 cc de cloruro metilénico se mezcla a temperatura ambiente en porciones con 67 g (0,5 moles) de cloruro de aluminio. Después de 15 horas se vierte la mezcla de reacción sobre hielo/ácido clorhídrico. La fase orgánica se lava neutro con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El producto en bruto se purifica destilativamente. Se obtienen 93,3 g (75% de la teoría) de 4-ciclohexilbenzofenona del punto de ebullición

160 hasta 175°C /0,1 mm.

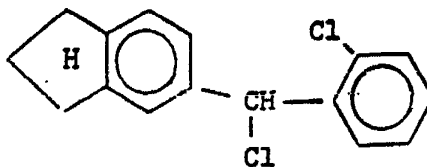
EJEMPLO 2.-



5 A una suspensión de 85 g (1,25 moles) de imidazol en 200 cc de 1,2-diclorofenol se introducen a 180°C en porciones 71 g (0,25 moles) de 2-clorofenil-indan-5-il-clorometano. Después de agitar durante dos horas a 180°C se evapora la mezcla de reacción en el evaporador rotativo a 80 hasta 90°C y el residuo se disuelve en cloruro metilénico. Después de lavar varias veces la fase orgánica con
10 agua se seca la solución cloruro metilénica sobre sulfato sódico y se evapora. El aceite residual se purifica cromatográficamente. (Medio de absorción: Kieselgel 60, Merck; disolvente: cloroformo).

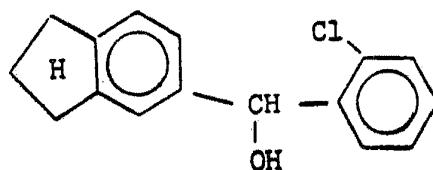
15 Se obtienen 33,2 g (43% de la teoría) de 2-clorofenil-imidazol-1-il-indan-5-il-metano del índice de refracción $n_D^{20} = 1,6160$.

Obtención de los productos de partida.

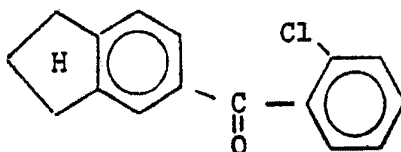


20 En una mezcla de 21,5 cc (0,26 moles) de cloruro tionílico y 150 cc de benceno se gotean a 70°C 79,3 g

5 (0,26 moles) de 2-clorofenil-indan-5-il-carbinol, disueltos en 150 cc de benceno. Después de agitar durante 5 horas bajo reflujo se evapora la mezcla de reacción. Se obtienen 71 g (98% de la teoría) de 2-clorofenil-indan-5-il-clorometano del índice de refracción $n_D^{20} = 1,6050$.



10 En una solución de 79,6 g (0,3 moles) de 2-clorofenil-indan-5-il-cetona en 500 cc de alcohol etílico se introducen en porciones 5,7 g (0,15 moles) de boranato sódico. La mezcla de reacción se calienta durante 4 horas a 80°C , después se vierte sobre hielo y se extrae con cloruro metilénico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora. Se obtienen 79,3 g (98% de la teoría) de 2-clorofenil-indan-5-il-carbinol del índice de refracción $n_D^{20} = 1,6012$.

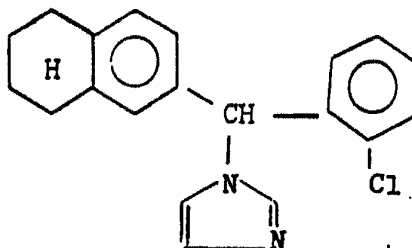


20 Una mezcla de 59 g (0,5 moles) de indano, 87,5 g (0,5 moles) de cloruro 2-clorobenzoílico y 200 cc de cloruro metilénico se mezcla a temperatura ambiente, en porciones, con 66,7 g (0,5 moles) de cloruro de aluminio. Terminada la reacción se sigue agitando aún durante 4 horas y la mezcla se vierte sobre hielo/ácido clorhídrico. La fase

orgánica se lava neutro con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El producto en bruto se purifica por destilación.

Se obtienen 79,6 g (60% de la teoría) de 2-clorofenil-indan-5-il-cetona del punto de ebullición 160°C/0,15 mm.

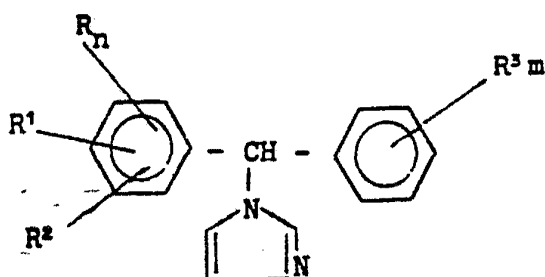
EJEMPLO 3.-



A una suspensión de 51 g (0,75 moles) de imidazol en 100 cc de 1,2-diclorobenceno se gotean a 180°C 44 g (0,15 moles) de 2-clorofenil-1,2,3,4-tetrahidronaft-6-il-clorometano, disueltos en 50 cc de 1,2-diclorobenceno, La mezcla de reacción se calienta durante 2 horas a 180°C, después de enfriar se vierte sobre agua, la fase orgánica se diluye con cloruro metilénico y se lava con agua. Después de secar sobre sulfato sódico se evapora la solución en vacío. Se obtienen 26,8 g (55% de la teoría) de 2-clorofenil-imidazol-1-il-1,2,3,4-tetrahidronaft-6-il-metano del índice de refracción $n_D^{20} = 1,6000$.

En forma correspondiente se obtienen los compuestos de la tabla 1 a continuación.

TABLA 1.-

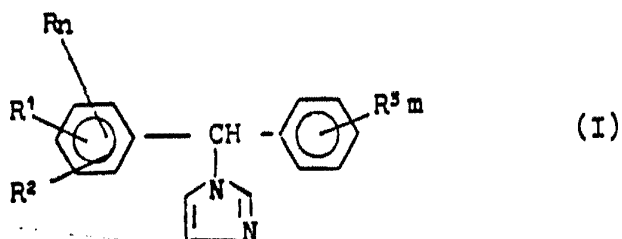


Ejemplo	R _n	R ¹	R ²	R ³ _m	constante física
5	4	-	3,4-(CH ₂) ₄	-	n _D ²⁰ : 1,5912
	5	-	3,4-(CH ₂) ₄	2-CH ₃	n _D ²⁰ : 1,6040
	6	-	3,4-(CH ₂) ₄	4-Cl	n _D ²⁰ : 1,5904
	7	-	3,4-(CH ₂) ₃	-	n _D ²⁰ : 1,5914
	8	-	3,4-(CH ₂) ₃	2-CH ₃	n _D ²⁰ : 1,6018
10	9	-	3,4-(CH ₃) ₃	4-Cl	n _D ²⁰ : 1,6031
	10	-	4-	H	p.f. 104°C
	11	-	3,4-(CH ₂) ₄	2-F	n _D ²⁰ : 1,5890
	12	-	3,4-(CH ₂) ₃	2-F	n _D ²⁰ : 1,6000
	13	-	4-	H	p.f. 102°C
15	14	-	4-	H	n _D ²⁰ : 1,5867
	15	-	3,4-(CH ₂) ₃	2-F	p.f. 130°C (x HCl)
	16	-	3,4-(CH ₂) ₄	2-F	p.f. 175°C (x HCl)
	17	-	4-	H	p.f. 175-176°C (x HCl)
20	18	-	4-	H	2,4-Cl ₂ n _D ²⁰ : 1,5848
	19	-	4-	H	2,5-Cl ₂ n _D ²⁰ : 1,5795
	20	-	4-	H	2-Br p.f. 110°C

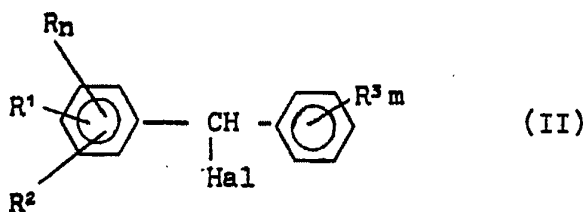
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de difenil-imidazolil-metanos sustituidos de fórmula general (I)



5 donde R significa halógeno, alquilo, alcoxi ó halógeno-
alquilo, R' significa cicloalquilo, en caso dado sustitui-
do, R² significa hidrógeno, ó R¹ y R² juntos en la posición
orto entre sí están por un puente metileno de varios miem-
10 bro, en caso dado sustituido, R³ significa halógeno, alquilo,
halógeno-alquilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo,
amino, nitro ó ciano, y n y m representan números enteros
de 0 hasta 3, y sus sales de adición de ácido fisiológica-
mente compatibles, caracterizado porque difenil-halógeno-
metanos de fórmula general (II)



15 donde R, R¹, R², R³, m y n tienen los significados arriba
indicados y Hal significa halógeno, se hacen reaccionar con
imidazol, en caso dado en presencia de un aceptor de ácido
y, en caso dado, en presencia de un diluyente.

2.- Procedimiento para la obtención de difenil-imidazolil-metanos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

5

23 FEB. 1978
Madrid,

~~BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.~~

~~J. M. GOMEZ ACEBO Y PUMBO~~
~~p. p. Firmado: J. Suarez Diaz~~

