

(11) *Número de Publicação:* **PT 93707 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)

C07D233/56 A

A61K031/415 B

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) <i>Data de depósito:</i> 1990.04.09	(73) <i>Titular(es):</i> SOCIEDAD ESP. DE ESPEC. FARMACO-TERAPEUTICAS SA. AVENIDA SAN ANTONIO M/O.CLARET 173 08026 BARCELONA ES
(30) <i>Prioridade:</i> 1989.04.10 ES 8901237	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.11.20	(72) <i>Inventor(es):</i> ROMEO ANDREOLI ROVATI ES RICARDO CEPERO MESTRES ES
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 05/96 1996.05.14	(74) <i>Mandatário(s):</i> ANTÓNIO LUÍS LOPES VIEIRA DE SAMPAIO RUA DE MIGUEL LUPI 16 R/C 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE IMIDAZOL DICLORO-SUBSTITUÍDOS COM ACÇÃO ANTIFÚNGICA

(57) *Resumo:*

[Fig.]

MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

Nº 93.707

NOME: Sociedad Española de Especialidades Farmaco-
-Terapeuticas S.A., espanhola, com sede em
Avda. San Antonio M^o Claret 173, 08026, Bar-
celona, Espanha,

EPIGRAFE: "Processo para a preparação de derivados
de imidazol dicloro-substituídos com
acção antifúngica"

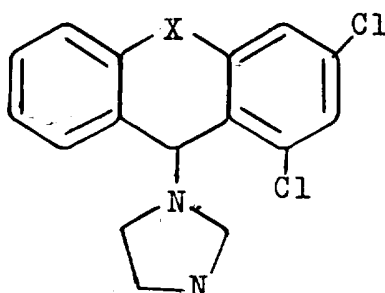
INVENTORES: Romeo Andreoli Rovatti,
Ricardo Cepero Mestres,

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do
artigo 4º da Convenção da União de Paris de 20 de
Março de 1883.

Espanha, 10.04.1989, sob o Nº P 8901237,

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE IMIDAZOL
DICLORO-SUBSTITUÍDOS COM ACÇÃO ANTIFUNIGICA"

A presente invenção refere-se a dois novos compostos 1-(5H-dibenzeno [a,d]-ciclo-hepten-5-il)-1H-imidazólicos dicloro-substituídos de fórmula geral



(I)

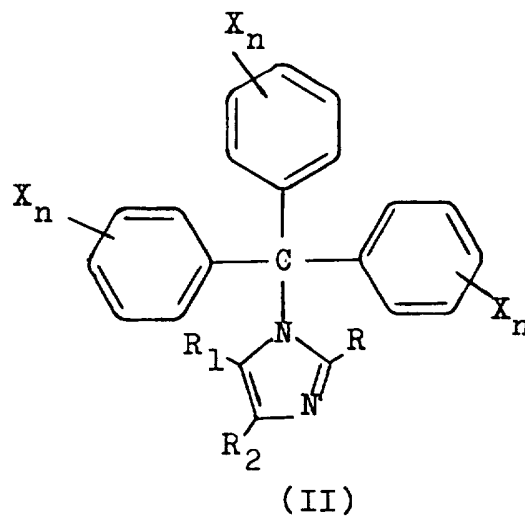
na qual

X representa um grupo $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH=CH-$, e aos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, a um processo para a sua preparação e à sua utilização na preparação de composições farmacêuticas antifúngicas e veterinárias.

Antecedentes da Invenção

Sabe-se que os derivados de N-tritilimidazol apresentam actividades fungicidas. Por exemplo, a patente

de invenção norte-americana Nº 3 660 577 descreve agentes antimicóticos de fórmula geral,



na qual

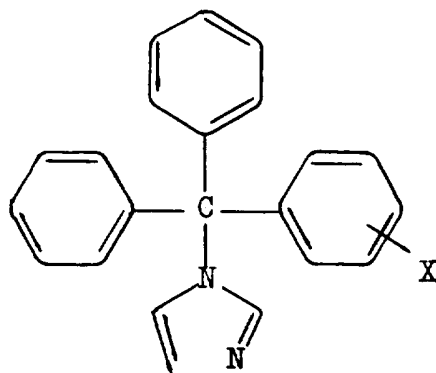
R, R₁ e R₂ representam cada um, um átomo de hidrogênio, um grupo alquilo inferior ou fenilo;

X representa um grupo alquilo ou substituintes electronegativos; e

n representa um número de zero a 2 podendo n ter diferentes significados nos núcleos benzênicos individuais.

Sabe-se que, de um modo geral, entre os minutos produtos abrangidos, pela fórmula geral (II), os mono-substituídos são mais activos como agentes anti-fúngicos do que, os poli-substituídos. Assim, por exemplo, a patente de invenção francesa Nº 1 600 990 descreve agentes antimicóticos de fórmula geral

4.

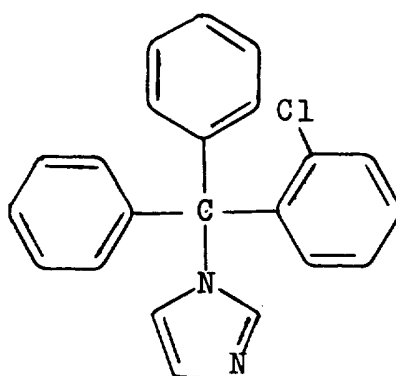


(III)

na qual

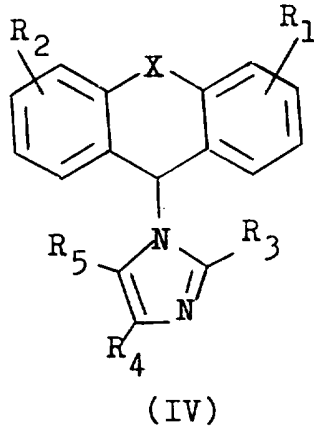
X representa um átomo de halogéneo ou vários outros substituintes.

Este documento descreve testes comparativos de derivados halogenados mono-substituídos versus derivados halogenados di- e tri-substituídos. Dos resultados destes testes conclui-se claramente que os derivados mono-substituídos têm actividade antifúngica superior. De facto, o produto comercializado com maior sucesso incluído na fórmula geral (III) é o derivado clorado mono-substituído designado por Clotrimazol.



(Clotrimazol)

A patente de invenção norte-americana Nº 3 764 609 descreve derivados 1-(5H-dibenzo [a,d] ciclo-hepten-5-il)-1H-imidazólicos de fórmula geral



na qual

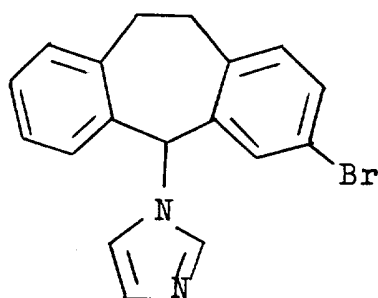
R_1 e R_2 , iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou de halogéneo ou um grupo alquilo inferior,

R_3 , R_4 e R_5 representam cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo,

X representa uma ligação simples, um grupo $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ou $CH=CH-$ ou um grupo de fórmula geral $-CH_2-CHHal-$ na qual Hal representa um átomo de cloro ou de bromo.

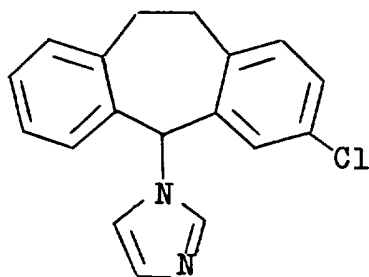
Já se referiu que os compostos de fórmula geral (IV) têm actividade antifúngica, embora neste documento não se apresentem dados. Vale a pena notar que os compostos de fórmula geral IV não abrangem qualquer produto di-substituído no mesmo núcleo fenílico. Realmente, neste documento não está descrito qualquer produto di-substituído, ainda que a substituição se situe em núcleos, diferentes. Entre os compostos descritos na referida patente de invenção, o único que é estruturalmente muito próximo dos compostos da presente invenção é o composto de fórmula (V),

que apresenta um átomo de bromo na posição 3.



(V)

A patente de invenção norte-americana N^o 4 420 474 de Squibb descreve composições anti-fúngicas sinérgicas de antimicóticos e Azalomicina F. No seu Quadro I, menciona-se o 1-(3-cloro-10,11-di-hidro-5H-dibenzo [a,d]dicro-ciclo-hepten-5-il)-1H-imidazol cuja designação da companhia é SQ 80896, mas sem qualquer indicação para a sua preparação ou aplicação.



(SQ 80896)

Tanto quanto se sabe, o composto SQ 80896 é estruturalmente o composto mais próximo dos compostos da presente invenção já descrito. Em qualquer caso, os dados farmacológicos que constam do Quadro I da patente de invenção norte-americana N^o 4 420 474 demonstram claramente que o composto SQ 80896 é consideravelmente menos activo do que

o Clotrimazol (de acordo com os parâmetros da CIM contra a Candida albicans).

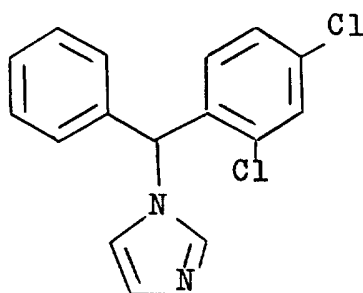
Apesar de todos os conhecimentos dos agentes antifúngicos conhecidos já comercializados, a investigação neste campo é muito intensa porque algumas espécies de fungos tornaram-se resistentes aos anteriores compostos, (particularmente o tão difundido Clotrimazol). Isto representa um problema grave, especialmente nos hospitais e grandes cidades. É muito importante investigar novos agentes antifúngicos com acção poderosa e largo espectro, mas é também importante proporcionar novos agentes antifúngicos contra um número limitado de infecções fúngicas, alguns dos quais se podem tornar resistentes aos produtos mais antigos. Portanto, os novos compostos (Econazol, Miconazol e nomeadamente o Bifonazol) são introduzidos no mercado logo que revelam actividade antifúngica sobre algumas espécies, similar ou superior à actividade de produtos anteriores, notavelmente ao Clotrimazol que é ainda o produto comercializado mais activo contra algumas espécies.

Descrição da invenção

O estado da técnica anteriormente referido mostra nitidamente que há uma tendência geral que aponta para a sondagem de compostos poli-halogeno-substituídos, na investigação de novos derivados imidazólicos com actividade antifúngica. Esta tendência é muito clara para os derivados N-tritilimidazólicos de fórmula geral (II), como esclarecido pelos ensinamentos da patente de invenção francesa N^o 1 600 990 mencionada anteriormente.

4

Observou-se uma tendência idêntica no decurso da presente investigação. Assim, por exemplo, preparou-se o produto WAS 2162 (sob a forma de um sal do ácido nítrico), e verificou-se que é consideravelmente menos activo do que o Clotrimazol como esclarecido através dos resultados apresentados no Quadro do Exemplo 3.



(WAS 2162)

A substituição dos derivados imidazólicos do tipo de (dibenzo[*a,d*]ciclo-hepten-5-il)-1H-imidazol, (de fórmula geral IV), pelos clássicos derivados N-tritilimidazólicos (de fórmula geral III) não se apresenta uma via promissora no campo dos antimicóticos. Realmente, tanto quanto se sabe nunca foi comercializado qualquer derivado dos abrangidos pela fórmula geral (IV). Tal como se referiu antes, a patente de invenção norte-americana Nº 4 420 474 refere que o SQ 80896 é consideravelmente menos activo do que o Clotrimazol. Preparámos e ensaiámos também o SQ 80896 e, de acordo com a experiência obtida, (cfr, por exemplo, o Quadro do Exemplo 3), este composto é consideravelmente menos activo do que o Clotrimazol.

Apesar das duas tendências mencionadas anteriormente, verificou-se, inesperadamente, que os compostos dicloro-1-(5H-dibenzo[*a,d*]ciclo-hepten-5-il)-1H-imidazólicos

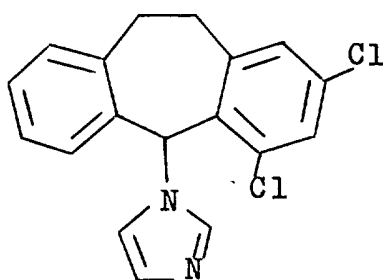
dicloro-dissubstituídos de fórmula geral (I), na qual -X- representa um grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-$, e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, apresentam surpreendentemente, uma actividade antifúngica comparável-ou superior- à actividade de alguns agentes antifúngicos comercializados, em particular o Clotrimazol e o Bifonazol. Isto está demonstrado claramente nos testes farmacológicos comparativos citados nos Exemplos 3 a 7. Portanto, de acordo com um aspecto principal da presente invenção, proporcionam-se novos compostos de fórmula geral (I) para a luta contra as infecções fúngicas. Como os compostos de fórmula geral (I) pertencem a uma classe química que nunca foi comercializada há quase a certeza de que muitas espécies de fungos não tenham desenvolvido resistência a estes compostos o que constitui uma vantagem sobre outros produtos já utilizados.

O número e as posições das substituições por átomos de cloro, conjuntamente com a ausência de mobilidade proporcionada à molécula pelas ligações $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-$ são duas características estruturais simultâneas que são essenciais para a actividade antifúngica. Deste modo, se a substituição for diferente de cloro, (como no produto SQ 80896) ou se não existir a ponte (como no composto WAS 2162), a actividade antifúngica diminuirá acentuadamente.

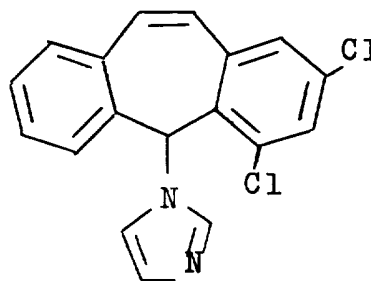
A fórmula geral (I) abrange dois aspectos principais desta invenção, nomeadamente, o composto 1-(2,4-dicloro-10,11-di-hidro-5H-dibenzo[*a,d*]ciclo-hepten-5-il)-1H-imidazol e os seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e o composto 1-(2,4-dicloro-5H-dibenzo[*a,d*]-

4.

ciclo-hepten-5-il)-1H-imidazol e os seus sais aceitaveis sob o ponto de vista farmacêutico. Os seus sais do ácido nítrico, agora preparados e descritos pela primeira vez são designados, respectivamente, por WAS 2160 e WAS 2169, em seguida. Os nomes e as fórmulas aqui utilizados representam as misturas racémicas. Embora se espere que um enantiómero possa ter maior actividade do que uma sua imagem no espelho, todos os estereoisómeros e as suas misturas, são considerados abrangidos pela presente invenção.



(WAS 2160)



(WAS 2169)

Um outro aspecto principal desta invenção são as composições farmacêuticas para o tratamento de infecções fúngicas em seres humanos e animais e que contêm uma quantidade eficaz antifúngica de um composto de fórmula geral (I) ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, em associação com um excipiente ou veículo aceitável em farmácia. Um teste preliminar em coelhos (cf. o Exemplo 8) demonstra nitidamente que os compostos da presente invenção são inócuos e totalmente toleráveis pelo olho, a pele e a vagina.

Esta invenção também proporciona a aplicação de um composto de fórmula geral (I) ou de um seu sal acei-

4.

tável sob o ponto de vista farmacêutico, para a preparação de um medicamento para tratamento de infecções fúngicas em seres humanos ou animais.

Os sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico dos compostos da presente invenção são os que se obtêm com ácidos inorgânicos fisiologicamente compatíveis, tais como o ácido azótico, o ácido fosfórico, o ácido sulfúrico ou o ácido clorídrico, ácidos sulfônicos e ácidos carboxílicos ou hidroxicarboxílicos, tais como o ácido acético, o ácido tartárico, o ácido salicílico, o ácido cítrico, o ácido ascórbico, etc. Num aspecto preferido, o sal é obtido a partir do ácido azótico.

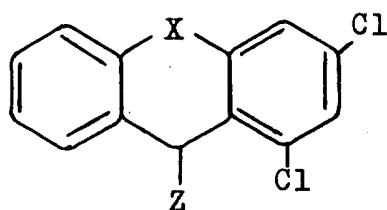
Por excipientes ou veículos aceitáveis em farmácia, entende-se diluentes sólidos, semi-sólidos ou líquidos, cargas e auxiliares de composição de todos os tipos.

Como composições farmacêuticas possíveis podem referir-se comprimidos, pílulas, cápsulas, grânulos, soluções, suspensões, emulsões, supositórios, pastas, pomadas, géis, cremes, loções, pós e "sprays" contendo os compostos de fórmula geral (I).

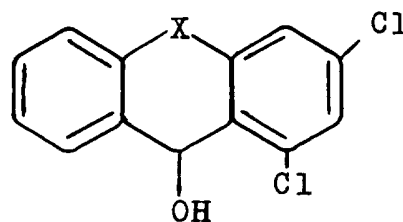
Um outro aspecto principal da presente invenção consiste num processo para a preparação dos compostos de fórmula geral (I) ou dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que consiste em se fazer reagir um composto de fórmula geral (VI), na qual Z representa um átomo de halogéneo ou um grupo sulfonato (por exemplo, metano-sulfonato, benzeno-sulfonato ou tosilato), com imidazol ou com um reagente nucleófilo equivalente (por exemplo, um sal de imidazol ou trimetilsililimidazol), no seio de um

4.

dissolvente inerte polar (por exemplo, dimetilformamida), na presença de uma base (por exemplo, um excesso de imidazol, trietilamina, carbonato de potássio ou equivalente), para neutralizar o ácido formado e, se se pretender obter um sal, adicionar o ácido correspondente.

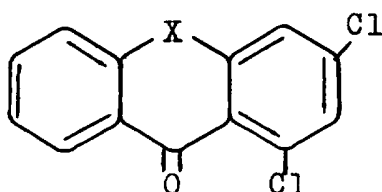


(VI)



(VII)

Aspectos preferidos da presente invenção são os seguintes: no composto intermédio (VI) Z representa um átomo de cloro, obtendo-se este composto a partir de (VII) com cloreto de tionilo; a reacção realiza-se com excesso de imidazol, sem adição de qualquer outra base e em dimetilformamida como dissolvente; os álcoois de fórmula geral (VII) obtêm-se a partir das cetonas (VIII) por métodos de redução convencionais tais como a hidrogenação catalítica ou o tratamento com hidretos, de preferência com boro-hidreto de sódio.



(VIII)

As reacções de substituição nucleófila do

4.

processo da presente invenção apresentam a dificuldade particular da presença de um impedimento estérico devido à grande proximidade dos substituintes átomos de cloro em relação à vizinhança do centro reaccional. Contudo, para as condições preferidas da presente invenção (excesso de imidazol em dimetilformamida sob refluxo, durante 6 horas, com subsequente adição de ácido azótico), os rendimentos são elevados.

Os compostos de fórmula geral (VI) podem preparar-se mediante tratamento dos álcoois de fórmula (VII) com reagentes convencionais da Química Orgânica. Assim, por exemplo, quando Z representa um átomo de cloro, pode utilizar-se cloreto de tionilo; quando Z representa um átomo de bromo, pode utilizar-se tribrometo de fósforo em piridina; quando Z representa um grupo tosilato, pode utilizar-se cloreto de tosilo; etc.

Podem preparar-se os álcoois de fórmula geral (VII) mediante redução das cetonas correspondentes por aplicação de métodos de síntese orgânica convencionais, tais como o tratamento com boro-hidreto de sódio ou mediante hidrogenação catalítica. As duas cetonas (VIII) necessárias para a preparação dos compostos da presente invenção foram descritos na bibliografia (consultar X. Cirera, PhD Dissertação, Instituto Químico de Sarriá, Barcelona, 1983). Foram descritos anteriormente os compostos finais de fórmula geral (I) e os intermédios (de fórmulas gerais VI e VII em que Z representa um átomo de cloro).

A presente invenção é ilustrada pelos exemplos não limitativos seguintes.

EXEMPLO 1

nitrato de 1-(2,4-dicloro-10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-il)-1H-imidazol (WAS 2160)

a) Uma solução de 50 mmoles de 2,4-dicloro-10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ona em 100 ml de metanol foi colocada num balão de 250 ml equipado com um agitador magnético, condensador de refluxo e funil de carga. Em seguida, adicionou-se uma solução de 50 mmoles de boro-hidreto de sódio em 5 ml de água e 15 ml de metanol, durante 15 minutos. Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente durante 3 horas e ajustou-se o pH para 1 com ácido clorídrico concentrado. Eliminou-se o dissolvente sob vazio. Dissolveu-se o resíduo em 75 ml de clorofórmio e lavou-se com 2 x 50ml de água. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e filtrou-se. Eliminou-se o dissolvente sob vazio e utilizou-se o resíduo sem outra purificação, na fase seguinte. I.V. (KBr): 3500-3200, 3020, 2940, 1590, 990 cm^{-1} . Observou-se o desaparecimento da banda correspondente ao grupo carbonilo.

b) A substância impura proveniente da fase anterior dissolveu-se em 100 ml de cloreto de metileno. Adicionaram-se a esta solução 75 mmoles de cloreto de tionilo, à temperatura ambiente durante 5 minutos. Eliminou-se o dissolvente sob vazio, dissolveu-se o resíduo em 50 ml de cloreto de tionilo e aqueceu-se sob refluxo durante 1 hora. Destilou-se sob vazio o excesso de cloreto de tionilo; adicionaram-se 50 ml de tolueno; eliminou-se o dissolvente sob vazio e utilizou-se o resíduo sem mais purificação na fase

4.

seguinte. I.V. (KBr): 3030-3010, 2940, 1585, cm^{-1} . Observou-se o desaparecimento das bandas correspondentes às vibrações do grupo hidroxilo.

c) O produto impuro obtido na fase anterior dissolveu-se em 100 ml de dimetilformamida. Em seguida, adicionaram-se 200 mmoles de imidazol e aqueceu-se a mistura sob refluxo durante 6 horas. Eliminou-se o dissolvente sob vácuo, dissolveu-se o resíduo em 75 ml de clorofórmio e lavou-se com 3 x 50 ml de água. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e filtrou-se. Eliminou-se o dissolvente sob vácuo. Dissolveu-se o resíduo em 50 ml de éter isopropílico e 25 ml de álcool isopropílico. Em seguida, adicionou-se ácido azótico a 60% (densidade=1,38) até à precipitação total do composto em título. Após filtração, recristalizou-se o sólido em éter isopropílico/álcool isopropílico. Rendimento total: 56%. P.F. 173 - 174°C. I.V. (KBr): 3160, 3100, 3000-2400 (N-H), 1590, 1400, 1320, 1290, 895, 860 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DCCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): δ = 8,2/s(1H), 7,5-6,7/sc(9H), 2,9-2,6/sc(4H).

EXEMPLO 2

nitrate de 1-(2,4-dicloro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-il)-1H-imidazol (WAS 2169)

a) Introduziu-se uma solução de 50 mmoles de 2,4-dicloro-5H-dibenzo[a,d]ciclo-hepten-5-ona em 100 ml de metanol num balão de 250 ml equipado com um agitador magnético, um condensador de refluxo e um funil de carga. Adicionou-se durante 15 minutos, uma solução de 50 mmoles de boro-

-hidreto de sódio em 5 ml de água e 15 ml de metanol. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 3 horas e ajustou-se o pH para 1 com ácido clorídrico concentrado. Eliminou-se o dissolvente sob vázio. Dissolveu-se o resíduo em 75 ml de clorofórmio e lavou-se com 2 x 50 ml de água. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e filtrou-se. Eliminou-se o dissolvente sob vázio e utilizou-se o resíduo sem outra purificação na fase seguinte. I.V. (KBr): 3500-3200, 3020, 1595, 1000 cm^{-1} . Observou-se o desaparecimento da banda correspondente ao grupo carbonilo.

b) A substância impura proveniente da fase anterior dissolveu-se em 100 ml de cloreto de metileno. Em seguida, adicionaram-se 75 mmoles de cloreto de tionilo, à temperatura ambiente durante 5 minutos. Eliminou-se o dissolvente sob vázio e dissolveu-se o resíduo em 50 ml de cloreto de tionilo. Aqueceu-se a mistura sob refluxo durante 1 hora. Eliminou-se o excesso de cloreto de tionilo por destilação sob vázio; adicionaram-se 50 ml de tolueno e eliminou-se o dissolvente sob vázio, utilizando-se o resíduo sem mais purificação na fase seguinte. I.V. (KBr): 3030-3000, 2940, 1580 cm^{-1} . Observou-se o desaparecimento das bandas correspondentes à vibração do grupo hidroxilo.

c) O produto impuro proveniente da fase anterior foi dissolvido em 100 ml de dimetilformamida. Em seguida, adicionaram-se 200 mmoles de imidazol e aqueceu-se a mistura sob refluxo durante 6 horas. Eliminou-se o dissolvente sob vázio. Dissolveu-se o resíduo em 75 ml de clorofórmio e lavou-se com 3 x 50 ml de água. Secou-se a fase

4.

orgânica com sulfato de magnésio anidro e filtrou-se. Eliminou-se o dissolvente sob vácuo. Recolheu-se o resíduo em 50 ml de éter isopropílico e 25 ml de álcool isopropílico. Em seguida, adicionou-se ácido azótico a 60% (densidade=1,38) até à precipitação total do composto em título. Após filtração, recristalizou-se o sólido em éter isopropílico/álcool isopropílico. Rendimento total: 48%. P.F. 165° - 167°C. I.V. (KBr): 3160, 3000-2300 (N-H), 1580, 1500, 1320, 1295, 890, 850, 750 cm⁻¹. ¹H-RMN (DCCl₃/CD₃OD): δ = 7,75/s(1H), 7,6-7,1/sc(9H), 6,8/d(1H), 6,5/m(1H).

EXEMPLO 3

Actividade in vitro sobre a Candida tropicalis CECT 1440

Este teste farmacológico permite uma comparação das actividades de dois produtos da presente invenção (WAS 2160 e WAS 2169) com as actividades do produto estruturalmente mais próximo descrito anteriormente (SQ 80896), com o produto comercializado estruturalmente muito próximo (Clotrimazol) e o produto análogo sem o núcleo heptagonal, (WAS 2162). Determinaram-se os parâmetros CIM e FIR (concentração inibidora mínima, em fg/ml e factor de inibição relativa, respectivamente) de acordo com uma via padrão obtendo-se os resultados que constam do Quadro (WAS 2162 é o sal do ácido azótico de 1-[(2,4-diclorofenil)-fenilmetil]-1H-imidazol preparado no nosso laboratório).

Candida tropicalis

Produto	MIC	RIF
WAS 2160	7,79	39,31
WAS 2169	16,13	54,94
SQ 80896	100	83,96
WAS 2162	100	94,47
Clotrimazol	11,81	43,05

EXEMPLO 4

Actividade in vitro sobre 116 estirpes de levedura e 45 estirpes de dermatófitos

Determinaram-se as CIMs pelo método de diluições duplas progressivas em meio líquido utilizando-se microplacas estéreis. Como meio de cultura utilizou-se o caldo de Sabouraud com gentamicina a (100 mg/1000 ml). Os resultados obtidos nos testes comparativos com WAS 2169, WAS 2160 e Clotrimazol (Clot.) estão representados no Quadro seguinte.

 Leveduras e Dermatofitos

	WAS 2160	WAS 2169	CLOT.	BIF.
<u>C. albicans</u>	2,25	1,98	2,43	12,10
<u>C. tropicalis</u>	3,44	7,58	3,51	72,67
<u>C. parapsilosis</u>	2,06	1,08	2,36	58,97
<u>C. Krusei</u>	3,17	5,61	6,18	50,50
<u>Torulopsis glabrata</u>	1,25	6,33	6,29	14,88
<u>Microsporum canis</u>	0,39	0,06	2,69	3,12
<u>Trichoph. mentagrophytes</u>	0,17	0,17	0,23	1,48
<u>Trich. rubrum</u>	0,54	0,30	0,31	1,19
<u>M. gypseum</u>	1,05	0,08	0,97	6,25
<u>Epidermophyton floccosum</u>	0,32	-	0,09	0,02
<u>T. tonsurans</u>	0,19	-	0,90	1,20

EXEMPLO 5

Testes in vivo de protecção contra dermatose induzida experimentalmente na cobaia, provocada por Trichophyton mentagrophytes.

Realizaram-se testes comparativos duplamente cegos com os resultados seguintes:

EXEMPLO 7

Teste in vitro contra 30 estirpes de Malassezia furfur
(Pytiosporum)

Realizou-se um teste comparativo duplamente cego com WAS 2160, Clotrimazol e Bifonazol, com os resultados que se representam no Quadro. (CIP = concentração inibidora parcial: inibição do desenvolvimento maior do que 50 % relativamente aos controlos).

Protecção in vitro contra Malassezia furfur

Produto testado	% de estirpes com CIM inferior a 40 µg/ml	% de estirpes com CIP inferior a 40 µg/ml
WAS 2160	40 %	60 %
Clotrimazol	33 %	56 %
Bifonazol	83 %	50 %

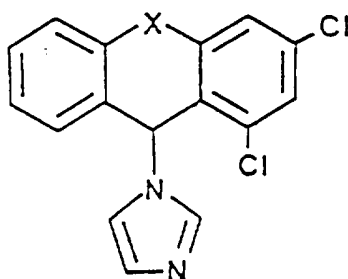
EXEMPLO 8

Teste de tolerância de WAS 2160 no coelho

O produto WAS 2160 demonstrou ser inócuo e totalmente tolerado no olho, pele e vagina.

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

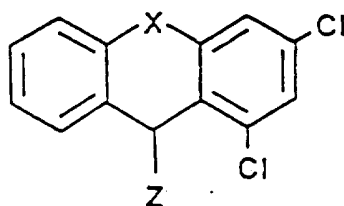
1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



(I)

na qual

X representa um grupo $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH=CH-$,
e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



(VI)

na qual

X tem os significados definidos antes, e

Z representa um átomo de halogênio ou um grupo sulfonato como, por exemplo, metano-sulfonato, benzeno-sulfonato ou tosilato,

com imidazol ou um reagente nucleofílico equivalente, como, por exemplo, um sal de imidazol ou um grupo trimetilsililimidazol, no seio de um dissolvente inerte polar, como, por exemplo, dimetilformamida, e na presença de uma base tal como um excesso de imidazol, trietilamina, carbonato de potássio ou equivalente, para neutralizar o ácido resultante; e de se adicionar depois, eventualmente, o ácido correspondente para se obter o sal pretendido.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 1-(2,4-dicloro-10,11-di-hidro-5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-il)-1H-imidazol, um composto de fórmula geral I na qual X representa um grupo $-CH_2-CH_2-$, e dos seus sais de adição aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado

pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

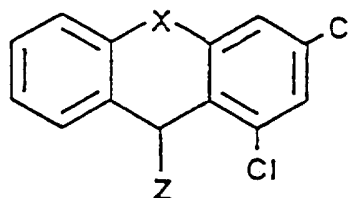
3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de 1-(2,4-dicloro-5H-dibenzo[a, d]ciclo-hepteno-5-il)-1H-imidazol, um composto de fórmula geral I na qual X representa um grupo -CH=CH-, e dos seus sais de adição aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se realizar a reacção na presença de imidazol em excesso, sem a adição de outra base.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se realizar a reacção no seio de dimetilformamida.

6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se preparar o nitrato de um composto de fórmula geral I mediante a adição de ácido nítrico.

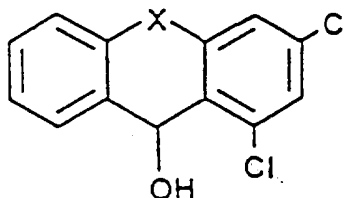
7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos iniciais de fórmula geral



(VI)

na qual

X e Z têm os significados definidos na reivindicação 1, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um álcool de fórmula geral



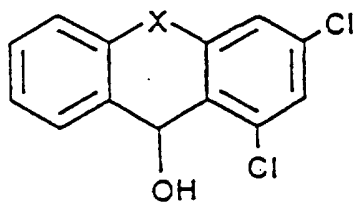
(VII)

na qual

X tem os significados definidos antes, com reagentes convencionais tais como, por exemplo, cloreto de tionilo, tribrometo de fósforo ou cloreto de tosilo.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 7, para a preparação de compostos de fórmula geral

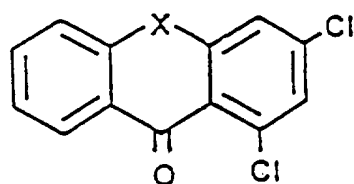
4.



(VII)

na qual

X tem os significados definidos antes,
caracterizado pelo facto de se reduzir uma cetona de fórmula ge-
ral



(VIII)

na qual

X tem os significados definidos antes,
utilizando métodos convencionais tais como, por exemplo, hidro-
genação catalítica ou tratamento com hidretos.

Lisboa, 09 de Abril de 1990
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. L. ...', is written over a horizontal line.

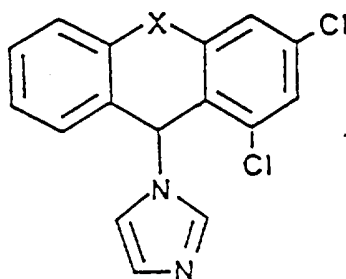
4.

R E S U M O

=====

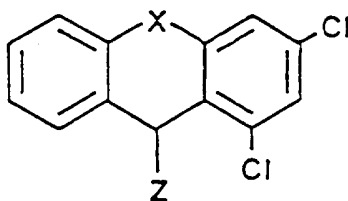
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE
IMIDAZOL DICLORO-SUBSTITUÍDOS COM ACÇÃO
ANTIFÚNGICA"

Descreve-se um processo para a preparação de compostos
de fórmula geral



(I)

e dos seus sais aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico que
consiste em fazer reagir um composto de fórmula geral



(VI)

...

4

com imidazol ou um reagente nucleofílico equivalente, no seio de um dissolvente inerte polar e na presença de uma base, para neutralizar o ácido resultante; e em adicionar depois, eventualmente, o ácido correspondente para se obter o sal pretendido.

Estes compostos exibem acção antifúngica.

Lisboa, 09 de Abril de 1990
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

