

339270



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

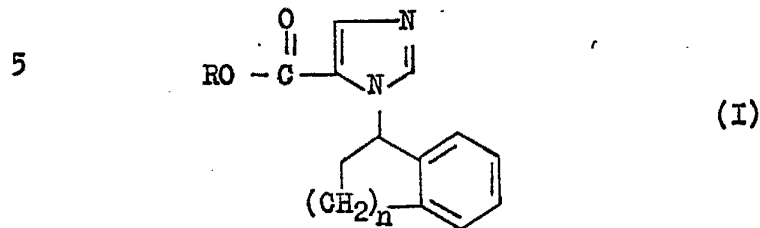
Residencia: Turnhoutsebaan 30, BEERSE, BELGICA.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE COMPUESTOS IMIDAZOLCARBOXILATOS".

Prioridad: de la solicitud de patente estadouni-
dense No. 542.465 del 14 Abril 1.966.



1 Este invento se refiere a nuevos compuestos orgánicos y más particularmente a ciertos imidazolcarboxilatos de fórmula:



donde R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por alquilo inferior; alilo; alcoxi(inferior)alquilo(inferior); di-(alquil inferior)-aminoalquilo inferior; aralquilo, preferiblemente bencilo; cicloalquilo, tal como ciclohexilo y ciclopentilo; y tetrahidrofurilmétilo y n es un número entero de 1 a 2.

10

15 El invento también se refiere a las sales de adición con ácidos de los compuestos anteriores, terapéuticamente activas.

En el sentido utilizado aquí, los grupos alquilo inferior y alcoxi inferior tienen de 1 a 7 átomos de carbono e incluyen cadenas alifáticas saturadas, rectas o ramificadas, como por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, butilo secundario, pentilo, hexilo, heptilo y grupos alquilo similares y los respectivos grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y alcoxilos similares.

20

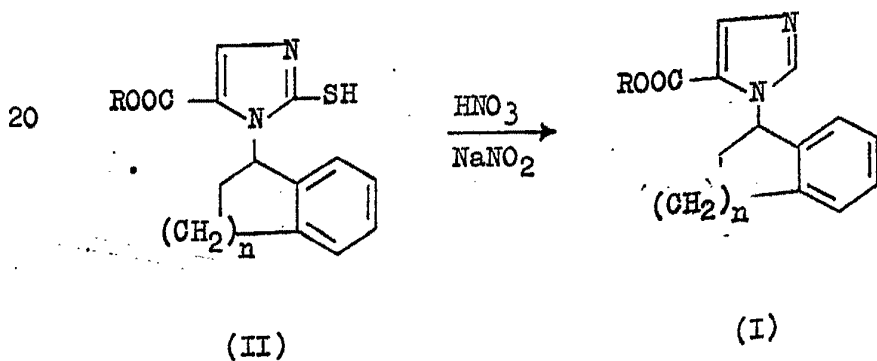
25

339270



1 Los compuestos en cuestión son fungicidas útiles
como demuestra su acción fungicida contra dermatofitos
como Microsporum canis, Ctenomyces mentagrophites y Tri-
5 chophyton rubrum y otros hongos como Aspergillus fumiga-
tus.

Los compuestos de la invención en los que R es
alquilo inferior pueden prepararse por oxidación de los
ésteres de ácido 2-mercapto-5-imidazolcarboxílico (II)
con ácido nítrico siguiendo el procedimiento de sínte-
10 sis de 5-imidazolcarboxilatos descrito por R.G. Jones
en J. Am. Chem. Soc., 71, 644 (1949). En presencia de
una pequeña cantidad de nitrito alcalino, por ejemplo
nitrito sódico, para iniciar la reacción, la oxidación
con ácido nítrico puede realizarse ventajosamente a tem-
15 peraturas de 25-35°C. La desulfuración resultante puede
ser ilustrada de la forma siguiente:



25

339270



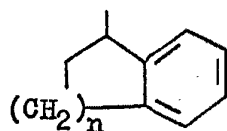
1 Los anteriores ésteres de ácido 2-mercapto-5-imi-
dazolcarboxílico (II) pueden obtenerse por los méto-
dos descritos en J.Am.Chem.Soc., 71, 644 (1949) y en
5 dichos ésteres se preparan por condensación de un endl
de éster de N-acil-C-formilglicina (III) apropiado con
tiocianato de hidrógeno en solución acuosa, utilizando
aproximadamente cantidades equimoleculares de las sus-
tancias reaccionantes. Alternativamente la condensación
10 puede llevarse a cabo con sales metálicas solubles en
agua, preferiblemente las sales de metales alcalinos co-
mo sodio, potasio, etc, de una o de las dos sustancias
reaccionantes, como en (IV) más abajo, en cuyo caso la
reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido mine-
15 ral fuerte, no oxidante, tal como ácido clorhídrico,
ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares, para pro-
ducir la forma ácida de las sustancias reaccionantes.
El disolvente para la condensación es preferiblemente
un disolvente acuoso tal como agua o alcohol acuoso,
20 conteniendo agua suficiente para retener en solución
cualquier sal inorgánica que pudiera producirse duran-
te la reacción. Se emplean ventajosamente temperaturas
ambientes (alrededor de 20°-25°C). Las reacciones de
condensación pueden ser ilustradas por las ecuaciones
25 siguientes, en las que el símbolo (A) representa el

339270

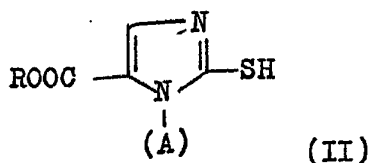
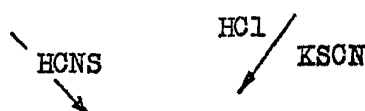


967

1 sustituyente:



5 y el grupo acilo (COR') es un grupo alifático inferior tal como formilo, acetilo, propionilo y similares:



20 Un esquema general para la preparación de la sal enolato de metal alcalino de ésteres de N-acil-C-formilglicina (IV) es ilustrado como sigue. Se hace reaccionar una amina primaria provista del sustituyente (A), definido anteriormente, con un éster alquílico inferior de ácido cloroacético, por ejemplo cloroacetato de etilo, en un disolvente orgánico inerte, tal como benceno, tolueno, dimetilformamida, etc.,

25 en presencia de un aceptor de ácido halogenado para



1 combinar el ácido halogenado que se libera durante la
reacción. Los aceptores típicos de ácido halogenado
son carbonato sódico; aminas terciarias orgánicas tal
como las trialquilaminas, por ejemplo trietilamina,
5 tributilamina, etc.; aminas heterocíclicas, por ejem-
plo N-alquilmiperidina, piridina, etc.; y dialquilami-
nas aromáticas, por ejemplo dietilanilina, dimetilani-
lina, etc. El éster alquílico inferior de N-(A)-glici-
na se acila a continuación en la forma habitual, por
10 ejemplo con ácido fórmico, para producir el correspon-
diente éster de N-CHO-N-(A)-glicina, o con un agente
acilante alifático inferior tal como anhídrido acéti-
co, cloruro de acetilo, anhídrido propiónico, etc.,
para producir los correspondientes ésteres de N-acil-
15 N-(A)-glicina. Los ésteres de glicina N-acilada pue-
den ser formilados en C a continuación utilizando un
éster alquílico inferior de ácido fórmico, por ejem-
plo formiato de metilo, con un alcóxido alcalino, por
ejemplo metóxido sódico, en un disolvente orgánico
20 inerte como benceno, tetrahidrofurano, etc., de acuer-
do con el método de Claisen [Ann., 337, 236 (1904)].
Para evitar la transesterificación, se emplean prefe-
rentemente ésteres de glicina y ésteres de ácido fór-
mico derivados del mismo alcohol alifático inferior
25 esterificante. La sal enolato de metal alcalino resul

339270



1 tante (IV) puede aislarse añadiendo varios volúmenes
de éter y filtrando la sal sólida. Alternativamente
no es necesario aislar la sal de enolato de metal al-
calino, sino que puede ser extraída con agua y emplear
5 después la solución acuosa como tal. El enol del és-
ter de N-acil-C-formilglicina libre (III) puede obte-
nerse acidulando una solución acuosa de la sal corres-
pondiente. El aislamiento del enol libre se realiza
con un disolvente no miscible con el agua tal como
10 cloroformo.

Los 1-(A)-5-imidazolcarboxilatos de esta inven-
ción, donde (A) es el definido anteriormente y R es
alquilo inferior, alilo, alcoxi(inferior)alquilo(infe-
rior), di(alquilo inferior)-aminoalquilo inferior,
15 bencilo, cicloalquilo o tetrahidrofurilmetilo, pueden
prepararse a partir de los correspondientes 1-(A)-al-
quil(inferior)imidazolcarboxilatos. Los últimos éste-
res se hidrolizan, preferiblemente con un álcali fuer-
te tal como hidróxido sódico o potásico, para dar los
20 correspondientes ácidos imidazolcarboxílicos. La con-
versión del ácido al correspondiente haluro de ácido
imidazolcarboxílico se realiza adecuadamente mediante
tratamiento con un oxihaluro de azufre o de fósforo,
por ejemplo oxicloruro de fósforo o, preferiblemente,
25 cloruro de tionilo. Debido al haluro de hidrógeno li-

339270



1 berado durante la reacción, el haluro de ácido 1-(A)-
5-imidazolcarboxílico se obtiene en forma de sal de
hidrohaluro. La sal puede ser ventajosamente utiliza-
5 da como tal sin conversión en la forma básica en la
subsiguiente etapa de reacción, en cuyo caso el pro-
ducto final se obtiene también en forma de sal. A con-
tinuación se hace reaccionar el haluro de ácido imida-
zolcarboxílico resultante con el alcohol apropiado,
por ejemplo alcohol inferior, alcohol alílico, alcoxi-
10 (inferior)alcanol inferior, di-(alquil inferior)-ami-
noalcanol inferior, alcohol bencílico, cicloalcanol o
tetrahidrofurilmetanol, preferiblemente en condicio-
nes de reflujo, para dar los correspondientes ésteres
alquílico inferior, alílico, alcoxi(inferior)alquili-
15 co inferior, di-(alquil inferior)-aminoalquílico infe-
rior, bencílico, cicloalquílico y tetrahidrofurilmeti-
lico, respectivamente, del ácido 1-(A)-5-imidazolcar-
boxílico.

Según las condiciones empleadas durante las reac-
20 ciones, los nuevos compuestos de esta invención se ob-
tienen en forma de bases libres o de sales de las mis-
mas. Las sales se convierten en las bases libres en la
forma habitual, por ejemplo por reacción con un álcali
tal como hidróxido sódico o potásico. Los compuestos
25 en forma básica pueden convertirse en sus sales de adi-

339270



13

1 ción con ácidos, terapéuticamente útiles, por reac-
ción con un ácido apropiado, por ejemplo, un ácido
inorgánico tal como un ácido halogenado, es decir
ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico; ácido
5 sulfúrico, nítrico o tiociánico; un ácido fosfórico;
un ácido orgánico tal como ácido acético, propiónico,
glicólico, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, suc-
cínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítri-
co, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico,
10 etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, p-toluensul-
fónico, salicílico, p-aminosalicílico, 2-fenoxiben-
zoico o 2-acetoxibenzoico.

Este invento proporciona valiosas composicio-
nes fungicidas que contienen los imidazolcarboxila-
15 tos (I) en cuestión o las sales de adición con áci-
dos de los mismos como ingrediente activo en un disol-
vente o en un diluyente o vehículo sólido, semisólido
o líquido. Los compuestos en cuestión pueden ser uti-
lizados en disolventes o diluyentes adecuados, en for-
20 ma de emulsiones, suspensiones o dispersiones, en ve-
hículos sólidos o semisólidos adecuados, en jabones
corrientes o sintéticos, detergentes o medios de dis-
persión, si se desea junto con otros compuestos que
ejerzan efectos aracnicidas, insecticidas, ovicidas,
25 fungicidas y/o bactericidas o junto con aditivos inac

339270



1 tivos.

Las sustancias sólidas que actúan como vehícu-
los, adecuadas para la preparación de composiciones
en forma de polvo, comprenden diversos agentes dis-
5 tribuidores inertes, porosos y pulverulentos de natu-
raleza orgánica o inorgánica, como por ejemplo, fos-
fato tricálcico, carbonato cálcico, en forma de gre-
da preparada o piedra caliza molida, caolín, bolo,
bentonita, talco, kieselguhr y ácido bórico; el corcho
10 en polvo, serrín y otros materiales pulverulentos fi-
nos de origen vegetal son también vehículos adecua-
dos.

El ingrediente fungicida activo se mezcla con
estos vehículos, por ejemplo moliéndolo con ellos;
15 también puede impregnarse el vehículo inerte con una
solución del componente activo en un disolvente fá-
cilmente volátil y después se elimina el disolvente
calentando o filtrando con succión a presión reduci-
da. Añadiendo agentes humectantes y/o dispersantes,
20 estas preparaciones pulverulentas pueden hacerse fá-
cilmente mojables por el agua, de forma que pueden
obtenerse suspensiones.

Los disolventes inertes utilizados para la pro-
ducción de preparaciones líquidas no deben ser, de
25 preferencia, fácilmente inflamables y deben ser tan

339270



1 inodoros como sea posible y tan exentos de toxicidad
como sea posible para los animales de sangre calien-
te o las plantas de los alrededores. Los disolventes
5 adecuados para este fin son los aceites de elevado
punto de ebullición, por ejemplo de origen vegetal y
los disolventes de punto de ebullición más bajo con
un punto de inflamación de 30°C por lo menos, como
por ejemplo, isopropanol, sulfóxido de dimetilo, naf-
talenos hidrogenados y naftalenos alquilados. Natural
10 mente, también es posible emplear mezclas de disolven-
tes. Las soluciones pueden prepararse en la forma ha-
bitual, si es necesario con ayuda de promotores de la
disolución. Otras formas líquidas que pueden ser uti-
lizadas están constituidas por emulsiones o suspensio-
15 nes del compuesto en cuestión en agua o en disolven-
tes inertes adecuados o también pueden ser concentra-
dos para la preparación de tales emulsiones, que pue-
den ser ajustadas directamente a la concentración re-
querida. Para este fin, el ingrediente activo se mez-
20 cla, por ejemplo, con un agente dispersante o emulsio-
nante. El componente activo también puede ser disuel-
to o dispersado en un disolvente inerte adecuado y
mezclado simultánea o posteriormente con un agente
dispersante o emulsionante.

25 También es posible utilizar vehículos semisólidos



1 dos de naturaleza cremosa, untuosa, pastosa o c6rea,
en el que puede incorporarse el componente activo,
si es necesario con ayuda de promotores de la diso-
luci6n y/o emulsionantes. La vaselina y otras cremas
5 base son ejemplos de veh6culos semis6lidos.

Adem6s, es posible utilizar el componente acti-
vo en forma de aerosoles. Para este fin, el componen-
te activo se disuelve o dispersa, si es necesario
con ayuda de disolventes inertes adecuados como vehi-
10 culos l6quidos, tal como diflu6rdiclorometano, que a
la presi6n atmosf6rica hierve a una temperatura infe-
rior a la ambiente, o en otros disolventes vol6tiles.
De esta forma se obtienen soluciones a presi6n que,
cuando se pulverizan, dan aerosoles que son particu-
15 larmente adecuados para el control de hongos, por
ejemplo en c6maras cerradas y naves de almacenamiento
y para la aplicaci6n a la vegetaci6n para erradicar o
prevenir una infecci6n por hongos.

Los compuestos en cuesti6n y composiciones fun-
20 gicidas de los mismos pueden ser aplicados por m6to-
dos convencionales. Por ejemplo, un cultivo de hongos
o un material que debe ser tratado o protegido contra
el ataque por los hongos, puede ser tratado con los
compuestos en cuesti6n y las composiciones fungicidas
25 de los mismos por espolvoreo, rociado, pulverizaci6n,

339270



1 a brocha, por inmersión, untado, impregnación u otros
medios adecuados.

5 Cuando los compuestos en cuestión se emplean en
combinación con vehículos adecuados, por ejemplo en so-
lución, suspensión, polvos finos, polvos normales, emul-
sión y formas similares, se observa una gran actividad
en una amplia gama de diluciones. Por ejemplo, se ha
hallado que son eficaces para combatir los hongos unas
concentraciones de ingrediente activo comprendidas en-
10 tre 0,25 y 5,0 % en peso, sobre el peso de composición
empleada. Naturalmente, también pueden emplearse concen-
traciones más altas, como aconseje la situación parti-
cular.

15 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar, pero
no para limitar, el alcance del presente invento. A me-
nos que se indique lo contrario, todas las partes se
dan en peso.

A. PRODUCTOS INTERMEDIOS

EJEMPLO I

20 Una solución de 194 partes de 1,2,3,4-tetrahidro-
1-naftilamina, y 133,3 partes de trietilamina en 200 par-
tes de dimetil formamida se enfría a 5°C. A esta tem-
peratura se añaden, con agitación, 161,7 partes de clo-
roacetato de etilo. La temperatura asciende lentamente
25 a 20°C. La mezcla se agita entonces durante toda la no-



1 che a la temperatura ambiente. A continuación se añaden 350 partes de éter anhidro. Precipita cloruro de trietilamonio. Este se separa por filtración y después de lavar con éter, se despreja la torta del filtro. El filtrado se lava varias veces con agua. A continuación se separa la capa orgánica y se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora, dejando un residuo oleoso. Este residuo se disuelve en 450 partes de xileno y se añaden 59,8 partes de ácido fórmico. A continuación se calienta a reflujo el conjunto y el agua formada se separa por destilación azeotrópica a través de un separador de agua. Cuando ya no se separa más agua, se prosigue la calefacción y agitación durante otras 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se lava sucesivamente con agua, solución de bicarbonato sódico y de nuevo con agua. Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se evapora. El aceite residual se destila a vacío para dar dl-(N-etoxicarbonilmetil-N-formil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina; p.e. 195-202°C a 2 mm de presión.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo I y sustituyendo el cloroacetato de etilo por cantidades equimoleculares de cloroacetato de metilo y haciendo reaccionar este último con la cantidad adecuada de 1-ami-

339270



1 noindano en lugar de 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilami-
na, se obtiene 1-{N-formil-N-[(metoxicarbonil)-metil]
-amino}-indano; p.f. 65-69°C.

EJEMPLO II

5 Se añaden 40,89 partes de una suspensión al 50 %
de sodio en benceno sobre 360 partes de tetrahidrofu-
rano seco. La mezcla se agita y se calienta a unos
40°C. A continuación se añade lentamente, conservando
la misma temperatura, una solución de 28,16 partes de
10 metanol anhidro en 45 partes de tetrahidrofurano. Una
vez completada la adición, se continúa agitando duran-
te corto tiempo y después se enfría el conjunto a unos
5°C. A esta temperatura se añaden 227 partes de sus-
pensión de sodio en benceno (al 50 %) y 156,6 partes
15 de dl-(N-etoxicarbonilmetil-N-formil)-1,2,3,4-tetra-
hidro-1-naftilamina y el conjunto se agita durante to-
da la noche a la temperatura ambiente. A continuación
se evapora a vacío la mezcla de reacción y el sólido
residual se trata con 700 partes de éter y 1000 par-
tes de agua. Se separan las capas. La solución acuosa
20 se filtra y después se añaden 162,6 partes de ácido
clorhídrico concentrado, seguido inmediatamente de
una solución de 127,89 partes de tiocianato potásico
en 130 partes de agua. El conjunto se agita durante
25 5 horas a 40°C y después durante varios días a la tem



1 peratura ambiente. El sólido precipitado se separa
por filtración y se tritura con metanol diluido (al-
rededor del 65 %), se filtra y se seca para dar dl-
1-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-2-mercapto-5-(metoxi-
5 carbonil)-imidazol. Una muestra se recristaliza di-
solviéndola en un pequeño volumen de metanol calien-
te, después de lo cual se trata con carbón activo,
añadiendo agua a continuación hasta que se inicia la
precipitación. Al enfriar, se obtiene un sólido que
10 se separa por filtración y se seca para dar dl-1-(1,
2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-2-mercapto-5-(metoxicarbo-
nil)-imidazol; p.f. 149-150°C.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo II y sus-
tituyendo la dl-(N-etoxicarbonilmetil-N-formil)-1,2,
15 3,4-tetrahidro-1-naftilamina por cantidades equimole-
culares de 1-{N-formil-N-[(metoxicarbonil)-metil]-ami-
no}-indano, se obtiene 1-(1-indanil)-2-mercapto-5-
(metoxicarbonil)-imidazol; p.f. 158-160°C.

EJEMPLO III

20 Sobre una solución de 80 partes de hidróxido só-
dico en 200 partes de agua se añaden con agitación 58
partes de nitrato de 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)-5-
metoxicarbonilimidazol. La mezola se agita y calienta
a reflujo durante 1 hora. Se diluye la mezola con 300
25 partes de agua y después se añaden 109 partes de áci-

339270



1 do acético. Enfriando y sembrando se obtiene un pro-
ducto crudo que se recristaliza en una mezcla de
agua y dimetilformamida, dando 1-(1,2,3,4-tetrahidro-
naftil)-5-carboximidazol; p.f. 206,5-210°C.

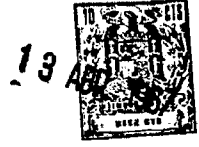
5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo III y sus-
tituyendo el nitrato de 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)-
5-metoxicarbonilimidazol por la cantidad requerida de
1-(1-indanil)-5-(metoxicarbonil)-imidazol, se obtiene
1-(1-indanil)-5-carboximidazol; p.f. 209-211,5°C.

10

EJEMPLO IV

Una vasija de reacción se carga con 800 partes de
xileno previamente secado sobre sodio. A continuación
se añaden sucesivamente 560 partes de etanol absoluto
y 53 partes de sodio. El exceso de etanol se separa
15 por destilación. Sobre el residuo se añade una segun-
da porción de 400 partes de xileno y de nuevo se se-
para el disolvente por destilación hasta que se alcan-
za una temperatura interna de 140°C. La mezcla se en-
fría en un baño de hielo hasta una temperatura infe-
20 rior a 20°C. Entonces se añaden 481 partes de formia-
to de etilo (reacción ligeramente exotérmica), segui-
do de la adición de 566 partes de (N-etoxicarbonilme-
til-N-formil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina, a lo
largo de un periodo de unos 30 minutos. Una vez com-
25 pletada la adición, el conjunto se agita durante toda

339270



1 la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de re-
reacción se reparte entre 300 partes de agua y 400 par-
tes de éter di-isopropílico. Se separa la fase orgá-
nica y se extrae una vez más con 100 partes de agua.
5 Las fases acuosas combinadas se lavan con dos porcio-
nes de 400 partes y dos porciones de 200 partes de
éter di-isopropílico. Se acidula el extracto acuoso,
después de enfriar en baño de hielo, con ácido clor-
hídrico concentrado, con lo que se separa un aceite
10 que solidifica al agitar. El producto sólido se sepa-
ra filtrando con succión, se lava sobre el filtro su-
cesivamente con agua y pequeñas cantidades de 2-propa-
nol y se seca a vacío, dando N-formil-N-(1,2,3,4-te-
trahidro-1-naftil)-2-(etoxicarbonil)-aminoacetaldehi-
15 do; p.f. 140,5-142,5°C.

EJEMPLO V

Se agita durante 5 horas a 45°C una mezcla de 4
partes de N-formil-N-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-2-
(etoxicarbonil)-aminoacetaldehido, 15 partes de tio-
20 cianato potásico en 25 partes de agua, 12,6 partes de
ácido clorhídrico concentrado, 100 partes de agua y
200 partes de etanol desnaturalizado. Se separa la
fuente de calor y la mezcla de reacción se agita du-
rante 1 hora más. La masa homogénea se agita durante
25 2 días a la temperatura ambiente y se rascan las pare-



1 des cristalizando el producto. Se separa por filtra-
ción, se lava con agua y se seca a vacío, dando 1-
(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-2-mercapto-5-(etoxicar-
bonil)-imidazol; p.f. 155,5-157°C.

5 B. PRODUCTOS FINALES

EJEMPLO VI

Sobre una mezcla de 150 partes de ácido nítrico
(d = 1,4), una parte de nitrito sódico y 320 partes
de agua, se añaden en porciones 81 partes de 1-(1,2,
10 3,4-tetrahidro-1-naftil)-2-mercapto-5-(metoxicarbonil)-
imidazol, mientras se mantiene la temperatura por deba-
jo de 30°C. Una vez completada la adición, el conjun-
to se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente.
Se evapora el disolvente y el residuo sólido se lava
15 con agua y se seca a vacío, dando nitrato de 1-(1,2,3,
4-tetrahidro-1-naftil)-5-metoxicarbonilimidazol; p.f.
149-151,5°C (desc.).

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo
anterior y sustituyendo el 1-(1,2,3,4-tetrahidro-1-
20 naftil)-2-mercapto-5-(metoxicarbonil)-imidazol por can-
tidades equimoleculares del correspondiente éster etí-
lico o, respectivamente, de 1-(1-indanil)-2-mercapto-
5-(metoxicarbonil)-imidazol, se obtienen los siguien-
tes productos:

25 Nitrato de 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)-5-(etoxi-

339270



1 carbonil)-imidazol; p.f. 136-137,8°C.

Nitrato de 1-(1-indanil)-5-(metoxicarbonil)-imidazol; p.f. 139,5-140,5°C.

EJEMPLO VII

5 Una mezcla de 216 partes de ácido nítrico, 400 partes de agua y 1,5 partes de nitrito sódico se calienta a unos 25°C. Mientras se mantiene esta temperatura se añaden en porciones sobre esta mezcla agitada 112 partes de dl-1-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-
10 2-mercapto-5-(metoxicarbonil)-imidazol. Una vez completada la adición y cuando no se desprenden más humos de óxido de nitrógeno, se enfría el conjunto en un baño de hielo, con lo que precipita la sal (nitrato). Este producto se separa por filtración y se
15 transfiere a una solución saturada de carbonato sódico. El conjunto se agita y se hierve durante 5 minutos. La base libre se extrae con éter. La solución obtenida se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se separa el disolvente a vacío. Se disuelven 20 partes de la base cruda resultante en metanol y sobre esta
20 solución se añade un exceso de ácido oxálico anhidro en el mismo disolvente. La solución resultante se calienta a reflujo y después se añade éter dietílico hasta que se produce la precipitación. Después de enfriar, se separa por filtración el sólido precipitado
25

339270



1 para dar oxalato de dl-1-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftil-5-(metoxicarbonil)-imidazol crudo. Este se re-
cristaliza en 100 partes de 4-metil-2-pentanona hir-
viendo para dar oxalato de dl-1-(1,2,3,4-tetrahydro-
5 1-naftil)-5-(metoxicarbonil)-imidazol; p.f. 136-
138,5°C.

EJEMPLO VIII

Sobre una solución de 13 partes de nitrato de
1-(1-indanil)-5-(metoxicarbonil)-imidazol en 100 par-
10 tes de agua templada se añade carbonato sódico en ex-
ceso (hasta pH 10). La base libre se extrae con éter.
El extracto se seca y evapora. El residuo se tritura
con éter de petróleo, se filtra de nuevo y se seca,
dando 1-(1-indanil)-5-(metoxicarbonil)-imidazol; p.
15 f. 82-83°C.

EJEMPLO IX

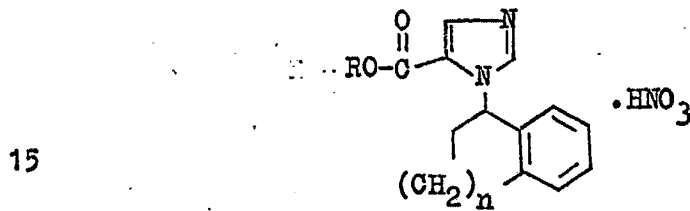
Una mezcla de 7,5 partes de 1-(1,2,3,4-tetrahydro-
naftil)-5-carboximidazol en 64 partes de cloruro de
tionilo se agita y calienta a reflujo durante 1 hora.
20 Se evapora el cloruro de tionilo en exceso y se aña-
den 64 partes de etanol. La mezcla se agita y se ca-
lienta a reflujo durante otra hora. Se evapora el di-
solvente y sobre el residuo se añaden 75 partes de
agua. La solución acuosa resultante se alcaliniza con
25 hidróxido sódico y se extrae con éter. Se seca el ex-

339270




1 tracto y por adición de 4,2 partes de ácido nítrico
 se obtiene el nitrato, que se separa por filtración
 y se recristaliza en una mezcla de etanol y 2-propa-
 nol, dando nitrato de 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)-
 5
 5-(etoxicarbonil)-imidazol; p.f. 135-136°C.

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo IX y sus-
 tituyendo el 1-(1,2,3,4-tetrahidronaftil)-5-carboxi-
 imidazol por cantidades equimoleculares de 5-carboxi-
 imidazol apropiadamente 1-sustituído y el etanol por
 10 cantidades equimoleculares del alcohol adecuado, se
 obtienen los compuestos indicados en la siguiente ta-
 bla:



n	R	p.f. °C
1	C ₂ H ₅	139-140
2	n-C ₃ H ₇	109-110
20	i-C ₃ H ₇	138-140
2	C ₃ H ₅ [≡]	103-104
2	n-C ₄ H ₉	126-127
2	i-C ₄ H ₉	139-140
2	C ₅ H ₁₁	102-103,5
25	2 C ₆ H ₁₁ ^{≡≡}	144-145



1	<u>n</u>	<u>R</u>	<u>p.f. °C</u>
	2	CH ₂ -C ₆ H ₅	133,5-134,5
	2	CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	115-117
	2	CH ₂ -CH ₂ -O-C ₂ H ₅	117-118
5	2	CH ₂ - 	107-113,5
	2	CH ₂ -CH ₂ -NMe ₂ ·HNO ₃	133-136

* alilo

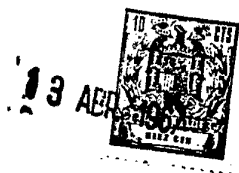
** C₆H₁₁: ciclohexilo

10

EJEMPLO X

Sobre una serie de tubos de ensayo conteniendo 4,5 ml de un caldo de dextrosa (preparado a partir de 20 g de dextrosa, 10 g de neopeptona y 1000 ml de agua destilada) se añade una porción de 0,5 ml de una solución de oxalato de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-5-(metoxicarbonil)-imidazol (A) y nitrato de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-5-(etoxicarbonil)-imidazol (B), respectivamente, a las concentraciones adecuadas de forma que el volumen total de 5 ml contenga 0,1 γ/ml, 1 γ/ml, 10 γ/ml o 100 γ/ml de (A) o (B), representando el símbolo "γ" microgramos. A continuación se infecta el caldo con un inoculum compuesto por un volumen constante de una mezcla de esporas y micelios de dermatofitos. El inoculado está constituido por un volumen tomado de una colonia de

339270



1 2-3 semanas de edad, desarrollada en un medio de cultivo de agar, cuyo volumen tiene una base de 4 mm² y una altura de 1-2 mm². Al cabo de 14 días, se registran los siguientes datos antimicóticos:

5	<u>Dermatofito</u>	<u>(A)</u>	<u>(B)</u>
	<i>Microsporium canis</i>	++	++
	<i>Otenomyces mentagrophites</i>	++	+++
	<i>Trichophyton rubrum</i>	++	++++
	<i>Otenomyces interdigitalis</i>	++	++
10	<i>Epidermophyton floccosum</i>	++	+++
	<i>Trichophyton tonsurans</i>	++	++
	<i>Trichophyton verrucosum</i>	++	++

0 = actividad nula

+ = actividad a 100 γ /ml

15 ++ = actividad a 10 γ /ml

+++ = actividad a 1 γ /ml

++++ = actividad a 0,1 γ /ml

EJEMPLO XI

20 Se prepara un medio de cultivo de agar y dextrosa a partir de 20 g de dextrosa, 10 g de neopeptona, 20 g de agar y agua destilada hasta completar 1000 ml. Se coloca un volumen constante de este medio en una serie de tubos de ensayo (16 mm de diámetro y 160 mm de altura) y se preparan tubos inclinados corrientes en la
25 forma habitual. En el centro de cada uno de los tubos

339270



1 inclinados se introduce un volumen constante de una
colonia de dermatofitos. El inoculado se prepara co
mo en el Ejemplo X. Después de 11 días en el caso
del Microsporium canis y 9 días en el caso de Cteno-
5 myces mentagrophites, se saca la totalidad de la co
lonia cultivada en el medio de agar y dextrosa, se
pulveriza con cuarzo y el polvo resultante se mezcla
con un volumen constante de miel. A continuación se
extiende la mitad de esta preparación de miel sobre
10 el lomo de un conejo de indias que ha sido afeitado
y escarificado (es decir, ha sido rascado como para
una vacuna), sobre una superficie de 9 cm². Al día
siguiente, la zona infectada se trata tópicamente
con un ungüento compuesto por 1 ó 4 % en peso de oxa
15 lato de 1-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-5-(metoxicar
bonil)-imidazol (A) y nitrato de 1-(1,2,3,4-tetrahi
dro-1-naftil)-5-(etoxicarbonil)-imidazol (B), respec
tivamente, mezclados con Carbowax 1500. En el cuadra
gésimo segundo día después de la infección, se regis
20 tran los siguientes datos:

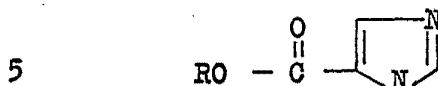
<u>Dermatofitos</u>	<u>(A)</u>	<u>(B)</u>
Ctenomyces mentagrophites	+	++
Microsporium canis	+	+

+ = actividad a una concentración del ungüento del 4 %
25 ++ = actividad a una concentración del ungüento del 1 %

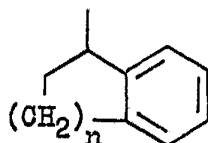


1 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de com-
puestos imidazolcarboxilatos de fórmula:



I



o las sales de adición con ácidos del mismo, terapéu-
10 ticamente activas, donde R es un alquilo inferior,
alilo, alcoxi(inferior)alquilo(inferior), di-(alquil
inferior)-aminoalquilo inferior, bencilo, cicloalqui-
lo o tetrahidrofurilmetilo; y n es 1 o 2, caracte-
rizado por desulfurar el correspondiente compuesto 2-
15 mercapto-sustituído II y, si se desea, por preparar
la correspondiente sal de adición con ácidos del mis-
mo, terapéuticamente activa.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
caracterizado por el hecho de que dicha desulfuración
20 se realiza con ácido nítrico a una temperatura de
25-35°C, en presencia de una pequeña cantidad de ni-
trito alcalino.

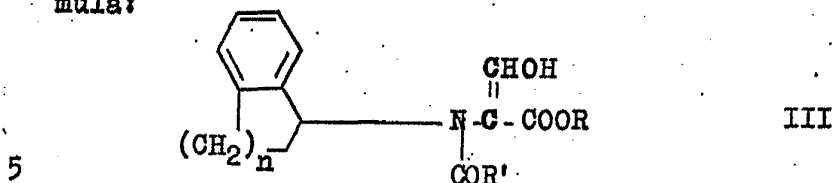
3. Un procedimiento según las Reivindicaciones
1 o 2, caracterizado por el hecho de que dicho com-
25 puesto II se prepara inicialmente condensando un enol



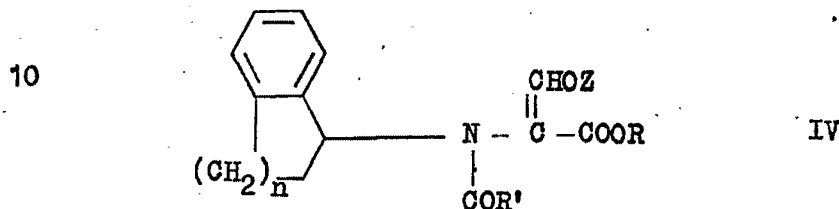
10 EN

No. 339.270

1 de éster de N-acil-C-formilglicina apropiado de fórmula:



donde R' es alquilo inferior, con un tiocianato de hidrógeno en solución acuosa; o condensando un compuesto de fórmula:



15 donde R' es alquilo inferior y Z es un metal alcalino, en presencia de un ácido mineral fuerte no oxidante, con un tiocianato de metal alcalino.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que R es alquilo inferior y n es 1.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, 20 caracterizado por el hecho de que R es alquilo inferior y n es 2.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COM- 25 PUESTOS IMIDAZOLCARBOXILATOS".

339270



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de veinti-
ocho páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 13 de Abril 1.967

BERNARDO UNGRIA
p.p.

10

15

20

339270

25