



289663

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

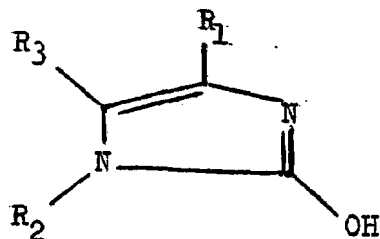
por "PROCEDIMIENTO PARA OBTENER NUEVOS DERIVADOS DEL
IMIDAZOL", a favor de la firma sueca J.R. GEIGY, A.G.,
residente en BASEL (Suecia).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados de
imidazol dotados de valiosas propiedades farmacológicas, así
como al procedimiento para prepararlos:

Los compuestos de la fórmula general I



(I)



289663

donde

- R_1 significa hidrógeno, un grupo metilo, un grupo carboxilo o un grupo carbalcoxilo,
5. R_2 significa un radical alquílico con 10 átomos de carbono a lo sumo, un radical alquénico con 6 átomos de carbono a lo sumo, un radical cicloalquílico con 7 átomos de carbono a lo sumo, un radical ω - ω -dialcoxialquilénico con 6 átomos de carbono a lo sumo, un grupo dialquilaminoalquílico con un total de 10 átomos de carbono a lo sumo y en el que los dos radicales alquílicos pueden formar, junto con el nitrógeno, un anillo de 5 a 7 miembros; y
10. asimismo un grupo fenílico o un grupo fenilalquilénico con 4 átomos de carbono a lo sumo en el radical alquilénico, pudiendo el grupo fenílico y el filalquilénico llevar como
15. substituyente en el núcleo un átomo de halógeno, los grupos hidroxilo, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, acetoxi, carboxi o carboetoxi,
20. un radical alquiltio inferior o un radical alcanilo inferior con 4 átomos de carbono a lo sumo o 1 a 3 radicales alquílicos inferiores o radicales alcoxilos inferiores con 4 átomos de
25. carbono a lo sumo, y
- R_3 significa un radical metílico o un radical fenílico,



289663

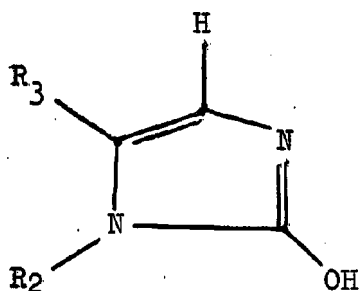
no se conocían antes. Según ahora se ha descubierto, estos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Presentan efectos analgésicos, amortiguadores del sistema nervioso central (en particular tranquilizadores, sedantes y relajadores de los músculos) y asimismo antipiréticos y antiinflamatorios.

5. En los compuestos de la fórmula general I, R_2 es, por ejemplo, un radical alquílico como por ejemplo el radical metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, alfa-etilpropilo, alfa-metil-butilo, n-hexilo o n-octilo; un radical alquénico, de preferencia el radical alílico, un radical cicloalquílico como por ejemplo el ciclopentílico, el ciclohexílico o cicloheptílico, un radical ω, ω -dialcoxilalquilénico como por ejemplo el dimetoximetílico, el beta, beta-dimetoxietílico, el beta, beta-dietoxietílico o el gamma, gamma-dimetoxipropílico, un radical dialquilaminoalquílico como por ejemplo el dimetilaminometílico, el dietilaminometílico, el beta-dimetilaminoetílico, el beta-dietilaminoetílico, el gamma-dimetilaminopropílico o el gamma-dietilaminopropílico; así como por ejemplo, un radical N-beta-pirrolidiniletílico, beta-piperidinoetílico o beta-hexametiliminoetílico; un radical fenilalquilénico como por ejemplo el bencílico, el beta-feniletílico, el beta-fenilisopropílico o el gamma-fenilpropílico; o el radical fenílico. Estos radicales fenilalquilénicos o fenílicos pueden llevar uno de los substituyentes cíclicos siguientes:
10. radical alquénico, de preferencia el radical alílico, un radical cicloalquílico como por ejemplo el ciclopentílico, el ciclohexílico o cicloheptílico, un radical ω, ω -dialcoxilalquilénico como por ejemplo el dimetoximetílico, el beta, beta-dimetoxietílico, el beta, beta-dietoxietílico o el gamma, gamma-dimetoxipropílico, un radical dialquilaminoalquílico como por ejemplo el dimetilaminometílico, el dietilaminometílico, el beta-dimetilaminoetílico, el beta-dietilaminoetílico, el gamma-dimetilaminopropílico o el gamma-dietilaminopropílico; así como por ejemplo, un radical N-beta-pirrolidiniletílico, beta-piperidinoetílico o beta-hexametiliminoetílico; un radical fenilalquilénico como por ejemplo el bencílico, el beta-feniletílico, el beta-fenilisopropílico o el gamma-fenilpropílico; o el radical fenílico. Estos radicales fenilalquilénicos o fenílicos pueden llevar uno de los substituyentes cíclicos siguientes:
15. - halógenos como el flúor, el cloro o el bromo,
- el grupo hidroxilo, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, acetoxi, carboxi o carboetoxi,
- y asimismo un radical alquiltio inferior, de preferencia el radical metiltio, o un radical alcanóilo inferior de preferencia el radical acetilo.
20. radical fenilalquilénico como por ejemplo el bencílico, el beta-feniletílico, el beta-fenilisopropílico o el gamma-fenilpropílico; o el radical fenílico. Estos radicales fenilalquilénicos o fenílicos pueden llevar uno de los substituyentes cíclicos siguientes:
25. - halógenos como el flúor, el cloro o el bromo,
- el grupo hidroxilo, ciano, nitro, amino, trifluorometilo, acetoxi, carboxi o carboetoxi,
- y asimismo un radical alquiltio inferior, de preferencia el radical metiltio, o un radical alcanóilo inferior de preferencia el radical acetilo.
30. radical fenilalquilénico como por ejemplo el bencílico, el beta-feniletílico, el beta-fenilisopropílico o el gamma-fenilpropílico; o el radical fenílico. Estos radicales fenilalquilénicos o fenílicos pueden llevar uno de los substituyentes cíclicos siguientes:

289663



- sa o como paraformaldehído. Los componentes se mezclan todos a la vez o, según una modificación del procedimiento, se mezcla primeramente la amina primaria y el formaldehído en el medio reaccional escogido y ~~en~~ eventualmente se hierve en reflujo, con lo que se asegura la formación de una base Schiff, y a continuación, después de enfriar la mezcla reaccional, se añade la alfa-isonitrosocetona, disuelta en el mismo disolvente que los otros componentes de la reacción. Seguidamente se hierve en reflujo y/o se agita durante 8 horas o más.
- 5.
10. Los compuestos así obtenidos, de la fórmula general I, donde R_1 significa un grupo carbalcoxilo inferior, se transforman si se desea, por saponificación del grupo carbalcoxilo y ulterior pirólisis de los 2-hidroxi-4-carboxi-imidazoles así obtenidos, en compuestos de la fórmula general la



(Ia)

15. donde

R_2 y R_3 tienen el significado expuesto antes.

para hidrolizar los ésteres de la fórmula general I, éstos se suspenden o disuelven de preferencia en soluciones



289663

acuosas de hidróxidos alcalinometálicos. La pirólisis de los derivados 4-carboxi-imidazólicos así obtenidos puede efectuarse por simple calentamiento de éstos hasta la temperatura de fusión, o también empleando como disolvente aminas terciarias de punto de ebullición alta, como por ejemplo la quinolina, y catalizadores metálicos, como por ejemplo el polvo de cobre.

5.

Con los ácidos inorgánicos u orgánicas, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandi-sulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, y el ácido mandélico, los nuevos compuestos de la fórmula general I forman sales que son en parte solubles en agua.

10.

15.

Los ejemplos que siguen explican el invento con más detalle, sin limitarlo, las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

E J E M P L O 1.

20.

Se mezclan en 40 cc de etanol 31,4 g de solución de formaldehído (al 38%) y 38,7 g de p-anisidina y se hierve en reflujo durante 1/2 hora, agitando. Se enfría la mezcla y se le añade de una vez una solución de 50 g de éster isonitrosoacetacético en 40 cc de etanol. Durante 8 horas más se prosigue agitando e hirviendo en reflujo. Luego se enfría la mezcla y se recoge el precipitado cristalino en un embudo de Büchner, se le lava con agua y se le recristaliza de etanol o de metanol/agua (carbón activo). Se obtiene 1-(p-metoxifenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metilimidazol, de punto de fusión 188-190°.

25.

289663



Rendimiento, 70-80%.

De manera análoga se preparan:

- el 1-(p-clorofenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metilimidazol, de punto de fusión 215-217^o,
- 5. - el 1-fenil-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metilimidazol, de punto de fusión 188-189^o,
- el 1-(o-metoxifenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metilimidazol, de punto de fusión 185-190^o,
- el 1-(p-metilfenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metilimidazol, de punto de fusión 200-202^o,
- 10. - el 1-(3^t,4^t,5^t-trimetoxifenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metilimidazol, de punto de fusión 173-175^o,
- el 1-ciclohexil-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metilimidazol, de punto de fusión 190-192^o,
- 15. - el 1-n-butil-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metilimidazol, de punto de fusión 99-101^o,
- el 1-(beta-dietilaminoetil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metilimidazol, de punto de fusión 79-80^o,
- el 1-(p-acetoxifenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metilimidazol, de punto de fusión 242-244^o,
- 20. - el 1-(o-clorobencil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metilimidazol, de punto de fusión, 200-202^o (descomposición),
- el 1-(p-trifluorometilfenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metilimidazol, de punto de fusión 251-253^o,

289663



- el 1-(p-acetilfenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 203-205^o,
- el 1-(p-etoxifenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 185-186^o,
- 5. - el 1-(p-fluorofenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 206-207^o,
- el 1-(p-metiltiofenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 202-205^o,
- el 1-(p-cianofenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión, 237-239^o,
- 10. - el clorhidrato de 1-/beta-(N-hexametilenimino)-etil/-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 243-245^o (descomposición),
- el clorhidrato de 1-/beta-(N-pirrolidino)-etil/-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 237-238^o (descomposición),
- 15. - el 1-(3,4-dimetilfenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 193-195^o,
- el 1-(p-carboetoxifenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 184-186^o,
- 20. - el 1-(beta,beta-dimetoxietil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 106-107^o,
- el 1-(p-metilfenetil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 146-147^o,



289663

- el 1-(p-metoxifenetil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 129-130^o,
- el 1-(ciclopropetil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 149-151^o,
- 5. - el 1-alil-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 125-126^o,
- el 1-(m-metilfenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 209-212^o,
- el 1-(3',4',5'-trimetoxifenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-
- 10. imidazol, de punto de fusión 263-265^o, y
- el 1-(m-fluorofenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 185-188^o.

E J E M P L O 2.

- Se mezclan en 40 cc de etanol 31,4 g de solución
- 15. de formaldehido al (37%) y 38,7 g de p-anisidina y se agita durante 5 a 10 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añaden de una vez la solución de 50 g de éster isonitroso-acetoacético en 50 cc de etanol, se agita la mezcla obtenida durante 8 horas más y se la hierve en reflujo. La mezcla reaccional se acaba como en el ejemplo 1, con lo que se obtiene el
 - 20. mismo producto, Punto de fusión 188-190^o; rendimiento, 65%.
De manera análoga se obtiene:
 - el 1-(m-nitrofenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 228-229^o.



289663

E J E M P L O 3.

- Una mezcla de 50 g de éster isonitrosoacetoacético, 31,4 g de solución de formaldehído al (37 %) y 38,7 g de p-anisidina en 45 cc de etanol, se hierve en reflujo durante 8 horas. Después del enfriamiento el producto de condensación precipita inmediatamente. Se le recoge en un embudo Büchner y se le recristaliza de etanol/agua, con lo que se obtiene el mismo producto que en el ejemplo 1. Punto de fusión 188-190°; Rendimiento: 75%.
- 5.
10. De manera análoga se preparan:
- el 1-(p-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 204° (descomposición), y
 - el 1-(p-metoxibencil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 140-141,5°.

15. E J E M P L O 4.

- Se disuelven en 2200 cc de NaOH 3-n 108 g de 1-(p-metoxifenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metil-imidazol y se calienta en reflujo durante 12 horas. A continuación se trata la solución con carbón activo, y se la filtra por una capa de "Speedex" (kieselgur). El filtrado se neutraliza cuidadosamente con ácido clorhídrico 5-n, y el precipitado se recoge en un embudo Büchner y se lava a fondo con agua. El rendimiento es cuantitativo. El 1-(p-metoxifenil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol bruto funde a 241-243° (descomposición). Se le puede recristalizar de etanol/agua o de butanol y funde entonces a 252°, con descomposición.
- 20.
- 25.

289663



De manera análoga se preparan:

- el 1-(p-clorofenil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 277^o (descomposición),
- el 1-fenil-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 244-245^o,
- 5. - el 1-(p-metoxibencil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 235^o,
- el 1-n-butil-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 198-199^o,
- 10. - el 1-(p-metilfenil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 261^o,
- el 1-ciclohexil-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 210^o (descomposición),
- el 1-(beta-dietilaminoetil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 202-203^o (descomposición),
- 15. - el 1-(p-hidroxifenil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 278-279^o (descomposición),
- el 1-(o-clorobencil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 243-244^o (descomposición),
- 20. - el 1-(p-acetilfenil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 242-244^o (descomposición),
- el 1-(p-etoxifenil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 240-241^o (descomposición),



289663

- el 1-(p-fluorofenil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 239-240°,
- el 1-(p-trifluorometilfenil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 267-268° (descomposición),
- 5. - el 1-(p-metiltiofenil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 247-248° (descomposición),
- el 1-(3,4-dimetilfenil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 246-248° (descomposición),
- el 1-(beta,beta-dimetoxietil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 195-196° (descomposición),
- 10. - el 1-ciclopentil-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 190-191°,
- el 1-(p-carboxifenil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 266-267° (descomposición),
- 15. - el 1-(m-metilfenil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 215-216° (descomposición), y
- el 1-(m-fluorofenil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 220° (descomposición).

E J E M P L O 5.

- 20. Se disuelven en 200 cc de quinolina recién destilada, 22,2 g de 1-(p-metoxifenil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol y se añade una cucharada de polvo de cobre. La mezcla se hierve luego en reflujo durante 2 horas y a continuación se la filtra aún caliente, Se evapora la quinolina



289663

en vacío (12 mm Hg) y se recoge el residuo en cloroformo.

La solución de CHCl_3 se lava cuidadosamente con H_2SO_4 3-n y a continuación se la lava con agua y se la seca sobre Na_2SO_4 . Se evapora el disolvente en vacío y se recristaliza el resi-

5. Se evapora el disolvente en vacío y se recristaliza el residuo varias veces en etanol. Después de la última recristalización en etanol se obtienen 7,3 g de 1-(p-metoxifenil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, en forma de agujas brillantes, de punto de fusión $195-196^\circ$.

De manera análoga se obtienen:

10. - el 1-fenil-2-hidroxi-5-metil-imidazol, y
- el 1-(m-nitrofenil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión $205-208^\circ$.

EJEMPLO 6.

15. 5 g de 1-(p-clorofenil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metilimidazol se calientan durante 7 minutos a 277° en un baño metálico. Se inicia un fuerte desprendimiento de CO_2 , que pronto remite. Después de la recristalización en etanol se obtienen 3 g de 1-(p-clorofenil)-2-hidroxi-5-metilimidazol, de punto de fusión $185-186^\circ$.

20. De manera análoga se preparan:

- el 1-(o-clorofenil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión $198-199^\circ$,
- el 1-(p-metoxibencil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión $202-203^\circ$,

25. el 1-n-butil-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión $96-98^\circ$.



289663

- el 1-(p-metilfenil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión $190-192^{\circ}$,
- el 1-ciclohexil-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 200° ,
- 5. - el 1-(beta-dietilaminoetil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión $86-88^{\circ}$,
- el 1-(p-hidroxifenil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión $282-284^{\circ}$ (descomposición),
- el 1-(o-clorobencil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión $208-211^{\circ}$ (descomposición),
- 10. - el 1-(p-acetilfenil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión $210-212^{\circ}$,
- el 1-(p-etoxifenil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión $189-191^{\circ}$,
- 15. - el 1-(alfa-etilpropil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión $108-109^{\circ}$,
- el 1-n-octil-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión $64-65^{\circ}$,
- el 1-(p-fluorofenil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión $222-224^{\circ}$,
- 20. - el 1-(p-trifluorometilfenil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión $209-211^{\circ}$,
- el 1-(p-metiltiofenil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión $193-195^{\circ}$,



289663

- el 1-(3,4-dimetilfenil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 188-190°,
- el 1-(p-metoxifenetil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 139-140°,
- 5. - el 1-(beta-p-toliletil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 149-150°,
- el 1-ciclopentil-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 169-171°,
- el 1-(p-carboxifenil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 281-283° (descomposición),
- 10. - el 1-(beta,beta-dimetoxietil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 95-97°,
- el 1-(m-metilfenil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 205-208°, y
- 15. - el 1-(m-fluorofenil)-2-hidroxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 197-200°,

E J E M P L O 7.

- 25,5 g de o-cloroanilina, 18 g de solución acuosa de formaldehido (al 37%) y 31,8 g de éster isonitrosoacetoacético se condensan tal como se ha descrito en el ejemplo 1. A continuación el 1-(o-clorofenil)-2-hidroxi-4-carboetoxi-5-metilimidazol originado al principio se saponifica directamente con NaOH 3-n tal como se ha descrito en el ejemplo 5, se obtienen 19,5 g de 1-(o-clorofenil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metilimidazol. Después de la recristalización en n-butanol, el pro-
- 20.
- 25.



289663

ducto funde a 257-258^o (descomposición).

De manera análoga se preparan:

- el 1-(alfa-metilbutil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 192-193^o (descomposición),
- 5. - el 1-(alfa-etilpropil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 211-212^o (descomposición),
- el 1-n-octil-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 192-193^o (descomposición),
- el 1-anfetaminil-2-hidroxi-4-carboxi-5-metil-imidazol, de punto de fusión 221-222^o (descomposición), y
- 10. - el 1-(n-butil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-fenil-imidazol, de punto de fusión 231-233^o (descomposición).

E J E M P L O 8.

15. Se disuelven en 40 cc de etanol 12,7 g de m-cloro-anilina y 9,0 g de solución acuosa de formaldehído (al 37%), y luego se calienta en reflujo durante 30 minutos. A continuación se enfría la mezcla, se le añaden de una vez 15,9 g de éster isonitrosoacetoacético en 40 cc de etanol y se hierve en reflujo durante ocho horas más agitando. Después del enfriamiento se recoge el precipitado cristalino en un embudo de
20. Büchner y se evapora el filtrado en vacío hasta sequedad. El residuo se trata con éter y la segunda porción de cristales se reúne con la primera. Las porciones combinadas se recrystalizan del etanol. Se obtienen un producto en forma



289663

- de jalea, que es saponificado inmediatamente con NaOH 3-n y da 2,8 g de 1-(m-clorofenil)-2-hidroxi-4-carboxi-5-metilimidazol, de punto de fusión 248° (descomposición). Este compuesto se descarboxila por calentamiento en un baño metálico a 250° durante 3 minutos. Después del enfriamiento, el producto reaccional cristalino se diluye en etanol caliente y se trata con carbón activo. Después de filtrar se concentra la solución etanólica y se obtienen 1,4 g de 1-(m-clorofenil)-2-hidroxi-5-metilimidazol, de punto de fusión 187-188°.
- 5.
- 10.

E J E M P L O 9.

- Se disuelven en 40 cc de etanol 8,79 g de p-anisidina y 6 g de solución acuosa de formaldehído. Se agita la mezcla durante 10 minutos, se la calienta en reflujo, se la enfría y se le añade de una vez la solución de 7,2 g de 3-isonitroso-2-butanol en 20 cc de etanol. La agitación y la ebullición en reflujo se prosiguen durante 8 horas. Después de enfriar, se trata la mezcla con carbón activo y el filtrado se exime del disolvente en vacío. El aceite que queda (19,3 g) se recoge en éter y la cristalización se inicia espontáneamente en cuestión de minutos. El producto obtenido se recoge en un embudo de Büchner. Constituye una mezcla de dos substancias, con un punto de fusión mixto de 150-166°. Por cristalización fraccionada en benceno se obtiene un compuesto de punto de fusión 178-180°. De las leñas madres se pudo aislar, después de recristalización en etanol, el 1-(p-metoxifenil)-2-hidroxi-4,5-dimetilimidazol, de punto de fusión 243-245°.
- 15.
- 20.
- 25.



289663

Este ensayo se efectuó también con empleo, como
medio, de acetonitrilo en lugar de etanol.

= . =

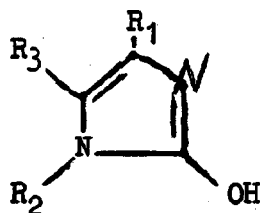


289663

N O T A

Hecha la descripción del invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la patente estadounidense núm. 204.643, depositada el 22 de Junio de 1.962:

5. 1. Procedimiento para obtener nuevos derivados del imidazol, de la fórmula general I



10.

en la cual R₁ significa hidrógeno, un grupo metilo, carboxilo o un carbalcoxilo,

15.

R₂ significa un resto alquílico, con 10 átomos de carbono como máximo; un resto alquenilo con 6 átomos de carbono a lo sumo; un resto cicloalquílico, con 7 átomos de carbono como máximo; un resto omega, omega-dialcoxialquilo con 6 átomos de carbono a lo sumo; un grupo dialquilaminoalquil con como máximo 10 átomos de carbono en total, en el cual los dos restos alquílicos pueden formar juntamente con el nitrógeno, anillos de 5 hasta 7 miembros; además puede significar un resto fenilo o un

20.



28 9663

5.

alquifenilo con, a lo sumo, 4 átomos de carbono en el resto alquileo, en el cual los grupos fenilo y el fenilalquilano pueden llevar como substituyentes en el núcleo; un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, ciano, nitro, amino, trifluormetilo, acetoxi, carboxi o carbetoxi, un resto alquiltio o alcanoilto con 4 átomos de carbono a lo sumo, o de 1 a 3 restos alquilo o alcoxi inferiores con 4 átomos de carbono como máximo, y

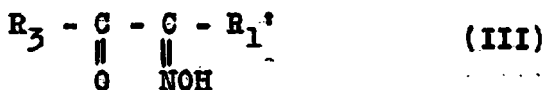
10.

R_3 significa un resto metilo o fenilo, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar formaldehido y una amina primaria de la fórmula general II



15.

donde R_2 tiene el significado dado anteriormente, en un disolvente polar, y, o bien con obtención del producto intermedio o bien directamente, transformarlo con una α -iso-nitrocetona de la fórmula general III



20.

en la cual R_1' significa un resto metilo o carbalcoxilo, y R_3 los restos dados más arriba, y, en caso deseado, saponificar y descarboxilar el producto obtenido.

25.

2. Procedimiento para obtener nuevos derivados de imidazol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 20 páginas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 21 de Junio de 1963.

p. a.

JANE ISEFN MIRALLES
R.P.