

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 1.978.086.3	10 A1
21	22 FECHA DE PRESENTACION 23 NOV. 1978	

PATENTE DE INVENCIÓN

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

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 28 51 086.3	25 de noviembre de 1.978	Rep. Federal Alemana.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 249/08 // A61K 31/41	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCIÓN
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE HIDROXIPROPIL-TRIAZOLES.

71 SOLICITANTE (S)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

72 INVENTOR (ES)
Erik Regel, Ing. Drad., Prof. Karl Heinz Büchel., Dr. Ingo Haller., Dr. Manfred Plempel.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

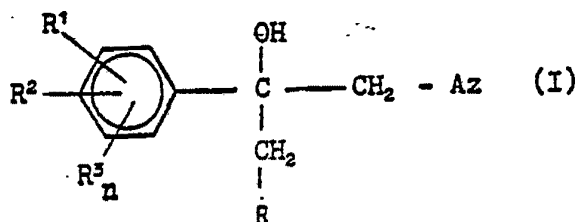
La presente invención se refiere a nuevos hidroxipropil-triazoles, a varios procedimientos para su obtención, así como a su empleo como medicamento, especialmente como antimicótico.

5

Ya es conocido que los hidroxi-triazolilalcanos, tales como por ejemplo, los derivados de 4,4-dimetil-3-hidroxi-2-fenoxi-1-(1,2,4-triazol-1-il)-pentano, sustituidos en la parte fenilo, poseen un buen efecto antimicótico (véase la publicación alemana DE-OS 23 50 121). Su efecto, sin embargo, no es siempre totalmente satisfactorio, en especial contra los dermatofitos.

10

Se han descubierto los nuevos hidroxipropil-triazoles de fórmula general



15

donde Az significa triazol, R significa fenilo, naftilo ó tetrahidronaftilo, en caso dado sustituidos, R¹ significa fenilo, en caso dado sustituido, o cicloalquilo y R² significa hidrógeno ó R¹ y R² juntos en la posición o entre sí significan un puente metileno de varios miembros, en caso dado sustituido, o junto con el anillo fenilo significa naftilo, R³ significa halógeno, alquilo, alcoxi ó

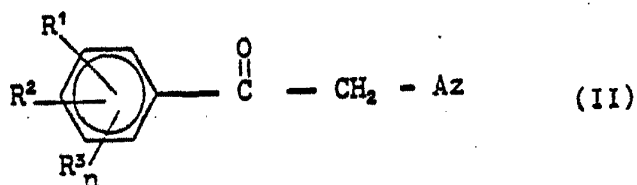
20

halógenoalquilo y n está por 0, 1, 2 ó 3, y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles. Estos muestran fuertes propiedades antimicóticas.

Además se ha descubierto que los hidroxipropil-triazoles de fórmula (I) se obtienen si

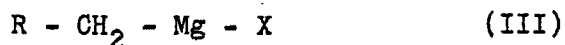
5

a) triazolilmetil-fenil-cetonas de fórmula



donde Az, R¹, R², R³ y n tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con un compuesto Grignard de fórmula

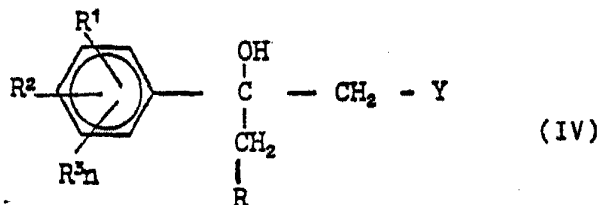
10



donde R tiene el significado arriba indicado y X significa halógeno, especialmente cloro o bromo, en presencia de un diluyente, ó,

15

b) 1-halógeno-propan-2-oles de fórmula



donde R, R¹, R², R³ y n tienen el significado arriba indicado e Y está por halógeno, especialmente cloro o bromo, se hace reaccionar con triazol, en caso dado en presencia de un aceptor de ácido, y, en caso dado, en presencia de un diluyente.

5 En algunos casos ha demostrado ser ventajoso emplear el triazol en forma de una sal alcalina, tal como la sal sódica o potásica.

Además, los hidroxipropil-triazoles de fórmula (I) obtenibles según la presente invención se pueden transformar en las sales mediante reacción con ácidos.

10

Sorprendentemente muestran los hidroxipropil-triazoles de la presente invención una eficacia terapéuticamente utilizable mejor, en especial contra los dermatofitos, que los hidroxitriazolilalcanos conocidos por el actual estado de la técnica, tales como por ejemplo los derivados de 4,4-dimetil-3-hidroxi-2-fenoxi-1-(1,2,4-triazol-1-il)-pentano, sustituidos en la parte fenilo, que son los compuestos más parecidos. Las sustancias activas de la presente invención representan, por lo tanto, un valioso enriquecimiento de la

15

20 farmacia.

De los hidroxipropilazoles de fórmula (I) según la presente invención tienen preferencia aquellos en los cuales Az significa 1, 2, 4-triazol-1-ilo ó 1, 3, 4-triazol-1-ilo; R significa fenilo, en caso dado sustituido,

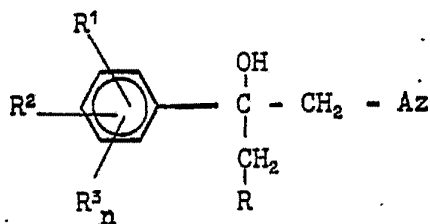
naftilo o tetrahidronaftilo, siendo mencionados como sustituyentes preferentemente: halógeno, especialmente fluor, cloro y bromo, alquilo de cadena recta o ramificada, y alcoxi, en cada caso con 1 hasta 4 átomos de carbono, así como halogenoalquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono y hasta 5 átomos de 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 mencionado, por ejemplo, el trifluormetilo; R^1 está por fenilo, en caso dado sustituido, o cicloalquilo con 3 hasta 7 átomos de carbono, siendo mencionados, como sustituyentes preferentemente: halógeno, especialmente fluor, cloro o bromo, así como alquilo con 1 hasta 4, especialmente con 1 hasta 5 átomos de carbono y R^2 significa hidrógeno, o R^1 y R^2 juntos en la posición orto entre sí significan un puente metileno en caso dado una o varias veces sustituido, con 3 hasta 5 grupos metileno, siendo mencionados como sustituyentes preferentemente: halógeno, especialmente fluor, cloro o bromo, así como alquilo con 1 hasta 4, especialmente con 1 hasta 2 átomos de carbono, o juntos con el anillo fenilo están por naftilo; R^3 significa halógeno, especialmente fluor, cloro o bromo, alquilo, de cadena recta o ramificada y alcoxi, en cada caso con 1 hasta 4 átomos de carbono, así como halogenoalquilo 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 especial-

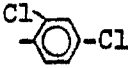







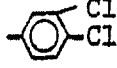

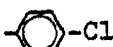

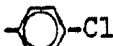









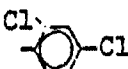

mente fluor y cloro, siendo mencionado como ejemplo el tri-fluormetilo; y el índice n está por los números 0, 1 ó 2.

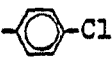



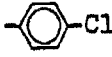
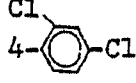
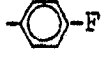

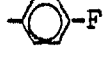
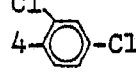
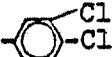

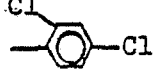



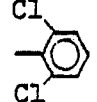
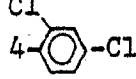
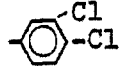

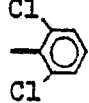





5 Especial preferencia tienen aquellos compuestos de fórmula (I) donde Az tiene el significado arriba indicado, R significa fenilo, que en caso dado está sustituido una o dos veces por cloro, fluor o metilo, naftilo y tetrahidro-naftilo; R¹ significa fenilo, ciclopentilo o ciclohexilo, que en caso dado pueden estar sustituidos una o dos veces por cloro, bromo, fluor, o metilo; y R² significa hidrógeno, ó 10 R¹ y R² juntos en la posición orto entre sí significan un puente tri-tetra- o pentametileno, que en caso dado está sustituido por cloro o metilo, o junto con el anillo fenilo están por naftilo, R³ significa cloro, fluor o metilo, ó junto con el anillo fenilo están por naftilo, R³ significa cloro, 15 fluor o metilo y n es 0 ó 1.

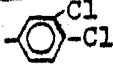



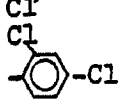





En detalle sean mencionados, a parte de los compuestos señalados en los ejemplos de obtención, los siguientes compuestos de la fórmula general (I) (donde Az en cada caso significan 1,2,4- ó bien 1,3,4-triazol-1-ilo):

20



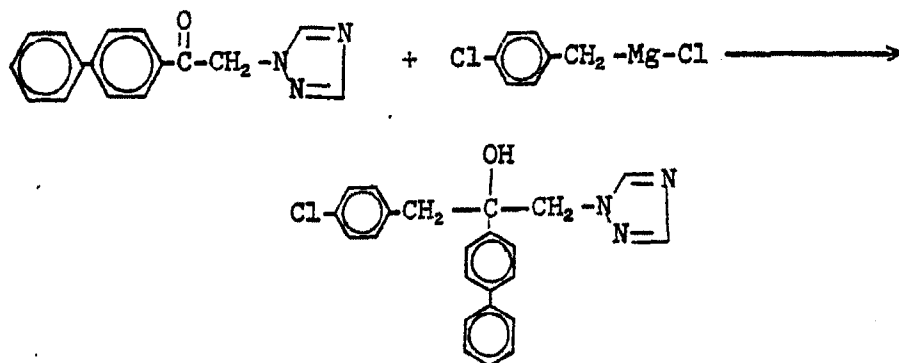
R	R ¹	R ²	R ³ _n
	4- 	H	-
	4- 	H	-
	4- 	H	-
	4- 	H	-
	4- 	H	-
	4- 	H	-
	3,4-(CH ₂) ₃ -		-
	3,4-(CH ₂) ₄ -		-
	4- 	H	-
	4- 	H	-
	4- 	H	-
	4- 	H	-
	4- 	H	-

R	R ¹	R ²	R ³ _n
		H	-
		H	-
		H	-
		H	-
		H	-
		H	-
		H	-
		H	-
		H	-
		H	-
		H	-
		H	-
		H	-

R	R ¹	R ²	R ³ _n
	4- 	H	-
	3,4-(CH ₂) ₄ -		-
	3,4-(CH ₂) ₃ -		-
	4- 	H	-
	4- 	H	-
	4- 	H	-

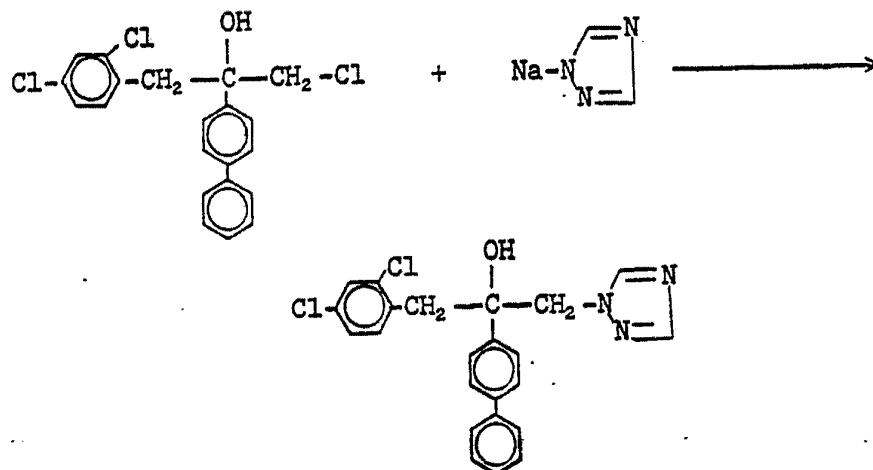
Empleando, por ejemplo, 4-bifenilil-(1,2,4-triazol-1-il-metil)-cetona y cloruro de 4-clorobencilmagnesio como producto de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas (procedimiento a):

5



Empleando, por ejemplo, 2-(4-bifenilil)-3-cloro-1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ol y 1,2,4-triazol sódico como productos de partida se puede representar el desarrollo de la reacción mediante el siguiente esquema de fórmulas (procedimiento b):

5

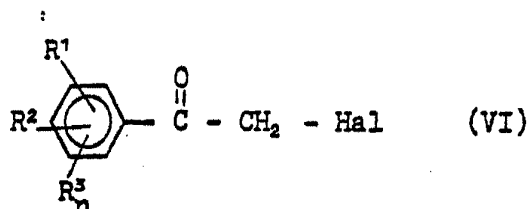


Las triazolilmetilcetonas a emplear como productos de partida en la variante de procedimiento (a) están en general definidas por la fórmula (II). En esta fórmula están Az, R¹, R² y R³ preferentemente por los restos que ya se han mencionado como preferentes en los compuestos de fórmula (I).

10

Las triazolilmetil-fenil-cetonas de fórmula (II) no son aún conocidas. Se pueden obtener, sin embargo, en forma en general usual y conocida haciendo reaccionar los correspondientes haluros de fenacilo de fórmula

15



donde R^1 , R^2 , R^3 y n tienen los significados arriba indicados y Hal significa cloro o bromo, con triazol en presencia de un diluyente, tal como por ejemplo dimetilformamida, y en presencia de un aceptor de ácido, tal como especialmente un exceso de azol, a temperaturas entre 20 y 80°C (a este respecto veáanse también las indicaciones en la patente US 3.658.813).

Como ejemplos de los productos de partida de fórmula (II) sean mencionados:

4-bifenilil-(1,2,4- ó bien, 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,
 4-(4'-clorobifenilil)-(1,2,4- ó bien 1, 3,4-triazol-1-il-metil) cetona,
 2-bifenilil-(1,2,4- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,
 4-(2',4'-diclorobifenilil)-(1,2,4- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,
 2-cloro-4-bifenilil(1,2,4- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,
 2-cloro-4-(4'-clorobifenilil)-(1,2,4-triazol- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,
 4-ciclohexilfenil-(1,2,4-triazol- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,

- 4-ciclopentilfebil-(1,2,4-triazol- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,
- 4-cloro-3-ciclohexilfenil-(1,2,4-triazol- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,
- 5 4-(3-bromociclohexil)-fenil-(1,2,4-triazol- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,
- 4-ciclopentil-2-clorofenil-(1,2,4-triazol- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,
- 10 4-ciclopentil-2-fluorfenil-(1,2,4-triazol- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,
- 4-ciclopentil-2-metilfenil-(1,2,4-triazol- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,
- 4-(1-metilciclohexil)-fenil-(1,2,4-triazol- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,
- 15 4-cicloheptilfenil-(1,2,4-triazol- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,
- 4-cicloheptil-2-clorofenil-(1,2,4-triazol- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,
- naft-1-il-(1,2,4-triazol- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,
- 20 naft-2-il-(1,2,4-triazol- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,
- 1,2,3,4-tetrahidro-naft-5-il-(1,2,4-triazol- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,
- 25 1,2,3,4-tetrahidro-naft-6-il-(1,2,4-triazol- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-cetona,

indan-4-il-(1,2,4-triazol- ó bien 1,3,4-triazol-1-il-metil)-
cetona.

Los compuestos de Grignard a emplear además
como productos de partida en la variante de procedimiento
5 (a) están en general definidos por la fórmula (III). En esta
fórmula está R preferentemente por los restos que ya se men-
cionaron como preferentes en los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de Grignard de fórmula (III) son
compuestos en general conocidos en la química orgánica. Como
10 ejemplos sean mencionados:

cloruro de bencil-magnesio, cloruro de 4-clorobencil-magnesio,
cloruro de 2,4-diclorobencil-magnesio, cloruro de 2,6-diclo-
robencil-magnesio, cloruro de 2-cloro-6-fluorobencil-magnesio,
cloruro de 2-clorobencil-magnesio, cloruro de 3-clorobencil-
15 magnesio, cloruro de 3,4-diclorobencil-magnesio, cloruro de
naft-2-il-magnesio, cloruro de 1,2,3,4-tetrahidronaft-6-il-
magnesio, así como los bromuros correspondientes.

Los 1-halógeno-propan-2-oles a emplear como
productos de partida para la variante de procedimiento (b)
20 están en general definidos por la fórmula (IV). En esta fór-
mula están R, R¹, R² y R³_n, preferentemente, por los restos
que ya se mencionaron como preferentes en los compuestos de
fórmula (I).

Los 1-halógeno-propan-2-oles de fórmula (IV) no
25 son aún conocidos. Se pueden obtener, sin embargo, en forma

en general usual y conocida haciendo reaccionar las cetonas de fórmula (VI) con compuestos de Grignard de fórmula (III) conforme a la variante de procedimiento (a), (véanse a este respecto también las indicaciones en la publicación alemana DE-OS 2.623.129 así como los ejemplos de obtención.

Para la reacción según la presente invención conforme al procedimiento (a) entran como diluyentes en consideración todos los disolventes usuales para una reacción según Grignard. Entre estos se encuentran preferentemente los éteres, tal como dietiléter y tetrahidrofurano, así como las mezclas con otros disolventes orgánicos, tal como por ejemplo benceno.

Las temperaturas de reacción pueden variar en el procedimiento (a) dentro de un amplio margen. Por lo general se trabaja entre unos 20 hasta unos 120°C, preferentemente entre unos 30 hasta unos 80°C.

En la realización del procedimiento (a) se emplea por 1 mol del compuesto de fórmula (II) preferentemente un exceso de 3 hasta 5 moles del compuesto de Grignard según la fórmula (III). El aislamiento de los compuestos de fórmula (I) se efectúa en forma usual y conocida.

Para la reacción según el procedimiento (b) de la presente invención entran en consideración como diluyentes preferentemente los disolventes orgánicos inertes. Entre éstos se encuentran preferentemente las cetonas, tales como dietil-

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

10 Si el procedimiento (b) de la presente in-
vención se realiza en presencia de un aceptor de ácido, enton-
ces se pueden agregar todos los aceptores de ácido inorgánicos
u orgánicos generalmente utilizables, tales como carbonatos
alcalinos, por ejemplo, carbonato sódico, carbonato potásico
e hidrógenocarbonato sódico, así como alquilaminas terciaria
15 inferiores, cicloalquilaminas o aralquilaminas, por ejemplo
trietilamina, N,N-dimetilciclohexilamina, didiclohexilmetil-
amina, N,N-dimetilbencilamina, además, piridina y diazabici-
clooctano. Preferentemente se emplea un exceso de azol.

20 Las temperaturas de reacción se pueden variar
en el procedimiento (b) dentro de un amplio margen. Por lo
general se trabaja entre unos 30 hasta unos 200°C, preferen-
temente a la temperatura de ebullición del disolvente.

25 En la realización del procedimiento (b) de
la presente invención se emplean por 1 mol de los compuestos
de fórmula (IV) preferentemente 1 hasta 2,5 moles de azol y
1 hasta 2,5 moles de aceptor de ácido. Al emplear una sal

alcalina se emplea preferentemente por 1 mol del compuesto de fórmula (IV) 1 mol hasta 1,5 moles de sal alcalina. Para el aislamiento de los compuestos de fórmula (I) se separa el disolvente por destilación, el residuo se lava directamente o después de la recepción de un disolvente orgánico, con agua, la fase orgánica se seca en caso dado sobre sulfato sódico y el vacío se libera del disolvente. El residuo se purifica en caso dado por destilación, recristalización o por cromatografía.

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, tal como por ejemplo el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, especialmente el ácido clorhídrico, además, el ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, los ácidos carboxilidos mono- y bifuncionales y los ácidos hidroxicarboxílicos, tales como por ejemplo el ácido acético, ácido maléico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido sórbico, ácido láctico, ácido así como los ácidos sulfónicos, tales como, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico y ácido 1,5-naftalindisulfónico.

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 adi-

ción del ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico, y aislar en forma conocida, por ejemplo, por separación por filtración y purificar en caso dado por lavado en un disolvente orgánico inerte.

5 Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención y sus sales de adición de ácido muestran efectos antimicrobiales, especialmente antimicóticos. Tienen un espectro de eficacia antimicótica muy amplia, especialmente contra los dermatofitos y blastomices así como hongos bifásicos, por ejemplo, contra las variedades Candida, tales como Candida albicans, variedades epidermofiton, tales como Epidermophyton floccosum, variedades aspergillus, tales como Aspergillus niger y Aspergillus fumigatus, tal como Trichophyton mentagrophytes, variedades microsporon, tales como Microsporon felineum
10 así como variedades de penicillium, tales como Penicillium commune. La enumeración de estos microorganismos no implica en forma alguna una limitación de los gérmenes a combatir y tiene solo carácter explicativo.

 Como terrenos de indicación en la medicina humana se pueden mencionar como ejemplos:
20 Dermatosis y sistemicosis por Trichophyton mentagrophytes y otras variedades de Trichophyton, variedades de microsporon, Epidermophyton floccosum, blastomices y hongos bifásicos, tales como hongos del moho.

25 Como terrenos de indicación en la medicina veterinaria se pueden mencionar como ejemplo: todas las dermatosis y sistemicosis, especialmente aquellas que se ori-

ginan por los agentes patógenos arriba mencionados.

5 La presente invención comprende los preparados farmacéuticos que junto con excipientes no tóxicos, inertes, farmacéuticamente compatibles, contienen una o varias sustancias activas de la presente invención o que se componen de una o varias de las sustancias activas de la presente invención, así como a procedimientos para su obtención de estos preparados.

10 La presente invención comprende asimismo los preparados farmacéuticos en unidades de dosificación. Esto significa que los preparados se presentan en forma de piezas individuales, por ejemplo, tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, supositorios y ampollas, cuyo contenido en sustancia activa en una fracción o un múltiplo de una dosis individual.

15 Las unidades de dosificación pueden contener, por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4 dosis individuales ó $1/2$, $1/3$, $1/4$ 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

20 a $1/2$ ó a $1/3$ ó $1/4$ 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, semi-sólidos ó líquidos.

25 Como preparados farmacéuticos preferentes

sean mencionadas las tabletas, grageas, cápsulas, pildoras, granulados, supositorios, soluciones, suspensiones y emulsiones, las pastas, ungüentos, geles, cremas, lociones, polvos y sprays.

5 Las tabletas, grageas, cápsulas, pildoras 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, 10 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 tensioac- 15 tivos, 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 o mezclas de las sustancias mencionadas bajo (a) a (i).

20 Las tabletas, grageas, cápsulas, pildoras, 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 o las sus- 25 tancias activas solo o preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, en caso dado en forma retardada,

empleándose como sustancia de encamado, por ejemplo, sustancias polímeros y ceras.

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

10 Los supositorios contienen además de la ó las sustancias activas, los excipientes hidrosolubles o hidroinsolubles 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.

15 Los ungüentos, pastas, cremas y geles, pueden contener además de la o 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.

20 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, o mezclas de estas sustancias.

25 Los sprays pueden contener adicionalmente los agentes de propulsión usuales, por ejemplo, hidrocarburos clorofluorados.

Las soluciones y las emulsiones pueden contener, además de la ó las sustancias activas, los excipientes usuales, tales como disolventes, facilitadores de la solución y emulsionantes, por ejemplo, agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato etílico, acetato etílico, alcohol bencílico, benzoato bencílico, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, especialmente aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de gérmen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerina, glicerinformal, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso del sorbitano o mezclas de estas sustancias.

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

Las suspensiones pueden contener, además de la o las sustancias activas, los excipientes usuales, tales como diluyentes líquidos, por ejemplo, agua, alcohol etílico, propilenglicol, agentes de suspensión, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbita y sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y traganta o mezclas de estas sustancias.

Las formas de formulación mencionadas pueden 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.

5 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.

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

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

20 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.

25 Las sustancias activas o los preparados farmacéuticos se pueden aplicar en forma local, oral, parenteral, intraperitoneal y/o rectal, preferentemente oral o

parenteralmente, así como intravenosa o intramuscularmente.

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

Sin embargo, pudiera ser necesario variar las dosificaciones mencionadas y esto en dependencia de la clase y el peso 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 inoculación de gérmenes

en un promedio de 5×10^4 gérmenes/cc de sustrato. Como medio nutriente sirvieron

a) para los dermatofitos y blastomicas:

"Sabouraud's milieu d' épreuve

5 b) para levaduras:

caldo de extracto de carne-glucosa.

La temperatura de incubación ascendió a 27°C , la duración de incubación de 24 hasta 96 horas.

10 En este ensayo muestran los compuestos de la presente invención unas concentraciones de inhibición mínimas muy buenas y demuestran ser así superiores a los compuestos conocidos.

EJEMPLO B.-

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

Descripción del ensayo:

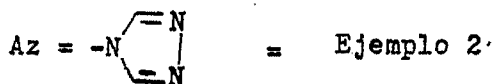
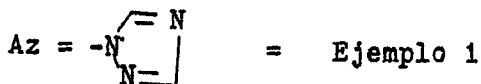
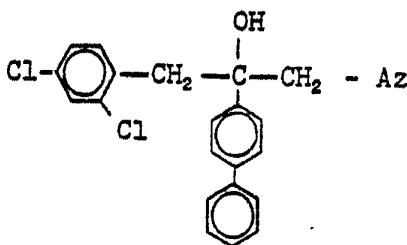
20 Cobayas blancas de la raza Pirbrighy-white se infectaron sobre la espalda rapada, sin escarificar, con una suspensión de micro- y macroconidios de *Trichophyton mentagrophytes*. En los animales sin tratar se desarrolló en el transcurso de 12 días p.i. el cuadro típico de una dermatofitosis con enrojecimiento, formación de escamas y caída del pelo hasta un defecto de Integumento en el lugar de infección. Los animales infectados se trataron localmente, comenzando
25 al tercer día p.i., 1 vez diaria con soluciones al 1% de polietilenglicol de los preparados según la presente invención.

Al 14 día p.i. mostraron los animales de control sin tratar el cuadro típico de una dermatofitosis, mientras por ejemplo, los ejemplos de obtención 1 y 3, inhibieron parcial hasta totalmente el desarrollo de la infección.

5

EJEMPLOS DE OBTENCION.-

EJEMPLO 1 y 2.



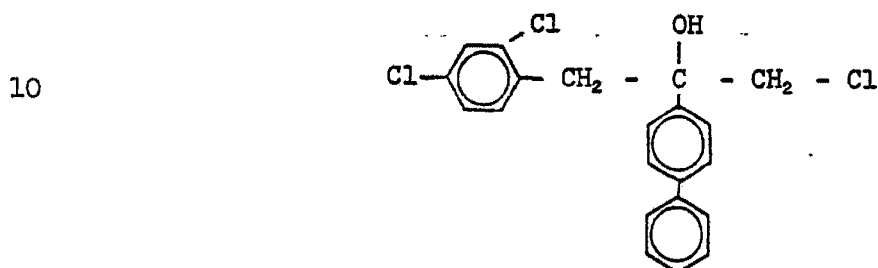
(Procedimiento b).

Una solución de 3,5 g (0,065 moles) de metilato
 10 sódico en 18 cc de alcohol metílico se mezcla con 7,6 g
 (0,11 moles) de 1,2,4-triazol; a continuación se gotea una
 solución de 19,5 g (0,05 moles) de 2-(4-bifenilil)-3-cloro-
 1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ol en 38 cc de dimetilformamida
 y se calienta durante 90 minutos a 70°C. Los disolventes se
 15 retiran en vacío en el evaporador rotativo y el residuo se
 agita con agua. Los cristales resultantes se lavan con dietil

éter y se recristaliza en acetonitrilo. Se obtienen 2,2 g de 2-(4-bifenilil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-(1,3,4-triazol-1-il)-propan-2-ol del punto de fusión 260°C.

5 La solución de acetonitrilo (leja madre) se evapora y los cristales resultantes se lavan con dietiléter y éster acético. Se obtienen 6,5 g de 2-(4-bifenilil)-1-(2,4-diclorofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol del punto de fusión 124°C.

Obtención del producto de partida

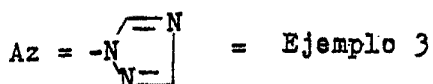
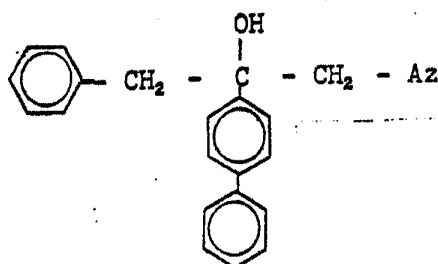


15 A una solución de 0,6 moles de cloruro de 2,4-diclorobencilmagnesio, obtenida de 15,9 g (0,65 moles) de magnesio y 117,3 g (0,6 moles) de cloruro de 2,4-diclorobencilo en 300 cc de éter se agregan en porciones 69,3 g (0,3 moles) de cloruro de 4-fenilfenacilo. A continuación se vierte la mezcla de reacción en solución acuosa de cloruro amónico, la fase etérica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El aceite que queda se extrae con éter de petróleo y la solución de éter de petróleo se evapora. Los cristales se separan por filtración y se secan.

20

Se obtienen 62 g (53% de la teoría) de 2-(4-bifenilil)-3-cloro-1-(2,4-diclorofenil)-propan-2-ol del p.f. 84°C.

EJEMPLOS 3 y 4.-

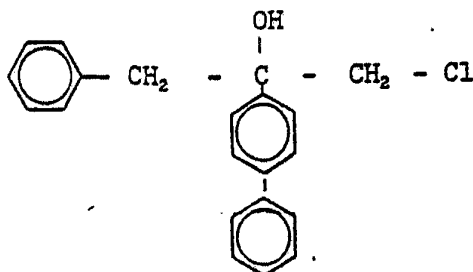


5 (Procedimiento b)

Una solución de 17,9 g (0,33 moles) de metilato
sódico en 90 cc de alcohol metílico se mezcla con 38,3 g
(0,56 moles) de 1,2,4-triazol; a continuación se gotea una
solución de 82 g (0,254 moles) de 2-(4-bifenilil)-3-cloro-1-
10 fenil-propan-2-ol en 191 cc de dimetilformamida y se calienta
durante 90 minutos a 60°C. Los disolventes se retiran en vacío
en el evaporador rotativo; el residuo se disuelve en cloruro
metilénico y se lava con agua. La solución cloruro metilénica
se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra en
15 vacío. El aceite resultante se separa cromatográficamente. Se
obtienen 13,8 g de 2-(4-bifenilil)-1-fenil-3-(1,2,4-triazol-1-
il)-propan-2-ol del punto de fusión 124°C y 2,7 g de 2-(4-bife-

nilil)-1-fenil-3-(1,3,4-triazol-1-il)-propan-2-ol del punto de fusión 246°C.

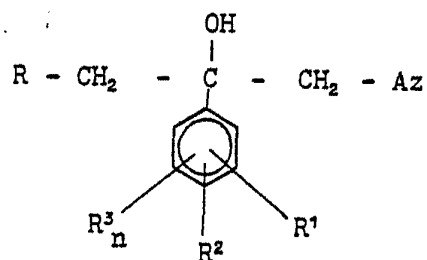
Obtención del producto de partida

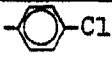


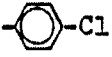


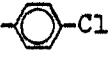
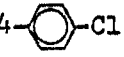

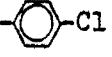


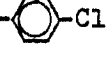


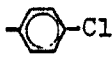
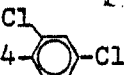

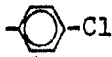
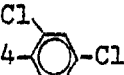

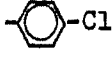
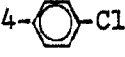



5 A una solución de cloruro de magnesio bencílico, obtenida de 24,3 g (1 mol) de magnesio y 115 cc (1 mol) de cloruro bencílico en 150 cc de dietiléter, se agregan en porciones 115,3 g (0,5 moles) de cloruro 4-fenil-fenacílico. La mezcla de reacción se calienta durante 90 minutos al re-
10 flujo y a continuación se vierte sobre solución acuosa de cloruro amónico, Las fases etéricas separadas se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El aceite que queda se hace cristalizar mediante agitación con éter de petróleo. Se obtienen 50 g (31% de la teoría) de 2-(4-
15 bifenilil)-3-cloro-1-fenil-propan-2-ol del punto de fusión 96°C.

En forma correspondiente se obtienen, tanto según el procedimiento (a) como también según el procedimiento (b) los compuestos de la tabla 1 a continuación.

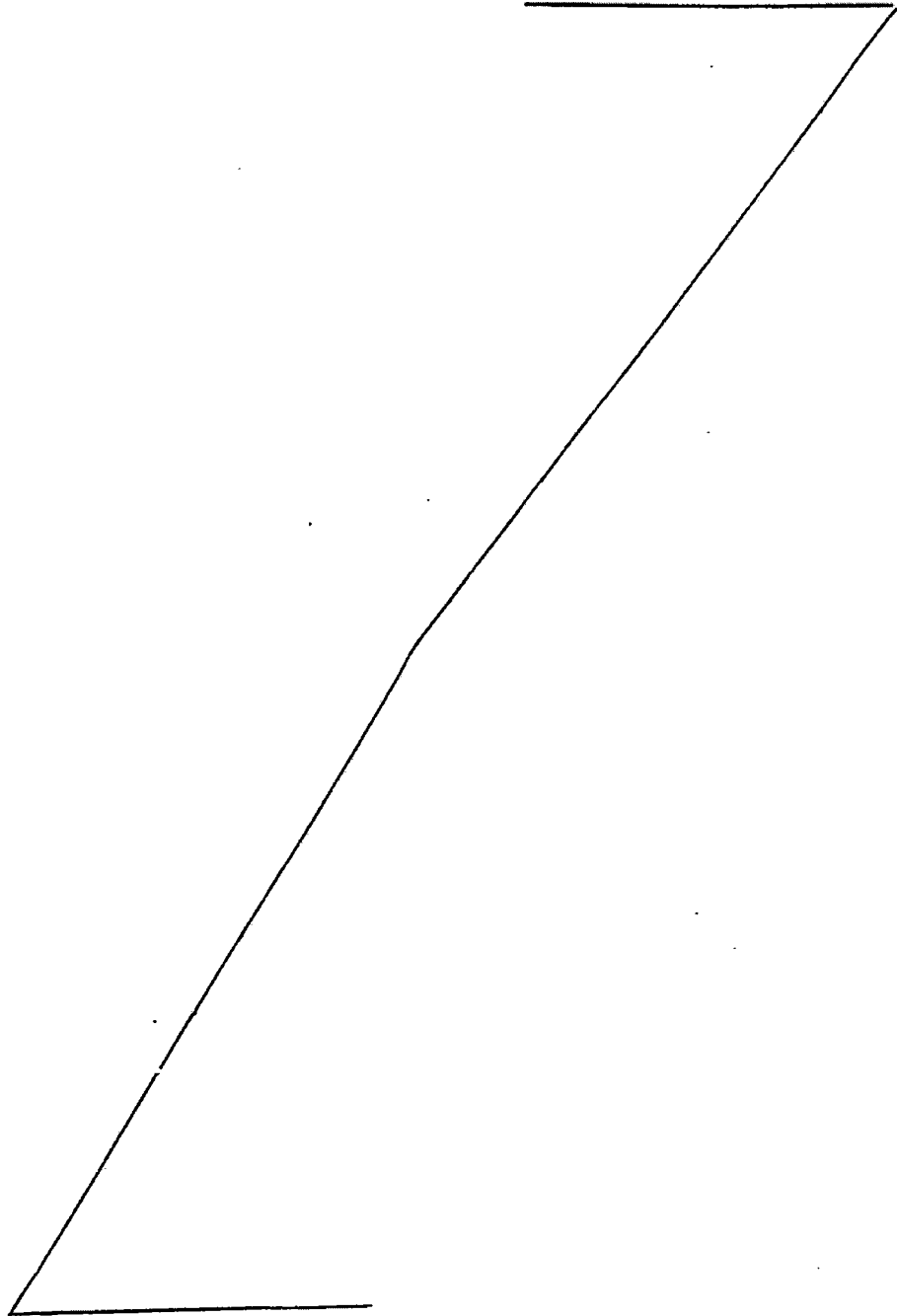
TABLA 1



Ejem- plo N	R	R ¹	R ²	R ³ _n	Az	Punto de fusión (°C) ó bien in- dice de refrac- ción.
5			H	-		250
6			H	-		104
7			H	-		144
8			H	-		175
9			H	-		n _D ²⁰ :1,5992
10			H	-		160
11			H	-		
12			H	-		

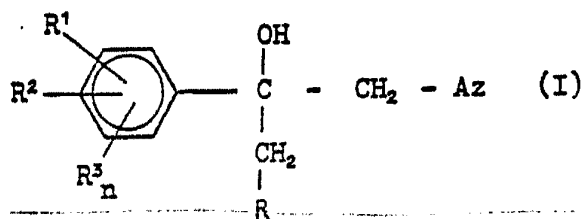
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

5



REIVINDICACIONES

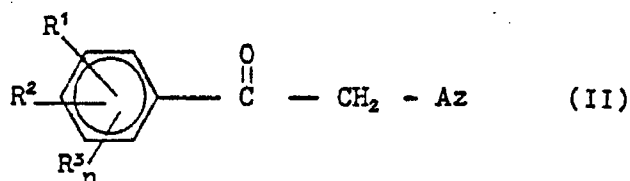
1.- Procedimiento para la obtención de hidroxipropil-triazoles, de fórmula



5 donde Az significa triazol, R significa fenilo, naftilo, o tetrahidronaftilo, en caso dado sustituidos, R^1 significa fenilo, en caso dado sustituido, o cicloalquilo y R^2 significa hidrógeno ó R^1 y R^2 juntos en la posición o entre sí significan un puente metileno de varios miembros, en caso dado sustituido, o junto con el anillo fenilo signifi

10 ca naftilo, R^3 significa halógeno, alquilo, alcoxi o halogenoalquilo y n está por 0, 1, 2 ó 3, y sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, caracterizado porque

a) triazolilmetil-fenil-cetonas de fórmula

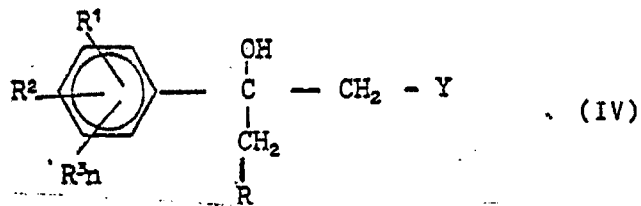


15 donde Az, R^1 , R^2 , R^3 y n tienen los significados arriba indicados, se hacen reaccionar con un compuesto Grignard de fórmula



20 donde R tiene el significado arriba indicado y X significa halógeno, especialmente cloro o bromo, en presencia de un diluyente, ó

b) halógeno-propan-2-oles de fórmula



donde R, R¹, R², R³ y n tienen el significado arriba indicado
 e Y está por halógeno, especialmente cloro o bromo, se hace
 reaccionar con triazol, en caso dado en presencia de un acep
 5 tor de ácido, y en caso dado en presencia de un diluyente,
 y, en caso dado, los compuestos de fórmula (I) se transfor
 man en sales por reacción con ácidos.

2.- Procedimiento para la obtención de
 hidroxipropil-triazoles, tal y como queda sustancialmente
 10 descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 31 hojas escritas a
 máquina por una sola cara.

Madrid,

29 NOV. 1978

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

J. M. GOMEZ ACEBU Y COMPA
 S. A. Firmado J. Suarez Diaz