



Case 4-3242

**386898**

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	<u>C</u> <u>07</u>
SUBCLASE	<u>D</u>

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

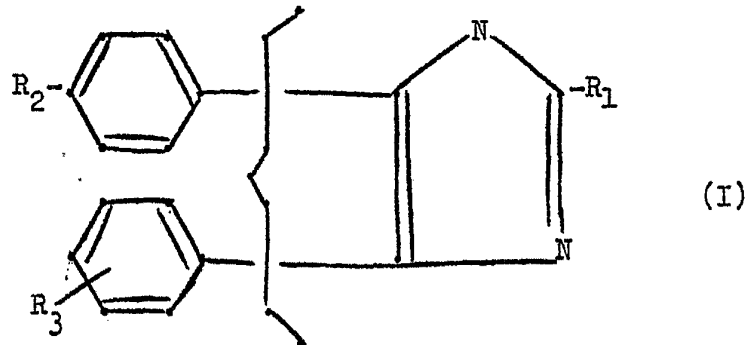
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE IMIDAZOL", a favor de la firma suiza CIBA-GEIGY AG, residente en BASILEA (Suiza).

5. La presente invención se refiere a nuevos derivados de imidazol con propiedades valiosas farmacológicamente, al procedimiento para su preparación, a los medicamentos, que contienen los nuevos derivados de imidazol, y a su utilización.

Los derivados de imidazol de la fórmula general  
I,



5.



en la que

10.

$R_1$  significa un grupo alquílico con 2-6 átomos de carbono o un grupo cicloalquílico con 3-6 átomos de carbono,

$R_2$  significa un grupo metoxi, metílico, hidroxilo o metilsulfonílico y

15.

$R_3$  significa un grupo metoxi o metílico, hidrógeno o cloro,

y sus sales de adición no se conocían hasta el presente.

20.

Como ahora se ha encontrado, estas nuevas materias poseen propiedades valiosas farmacológicamente, en especial actividad analgésica, antiflogística y antipirética con índice terapéutico favorable y escasas acciones secundarias gastrointestinales. Como ejemplos de tales compuestos valiosos farmacológicamente de la fórmula I se citan los siguientes:

386898

= 3 =



- 2-isopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol,  
2-etil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol,  
2-ciclopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol,  
2-tercibutil-4(5)-[p-(metilsufonil)-fenil]-5(4)-fenil-imidazol y  
5. 2-tercibutil-4(5)-(p-hidroxifenil)-5(4)-fenil-imidazol.

- La actividad analgésica de los nuevos derivados de imidazol de la fórmula general I se demuestra por ejemplo en ratones según el método descrito por E. Siegmund, R. Cadmis y G. Lu, Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 95, 729 (1957), en el que se verifica la dosis de substancia que es necesaria para impedir el síndrome efectuado por inyección intraperitoneal de 2-fenil-1,4-benzoquinona. La actividad antiflogística de los nuevos derivados de imidazol de la fórmula general I en la administración oral se muestra por ejemplo en ratas en el ensayo del edema Bolus alba según G. Wilhelmi, Jap.J.Pharmacol. 15, 187 (1965).
10. 15. 20. 25.

- Para la determinación de la acción antipirética se administra los compuestos de la fórmula general I en dosis apropiadas perorales a grupos de ratas, a las que de 16 a 18 horas antes se les inyectó intramuscularmente una suspensión de levadura al 15% con 1% de tragacanto y 1% de cloruro sódico en agua destilada en una dosis de 1 cc por 100 kg de peso del cuerpo. Las temperaturas de fiebre originadas por la levadura se midieron rectalmente cada media hora 1 hora



y media antes de la administración de las sustancias de ensayo y en el espacio de media hora a 5 horas después de la administración de las sustancias de ensayo. Y se determinó la depresión de temperatura máxima así como el descenso medio de temperatura aritmético durante las 5 horas después de la administración de las sustancias de ensayo frente al promedio de las dos mediciones antes de la administración como base comparativa.

10. Los nuevos derivados de imidazol de la fórmula general I y de sus sales de adición tolerables farmacéuticamente con ácidos inorgánicos y orgánicos son apropiados como materias activas para medicamentos utilizables tanto oral como rec-  
tal o parentéricamente para mitigar y suprimir dolores de orígenes diferentes así como para el tratamiento de enfermedades reumáticas, artríticas y otras inflamatorias.

15. En los derivados de imidazol de la fórmula general I y en las materias de partida correspondientes indicadas más abajo, R<sub>1</sub> es por ejemplo el grupo etílico, propílico, isopropílico, butílico, butílico secundario, tercibutílico, pentílico, isopentílico, tercipentílico, neopentílico, l-metilbutílico, l-etilpropílico, hexílico, isohexílico, l-metilpentílico, l-etilbutílico o l,l-dimetilbutílico, el grupo ciclopropílico, ciclobutílico, ciclopentílico o ciclohexílico.

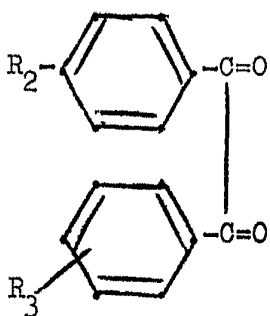
25. Para la preparación de los nuevos derivados de imi-



386898

dazol de la fórmula general I y de sus sales de adición de ácido se condensa un bencilo sustituido de la fórmula general II

5.



(II)

10.

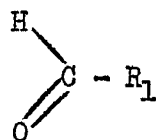
en la que

$R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

con la dosis por lo menos doble molar de amoniaco y/o un gran exceso en formamida y un aldehido de la fórmula general III

15.

ral III



(III)

20.

en la que

$R_1$  tiene la significación indicada bajo la fórmula I,



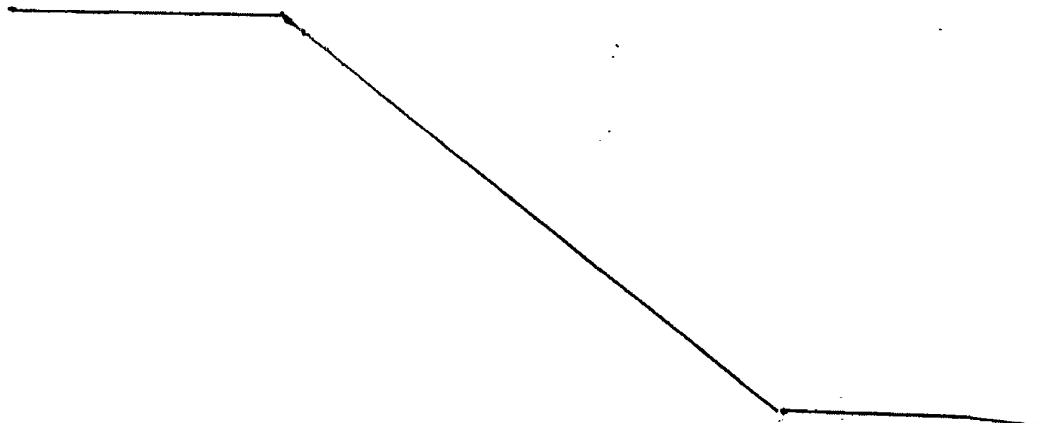
386898

- y si se desea el derivado de imidazol obtenido se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. Por ejemplo la condensación se realiza como amoniaco en un ácido alcánico inferior, en especial ácido acético o ácido fórmico,
5. o un ácido carboxílico  $R_1$ -COOH, a temperatura de ebullición de la mezcla reaccional y el amoniaco se utiliza en gran exceso en forma de la sal de ácido alcánico correspondiente. El aldehido puede utilizarse en esencialmente la dosis equimolar o también en exceso para formar el bencilo substituido de la
10. fórmula II de modo que se obtenga en el caso particular bajo consideración de la accesibilidad de las materias de partida y de la pureza de la materia final, resultados más favorables. La duración reaccional se encuentra en general entre 1 y 24 horas. La purificación de los derivados de imidazol libres obtenidos según el procedimiento precipitado u otros se efectúa
15. por ejemplo mediante recristalización en benceno, tolueno o un alcanol inferior. Si es necesario la mayoría del derivado de imidazol que funde por encima de 100°C se seca a continuación para eliminación del cristal disolvente, en alto vacío a 100°C y por encima. Otra posibilidad para obtener derivados de imidazol puros consiste en la transformación indicada en detalle más abajo de un producto bruto en una sal de
20. adición de ácido, eventualmente recristalización de la última y por último de nuevo liberación del derivado de imidazol
25. de la fórmula general I.
-



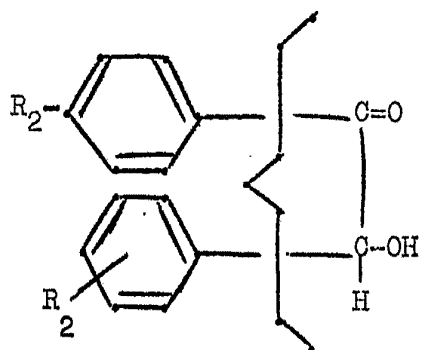
- Según una modificación del procedimiento previamente citado se calienta un bencilo substituido de la fórmula general I con un gran exceso de formamida y con un aldehido de la fórmula general III de 180 a 200° C y si se desea el derivado de imidazol obtenido se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. En esta modificación del procedimiento se descompone una parte de la formamida para formar amoniaco y con ello es posible producir los derivados de imidazol de la fórmula general I análogamente a la variante primeramente citada. Para la realización de la reacción se hierve por ejemplo un bencilo substituido de la fórmula general II con una dosis equimolar o un exceso en aldehido de la fórmula general III en formamida, cuya dosis asciende aproximadamente de 5 a 25 veces la de los otros dos componentes reaccionales, o con una mezcla de formamida y dimetilformamida durante de 2 a 6 horas bajo reflujo.
- 5.
- 10.
- 15.

- Según una segunda variante se prepara los derivados de imidazol de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido al condensar una benzoina substituida de la fórmula general IV,
- 20.





5.



(IV)

10.

en la que

$R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

15.

en presencia de un agente de oxidación usual para su transformación en el bencilo sustituido correspondiente, con la dosis por lo menos doble molar de amoniacco y con un aldehido de la fórmula III general arriba indicada, en la que  $R_1$  tiene la significación indicada bajo la fórmula I, y si se desea el derivado de imidazol obtenido se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. Como agente de oxidación se utiliza de preferencia una sal orgánica de cobre (II), como acetato o citrato de cobre (II), en cuya utilización precipita el derivado de imidazol originado de la fórmula general I como sal de cobre y puede filtrarse. El amoniacco se utiliza de preferencia en gran exceso y se realiza la oxidación y simultáneamente la condensación por ejemplo en un alcanol inferior, como metanol o etanol, de 30 a 100°C.

25.

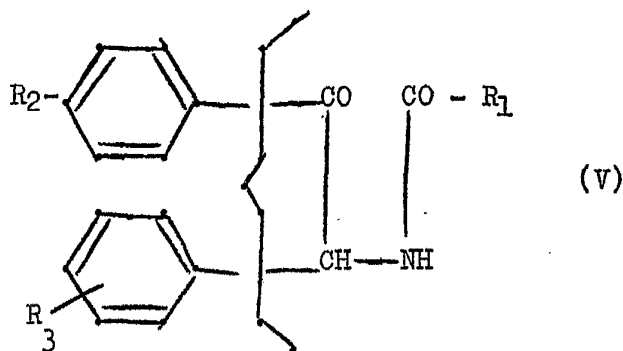


o bien a la temperatura de ebullición del alcohol. La duración reaccional se halla de preferencia entre media hora y 10 horas, por ejemplo se hierven los componentes reaccionales aproximadamente durante 4 horas en metanol. De la sal

5. de cobre que precipita inmediatamente se libera el derivado de imidazol deseado en forma usual, por ejemplo mediante reacción con ácido sulfhídrico en un alcohol inferior en caliente.

10. Según una tercera variante se obtienen los derivados de imidazol de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido, al hacer reaccionar en caliente una amida de la fórmula general V,

15.



20.

en la que

$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

25.

con una sal de amonio de un ácido alcohólico inferior o con formamida y si se desea el derivado de imidazol obtenido se

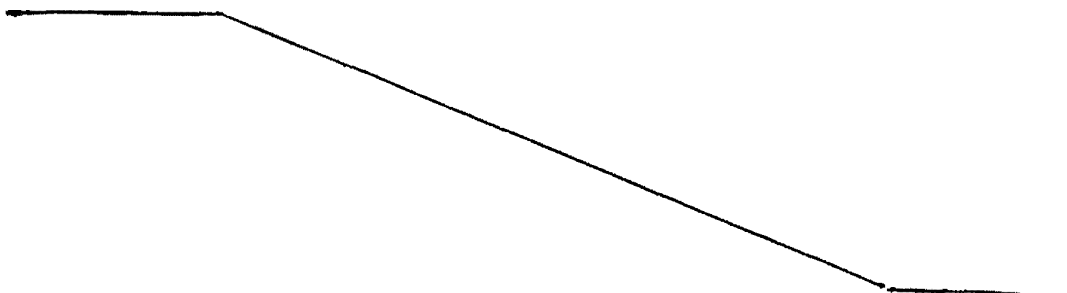
386898



- transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. Por ejemplo se hierve a reflujo durante de 1 a aproximadamente 24 horas una amida de la fórmula general V con acetato amónico en exceso en ácido acético glacial o formiato amónico en exceso en ácido fórmico; o se calienta durante aproximadamente 2-6 horas de 180 a 200°C con formamida en exceso, con lo que se efectúa el cierre de anillo deseado mediante descomposición parcial de la formamida bajo liberación de amoníaco. En casos particulares se obtiene mejores rendimientos, si la condensación se realiza en lugar de con acetato amónico en ácido acético glacial con la sal de amonio del ácido alcánico  $R_1-COOH$  en este ácido como medio reaccional.
- 5.
- 10.

- Las materias de partida de la fórmula general V se preparan por ejemplo mediante acilación de 2-amino-2-fenil-acetofenonas, que muestran en un grupo fenílico en posición para, por ejemplo el grupo metoxi o metílico y en el otro grupo fenílico o no muestran ningún substituyente o en cualquier posición, por ejemplo el grupo metoxi o metílico, por ejemplo 2-amino-4'-metoxi-2-fenil-acetofenona o 2-amino-4'-metoxi-2-(p-metoxifenil)-acetofenona, con cloruros de ácido alcánico con 3-7 átomos de carbono o cloruros cicloalcanarbonílicos con de 4 a 7 átomos de carbono o bien con los bromuros acílicos o anhídridos correspondientes.
- 15.
- 20.

25. Un cuarto procedimiento para la preparación de los



386898



5. derivados de imidazol de la fórmula general I de sus sales de adición de ácido consiste en que se condensa un éster apto para reacción de una benzoina substituida de la fórmula IV general arriba indicada, en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I, con una amidina de la fórmula general VI



10.

en la que

$R_1$  tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

15. y si se desea el derivado de imidazol obtenido se transforma en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico. La condensación puede efectuarse mediante mero calentamiento de los componentes reaccionales en un disolvente inerte a temperaturas módicamente elevadas, por ejemplo mediante ebullición en cloroformo.

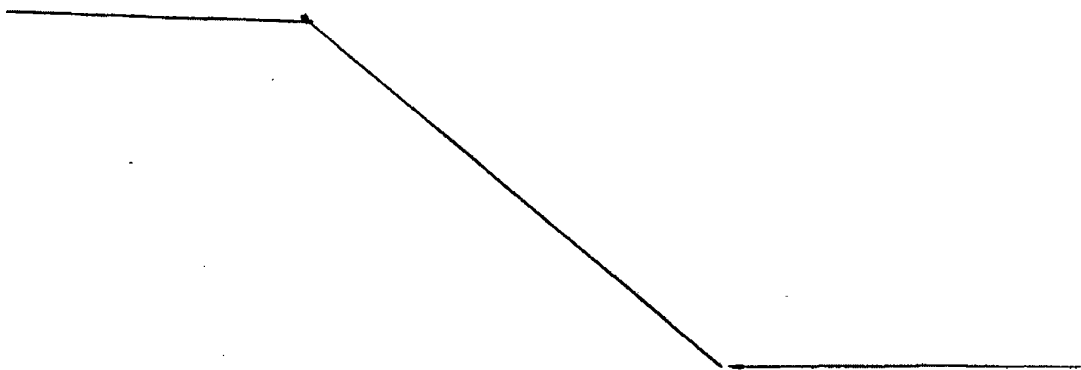
20. Para evitar la liberación de las amidinas de sus clorhidratos estables antes de la reacción, la reacción se efectúa con ventaja en un sistema de dos fases, que consta de una solución de un éster apto para reacción de la benzoina substituida, por ejemplo el bromuro, en un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo cloroformo, y de una solución acuosa del clorhidrato de una amidina de la fórmula general
- 25.

386898



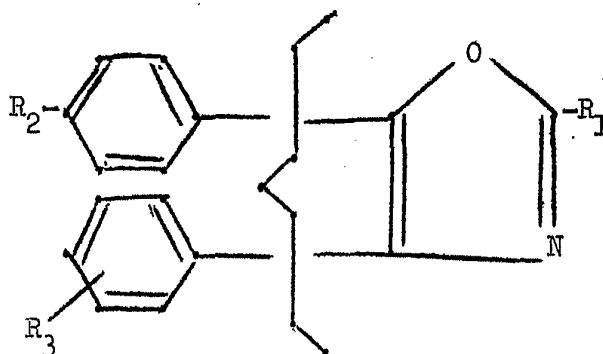
- VI. Bajo calentamiento y fuerte agitación se puede adicionar a gotas lejía potásica o sódica acuosa, diluida en una dosis en total doble molar, para por una parte liberar la amidina y por otra parte para enlazar el ácido liberado en el cierre de anillo. Como ésteres aptos para reacción de las benzoinas substituidas de la fórmula general IV pueden entrar en consideración en especial los bromuros y los cloruros, y además también ésteres de ácidos alcansulfónicos inferiores y de ácidos arensulfónicos, como los ésteres de ácido metansulfónico y de ácido p-toluensulfónico. Como ejemplos de talos materias de partida se citan las 2-halogeno-2-fenil-acetofenonas substituidas en posición para al primer grupo fenílico y también eventualmente en cualquier posición del otro grupo fenílico mediante un grupo metoxi o metílico, como la 2-bromo- y la 2-cloro-4'-metoxi-2-(p-metoxifenil)-acetofenona, la 2-bromo- y la 2-cloro-4'-metoxi-2-fenil-acetofenona, la 2-bromo- y la 2-cloro-2-(p-metoxifenil)-acetofenona, la 2-bromo- y la 2-cloro-4'-metil-2-(p-tolil)-acetofenona, la 2-bromo- y la 2-cloro-4'-metil-2-fenil-acetofenona, así como la 2-bromo- y la 2-cloro-2-(p-tolil)-acetofenona.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Según un quinto procedimiento se obtienen los compuestos de la fórmula general I, al calentar un oxazol de la fórmula general VII,





5.



(VII)

en la que

10.

$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

con amoníaco y/o formamida. Por ejemplo se calienta un oxazol de la fórmula VII con una mezcla de amoníaco líquido y formamida en autoclave a temperaturas de aproximadamente 180 a 220°C, o se calienta una mezcla del oxazol citado con formamida durante algún tiempo, por ejemplo de 1 a 10 horas, a la temperatura de ebullición o bien de descomposición de la formamida.

15.

20.

Los oxazoles utilizados como materias de partida, de la fórmula general VII son por su parte nuevos compuestos. Para su preparación se hace reaccionar por ejemplo primero benzoinas substituidas que corresponden a la definición para  $R_2$  y  $R_3$  de la fórmula general IV arriba citada con haluros de ácidos alcánicos con 3-7 átomos de carbono, o con ácidos cicloalcancarboxílicos con 4-7 átomos de carbono para

25.

386898



formar los ósteros correspondientes. Estos últimos se dejan reaccionar en caliente con una sal de amonio de un ácido alcohólico inferior; por ejemplo se hierve a reflujo durante unas 2 - 10 horas con acetato amónico en exceso en ácido acético glacial, con lo que se origina el oxazol deseado.

5.

Según otro procedimiento se obtiene los oxazoles de la fórmula general VII, al hacer reaccionar una amida de la fórmula V general arriba indicada, en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I, con

10.

un agente extractor de agua. Por ejemplo se hierve a reflujo hasta finalizar la generación de ácido clorhídrico, las amidas citadas con cloruro de tionilo en presencia o ausencia de un disolvente inerte como por ejemplo benceno, o se deja actuar durante un breve tiempo ácido sulfúrico concentrado a temperaturas desde 0°C hasta la temperatura ambiente.

15.

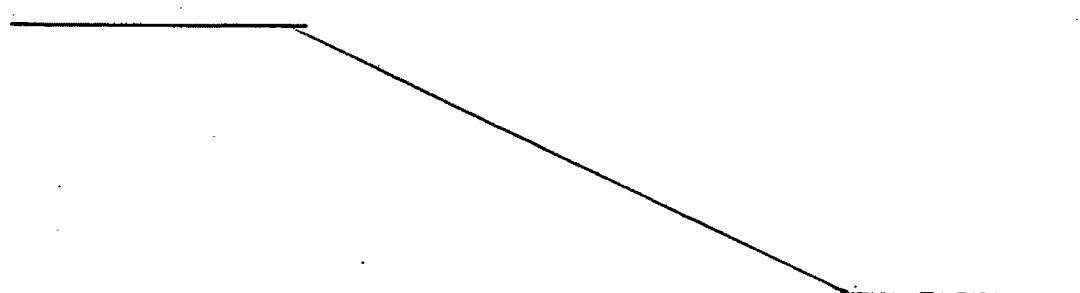
Una tercera forma para obtener los oxazoles de la fórmula general VII consiste en que un nitrilo de ácido alcohólico con 3-7 átomos de carbono o un cicloalcanocarbonitrilo

20.

con 4-7 átomos de carbono se hace reaccionar en presencia de un ácido mineral con una benzoina substituida de la fórmula general IV arriba indicada, en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I. Por ejemplo se

25.

deja actuar sobre una mezcla equimolar de las materias de partida citadas, ácido sulfúrico concentrado durante un bre-





386898

ve tiempo a temperaturas entre 0 y 30° C, o ácido polifosfórico desde aproximadamente 30 minutos hasta algunas horas de aproximadamente 80 a 120°C.

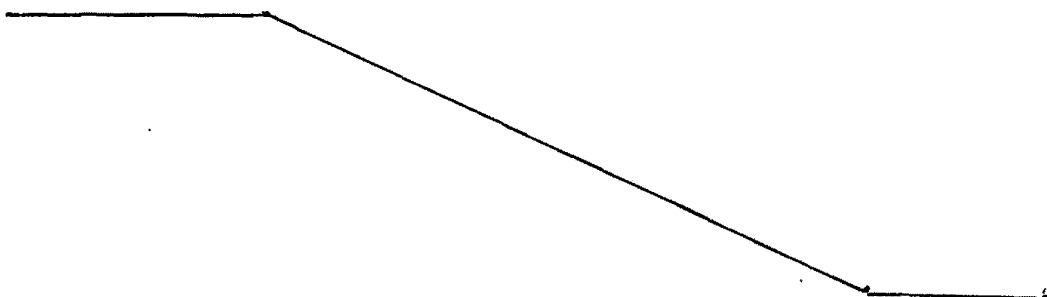
- Otro procedimiento para la preparación de los oxazoles de la fórmula general VII son la condensación de los ésteres aptos para reacción, en especial los ésteres de hidrácidos, de benzoinas de la fórmula general IV con amidas de ácido alcánico con 3-7 átomos de carbono o cicloalcanarbonamidas con 4-7 átomos de carbono mediante calentamiento a temperaturas entre unos 130 y 170° C, así como la reacción de los ésteres aptos para reacción citados, de benzoinas de la fórmula general IV con los complejos de cloruro de estaño (IV) de los nitrilos de ácido alcánico ya citados con 3-7 átomos de carbono o bien cicloalcanarbonitrilo con 4-7 átomos de carbono a temperatura desde ambiente hasta aproximadamente 100°C.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los derivados de imidazol de la fórmula general I obtenidos según el procedimiento de acuerdo con la invención se transforman a continuación si se desea y en forma usual en sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos. Por ejemplo se trata una solución de un derivado de imidazol de la fórmula general I en un disolvente orgánico con el ácido deseado como componente de sal o con una solución del mismo. De preferencia se elige para la reacción disolventes orgánicos en los que la sal originada es difícilmente soluble,
- 20.
- 25.

386898



- por lo que puede separarse mediante filtración o se adiciona a un disolvente con buen poder de solución uno de tales en forma esencialmente escasa. Disolventes o bien combinaciones de disolventes apropiados son por ejemplo metanol, cetona,
5. metiletilcetona, acetato etílico o bien acetona-etanol, metanol-éter, etanol-éter o acetato etílico-éter. Además puede disolverse asimismo dosis equimolares o bien equivalentes de un imidazol de la fórmula general I y del ácido deseado como componente de sal en uno de los disolventes previamente citados y evaporarse la solución en vacío.
10. Asimismo pueden prepararse clorhidratos, por ejemplo sacudimiento o agitación intensivo de una solución orgánica de un derivado de imidazol de la fórmula general I, por ejemplo una solución de acetato etílico, con ácido clorhídrico acuoso módicamente concentrado y recristalización
15. del clorhidrato bruto, precipitado, por ejemplo en etanol.
- Para la utilización como medicamentos pueden utilizarse en lugar de los derivados de imidazol libres, sales de adición de ácido tolerables farmacéuticamente, es decir sales con aquellos ácidos, cuyos aniones no son tóxicos en las dosificaciones que entran en consideración. Asimismo es ventajoso si las sales a utilizar como medicamentos son bien cristalizables y no son higroscópicas o lo son poco. Para la formación de sal con derivados de imidazol de la fórmula general I pueden utilizarse por ejemplo el ácido clorhídrico
- 20.
- 25.





386898

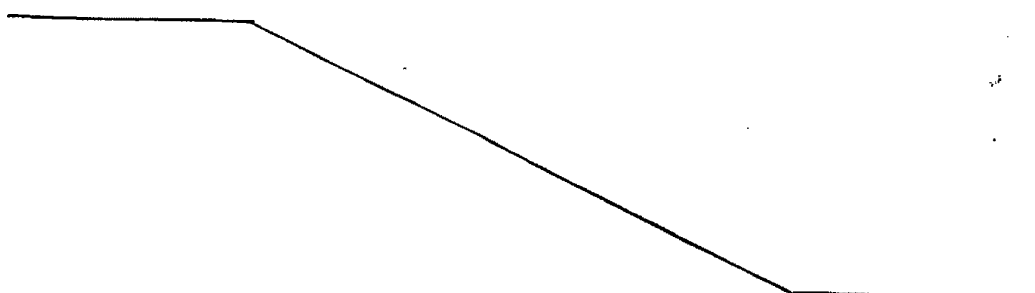
5. drico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etansulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético, el ácido mandélico y el ácido ombónico.

10. Los nuevos derivados de imidazol de la fórmula general I y sus sales de adición de ácido tolerables farmacológicamente se administran de preferencia en forma peroral o rectal. La dosificación depende de la forma de aplicación, de la especie, de la edad y del estado individual. Las dosis diarias de los derivados de imidazol libres o de sus sales tolerables farmacéuticamente oscilan entre 0,5 mg/kg y 50 mg/kg para mamíferos. Formas unitarias de dosis apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia un derivado de imidazol de la fórmula general I o una de sus sales de adición de ácido tolerable farmacéuticamente en una dosis de 0,25 - 5 mg/kg de peso del cuerpo de la especie a tratar.

15.

20.

25. Formas unitarias de dosis para la administración peroral contienen como materia activa de preferencia entre 10 y 90% de un compuesto de la fórmula general I o de una de sus sales toleradas farmacéuticamente. Para su preparación





386898

- se combina la materia activa, por ejemplo, con vehículos sólidos, en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa-cítrica; derivados de celulosa o gelatinas, eventualmente bajo adición de deslizantes, como estearato magnésico o cálcico o polietilenglicoles, para formar tabletas o núcleos de grageas. Los núcleos de grageas se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener todavía, por ejemplo goma arábiga, talco y/o dióxido de titanio o con una laca, que esté disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente volatilizables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para determinar dosis de materia activa diferentes. Como otras formas unitarias de dosis orales son apropiadas las cápsulas partidas de gelatina, así como las cápsulas cerradas, blandas de gelatina y un plastificante, como glicerina. Las primeras contienen la materia activa de preferencia como granulado en mezcla con deslizantes, como talco o estearato magnésico y eventualmente estabilizadores, como metabisulfito sódico ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ) o ácido ascórbico. En cápsulas blandas se disuelve o suspende la materia activa de preferencia en líquidos apropiados, como polietilenglicoles líquidos, en donde se puede adicionar asimismo estabilizadores.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
25.                    Como formas unitarias de dosis para la administra-



386898

- ción rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo supositorios, que constan de una combinación de una materia activa con una masa de base para supositorios a base de triglicéricos naturales o sintéticos (por ejemplo manteca de cacao), polietilenglicoles o alcoholes grasos superiores apropiados, y cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles.
5. Como otras formas de aplicación se citan por ejemplo lociones, tinturas y ungüentos elaborados con los agentes auxiliares usuales para la aplicación percutánea.
10. Las prescripciones siguientes aclaran en detalle la preparación de un número de formas de aplicación típicas.
- a) 1000 g de 2-etil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol se mezclan con 550 g de lactosa y 292 g de almidón de patata, la mezcla se humedece con una solución alcohólica de 8 g de gelatina y se granula por un tamiz. Tras el secado se mezcla 60 g de almidón de patata, 60 g de talco y 10 g de óxido de zinc y 20 g de anhídrido silícico altamente disperso y la mezcla se prensa para formar 10.000 tabletas de 200 mg de peso y 100 mg de contenido de materia activa cada una, que pueden estar provistas eventualmente de hendiduras de partición para afinar la dosificación. Como materias activas pueden utilizarse por ejemplo asimismo 500 g de 2-tercibutil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol o 500 g de 2-ciclopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, con
- 15.
- 20.
- 25.



lo que se obtiene 10.000 tabletas de 150 mg de peso y 50 mg de contenido de materia activa, cada una.

5. b) 100 g de 2-isopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol se mezclan a fondo con 16 g de almidón de maíz y 6 g de anhídrido silícico altamente disperso. La mezcla se humedece con una solución de 2 g de ácido esteárico, 6 g de celulosa etílica y 6 g de estearina en aproximadamente 70 cc de alcohol isopropílico y se gramula por un tamiz III (Ph. Helv. V). El granulado se seca durante unas 14 horas y luego se sacude por un tamiz III-IIIa. Luego se mezcla con 16 g de almidón de maíz, 16 g de talco y 2 g de estearato magnésico y se prensa para formar 1000 núcleos de grageas. Estos se recubren con un jarabe concentrado de 2 g de laca, 7,5 g de goma arábica, 0,15 g de colorante, 2 g de anhídrido silícico altamente disperso, 25 g de talco y 53,35 g de azúcar y se socan. Las grageas obtenidas pesan 260 mg cada una y contienen 100 mg de materia activa cada una. Como materia activa puede utilizarse, por ejemplo la misma dosis de 2-  
10. -etil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol.
15. c) 50 g de 2-ciclopropil-4,5-bis(p-metoxifenil)-imidazol y 1950 g de masa de base para supositorios finamente machacada (por ejemplo manteca de cacao) se mezclan a fondo y luego se funde. A partir de la masa fundida homogénea obtenida mediante agitación se cuelan 1000 supositorios de 2 g. Contienen 50 mg de materia activa cada uno.
- 20.
- 25.

386898



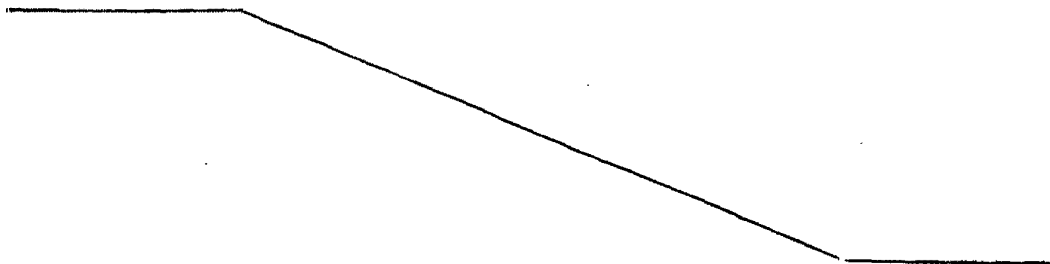
5. d) 60 g de monoestearato de polioxietilenanhidrosorb-  
bita, 30 g de monoestearato de anhidrosorbita, 150 g de acei-  
te de parafina y 120 g de alcohol estearílico se funden con-  
juntamente, se adicionan 50 g de 2-tercibutil-4(5)-(p-hidro-  
xifenil)-5(4)-fenil-imidazol (finamente pulverizado) y se  
emulsiona con 590 cc de agua previamente calentada a 40°. La  
emulsión se agita hasta enfriado a temperatura ambiente y se  
llenan tubos.

10. Los ejemplos siguientes aclaran en detalle la pre-  
paración de nuevos derivados de imidazol de la fórmula gene-  
ral I, sin embargo no limitan en ninguna forma el ámbito de  
la invención. Las temperaturas se indican en grados Celsius.

EJEMPLO 1

15.

La mezcla de 13,5 g (0,050 moles) de p-anisilo,  
3,96 g (0,055 moles) de aldehído isobutírico, 27,0 g (0,35  
moles) de acetato amónico y 130 cc de ácido acético glacial  
se hierve a reflujo durante 15 horas y a continuación se vier-  
te bajo fuerte agitación en una mezcla de 350 g de hielo y  
270 cc de solución amoniacal acuosa concentrada. La papilla  
cristalina se extrae con acetato etílico y la fase orgánica  
se lava hasta neutralidad con solución de cloruro sódico sa-  
turada, se seca con sulfato sódico y se concentra. El residuo  
25. recristaliza en acetato etílico y seca a 100° en alto vacío.



386898



Se obtiene el 2- isopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol como cristales blancos de punto de fusión 195-196°. Rendimiento 8,8 g, 55% del valor teórico.

Análogamente se obtienen los derivados de imidazol

5. siguientes, cuando se utiliza en lugar del aldehído isobutírico, 0,055 moles de los aldehídos correspondientes:  
2-etil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 170-172° (en tolueno), con 3,19 g de aldehído propiónico;  
2-propil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 180-182° (en acetato etílico), con 3,96 g de aldehído butírico;
10. 2-butil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 175-176° (en acetato etílico), con 4,73 g de aldehído valérico;  
2-isobutil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 166-168° (en benceno), con 4,73 g de aldehído isovalérico;
15. 2-tercibutil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 167-168° (en benceno), con 4,73 g de aldehído piválico;  
2-pentil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 137-138° (en acetato etílico), con 5,50 g de hexanal;
20. 2-hexil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 145-147° (en tolueno), con 6,27 g de heptanal;  
2-(1,1-dimetilbutil)-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 120-121° (en tolueno-éter de petróleo), con 6,27 g de aldehído 2,2-dimetil-valérico;
25. 2-ciclopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fu-

386898



- sión 189-191° (en tolueno), con 3,85 g de ciclopropancarboxaldehido;
- 2-ciclohexil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 194-195° (en benceno), con 6,16 g de ciclohexancarboxaldehido.
5. Asimismo se obtiene análogamente los imidazoles siguientes mediante condensación de 0,050 moles de los bencilos substituidos citados con 0,055 moles de los aldehidos citados:
- 2-etil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 161-163° (en tolueno), a partir de 12,0 g de 4-metoxibencilo y 3,19 g de aldehido propiónico;
10. 2-isopropil-4(5)-(p-metoxifenil)-(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 189-191° (en tolueno), a partir de 12,0 g de 4-metoxibencilo y 3,96 g de aldehido isobutírico;
- 2-butil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 162-163° (en etanol), a partir de 12,0 g de 4-metoxibencilo y 4,73 g de aldehido valérico;
15. 2-ciclopropil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 192-193° (en tolueno), a partir de 12,0 g de 4-metoxibencilo y 3,85 g de ciclopropancarboxaldehido;
20. 2-tercibutil-4,5-bis-(p-tolil)-imidazol, punto de fusión 204-206° (en tolueno), a partir de 11,9 g de p-tolilo y 4,73 g de aldehido pivalico;
- 2-isopropil-4(5)-(p-tolil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 209-210° (en tolueno), a partir de 11,2 g de 4-metilbencilo y 3,96 g de aldehido isobutírico;
- 25.

386898



- 2-tercibutil-4(5)-(p-tolil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 154-156° (en tolueno), a partir de 11,2 g de 4-metilbencilo y 4,73 g de aldehido piválico;
5. 2-isopropil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(p-tolil)-imidazol, punto de fusión 200-201°, a partir de 12,7 g de 4-metoxi-4'-metilbencilo y 3,96 g de aldehido isobutírico;
- 2-(1-metilpropil)-4,5-bis(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 170-171°, a partir de 13,5 g de p-anisilo y 4,73 g de aldehido 1-metilbutírico;
10. 2-(1-etilpropil)-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 168-169°, a partir de 13,5 g de p-anisilo y 5,5 g de aldehido 1-etil-butírico;
- 2-ciclopentil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 170-172°, a partir de 13,5 g de p-anisilo y 5,5 g de ciclo-pentancarboxaldehido;
15. 2-ciclobutil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 176-178°, a partir de 13,5 g de p-anisilo y 4,62 g de ciclo-butylcarboxaldehido;
- 2-tercibutil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(o-clorofenil)-imidazol punto de fusión 188-190°, a partir de 13,7 g de 4-metoxi-2'-clorobencilo y 4,73 g de aldehido piválico;
20. 2-tercibutil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(m-clorofenil)-imidazol, punto de fusión 169-171°, a partir de 13,7 g de 4-metoxi-3'-clorobencilo y 4,73 g de aldehido piválico;
25. 2-tercibutil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(p-clorofenil)-imida-



- zol, punto de fusión 148-150°, a partir de 13,7 g de 4-metoxi-4'-clorobencilo y 4,73 g de aldehído piválico;
- 2-isopropil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(m-clorofenil)-imidazol, punto de fusión 167-170°, a partir de 13,7 g de 4-metoxi-3'-clorobencilo y 3,96 g de aldehído isobutírico;
5. 2-tercibutil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(p-tolil)-imidazol, punto de fusión 171-173° (en tolueno), a partir de 12,7 g de 4-metoxi-4'-metilbencilo [véase b) más abajo] y 4,73 g de aldehído piválico;
10. 2-tercibutil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(m-tolil)-imidazol; punto de fusión 185-187° (en tolueno), a partir de 12,7 g de 4-metoxi-3'-metilbencilo [véase a) y b) más abajo] y 4,73 g de aldehído piválico;
15. 2-tercibutil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(o-tolil)-imidazol, punto de fusión 156-158° (en tolueno), a partir de 12,7 g de 4-metoxi-2'-metilbencilo [véase a) y b) más abajo] y 4,73 g de aldehído piválico.

Los bencilos substituidos necesarios para los tres últimos imidazoles, se preparan como sigue:

20. a) La mezcla de 50,0 g (0,3 moles) de cloruro (m-tolil)-acetílico, 39,0 g (0,36 moles) de anisol y 195 cc de sulfuro de carbono se trata de -2 a 10° en el término de 45 minutos y en forma de porciones con 48 g de cloruro de aluminio pulverizado. La mezcla roja se agita durante 20 minutos de
25. 0 a 10° y a continuación durante 90 minutos de 20 a 25°. Lue-

386898



- go se hierve a reflujo durante 15 minutos, se enfría y se vierte sobre una mezcla de 500 g de hielo y 100 cc de ácido clorhídrico 5-n, se deja reposar y se extrae después de 2 horas con benceno. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico
5. 5-n y solución de cloruro sódico saturada, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. La 4'-metoxi-2-(m-tolil)-acetofenona obtenida funde, tras recristalización en etanol, a 64-66°.
- Análogamente se prepara bajo utilización de 50,0 g (0,3 moles) de cloruro (o-tolil)-acetílico, la 4'-metoxi-2-
10. -(o-tolil)-acetofenona de punto de fusión 88-90° (en etanol).
- b) La solución de 24,0 g (0,10 moles) de 4'-metoxi-2-(m-tolil)-acetofenona en 250 cc de sulfóxido dimetílico y 7,5 cc de ácido bromhídrico concentrado se agita durante 10 horas a 70-80° y a continuación se vierte sobre 3 litros de
15. agua. La suspensión amarilla se extrae con acetato etílico; la fase orgánica se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Se obtiene el 4-metoxi-3'-metilbencilo de punto de fusión 55-57° (en etanol).
20. Análogamente se preparan:
- 4-metoxi-4'-metilbencilo, punto de fusión 108-110° (en etanol) partiendo de 24,0 g de 4'-metoxi-2-(p-tolil)-acetofenona [punto de fusión 90-90,5° (en etanol), véase J. Amer.Chem.Soc. 76, 3721-3722 (1954)];
25. 4-metoxi-2'-metilbencilo, punto de fusión 111-113° (en etanol), partiendo de 24,0 g de 4'-metoxi-2-(o-tolil)-acetofenona.
-

386898

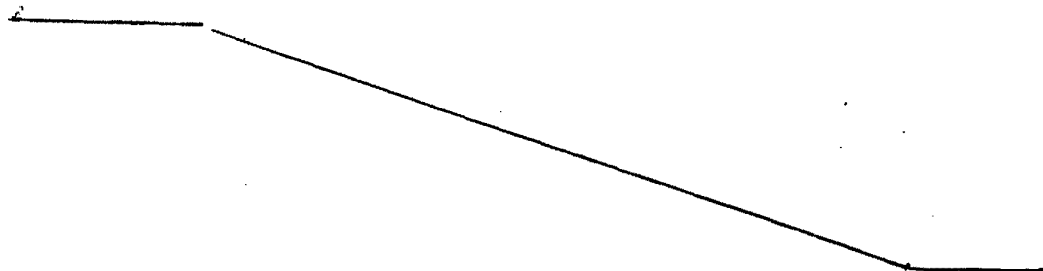


EJEMPLO 2

- La mezcla de 11,5 g (0,048 moles) de 4-metoxibencilo, 5,45 g (0,063 moles) de aldehído piválico, 50,0 g (0,65 moles) de acetato amónico y 100 cc de ácido acético glacial se hierve a reflujo durante 15 horas y a continuación se vierte bajo fuerte agitación en una mezcla de 300 g de hielo y 240 cc de solución de amoniaco acuoso concentrado. La papilla cristalina se extrae con acetato etílico, la fase orgánica se lava hasta neutralidad con solución de cloruro sódico saturada, se seca con sulfato sódico y se concentra. El residuo cristaliza en tolueno y se seca a 110° en alto vacío, con lo que se obtiene el 2-tercibutil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol de punto de fusión 193-194°.
- 5.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 3

- Una mezcla de 4,0 g (0,015 moles) de p-anisilo, 1,08 g (0,015 moles) de aldehído isobutírico y 100 cc de formamida se hierve a reflujo durante 3 horas y a continuación se vierte en 200 cc de agua. El precipitado oscuro se filtra por succión y se fija en cloroformo. La parte insoluble se filtra y la fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Tras recristalización en acetato etílico se obtiene el 2-isopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol de punto
- 20.
- 25.



386898

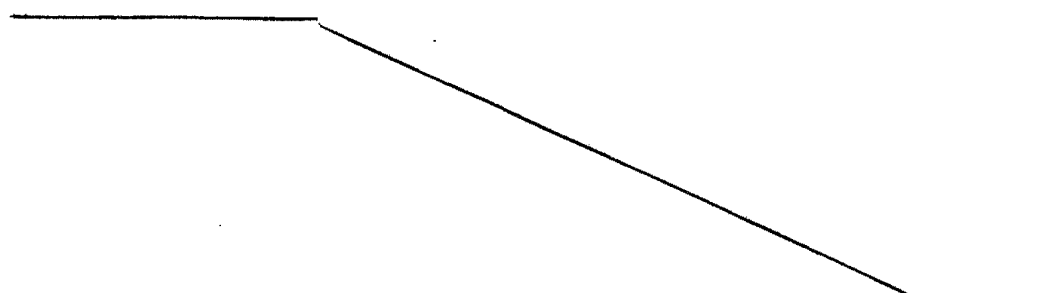


de fusión 195-196°.

EJEMPLO 4

5. 50,0 g (0,18 moles) de p-anisoina se disuelven bajo calentamiento en 750 cc de metanol. A 30-35° se adicionan 36,6 g (0,18 moles) de monohidrato de acetato de cobre (II), seguido de 14,4 g (0,20 moles) de aldehido isobutírico. Luego se adicionan a gotas en el termino de 10 minutos 3,75 cc de solución de amoniaco acuosa concentrada, después se hierve la solución a reflujo durante 3 horas y se filtra caliente. La sal de cobre obtenida como género del nucho, del imidazol deseado se lava 2 veces con 50 cc de metanol caliente cada vez y a continuación se suspende en 1000 cc de etanol al 80%. La suspensión etanólica se satura a 80° con ácido sulfhídrico. Después de 3 horas de agitación a 80° se filtra por succión la suspensión caliente para eliminar el sulfuro de cobre. Lo filtrado se concentra, el residuo recristaliza en acetato etílico y seca a 100° en alto vacío. El 2-isopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol obtenido funde a 195-196°.

20. Análogamente se prepara a partir de 0,18 moles de las benzoinas substituidas correspondientes y 0,20 moles de los aldehidos correspondientes:
25. 2-etil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 170-172° (en tolueno), partiendo de 50 g de p-anisoina y 11,6 g



386898

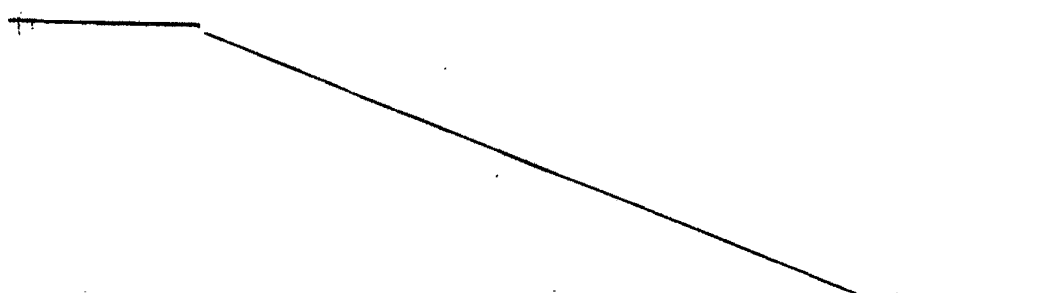


- de aldehido propiónico;
- 2-propil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 180-182° (en acetato etílico), partiendo de 50 g de p-anisoina y 14,4 g de aldehido butírico.
5. 2-butil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 175-176° (en acetato etílico), partiendo de 50 g de p-anisoina y 17,2 g de aldehido valérico;
- 2-isobutil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 166-168° (en benceno), partiendo de 50 g de p-anisoina y 17,2 g de aldehido isovalérico;
10. 2-pentil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 137-138° (en acetato etílico), partiendo de 50 g p-anisoina y 20,0 g de hexanal;
- 2-ciclopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 189-191° (en tolueno), partiendo de 50 g de p-anisoina y 14,0 g de ciclopropancarboxaldehido;
15. 2-ciclohexil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 194-195° (en benceno), partiendo de 50 g de p-anisoina y 22,4 g de ciclohexancarboxaldehido;
20. 2-isopropil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 189-191° (en tolueno), partiendo de 43,2 de 4-metoxibenzoina y 14,4 g de aldehido isobutírico;
- 2-butil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 162-163° (en etanol), partiendo de 43,2 g de 4-metoxibenzoina y 17,2 g de aldehido valérico;
- 25.



- 2-tercibutil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 193-194<sup>o</sup> (en tolueno), partiendo de 43,2 g de 4-metoxi-benzoina y 17,2 g de aldehído piválico;
- 2-ciclopropil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 192-193<sup>o</sup> (en tolueno), partiendo de 43,2 g de 4-metoxi-benzoina y 14,0 g de ciclopropanocarboxaldehído;
5. 2-tercibutil-4,5-bis-(p-tolil)-imidazol, punto de fusión 204-206<sup>o</sup> (en tolueno), partiendo de 42,8 g de p-tolucina y 17,2 g de aldehído piválico;
10. 2-tercibutil-4(5)-(p-hidroxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 190-192<sup>o</sup>, partiendo de 41,0 g de 4'-hidroxibenzoina y 17,2 g de aldehído piválico;
- 2-tercibutil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(p-clorofenil)-imidazol punto de fusión 148-150<sup>o</sup>, partiendo de 49,8 g de 4-metoxi-4'-cloro-benzoina y 17,2 g de aldehído piválico;
15. 2-tercibutil-4(5)-(p-metilsulfonilfenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 215-217<sup>o</sup>, partiendo de 52,2 g de 4-metilsulfonilbenzoina y 17,2 g de aldehído piválico.

- La 4-metilsulfonilbenzoina últimamente citada como
20. materia de partida se obtiene como sigue:
- 80 g (0,227 moles) de 2-bromo-4'-metilsulfonil-2-fenil-acetofenona se hierven a reflujo durante 5 horas junto con 80 g de acetato sódico y 900 cc de ácido acético glacial. La mezcla reaccional se evapora en el evaporador rotativo, se fija
25. en éter y se lava con agua. La fase orgánica se sacude breve-



386898



mente con lejía de sosa 2-n, a continuación se lava con solución de ácido clorhídrico diluida enfriada con hielo, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo recristaliza en acetato etílico/éter/éter de petróleo, punto de fusión

5. 116-119°.

EJEMPLO 5

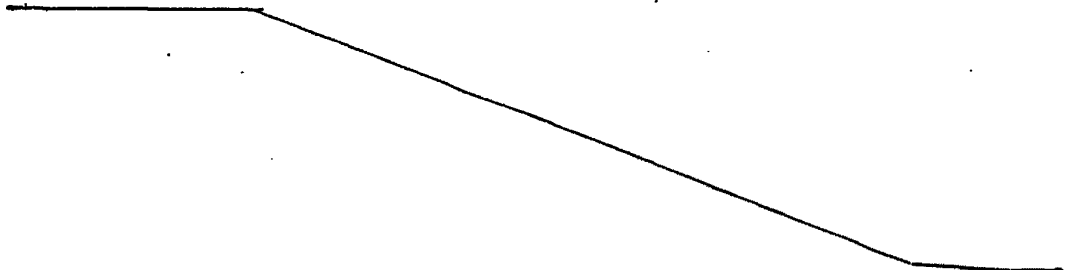
10. 7,10 g (0,020 moles) de N-4-metoxi-alfa-(p-metoxifenil)-fenacil-7-valeramida [véase a)] se hierven a reflujo durante 14 horas con 13,1 g (0,17 moles) de acetato amónico en 60 cc de ácido acético glacial. Luego la solución parde se vierte sobre 120 cc de amoníaco concentrado y 120 g de hielo y se extrae con acetato etílico. La fase orgánica se separa,

15. se lava hasta neutralidad con solución de cloruro sódico saturada, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo cristaliza en acetato etílico, con lo cual se obtienen 5,31 g (79% del valor teórico) de 2-butil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol de punto de fusión 175-176°.

20. Análogamente se obtiene bajo utilización de 0,020 moles de las amidas correspondientes [véase a)] los imidazoles siguientes:

2-etil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 170-172° (en tolueno), a partir de 6,54 g de N-4-metoxi-alfa-

25. -(p-metoxifenil)-fenacil-7-propionamida;



386898



- 2-isopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 195-196° (en acetato etílico), a partir de 6,82 g de N-4-metoxi-alfa-(p-metoxifenil)-fenacil-isobutiramida;
5. 2-isobutil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 166-168° (en benceno), a partir de 7,10 g de N-4-metoxi-alfa-(p-metoxifenil)-fenacil-isovaleramida;
- 2-hexil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 145-147° (en tolueno), a partir de 7,66 g de N-4-metoxi-alfa-(p-metoxifenil)-fenacil-heptanamida;
10. 2-(1,1-dimetilbutil)-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 120-121° (en tolueno-éter de petróleo), a partir de 7,66 g de N-4-metoxi-alfa-(p-metoxifenil)-fenacil-2,2-dimetil-valeramida;
- 2-ciclopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 189-191° (en tolueno), a partir de 6,78 g de N-4-metoxi-alfa-(p-metoxifenil)-fenacil-ciclopropancarboxamida;
15. 2-etil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 161-163° (en tolueno), a partir de 5,94 g de N-(4-metoxi-alfa-fenil-fenacil)-propionamida;
20. 2-isopropil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 189-191° (en tolueno), a partir de 6,22 g de N-(4-metoxi-alfa-fenil-fenacil)-isobutiramida;
- 2-tercibutil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 193-194° (en tolueno), a partir de 6,50 g de N-(4-metoxi-alfa-fenil-fenacil)-pivalamida;
- 25.

386898



- 2-ciclopropil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 192-193° (en tolueno), a partir de 6,18 g de N-(4-metoxi-alfa-fenil-fenacil)-ciclopropancarboxamida;
- 2-tercibutil-4,5-bis-(p-tolil)-imidazol, punto de fusión 204-206° (en tolueno), a partir de 6,46 g de N-4-metil-alfa-(p-tolil)-fenacil-pivalamida;
- 2-tercibutil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 167-168° (en benceno), a partir de 7,10 g de N-4-metoxi-alfa-(p-metoxifenil)-fenacil-pivalamida;
10. 2-tercibutil-4(5)-(p-metilsulfonilfenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 215-217°, a partir de 7,1 g de N-(4-metilsulfonil-alfa-fenil-fenacil)-pivalamida;
- 2-tercibutil-4(5)-(p-hidroxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 190-192°, a partir de 6,2 g de N-(4-hidroxialfa-fenil-fenacil)-pivalamida;
15. 2-tercibutil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(p-clorofenil)-imidazol, punto de fusión 148-150°, a partir de 7,2 g de N-4-metoxi-alfa-(p-clorofenil)-fenacil-pivalamida.

Las materias de partida se preparan como sigue:

20. a) 11 g (0,036 moles) de clorhidrato de 2-amino-4'-metoxi-2-(p-metoxifenil)-acetofenona según G.Drefahl y M. Hartmann, Ann. 589, 82-90 (1954), preparado mediante reducción de monoxima de p-anisilo se suspenden en 100 cc de benceno absoluto. Tras adición de 4,0 g (0,04 moles) de trietilamina,
25. se adicionan a gotas en el término de 15 minutos bajo refri-

386898



- geración de hielo 4,72 g (0,04 moles) de cloruro valerílico en 10 cc de benceno absoluto, de modo que la temperatura interna no rebase los 20°. Tras otros 10 minutos se adiciona a gotas una vez más 4,0 g (0,04 moles) de trietilamina. La suspensión se agita a 20-25° durante 14 horas, a continuación se trata con agua y se deslía con acetato etílico. La fase orgánica se separa, se lava con agua, solución de carbonato sódico 2-n, solución de cloruro sódico saturada y ácido clorhídrico 2-n. El residuo obtenido tras lavar de nuevo hasta neutralidad con solución de cloruro sódico saturada, secado sobre sulfato sódico y concentrado, recristaliza en etanol. La N-4-metoxi-alfa-(p-metoxifenil)-fenacil-7-valeramida obtenida funde a 90-92°; rendimiento 7,5 g, 59% del valor teórico. Para la elaboración ulterior puede utilizarse en lugar del producto cristalizado asimismo el residuo de la elaboración.
- 5.
- 10.
- 15.

Análogamente se obtienen las amidas siguientes mediante acilación de 11,0 g (0,036 moles) de clorhidrato de 2-amino-4'-metoxi-2-(p-metoxifenil)-acetofenona con 0,040 moles de los cloruros de ácido correspondientes:

20. N-4-metoxi-alfa-(p-metoxifenil)-fenacil-7-propionamida, punto de fusión 100-102° (en benceno), con 3,70 g de cloruro propionílico;
- N-4-metoxi-alfa-(p-metoxifenil)-fenacil-7-isobutiramida, punto de fusión 125-127° (en benceno), con 4,26 g de cloruro isobutirílico;
- 25.

386898



- N-[4-metoxi-alfa-(p-metoxifenil)-fenacil]-isovaleramida, punto de fusión 104-106° (en benceno), con 4,82 g de cloruro isovalerílico;
5. N-[4-metoxi-alfa-(p-metoxifenil)-fenacil]-heptamida, punto de fusión 98-100° (en etanol-éter), con 5,94 g de cloruro heptanoílico;
- N-[4-metoxi-alfa-(p-metoxifenil)-fenacil]-2,2-dimetil-valerá-mida, punto de fusión 75-77° (en benceno-ciclohexano), con 5,94 g de cloruro 2,2-dimetil-valerílico;
10. N-[4-metoxi-alfa-(p-metoxifenil)-fenacil]-ciclopropancarboxamida, punto de fusión 136-139° (en etanol), con 4,18 g de cloruro ciclopropancarboxílico.

- Análogamente se obtiene asimismo las amidas siguientes mediante acilación de 10,0 g (0,036 moles) de clorhidrato de 2-amino-4'-metoxi-2-fenil-acetofenona [véase b) y c) más abajo] con 0,040 moles de los cloruros de ácido correspondientes:
- 15.

- N-(4-metoxi-alfa-fenil-fenacil)-propionamida, punto de fusión 99-102° (en acetato etílico-éster de petróleo), con 3,70 g de cloruro propionílico;
- 20.

N-(4-metoxi-alfa-fenil-fenacil)-isobutiramida (producto bruto) con 4,26 g de cloruro isobutirílico;

N-(4-metoxi-alfa-fenil-fenacil)-pivalamida (producto bruto) con 4,82 g de cloruro pivalílico;

25. N-(4-metoxi-alfa-fenil-fenacil)-ciclopropancarboxamida, pun-

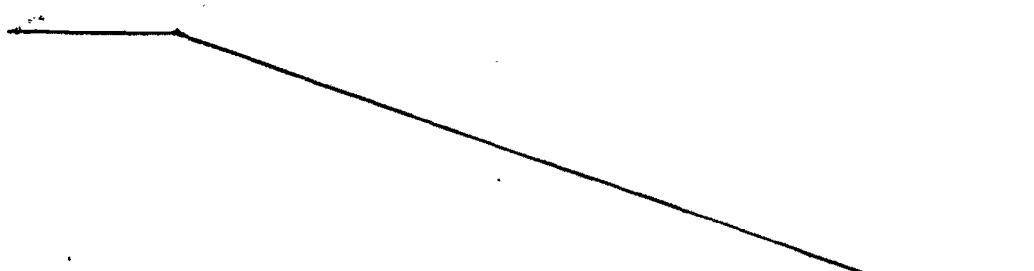
386898



to de fusión 155-157° (en benceno), con 4,18 g de cloruro ciclopropancarboñílico.

Asimismo se obtiene análogamente:

5. N-4-metil-alfa-(p-tolil)-fenacil-7-pivalamida (producto bruto) bajo utilización de 9,92 g (0,036 moles) de clorhidrato 2-amino-4'-metil-2-(p-tolil)-acetofenona [véase b) y c)] y 4,82 g de cloruro pivalílico;
10. N-4-metoxi-alfa-(p-metoxifenil)-fenacil-7-pivalamida, punto de fusión 99-101° (en etanol), bajo utilización de 11,0 g de clorhidrato de 2-amino-4'-metoxi-2-(p-metoxifenil)-acetofenona y 4,82 g de cloruro pivalílico;
15. N-(4-metilsulfonil-alfa-fenil-fenacil)-pivalamida, punto de fusión 155-157° (en tolueno), bajo utilización de 12,0 g de clorhidrato de 2-amino-4'-metilsulfonil-2-fenil-acetofenona y 5,2 g de cloruro pivaloílico, en donde el clorhidrato de aminoacetona correspondiente se obtiene como sigue: 14,5 g (0,053 moles) de 4'-metilsulfonil-2-fenil-acetofenona se disuelven en 450 cc de dicloruro etilénico, se calienta a 35° y se trata en forma de gotas en el término de 20 minutos con una solución de 8,6 g de bromo en 20 cc de dicloruro etilénico. La mezcla reaccional se agita luego a 20-25° durante 2 horas y por último se concentra en el evaporador rotativo. El residuo recristaliza en alcohol. Se obtiene la 2-bromo-4'-metilsulfonil-2-fenil-acetofenona como cristales blancos
25. de punto de fusión 158-160°. [Análogamente se obtienen: 2-





386898

- bromo-4'-metilsulfonil-2-(p-metoxifenil)-acetofenona, punto de fusión 126-129°, partiendo de 5,0 g de 4'-metilsulfonil-2-(p-metoxifenil)-acetofenona y 2,64 g de bromo. 7,0 g (0,02 moles) de 2-bromo-4'-metilsulfonil-2-fenil-acetofenona
5. se agitan a 20-25° durante 24 horas con 2,94 g (0,02 moles de hexametilentetramina en 100 cc de dicloruro etilénico. El precipitado blanco se filtra por succión, el género del nudo se fija en 80 cc de alcohol absoluto, se trata con 20 cc de ácido clorhídrico concentrado y se agita durante 2 horas
10. a 20-25° y luego durante 3 horas a 0-5°. Los cristales blancos se filtran, se fijan en agua y se regulan alcalinamente con solución de carbonato sódico 2-n. La suspensión blanca se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se trata con solución de ácido clorhídrico etérica,
15. con lo cual precipita el clorhidrato de 2-amino-4'-metilsulfonil-2-fenil-acetofenona deseado como cristales blancos de punto de fusión 212-214°.

Los clorhidratos de aminocetona se preparan como sigue:

20. b) En una suspensión de 34,0 g (0,15 moles) de 4'-metoxi-2-fenil-acetofenona en 800 cc de éter se hace pasar a 20-25° ácido clorhídrico. Después de 30 minutos se adiciona a gotas en el término de 25 minutos 19,5 cc de nitrito butílico recién destilado. Después de otras 4 horas finaliza
25. el paso del ácido clorhídrico, la mezcla reaccional se deja

386898



- reposar durante aproximadamente 15 horas y luego se filtra. Lo filtrado se extrae tres veces con lejía de sosa 2-n enfriada con hielo. La solución alcalina, acuosa se neutraliza bajo refrigeración de hielo con ácido clorhídrico diluido y
5. luego se extrae con acetato etílico. La fase orgánica se lava hasta neutralidad con solución de cloruro sódico saturada, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo cristaliza en etanol, con lo cual se obtiene la 4'-metoxi-2-oximino-2-fenil-acetofenona de punto de fusión 116-118°.
10. Análogamente se prepara la 4'-metil-2-oximino-2-(p-tolil)-acetofenona partiendo de 33,7 g (0,15 moles) de 4'-metil-2-(p-tolil)-acetofenona.
- c) La solución de 34,0 g (0,133 moles) de 4'-metoxi-2-oximino-2-fenil-acetofenona en 300 cc de etanol y 100 cc
15. de dioxano se trata en forma de gotas a 20-25° y en el término de 30 minutos con una solución de 146,4 g de cloruro de estaño (II) en 288 cc de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla reaccional se agita durante una semana a 20-25° y a continuación se vierte sobre una mezcla de 2 Kg de hielo y 2,5 litros de lejía de sosa 5-n. La mezcla blanca se extrae con éter y la fase orgánica se lava con solución de cloruro sódico saturada y se seca sobre sulfato sódico. Con solución de ácido clorhídrico etérica precipita de la fase orgánica
20. filtrada, el clorhidrato de 2-amino-4'-metoxi-2-fenil-acetofenona, punto de fusión 234-236° (en etanol).
- 25.

386898



Análogamente se obtiene el clorhidrato de 2-amino-4'-metil-2-(p-tolil)-acetofenona partiendo de 33,7 g (0,133 moles) de 4'-metil-2-oximino-2-(p-tolil)-acetofenona.

5. EJEMPLO 6

- A una solución de 8,38 g (0,025 moles) de 2-bromo-4'-metoxi-2-(p-metoxifenil)-acetofenona en 40 cc de cloroformo se adiciona 3,68 g (0,03 moles) de clorhidrato de isobutiramidina en 15 cc de agua. Bajo fuerte agitación y paso de nitrógeno, se trata la emulsión a 15-20° en forma de gotas con la solución de 2,9 g (0,06 moles) de hidróxido potásico en 15 cc de agua, se hierve a reflujo durante 4,5 horas y se vierte todavía caliente en un embudo de decantación. La fase orgánica inferior se separa, se lava con solución de carbonato sódico 2-n y solución de cloruro sódico saturada, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo recristaliza en acetato etílico y se seca a 100° en alto vacío, con lo que se obtienen el 2-isopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 195-196°.

- En forma análoga se obtienen los imidazoles siguientes, si se utiliza en lugar del clorhidrato de isobutiramidina, 0,03 moles de los clorhidratos de amidina correspondientes:
25. 2-etil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 170-

386899

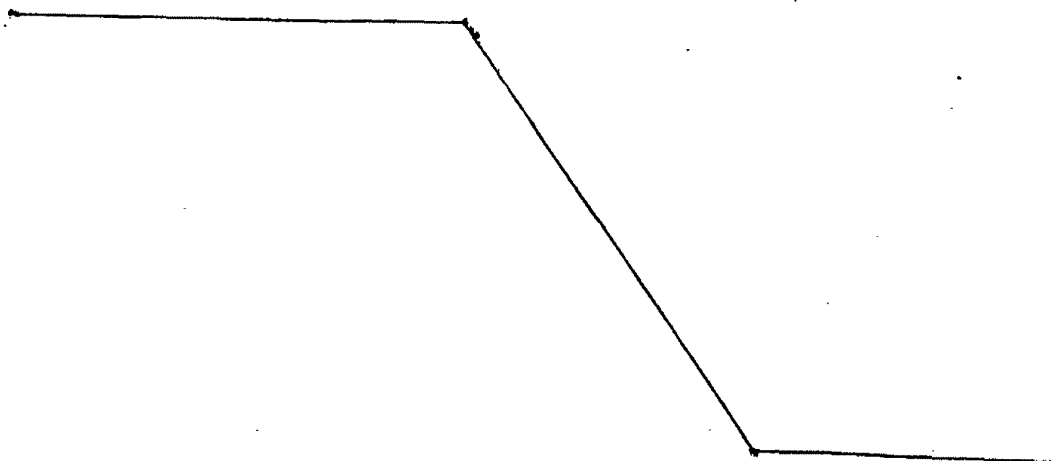


- 172° (en tolueno), con 3,26 g de clorhidrato de propionamida;
- 2-isobutil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 155-168° (en benceno), con 4,10 g de clorhidrato de isovaleramida;
5. 2-hexil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 145-147° (en tolueno), con 4,94 g de clorhidrato de heptanamida;
10. 2-ciclopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 189-191° (en tolueno), con 3,62 g de clorhidrato de ciclopropancarboxamida.
- Asimismo se obtiene los imidazoles siguientes:
15. 2-isopropil-4,(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 189-191° (en tolueno), partiendo de 7,63 g (0,025 moles) de 2-bromo-4'-metoxi-2-fenil acetofenona y 3,68 g (0,030 moles) de clorhidrato de isobutiramida;
20. 2-tercibutil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 193-194° (en tolueno), partiendo de 7,63 g (0,025 moles) de 2-bromo-4'-metoxi-2-fenil-acetofenona o la misma dosis de 2-bromo-2-(p-metoxifenil)-acetofenona y 4,10 g (0,030 moles) de clorhidrato de pivalamida;
25. 2-ciclopropil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 192-193° (en tolueno), partiendo de 7,63 g (0,025 moles) de 2-bromo-4'-metoxi-2-fenil-acetofenona y 3,62 g (0,030 moles) de clorhidrato de ciclopropancarboxamida;

386899



- 2-tercibutil-4,5-bis-(p-tolil)-imidazol, punto de fusión 204-206° (en tolueno), partiendo de 7,58 g (0,025 moles) de 2-bromo-4'-metil-2-(p-tolil)-acetofenona y 4,10 g (0,030 moles) de clorhidrato de pivalamidina.
5. 2-tercibutil-4(5)-(p-metilsulfonil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 215-217°, partiendo de 8,83 g (0,025 moles) de 2-bromo-4'-metilsulfonil-2-fenil-acetofenona y 4,10 g (0,030 moles) de clorhidrato de pivalamidina;
10. 2-tercibutil-4(5)-(p-hidroxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 190-192°, partiendo de 7,28 g (0,025 moles) de 2-bromo-4'-hidroxi-2-fenil-acetofenona y 4,10 g (0,030 moles) de clorhidrato de pivalamidina;
15. 2-tercibutil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(m-clorofenil)-imidazol, punto de fusión 169-171°, partiendo de 8,48 g (0,025 moles) de 2-bromo-4'-metoxi-2-(m-clorofenil)-acetofenona y 4,10 g (0,030 moles) de clorhidrato de pivalamidina;
20. 2-tercibutil-4(5)-(p-metilsulfonilfenil)-5(4)-(p-metoxifenil)-imidazol, de punto de fusión 205-207°, partiendo de 9,6 g (0,025 moles) de 2-bromo-4'-metilsulfonil-2-(p-metoxifenil)-acetofenona y 4,10 g (0,030 moles) de clorhidrato de pivalamidina.



386898



EJEMPLO 7

- 9,27 g (0,03 moles) de 2-etil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-oxazol se calientan durante 5 horas a 200° en el auto-clave con 97 g de amoniaco líquido y 64 g de formamida. (La presión interior asciende hasta 185 atmósferas). Tras el enfriado, la mezcla reaccional se vierte en agua y se extrae con acetato etílico. La fase orgánica se separa, se lava hasta neutralidad con solución de cloruro sódico saturada y a continuación se sacude con 10 cc de ácido clorhídrico 1-n. El clorhidrato no disuelto del imidazol deseado se filtra por succión, recristaliza en etanol (punto de fusión 195-197°), se suspende en acetato etílico y se sacude con amoniaco acuoso. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo recristaliza en etanol, con lo que se obtiene el 2-etil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol de punto de fusión 170-172°.

- En forma análoga se obtienen los imidazoles siguientes, si se utiliza en lugar del 2-etil-4,5-bis(p-metoxifenil)-oxazol, 0,03 moles de los oxazoles correspondientes:
20. 2-isopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 195-196° (en acetato etílico), a partir de 9,69 g de 2-isopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-oxazol;
25. 2-isobutil-4,5-bis(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 166-168° (en benceno), a partir de 10,11 g de 2-isobutil-

386898



- 4,5-bis-(p-metoxifenil)-oxazol;
- 2-tercibutil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 166-168° (en benceno), a partir de 10,11 g de 2-tercibutil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-oxazol;
5. 2-hexil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 145-147° (en tolueno), a partir de 10,95 g de 2-hexil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-oxazol;
- 2-ciclopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 189-191° (en tolueno), a partir de 9,61 g de 2-ciclopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-oxazol;
10. 2-isopropil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 189-191° (en tolueno), a partir de 8,79 g de 2-isopropil-4-(p-metoxifenil)-5-fenil-oxazol;
- 2-tercibutil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 193-194° (en tolueno), a partir de 9,21 g de 2-tercibutil-4-(p-metoxifenil)-5-fenil-oxazol;
15. 2-ciclopropil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 192-193° (en tolueno), a partir de 8,73 g de 2-ciclopropil-4-(p-metoxifenil)-5-fenil-oxazol;
20. 2-tercibutil-4,5-bis-(p-tolil)-imidazol, punto de fusión 204-206° (en tolueno), a partir de 9,15 g de 2-tercibutil-4,5-bis-(p-tolil)-oxazol;
- 2-tercibutil-4(5)-(p-metilsulfonilfenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 215-217°, a partir de 10,65 g de 2-tercibutil-4-(p-metilsulfonilfenil)-5-fenil-oxazol;
- 25.

386898



2-tercibutil-4(5)-(p-hidroxifenil)-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 190-192°, a partir de 8,49 g de 2-tercibutil-4-(p-hidroxifenil)-5-fenil-oxazol;

5. 2-tercibutil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(p-clorofenil)-imidazol, punto de fusión 148-150°, a partir de 10,45 g de 2-tercibutil-4-(p-metoxifenil)-5-(p-clorofenil)-oxazol.

Los oxazoles necesarios como materias de partida se preparan por ejemplo como sigue:

10. a) La mezcla de 13,60 g (0,05 moles) de p-anisoina, 10 cc de trietilamina y 100 cc de benceno absoluto se trata en forma de gotas a 40° de temperatura inicial con una solución de 6,5 g (0,07 moles) de cloruro de propionilo en 20 cc de benceno absoluto. La temperatura interior se eleva con ello hasta unos 70°. La suspensión se agita a 50° durante 15. 5 horas, luego se trata con 50 cc de agua y se agita durante 1 hora a 20-25°. Luego se adiciona 100 cc de acetato etílico y la mezcla se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 2-n, agua, solución de carbonato sódico 2-n y solución de cloruro sódico saturada. La fase orgánica se separa, se seca con sulfato sódico y luego se concentra, con lo que permanece el 20. éster bruto del ácido p-anisoin-propiónico.

- b) El éster bruto del ácido p-anisoin-propiónico obtenido según a) se hierve a reflujo durante 5 horas con 25 g de acetato amónico y 100 cc de ácido acético glacial. 25. La solución reaccional caliente se vierte a continuación so-



- bre una mezcla de 250 g de hielo y 200 cc de solución amoniacal acuoso concentrada y se extrae con acetato etílico. La fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 2-n y solución de cloruro sódico saturada, se seca y concentra. El residuo
5. cristaliza en etanol, con lo que se obtiene el 2-etil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-oxazol de punto de fusión 83-85°. En lugar de la sustancia recristalizada puede también trabajarse ulteriormente el producto bruto.
- Análogamente a a) y b) se obtienen:
10. 2-isopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-oxazol, punto de fusión 80-81° (en etanol), partiendo de 13,60 g (0,05 moles) de p-anisocina y 7,5 g (0,07 moles) de cloruro isobutirílico;
15. 2-isobutil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-oxazol (producto bruto) partiendo de 13,60 g (0,05 moles) de p-anisocina y 8,5 g (0,07 moles) de cloruro isovalerílico.
- 2-tercibutil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-oxazol, punto de fusión 79-81° (en éter de petróleo), partiendo de 13,60 g (0,05 moles) de p-anisocina y 8,5 g (0,07 moles) de cloruro pivaloílico;
20. 2-hexil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-oxazol (producto bruto) partiendo de 13,60 g (0,05 moles) de p-anisocina y 10,4 g (0,07 moles) de cloruro heptanoílico;
25. 2-ciclopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-oxazol, punto de fusión 113-114° (en metanol), partiendo de 13,60 g (0,05 moles) de p-anisocina y 7,4 g (0,07 moles) de cloruro ciclopropencarbo-

386898



nílico;

2-isopropil-4-(p-metoxifenil)-5-fenil-oxazol, punto de fusión 58-59° (en éter de petróleo), partiendo de 12,10 g (0,05 moles) de 4-metoxibenzoina y 7,5 g (0,07 moles) de cloruro isobutirílico;

5.

2-tercibutil-4-(p-metoxifenil)-5-fenil-oxazol (producto bruto) partiendo de 12,10 g (0,05 moles) de 4-metoxibenzoina y 8,5 g (0,07 moles) de cloruro pivaloílico;

10.

2-ciclopropil-4-(p-metoxifenil)-5-fenil-oxazol (producto bruto) partiendo de 12,10 g (0,05 moles) de 4-metoxibenzoina y 7,4 g (0,07 moles) de cloruro ciclopropancarbonílico;

2-tercibutil-4,5-bis-(p-tolil)-oxazol, punto de fusión 128-130° (en éter de petróleo), partiendo de 12,0 g (0,05 moles) de p-tolucina y 8,5 g (0,07 moles) de cloruro pivaloílico;

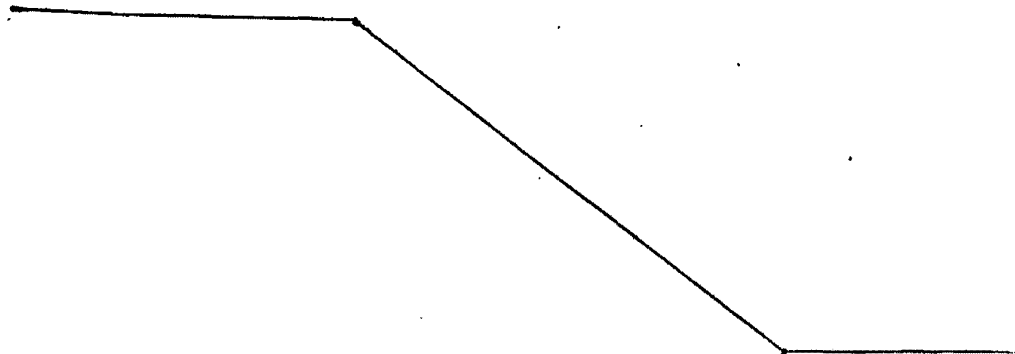
15.

2-tercibutil-4-(p-metilsulfonilfenil)-5-fenil-oxazol, partiendo de 14,5 g (0,05 moles) de 4-metil-sulfonilbenzoina y 8,5 g de cloruro pivaloílico;

2-tercibutil-4-(p-hidroxifenil)-5-fenil-oxazol, partiendo de 11,4 g (0,05 moles) de 4-hidroxibenzoina y 17,0 g de cloruro pivaloílico;

20.

2-tercibutil-4-(p-metoxifenil)-5-(p-clorofenil)-oxazol, partiendo de 13,8 g (0,05 moles) de 4-metoxi-4'-cloro-benzoina y 8,5 g de cloruro pivaloílico.



386898



EJEMPLO 8

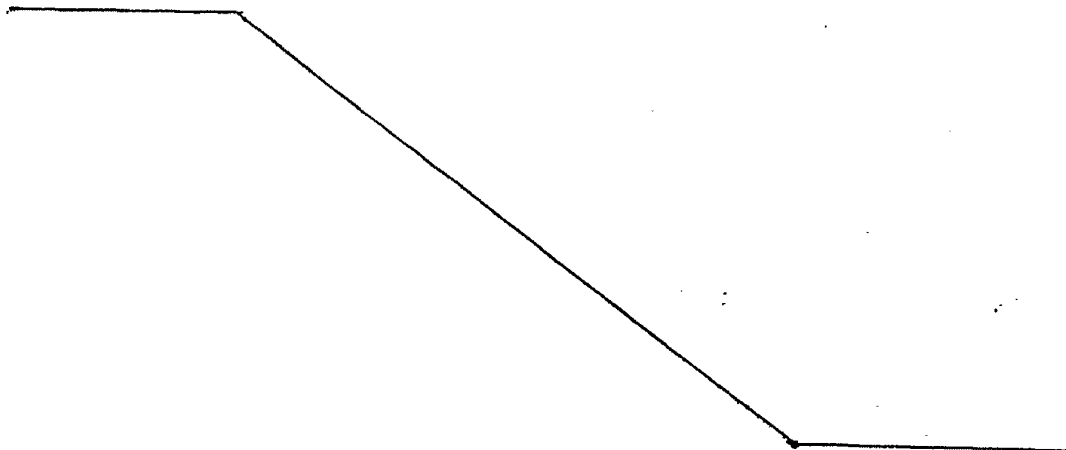
Una solución de 30,84 g (0,10 moles) de 2-etil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol en 900 cc de acetona se trata a 20-25° con 9,61 g (6,5 cc, 0,10 moles) de ácido metansulfónico y a continuación se agita durante unas 15 horas. Los cristales blancos se filtran por succión. El metansulfonato de 2-etil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol obtenido funde a 149-151° tras recristalización en etanol-éter.

10.

EJEMPLO 9

15,0 g de 2-isopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol se fijan en 400 cc de acetato etílico y 100 cc de éter y se filtran. Lo filtrado se sacude en el embudo decantador con 70 cc de ácido clorhídrico 2-n. Luego el clorhidrato precipitado se filtra por succión y el género del nuche se seca a 80° en alto vacío durante aproximadamente 6 horas, recristaliza en etanol absoluto-éter y se seca una vez más a 110° en alto vacío. El clorhidrato de 2-isopropil-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol obtenido funde a 264-267°.

20.



386898

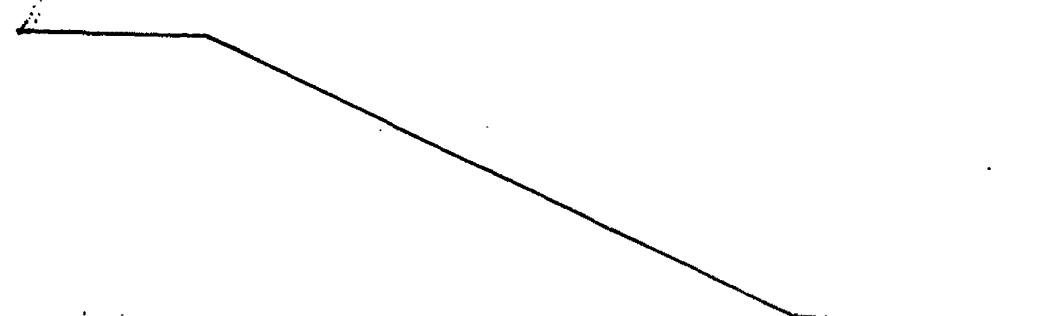


EJEMPLO 10

5. La mezcla de 5,8 g (0,02 moles) de 4-metilsulfonilbencilo, 1,7 g (0,02 moles) de aldehído piválico, 10,0 g (0,13 moles) de acetato amónico y 50 cc de ácido acético glacial se hierve a reflujo durante 15 horas y a continuación se vierte bajo fuerte agitación sobre 150 g de hielo. La solución amarilla se regula en forma débilmente alcalina con solución amoniaca acuosa y se extrae con acetato etílico.
10. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se concentra, el residuo recristaliza en tolueno y se seca a 110° en alto vacío, con lo que se obtiene el 2-tercibutil-4(5)-[p-(metilsulfonil)-fenil]-5(4)-fenil-imidazol de punto de fusión 215-217°.
15. Se obtiene análogamente:  
2-isopropil-4(5)-[p-(metilsulfonil)-fenil]-5(4)-fenil-imidazol, punto de fusión 207-208° (en tolueno), partiendo de 5,8 g (0,02 moles) de 4-metilsulfonilbencilo y 1,4 g (0,02 moles) de aldehído isobutírico.
- 20.

EJEMPLO 11

La mezcla de 4,5 g (0,02 moles) de 4-hidroxibencilo, 1,72 g (0,02 moles) de aldehído piválico, 10,0 g (0,13 moles)



= 49 = 386898

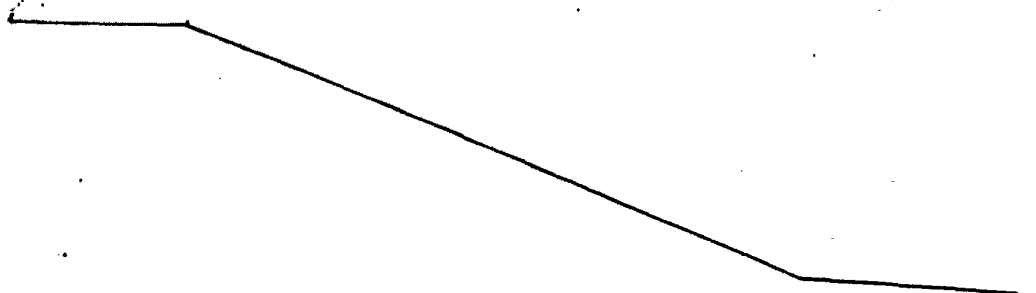


- de acetato amónico y 60 cc de ácido acético glacial se hierve a reflujo durante 18 horas y a continuación se vierte bajo fuerte agitación en una mezcla de 150 g de hielo y 120 cc de solución amoniacal acuoso concentrada. La papilla cristalina se extrae con acetato etílico, la fase orgánica se lava hasta neutralidad con solución de cloruro sódico saturada, se seca con sulfato sódico y se concentra. El residuo cristaliza en acetato etílico-éter de petróleo y seca a 110° en alto vacío, con lo que se obtiene el 2-tercibutil-4(5)-
5. --(p-hidroxifenil)-5(4)-fenil-imidazol de punto de fusión 190-192°.
- 10.

Análogamente se obtiene:

- 2-tercibutil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(p-hidroxifenil)-imidazol, punto de fusión 216-218° en éter/pentano; partiendo de 5,1 g (0,02 moles) de 4-hidroxi-4'-metoxibencilo y 1,72 g (0,02 moles) de aldehído piválico;
15. 2-tercibutil-4(5)-(p-hidroxifenil)-5(4)-(m-tolil)-imidazol, punto de fusión 227-228° en tolueno/ciclohexano; partiendo de 4,8 g (0,02 moles) de 4-hidroxi-3'-metilbencilo y 1,72 g (0,02 moles) de aldehído piválico;
20. 2-tercibutil-4(5)-(p-hidroxifenil)-5(4)-(m-clorofenil)-imidazol, punto de fusión 238-240°, en tolueno/ciclohexano; partiendo de 5,2 g (0,02 moles) de 4-hidroxi-3'-clorobencilo y 1,72 g (0,02 moles) de aldehído piválico.

25. Las materias de partida para los dos compuestos úl-



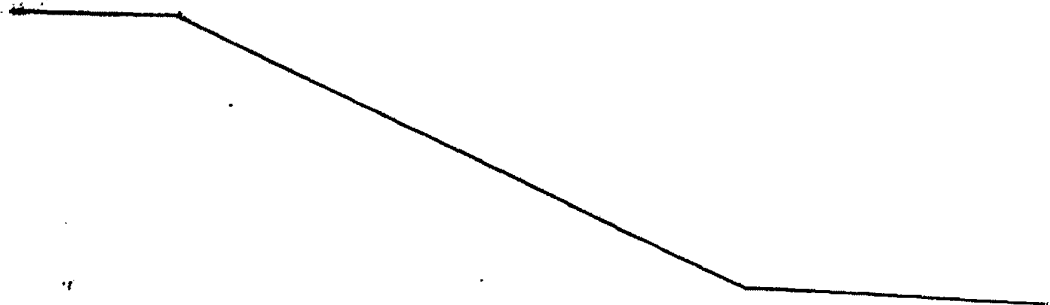


tinamente citados se obtienen como sigue:

5. La mezcla de 9,5 g de 4-metoxi-3'-clorobencilo, 50 cc de ácido acético glacial y 100 cc de ácido bromhídrico al 48% se hierve a reflujo durante 20 horas y a continuación se vierte sobre agua. La suspensión así obtenida se extrae con éter, la fase orgánica se lava tres veces con solución de carbonato sódico 2-n, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo recristaliza en éter/éter de petróleo. El 4-hidroxi-3'-cloro-bencilo así purificado funde a 154-155°.
10. Se obtiene análogamente partiendo de 14,5 g de 4-metoxi-3'-metil-bencilo, el 4-hidroxi-3'-metil-bencilo, punto de fusión 120-121° (en éter/éter de petróleo).

EJEMPLO 12

15. La mezcla de 1,0 g de 4-metilsulfonil-4'-metoxi-bencilo, 0,3-g de aldehído piválico, 2,0 g de acetato amónico y 30 cc de ácido acético glacial se hierve a reflujo durante 14 horas y a continuación se vierte bajo fuerte agitación sobre 100 g de hielo. La solución amarilla se regula en forma débilmente alcalina con amoniaco y se extrae con acetato etílico. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo recristaliza en alcohol/ciclohexano y se seca a 110° en alto vacío, con lo
20. que se obtiene el 2-tercibutil-4(5)-[p-(metilsulfonil)-fenil]-
- 25.





-5(4)-(p-metoxifenil)-imidazol de punto de fusión 205-207°.

Las materias de partida se obtienen como sigue:

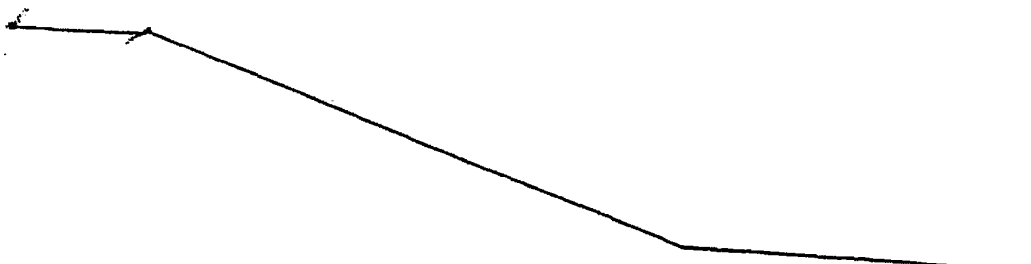
a) 4'-metiltio-2-(p-metoxifenil)-acetofenona

5. La mezcla de 50 g de tioanisol, 92,5 g de cloruro del ácido 4-metoxifenil acético y 360 cc de tetracloroetano se trata en forma de porciones durante 30 minutos y de 0 a 5° con 69,4 g de cloruro de aluminio. La mezcla reaccional se agita primero durante 7 horas a 0-5°, y luego durante 10 horas a 20-25°. La masa negra se vierte a continuación sobre
10. una mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado, se des- lie a fondo y se deja reposar durante la noche. La fase or- gánica inferior se separa luego y se concentra en el evapora- dor rotativo. El residuo se disuelve en alcohol hirviente y se enfría lentamente bajo agitación. La solución se separa
15. del aceite oscuro primeramente precipitado. En otro enfria- do se obtiene la 4'-metil-tio-2-(p-metoxifenil)-acetofenona cristalina de punto de fusión 121-123°.

b) 4'-metilsulfonil-2-(p-metoxifenil)-acetofenona

20. La mezcla de 5 g de 4'-metiltio-2-(p-metoxifenil)- -acetofenona, 100 cc de ácido acético glacial y 10 cc de peróxido de hidrógeno al 30% se agita durante 22 horas a 20-25° y a continuación se vierte sobre 700 cc de agua. Los cristales blancos se filtran por succión y recristalizan en un poco de alcohol, punto de fusión 162-163°

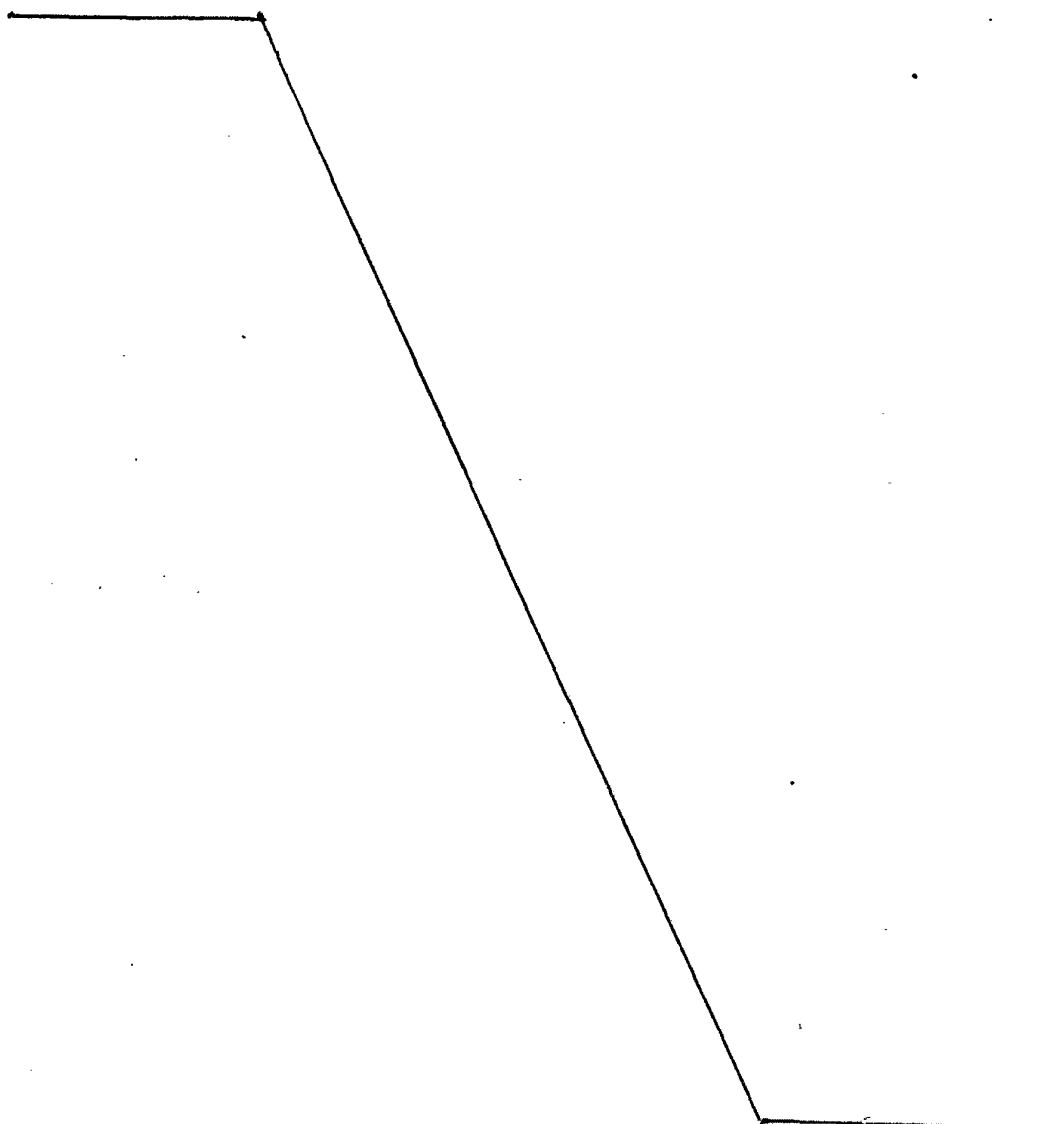
25. c) 4-metilsulfonil-4'-metoxi-bencilo



386898



5. La mezcla de 1,5 g de 4'-metilsulfonil-2-(p-metoxifenil)-acetofenona, 0,6 g de anhídrido selenioso y 30 cc de ácido acético glacial se hierve a reflujo durante 26 horas, a continuación se filtra caliente y se vierte sobre 800 cc de agua. Los cristales así obtenidos se filtran por succión, se secan y recristalizan en alcohol/pentano. El 4-metilsulfonil-4'-metoxi-bencilo funde a 131-133°.



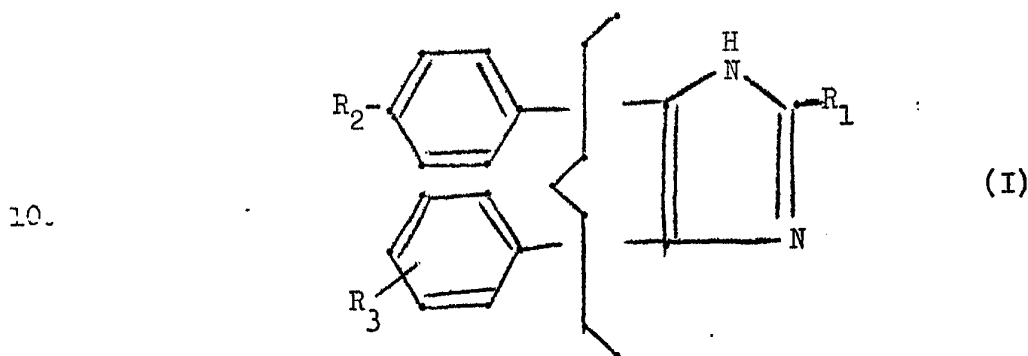
386898



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 19401/69 del 31.12.69 y 17.942/70 del 4.12.70.

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



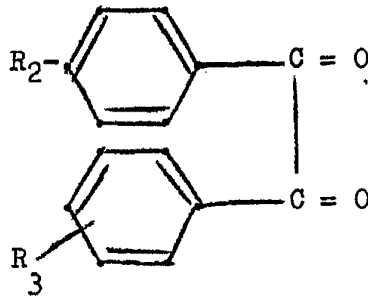
en la que

- 15.
- $R_1$  significa un grupo alquílico con 2-6 átomos de carbono o un grupo cicloalquílico con 3-6 átomos de carbono,
- $R_2$  significa un grupo metoxi, metílico, hidroxilo o metilsulfonílico, y
20.  $R_3$  significa un grupo metoxi o metílico, hidrógeno o cloro,

y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque se condensa un bencilo sustituido de la fórmula general II,

ME

386898

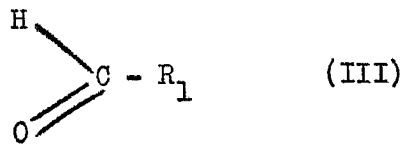


5.

en la que

$R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada bajo la fórmula I,

10. con por lo menos la dosis doble molar de amoniaco y/o un gran exceso en formamida y con un aldehido de la fórmula general III



15. en la que

$R_1$  tiene la significación indicada bajo la fórmula I,

y si se desea el derivado de imidazol obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

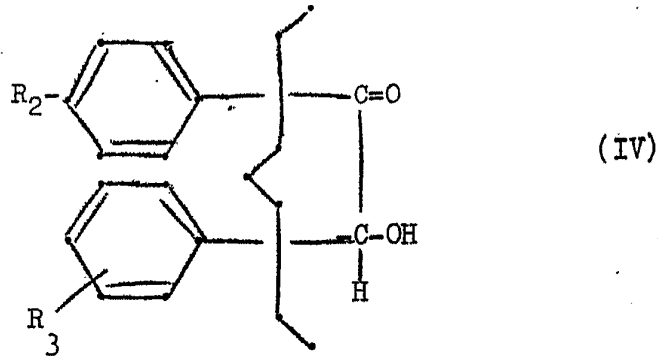
20.

2. Procedimiento , según la reivindicación 1, que en una alternativa de realización se caracteriza porque

*MCE*



se condensa una benzoina sustituida de la fórmula general IV,



en la que

10.

$R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada en la reivindicación 1,

en presencia de un agente de oxidación usual para su transformación en el bencilo sustituido correspondiente

con la dosis por lo menos doble molar de amoníaco y

15.

con un aldehído de la fórmula general III indicada en la reivindicación 1, en la que  $R_1$  tiene la significación ya indicada, y si se desea el derivado de imidazol obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

20.

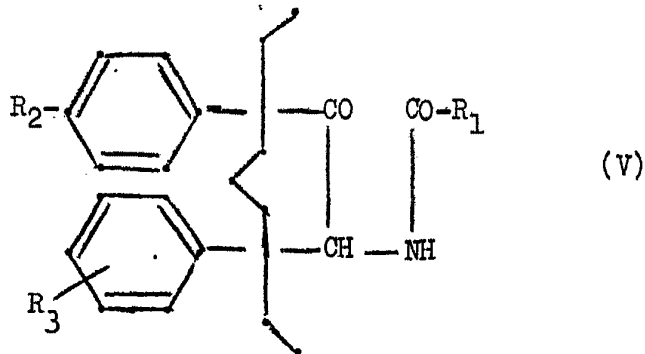
3. Procedimiento, según la reivindicación 1, que en una alternativa de realización se caracteriza porque se hace reaccionar en caliente una amida de la fórmula general V,

*mE*

386898



5.



en la que

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen la significación indicada en la reivindicación 1,

10.

con una sal de amonio de un ácido alcánico inferior o con formamida y si se desea el derivado de imidazol obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

15.

4. Procedimiento, según la reivindicación 1, que en una alternativa de realización se caracteriza porque un éster apto para reacción de una benzoina sustituida de la fórmula general IV indicada en la reivindicación 2, en la que R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen la significación indicada en la reivindicación 1, se condensa con una amidina de la fórmula general VI,

20.



*mE*

386898



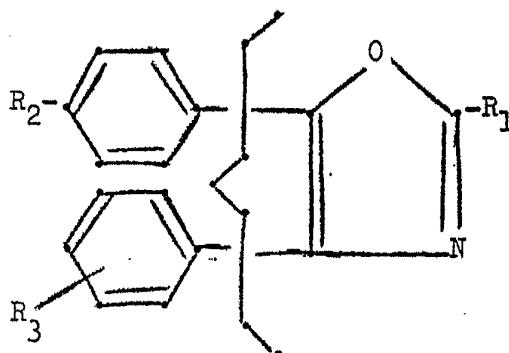
en la que

$R_1$  tiene la significación indicada en la reivindicación 1,

5. y si se desea el derivado de imidazol obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

5. Procedimiento, según la reivindicación 1, que en una alternativa de realización se caracteriza porque se calienta un oxazol de la fórmula general VII,

10.



15.

en la que

$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada en la reivindicación 1,

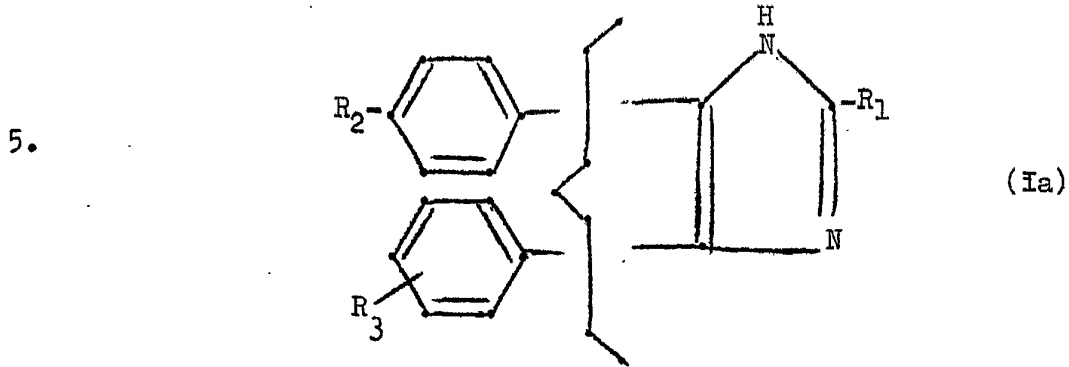
20. con amoníaco y/o formamida, y si se desea el derivado de imidazol obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

6. Procedimiento según las reivindicaciones

mE



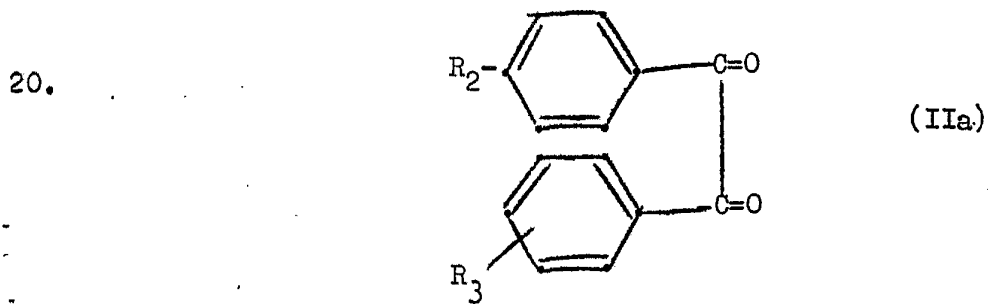
precedentes para la preparación de nuevos derivados de imidazol de la fórmula general Ia,



en la que

10.  $R_1$  significa un grupo alquílico con 2-6 átomos de carbono o un grupo cicloalquílico con 3-6 átomos de carbono,
- $R_2$  significa un grupo metoxi o metílico y
- $R_3$  significa un grupo metoxi o metílico o hidrógeno,
- 15.

y sus sales de adición de ácido, caracterizado porque un bencilo sustituido de la fórmula general IIa,



*McE*



en la que

$R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada bajo la fórmula Ia,

se condensa con la dosis por lo menos doble molar de amoniaco y/o un gran exceso en formamida y con un aldehido de la fórmula general III,

5.



en la que

10.

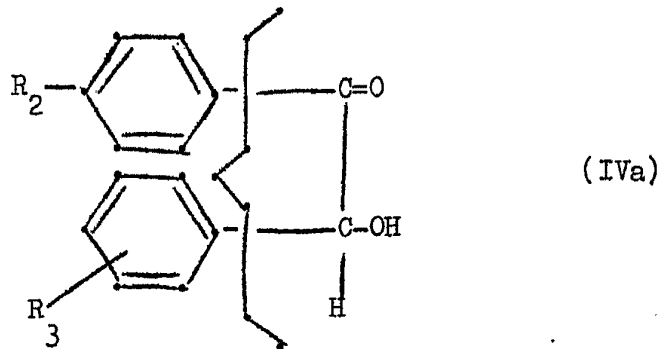
$R_1$  tiene la significación indicada bajo la fórmula Ia,

y si se desea, el derivado de imidazol obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

15.

7. Procedimiento, según la reivindicación 6, que en una alternativa de realización se caracteriza porque se condensa una benzoina sustituida de la fórmula general IVa,

20.



*MCE*

386898



en la que

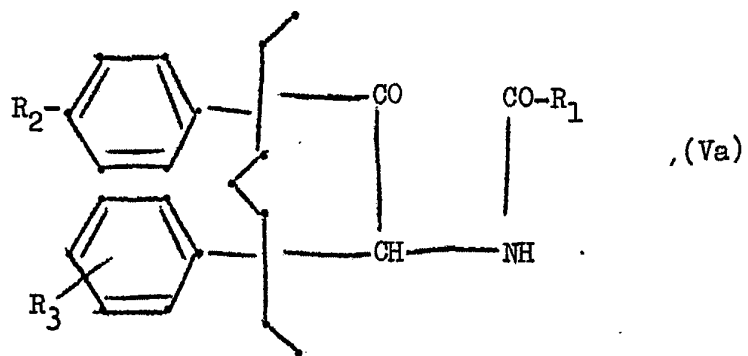
$R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada en la reivindicación 6,

5. en presencia de un agente de oxidación usual para la transformación en el bencilo sustituido correspondiente con la dosis por lo menos doble molar de amoniaco y con un aldehido de la fórmula general III indicada en la reivindicación 6, en la que  $R_1$  tiene la significación indicada, y si se desea el derivado de imidazol obtenido se

10. transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

8. Procedimiento, según la reivindicación 6, que en una alternativa de realización se caracteriza porque se hace reaccionar en caliente una amida de la

15. fórmula general Va,



me

386898



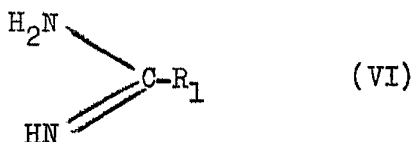
en la que

$R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada en la reivindicación 6,

5. con una sal de amonio de un ácido alcánico inferior o con formamida y si se desea el derivado de imidazol obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

10. 9. Procedimiento, según la reivindicación 6, que en una alternativa de realización se caracteriza porque se condensa un éster apto para reacción de una benzoina sustituida de la fórmula general IVa indicada en la reivindicación 7, en la que  $R_2$  y  $R_3$  tienen la significación indicada en la reivindicación 6, con una amidina de la fórmula general VI

15.



en la que

20.  $R_1$  tiene la significación indicada en la reivindicación 1, y si se desea el derivado de imidazol obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

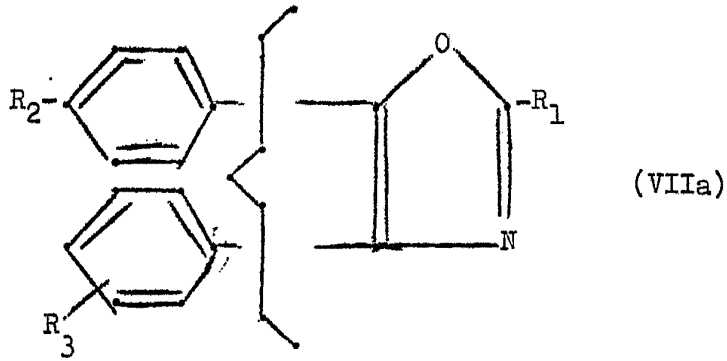
ME

386898



10. Procedimiento, según la reivindicación 6, que en una alternativa de realización se caracteriza porque se calienta un oxazol de la fórmula general VIIa,

5.



10.

en la que

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> tienen la significación indicada en la reivindicación 6,

con amoniaco y/o formamida, y si se desea el derivado de imidazol obtenido se transforma con un ácido inorgánico u orgánico en una sal de adición.

15.

11. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 62 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

20.

Madrid, a 30 Diciembre 1970  
p.a.

JAJME ISERN

p. p.

*mce*

Firmado: JOSE E. NIETO