

407648

PATENTE DE INVENCION

=====
ICI CASE PH 24382-SPAIN.

Int. Cl.: 207D / 1961H



407648

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS
DE IMIDAZOL.

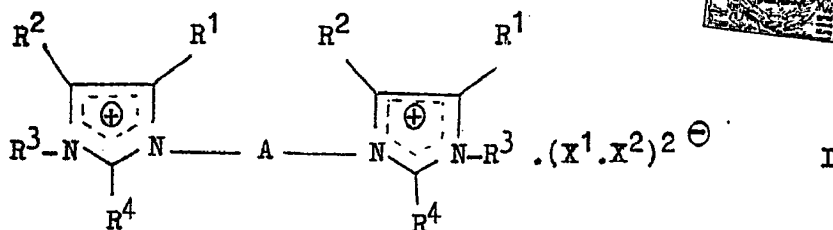
=====

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa,
residente en Imperial Chemical House, Millbank,
Londres, S.W.1., Inglaterra.

=====

Esta invención se relaciona con un procedimien-
to para preparar nuevos derivados de imidazol que poseen
valiosas propiedades antibacteriales.

De acuerdo con la invención se proporciona un
derivado de imidazol de fórmula:



5. en la que R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno, o R^1 y R^2 conjuntamente forman un anillo bencénico fusionado; R^3 es un radical alquilo de 6 a 14 átomos de carbono, un radical bencilo que lleva 0 - 5 sustituyentes cloro en el anillo bencénico del mismo, o un radical 3-alcoxi-2-hidroxipropilo en el cual la parte alcoxi tiene de 4 a 8 átomos de carbono; R^4 es un átomo de hidrógeno o un radical amino o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; $(X^1.X^2)^2 \ominus$ representa dos monoaniones o un dianión; y A es un grupo de enlace seleccionado entre:
- 10.

1. $-(CH_2)_n^-$
2. $-CH_2.CH(OH).CH_2-$
3. $-(CH_2)_2.(OCH_2CH_2)_p.O(CH_2)_2^-$
15. 4. $-(CH_2)_m.CONH(CH_2)_n.NH.CO(CH_2)_m^-$
5. $-CH_2CONH-(CH_2)_5O(CH_2)_5NHCOCH_2^-$ 6
6. $-(CH_2)_r.Z.(CH_2)_r^-$

20. en donde n es 2-12, m es 1-2, p es 0-2, r es 1-4 y Z es un radical fenileno, naftileno o fenilendioxi, o un radical alquilendioxi de 2 a 12 átomos de carbono.

Cuando R^3 es un radical alquilo, éste es con preferencia un radical alquilo de cadena recta, por ejemplo, un radical n-octilo, n-decilo ó n-dodecilo.

25. Cuando R^3 es un radical bencilo opcionalmente sustituido, es preferiblemente un radical 4-cloro- ó 2,4-



dicloro-bencilo.

Cuando R^3 es un radical 3-alcoxi-2-hidroxi-propilo, la parte alcoxi es con preferencia un radical alcoxi de cadena recta de 4 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, un radical n-heptiloxi.

5.

Cuando R^4 es un radical alquilo, es preferiblemente un radical metilo.

Cuando $(X^1.X^2)^2 \ominus$ representa dos monocaniones, los aniones adecuados son, por ejemplo, los iones haluro, por ejemplo aniones cloruro o bromuro, o aniones derivados de un ácido sulfónico, por ejemplo, los aniones metanosulfonato o tolueno-p-sulfonato, o aniones derivados de un ácido carboxílico, por ejemplo el anión benzoato; y cuando $(X^1.X^2)^2 \ominus$ representa un dianión, un dianión adecuado es, por ejemplo, el anión sulfato o hidrogenofosfato.

10.

15.

Cuando A es un grupo de enlace de la fórmula 1, un valor particularmente adecuado de n es 2, 4, 6, 8, 10 ó 12.

Cuando A es un grupo de enlace de fórmula 3, un valor particularmente adecuado de q es 0.

20.

Cuando A es un grupo de enlace de fórmula 4, un valor particularmente adecuado de m es 1 y de n es 4, 6, 8, 10 ó 12.

25.

Cuando A es un grupo de enlace de fórmula 6, un valor particularmente adecuado para r es 1, 2 ó 3 y un valor especialmente adecuado para Z es un radical fenileno, fenilendioxi o naftileno, cada uno de ellos opcionalmente sustituido por átomos de cloro o por radicales metoxi o metilo, por ejemplo, un radical o- ó p-fenileno, 2,5-dimetil-1,4-fenileno, 2,5-dimetoxi-1,4-fenileno, 2,4,5,6-tetracloro-1,6-fenileno, 1,5-naftileno ó 1,4-fenilendioxi, ó Z es un radical alquilen-

30.



dioxi de cadena recta con 2 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, un radical hexilendioxi.

5. Un grupo particular de compuestos de la invención son aquellos de fórmula I en la que R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno o R^1 y R^2 forman conjuntamente un anillo bencénico fusionado; R^3 es un radical alquilo de cadena recta de 8 a 10 átomos de carbono, un radical 4-clorobencilo o un radical 2,4-diclorobencilo; R^4 es hidrógeno o un radical metilo; $(X^1.X^2)^{2\ominus}$ representa dos aniones cloruro, bromuro o metano-sulfonato; y A es un grupo de enlace seleccionado entre grupos de enlace de fórmulas 1-6.
- 10.

15. Un subgrupo particular dentro del grupo anterior, comprende aquellos compuestos en donde R^1 , R^2 , R^3 y $(X^1.X^2)^{2\ominus}$ se definen como anteriormente y A es un radical o-, m- ó p-fenileno, cada uno de ellos opcionalmente sustituido por 1 ó más átomos de cloro o radicales metoxi o metilo.

20. Otro subgrupo particular dentro del grupo anterior, comprende aquellos compuestos en donde R^1 , R^2 , R^3 y $(X^1.X^2)^{2\ominus}$ se definen como anteriormente y A es un grupo de enlace de fórmula 4 en la cual m es 1 y n es un número entero entre 4 y 12.

25. Todavía otro subgrupo particular dentro del grupo anterior, comprende aquellos compuestos en donde R^1 , R^2 , R^3 y $(X^1.X^2)^{2\ominus}$ se definen como anteriormente y A es un grupo de enlace de fórmula 1 en la cual n es un número entero entre 4 y 12.

30. Los derivados de imidazol particulares de la invención se describen en los ejemplos 1 a 5 y de éstos, los derivados especialmente preferidos son aquellos en los cuales $(X^1.X^2)^{2\ominus}$ se elige entre dos iones cloruro y dos iones bromuro



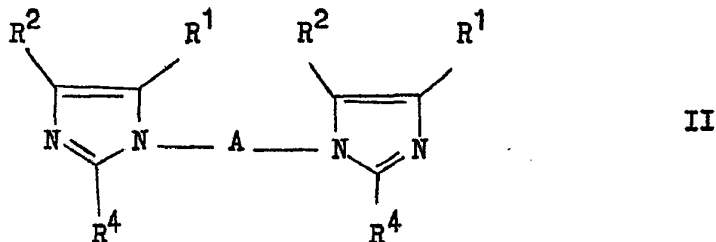
y el catión diimidazolio es bromuro de 1,1'-(1,2-xililén)di(3-n-decilimidazolio) (por ejemplo, el compuesto 12), cloruro de 1,1'-octametilénbis(carbamoilmetil)di(3-n-decilimidazolio) (por ejemplo, el compuesto 21), cloruro de 1,1'-decametilénbis(carbamoilmetil)di(3-n-octilimidazolio) (por ejemplo, el compuesto 22) y bromuro de 1,1'-decametilénbis(3-n-decil-2-metilimidazolio) (por ejemplo, el compuesto 47).

5.

10.

De acuerdo con la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de los derivados de imidazol en donde A, R¹, R², R³ y R⁴ se definen como anteriormente, cuyo procedimiento comprende:

a) la cuaternización de un derivado de imidazol de fórmula:

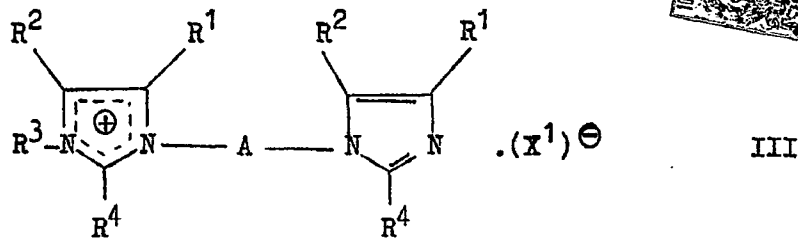


15.

con un agente o agentes cuaternizantes de fórmula R³Y¹, R³Y² ó R₂³(Y¹.Y²) en donde Y¹ e Y², que pueden ser iguales o diferentes, son radicales monovalentes e Y¹.Y² es un radical divalente derivado de ácidos HY¹, HY² y H₂Y¹Y², respectivamente que tienen valores pK inferiores a 2, por ejemplo, Y¹ e Y² pueden ser átomos de halógeno o radicales metanosulfonato o tolueno-p-sulfonato e Y¹.Y² puede ser un radical sulfato;

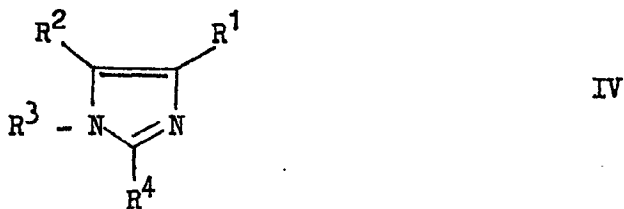
20.

b) para la preparación de aquellos compuestos en los cuales X¹ y X² son aniones monovalentes, la cuaternización de un derivado de imidazol de fórmula:



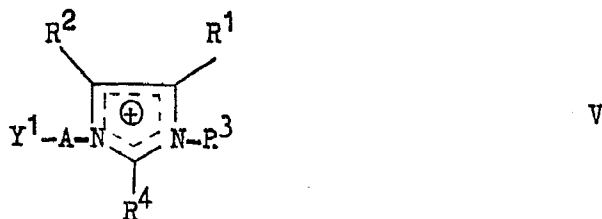
con un agente cuaternizante de fórmula R^3Y^1 , en donde Y^1 se define como anteriormente;

5. c) para la preparación de aquellos compuestos en los cuales X^1 y X^2 son aniones monovalentes, la cuaternización de un derivado de imidazol de fórmula:



10. con un agente cuaternizante de fórmula Y^1-A-Y^2 en la que Y^1 e Y^2 , que pueden ser iguales o diferentes, se definen como anteriormente;

- c) para la preparación de aquellos compuestos en los cuales X^1 y X^2 son aniones monovalentes, la cuaternización de un derivado de imidazol de fórmula IV con un agente cuaternizante de fórmula:



15. en la que Y^1 se define como anteriormente; o

- e) con el fin de convertir un derivado de imidazol de la invención en otro derivado de imidazol, la reacción de un de-



- sición farmacéutica, por ejemplo, en forma de un comprimido adecuado para administración oral, un elixir, pasta, gel o suspensión fluida, estériles, para la boca, adecuadas para utilizarse en la higiene dental al objeto de inhibir la formación de plaquetas dentales y en el tratamiento de la gingivitis, o un ungüento, crema o una solución o suspensión acuosa u oleosa, esteril, para uso topical; o puede ser una composición no farmacéutica, por ejemplo, una solución o suspensión acuosa u oleosa, o un aerosol, para utilizarse como antiséptico o desinfectante ambiental general.

10.

La composición puede contener los excipientes y vehículos convencionales y puede prepararse mediante la aplicación de técnicas convencionales.

- Las composiciones farmacéuticas preferibles de la invención son comprimidos de 1 gramo que contienen cada uno de 1 a 10 mg de un compuesto de la invención; polvos o tabletas para la disolución en agua para dar una solución acuosa adecuada para utilizarse como antiséptico; elixires de la boca que contienen entre 0,05 y 0,5 % (en la dilución del usuario) de un compuesto de la invención; pastas para dientes y geles dentales que contienen entre 0,05 y 1,0 % preferiblemente entre 0,1 y 0,5 % de un compuesto de la invención; y una solución acuosa adecuada para utilizarse como antiséptico y que contiene de 0,02 a 1,0 % de un compuesto de la invención.

20.

- Una composición no farmacéutica preferida consiste en una solución acuosa en forma de un concentrado que contiene desde 1 % hasta el porcentaje que proporciona solución saturada de un compuesto de la invención.

25.

- La invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos:

30.

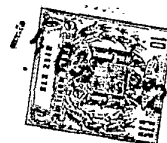
EJEMPLO 1

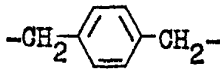
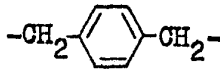
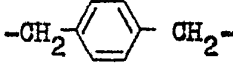
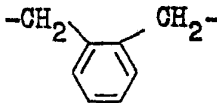
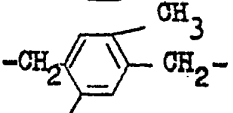
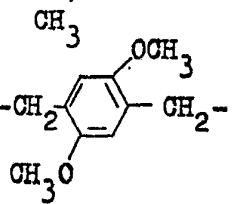
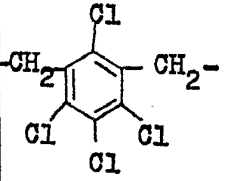
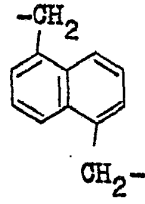
- Una mezcla de 1-n-decilimidazol (2,08 g) y dibromuro de etileno (0,94 g) se calienta sobre un baño de vapor de agua. Se inicia una fuerte reacción durante la cual la temperatura interna de la reacción se eleva a 160°C aproximadamente. La mezcla se calienta sobre el baño de vapor de agua durante 10 minutos para asegurar la reacción completa del bromuro de 1-(2-bromoetil)-3-n-decilimidazolio formado in situ, y a continuación se enfría, y el residuo se tritura con éter para dar un sólido blanco cristalino. La cristalización de este sólido en acetonitrilo proporciona el dibromuro de 1,1'-etileno bis(3-n-decilimidazolio), p.f. 250-253°C (con descomposición) (compuesto No. 1).

- Se repite el procedimiento anterior, reemplazando el dibromuro de etileno por una cantidad equivalente del dihaluro apropiado y el 1-decilimidazol por una cantidad equivalente del imidazol 1-sustituído apropiado, para dar los siguientes compuestos.



No.	A	R ³	X ¹ -X ²	Disolvente de cristalización	P.f. (°C)
2	-(CH ₂) ₄ -	n-decilo	Br	acetona/acetato de etilo	63-65
3	-(CH ₂) ₅ -	n-decilo	Br	-	91-92
4	-(CH ₂) ₆ -	n-decilo	Br	acetona/acetato de etilo	55-58
5	-(CH ₂) ₆ -	4-clorobencilo	Br	-	125-128
6	-(CH ₂) ₆ -	2,4-diclorobencilo	Br	acetona/acetoneitrilo	145-146



No.	A	R ³	X ¹ =X ²	Disolvente de cristalización	P.f. (°C)
7	$-(\text{CH}_2)_{10}-$	n-decilo	Br	agua	66-68
8	$-(\text{CH}_2)_{10}-$	2,4-dicloro-bencilo	Br	agua	225-226,5
9		n-decilo	Cl	acetoni trilo	116-118
10		4-clorobencilo	Cl	acetoni trilo/ acetato de etilo	245-248
11		2,4-dicloro-bencilo	Cl	etanol/éter	247-248
12		n-decilo	Br	acetoni trilo	198-200
13		n-decilo	Cl	acetoni trilo	223,5-225,5
14		n-decilo	Cl	acetoni trilo	100-102
15		n-decilo	Cl	acetoni trilo	203-205
16		n-decilo	Cl	agua	> 230(d)
17	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$	n-decilo	Cl	acetoni trilo/ acetato de etilo	140-145

407648

- 11 -



No.	A	R ³	X ¹ =X ²	Disolvente de cristalización	F.f. (°C)
18	$-\text{CH}_2\text{CO.NH}(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2\text{COCH}_2-$	n-decilo	Cl	acetona/agua	129-132
19	$-\text{CH}_2\text{CO.NH}(\text{CH}_2)_6-\text{NH}_2\text{COCH}_2-$	n-octilo	Cl	acetona/ acetoni trilo	112-114
20	$-\text{CH}_2\text{CO.NH}(\text{CH}_2)_6-\text{NH}_2\text{COCH}_2-$	n-decilo	Cl	acetona/agua	115-118
21	$-\text{CH}_2\text{CO.NH}(\text{CH}_2)_8-\text{NH}_2\text{COCH}_2-$	n-decilo	Cl	acetona/ acetoni trilo	101-104
22	$-\text{CH}_2\text{CO.NH}(\text{CH}_2)_{10}-\text{NH}_2\text{COCH}_2-$	n-octilo	Cl	acetona/agua	98,5-100
23	$-\text{CH}_2\text{CO.NH}(\text{CH}_2)_{10}-\text{NH}_2\text{COCH}_2-$	n-decilo	Cl	acetona/agua	83-85,5
24	$-\text{CH}_2\text{CO.NH}(\text{CH}_2)_{10}-\text{NH}_2\text{COCH}_2-$	n-C ₇ H ₁₅ O- CH ₂ .CH(OH)- CH ₂ -	Cl	acetona/ acetoni trilo	112-113
25	$-\text{CH}_2\text{CO.NH}(\text{CH}_2)_{12}-\text{NH}_2\text{COCH}_2-$	n-octilo	Cl	acetoni trilo	138-140
26	$-\text{CH}_2\text{CO.NH}(\text{CH}_2)_{12}-\text{NH}_2\text{COCH}_2-$	n-decilo	Cl	acetoni trilo	144-146

El 1-p-clorobencilimidazol empleado como material de partida en el proceso anterior, puede prepararse como sigue:

5. Se lava hidruro sódico (1,584 g de una dispersión al 50 % en aceite), hasta liberarlo de aceite, con éter de petróleo (p.e. 60-80°C), se agita entonces bajo nitrógeno en dimetilformamida (100 ml) durante la adición gota a gota de una solución de imidazol (3,54 g) en dimetilformamida (10 ml).
10. Después de la adición y una vez cesado el desprendimiento de hidrógeno, se añade gota a gota bromuro de p-clorobencilo y



la temperatura se deja elevar a 60°C. Después de la adición del bromuro, la mezcla se deja en reposo durante la noche, se filtra y el disolvente se evapora destilándose el aceite amarillo residual para producir 1-p-clorobencilimidazol como un aceite incoloro, p.f. 142-146°C a 0,01 torr.

5.

De forma similar, pero empleando bromuro de n-decilo, cloruro 3-n-heptiloxi-2-hidroxi-propilo o bromuro de 2,4-diclorobencilo, en lugar de bromuro de p-clorobencilo, se obtiene el 1-n-decilimidazol, p.e. 117-120°C a 0,01 torr, 1-(3-n-heptiloxi-2-hidroxi-propil)imidazol, p.e. 170-180°C a 0,05 torr y 1-(2,4-diclorobencil)imidazol, p.f. 53-56°C [después de la recristalización en éter de petróleo (p.e. 60-80°C)], respectivamente.

10.

El cloruro de 3-n-heptiloxi-2-hidroxi-propilo, p.e. 80-82°C a 0,02 torr, puede obtenerse mediante la reacción de epiclorhidrina y alcohol n-heptílico siguiendo el método descrito en J. Org. Chem., 1943, 8, 189.

15.

La N,N'-decametilenbis(α-cloroacetamida) empleada como material de partida puede obtenerse como sigue:

20.

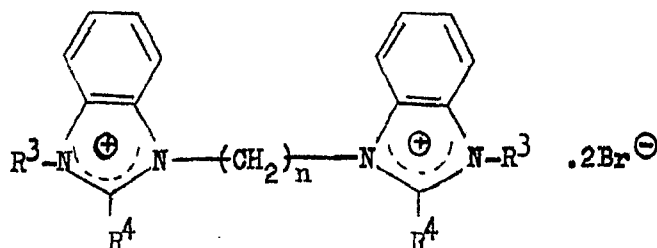
Se disuelve 1,10-diamino-n-decano (8,6 g) en la cantidad mínima de metanol frío y se añade cloroacetato de metilo (10,8 g). La mezcla se agita durante 18 horas, se añade agua en exceso y el precipitado blanco se recristaliza en isopropanol para dar N,N'-decametilenbis(α-cloroacetamida), p.f. 123-123,5°C.

25.

De forma similar, pero empleando 1,12-diamino-n-dodecano en lugar de 1,10-diamino-n-decano, se obtiene la N,N'-dodecametilenbis(α-cloroacetamida), p.f. 122-124°C en isopropanol.

EJEMPLO 2

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 1 empleando un dihaluro apropiado en lugar de dibromuro de etileno y un bencimidazol 1-sustituído ó 1-sustituído-2-aminobencimidazol, apropiado, en lugar de 1-n-decilimidazol, para dar los siguientes compuestos:



n	R ⁴	R ³	Disolvente de cristalización	P.f. (°C)
4	H	n-octilo	acetonitrilo	115-118
4	H	n-decilo	acetonitrilo	117-121
6	H	n-octilo	acetona	160-161,5
6	H	n-decilo	acetona	179-181
4	NH ₂	n-decilo	-	314-315
6	NH ₂	n-decilo	acetonitrilo/ agua	265-268

15. Los 1-alkilbencimidazoles empleados como material de partida pueden obtenerse mediante un proceso similar al descrito en la segunda parte del ejemplo 1 para la preparación de 1-p-clorobencilimidazol, pero partiendo del bencimidazol apropiado y del bromuro de alquilo apropiado. De este modo, se obtuvieron:

1-n-decilbencimidazol, p.e. 158-160°C, a 0,01 torr.

1-n-octilbencimidazol, p.e. 148-160°C, a 0,02 torr.

El 2-amino-1-n-decilbencimidazol, p.f. 59-61°C, empleado como material de partida, puede obtenerse mediante

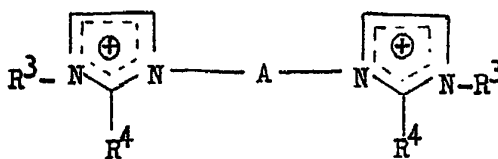
25. el proceso descrito en la última parte del ejemplo 1 para la



preparación de 1-(2,4-diclorobencil)imidazol, reemplazando el imidazol por 2-aminobencimidazol y el bromuro de 2,4-diclorobencilo por bromuro de n-decilo.

EJEMPLO 3



5. Se repite el proceso descrito en el ejemplo 1 usando un dihaluro apropiado en lugar de dibromuro de etileno y un imidazol sustituido adecuado en lugar de 1-n-decilimidazol, para dar los siguientes compuestos:



No.	A	R ³	R ⁴	X=X ²	Disolvente de cristalización	P.f. (°C)
33	-(CH ₂) ₁₀ -	n-octilo	H	Br	acetona	90-93
34	-(CH ₂) ₁₀ -	n-C ₇ H ₁₅ O- CH ₂ -CH(OH)- CH ₂ -	H	Cl	-	90,5-92
35	-(CH ₂) ₁₂ -	n-decilo	H	Br	agua	65-68
36	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -	n-octilo	H	Br	acetona/acetonitrilo	152-154
37	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -	n-decilo	H	Br	acetona/acetonitrilo	158-160
38	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -	n-decilo	H	Br	acetona/acetonitrilo	154-157
39	-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	n-decilo	H	Cl	acetona	63-65
40	-CH ₂ CO.NH(CH ₂) ₈ NH.COCH ₂ -	n-octilo	H	Cl	acetona/acetonitrilo	97-101
41	-CH ₂ CO.NH(CH ₂) ₁₀ NH.COCH ₂ -	2,4-diclorobencilo	H	Cl	acetona/agua	252,5-253,5

407648



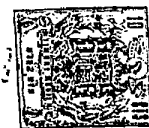
No.	A	R ³	R ⁴	X=X ²	Disolvente de cristalización	P.f. (°C)
42	$-\text{CH}_2\text{CO.NH}(\text{CH}_2)_{12}\text{NH.COCH}_2$	2,4-diclorobencilo	H	Cl	acetona/agua	237-238,5 [Ⓜ]
43	$-\text{CH}_2\text{CO.NH}(\text{CH}_2)_5\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{NH.COCH}_2-$	n-decilo	H	Cl	-	58-61
44	$-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_6\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_2-$	n-octilo	H	Cl	acetona	85,5-87
45	$-\text{CH}_2$  CH_2-	n-decilo	H	Cl	acetoni trilo	201-205
46	$-(\text{CH}_2)_2$	n-decilo	CH ₃	Br	acetoni trilo	296-298
47	$-(\text{CH}_2)_{10}-$	n-decilo	CH ₃	Br	acetona	77-79
48	$-\text{CH}_2\text{CO.NH}(\text{CH}_2)_8\text{NH.COCH}_2-$	n-decilo	CH ₃	Cl	acetona	104-106
49	$-\text{CH}_2$  CH_2-	n-decilo	CH ₃	Br	acetoni trilo	210-213

[Ⓜ] Solvato de acetona.

- La N,N'-(4,11-dioxatetradecamtilen)bis(α-cloroacetamida) y la N,N'-(6-oxaundecamtilen)bis(α-cloroacetamida)
5. empleadas como materiales de partida, pueden prepararse repitiendo la última parte del ejemplo 1 empleando 1,14-diamino-4,11-dioxa-n-tetradecano y 1,11-diamino-6-oxa-n-undecano, respectivamente, en lugar de 1,10-diamino-n-decano. Los productos tienen un p.f. de 91,5-92,5°C tras la recristalización en éter de petróleo (p.e. 60-80°C)/acetato de etilo y de 116-120°C, respectivamente.

EJEMPLO 4

Se calientan conjuntamente a 130°C, metanosulfonato de n-decilo (10,3 g) y 1,1'-octametilenbis(carbamoilmetil)di-



imidazol (7,2 g), elevándose la temperatura interna a 165°C. Después de 15 minutos, se enfría la mezcla y la goma se disuelve en acetona hirviendo. La solución se deja durante 48 horas y el sólido blanco resultante se filtra y se lava con acetona y éter para dar metanosulfonato de 1,1'-octameten-bis(carbamoilmetil)di(3-n-decilimidazolio), p.f. 84-87°C (compuesto No. 50).

5. Se repite el proceso anterior empleando 1,1'-(1,2-xililen)di-imidazol y bromuro de n-decilo en lugar de 1,1'-octametenbis(carbamoilmetil)di-imidazol y metanosulfonato de n-decilo respectivamente, para dar bromuro de 1,1'-(1,2-xililen)di(3-n-decilimidazolio), p.f. 198-200°C tras la recristalización en acetonitrilo (compuesto No. 12).

10. El 1,1'-octametenbis(carbamoilmetil)di-imidazol y el 1,1'-(1,2-xililen)di-imidazol, empleados como materiales de partida en el proceso anterior, pueden prepararse repitiendo la segunda parte del ejemplo 1 pero empleando medio equivalente molecular de N,N'-octametenbis(α -cloroacetamida) y 1,2-bisclorometilbenceno, respectivamente, en lugar de un equivalente molecular de cloruro de p-clorobencilo. Los productos tienen un p.f. de 128-129°C tras la recristalización en acetonitrilo y de 91,5-92,5°C tras la recristalización en éter de petróleo (p.e. 60-80°C)/acetato de etilo, respectivamente.

25. EJEMPLO 5

Se añade una solución de benzoato sódico (0,58 g) en agua (5 ml) a una solución de cloruro de 1,1'-(1,2-xililen)di(3-n-decilimidazolio) (1,18 g) en agua (20 ml) y la suspensión resultante se agita durante 30 minutos. El sólido se filtra y se recristaliza en acetona para dar benzoato de 1,1'-

407648

- 17 -



(1,2-xililen)di(3-n-decilimidazolio), p.f. 105-1152C (compuesto No. 51).

EJEMPLO 6

5. Las composiciones que contienen los derivados de imidazol de la invención, pueden prepararse a partir de cualquier derivado de imidazol de la invención descrito en los ejemplos anteriores, mediante procedimientos convencionales como los ilustrados más abajo, en donde, y como debe entenderse, el derivado de imidazol particular indicado pueden reemplazarse por una cantidad equipotente de cualquier otro derivado de imidazol de la invención.

COMPRIMIDO

15. Una mezcla de sucrosa (92,5 g), estearato de magnesio (1 g), goma de acacia (3 g), agua (3 ml) y cloruro de 1,1'-octametenbis(carbamoilmetil)di(3-n-decilimidazolio) (0,5 g), se mezcla y se comprime en comprimidos duros de modo que cada uno de los mismos pesa 1 g y contiene 5 mg de derivado de piridina antibacterial.

ANTISEPTICO

20. Se disuelve cloruro de 1,1'-decametenbis(carbamoilmetil)di(3-n-octilimidazolio) (0,5 g) en agua destilada estéril (99,5 ml) para dar una composición líquida adecuada para utilizarse como antiséptico.

PASTA DE DIENTES

25. Se prepara una solución agitando sacarina sódica (0,2 g) en agua purificada (38,8 ml) añadiéndose a continuación isopropanol (4,0 g) y glicerina (20 g) (solución I).

30. Una mezcla de aceite de pipermin (0,6 g) y aceite de hierba buena (0,3 g) se añade a Pluronic P75 (0,6 g; Pluronic es una marca registrada) seguido por bromuro de



1,1'-decametilenbis(3-n-decil-2-metilimidazolio) (0,5 g) y se continúa la agitación hasta formarse una solución homogénea (solución II).

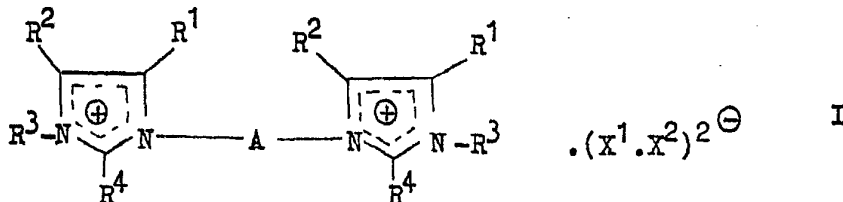
5. La solución I se añade lentamente a la solución II, con agitación, y a continuación se añade Natrosol 250HH (1 g; Natrosol es una marca registrada), se continúa la agitación hasta completarse la hidratación. Entonces, se añade una mezcla de fosfato dicálcico (20 g), Neosyl E.T. (10 g), dióxido de titanio (1 g) y gel de hidróxido de aluminio seco (1 g)
10. y se continúa el mezclado hasta que se forma una pasta lisa y uniforme.

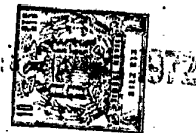
N O T A

=====

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en
20. Inglaterra con el nº 47.796/71 de 14 de octubre de 1.971, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE IMIDAZOL; caracterizándose por lo
25. siguientes:

1.- Procedimiento para preparar derivados de imidazol, de fórmula general:

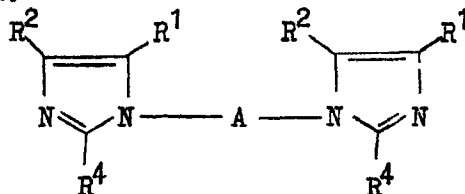




5. en la que R^1 y R^2 son átomos de hidrógeno, o R^1 y R^2 conjuntamente forman un anillo bencénico fusionado; R^3 es un radical alquilo de 6 a 14 átomos de carbono, un radical bencilo que lleva 0 - 5 sustituyentes cloro en el anillo bencénico del mismo, o un radical 3-alcoxi-2-hidroxi-propilo en el cual la parte alcoxi tiene de 4 a 8 átomos de carbono; R^4 es un átomo de hidrógeno o un radical amino o un radical alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; $(X^1.X^2)^{2\ominus}$ representa dos monoaniones o un dianión; y A es un grupo de enlace seleccionado entre:

- 10.
1. $-(CH_2)_n-$
 2. $-CH_2.CH(OH).CH_2-$
 3. $-(CH_2)_2.(OCH_2CH_2)_p.O(CH_2)_2-$
 4. $-(CH_2)_m.CONH(CH_2)_n.NH.CO(CH_2)_m-$
 15. 5. $-CH_2CONH-(CH_2)_5O(CH_2)_5NHCOCH_2-$ 6
 6. $-(CH_2)_r.Z.(CH_2)_r-$

en donde n es 2-12, m es 1-2, p es 0-2, r es 1-4 y Z es un radical fenileno, naftileno o fenilendioxi, o un radical alquilendioxi de 2 a 12 átomos de carbono; caracterizado por que comprende la cuaternización de un derivado de imidazol de fórmula:



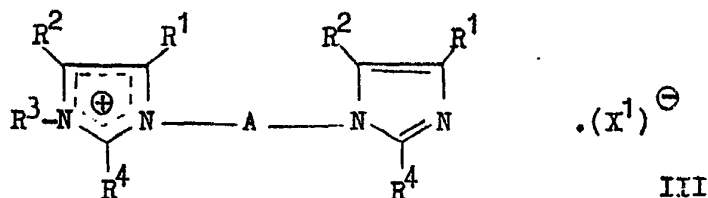
20. con un agente o agentes cuaternizantes de fórmula R^3Y^1 , R^3Y^2 ó $R^3(Y^1.Y^2)$ en donde Y^1 e Y^2 , que pueden ser iguales o diferentes, son radicales monovalentes e $Y^1.Y^2$ es un radical divalente derivado de ácidos HY^1 , HY^2 y $H_2Y^1Y^2$, respectivamente que tienen valores pK inferiores a 2, por ejemplo,

25.



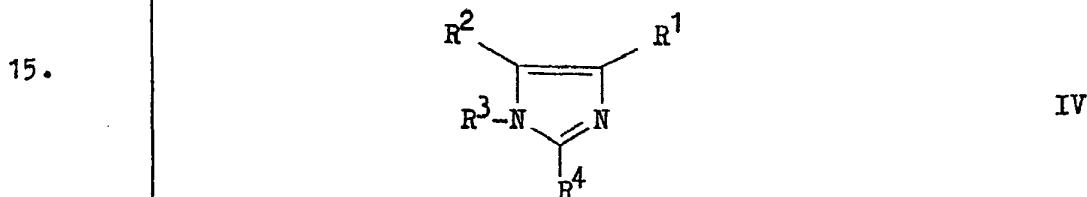
Y^1 e Y^2 pueden ser átomos de halógeno o radicales metanosulfonato o tolueno-p-sulfonato e $Y^1.Y^2$ puede ser un radical sulfato.

5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de aquellos compuestos en los cuales X^1 y X^2 son aniones monovalentes, se cuaterniza un derivado de imidazol de fórmula:



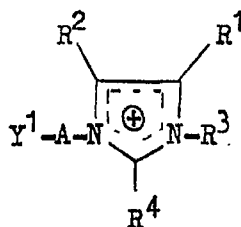
10. con un agente cuaternizante de fórmula R^3Y^1 , en donde Y^1 se define como anteriormente.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de aquellos compuestos en los cuales X^1 y X^2 son aniones monovalentes, se cuaterniza un derivado de imidazol de fórmula:



con un agente cuaternizante de fórmula Y^1-A-Y^2 en la que Y^1 e Y^2 , que pueden ser iguales o diferentes, se definen como anteriormente.

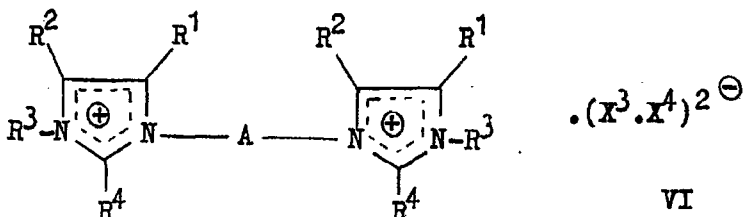
20. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de aquellos compuestos en los cuales X^1 y X^2 son aniones monovalentes, se cuaterniza un derivado de imidazol de fórmula IV con un agente cuaternizante de fórmula:



V

en la que Y^1 se define como anteriormente.

- 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque con el fin de convertir un derivado de imidazol de la invención en otro derivado de imidazol, se hace reaccionar un derivado de fórmula:



VI

10. con una sal de fórmula $D^{\oplus} \cdot (X^5)^{\ominus}$, $D^{\oplus} \cdot (X^6)^{\ominus}$ ó $D^{\oplus} B^{\oplus} \cdot (X^5 \cdot X^6)^{2\ominus}$, en donde $(X^3 \cdot X^4)^{2\ominus}$ y $(X^5 \cdot X^6)^{2\ominus}$ representan grupos diferentes de dos aniones monovalentes o de un anión divalente que cae dentro de la definición anterior de $(X^1 \cdot X^2)^{2\ominus}$, en una reacción metatética.

15. 6.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se realiza preferentemente calentando los reactivos conjuntamente con o sin un diluyente o disolvente adicional.

20. 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque Y^1 e Y^2 son átomos de halógeno o radicales metanosulfonato o tolueno-p-sulfonato e $Y^1 \cdot Y^2$ es un radical sulfato.

- 8.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque la sal de fórmula $D^{\oplus} \cdot (X^5)^{\ominus} \cdot D^{\oplus} \cdot (X^6)^{\ominus}$ ó $D^{\oplus} B^{\oplus} \cdot (X^5 \cdot X^6)^{2\ominus}$ es una sal soluble o una resina intercambiable.



biadora de iones.

9.- Procedimiento para la obtención de derivados de imidazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5.

Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 OCT. 1972

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

J. GOMEZ ACEBO Y MORETT

p. p. Firmado: J. Suarez Diaz