

408596



Int. Cl.²: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INTRODUCCION

SOLICITANTE: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

RESIDENCIA: TURNHOUTSEBAAN 30 - Beerse - BELGICA.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

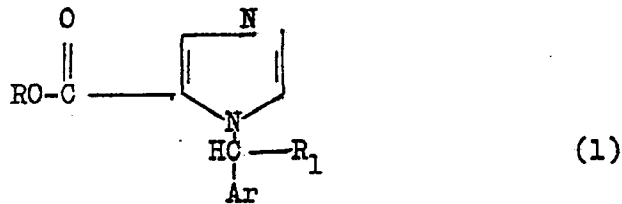
NUEVOS ESTERES DEL ACIDO 5-IMIDAZOL-

CARBOXILICO"

Prioridad: Patente n.º del
MP.



1 Este invento se refiere a una serie nueva de com-
 puestos orgánicos. Más particularmente, se trata de ciertos
 5 carboxilatos de imidazol de fórmula



10 donde R_1 es alquilo inferior, y R es un miembro escogido del
 grupo que comprende alquilo inferior, halo-alquilo inferior,
 alilo, 2-propinilo y alcoxi(inferior)alquilo inferior. Ar
 representa un miembro seleccionado del grupo que consta de
 fenilo, halofenilo, alquil(inferior)fenilo, alcoxi(inferior)
 fenilo, tienilo y piridilo. Dichos halofenilo, alquilo(in-
 15 ferior)fenilo y alcoxi(inferior)fenilo pueden ser mono o
 poli sustituidos con respecto a sus componentes halo, al-
 quilo inferior y alcoxi inferior. Este invento también tra-
 ta de las sales de adición de ácidos, no tóxicas y terapéu-
 ticamente activas de estos compuestos.

20 En el sentido empleado en esta memoria, alquilo
 inferior y alcoxi inferior tienen de 1 a 5 átomos de carbo-
 no, incluyendo cadenas alifáticas rectas o ramificadas sa-
 turadas, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo,
 isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo y simi-
 25 lares, y los respectivos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi,
 butoxi, etc., y halo incluye cloro, bromo, fluor y yodo.

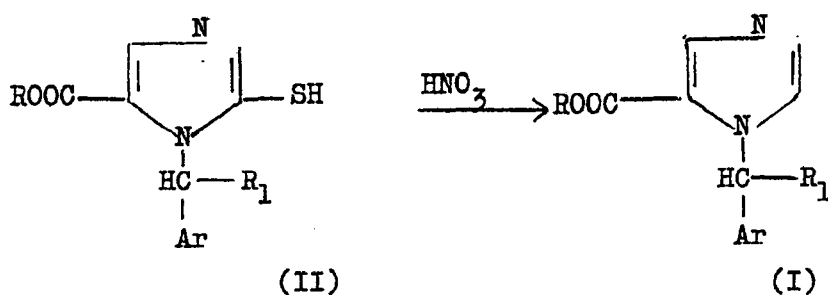
30 Los compuestos de este invento tienen propiedades
 farmacológicas útiles, por ejemplo, son hipnóticos de corta
 duración. A niveles de dosificación bajas atóxicas producen
 la pérdida del reflejo de enderezamiento en varias especies
 de animales, como por ejemplo: ratones, ratas, perros, gatos,



408596

1 cerdos, palomas y gallinas, mientras que al mismo nivel de
 dosis activas la respiración practicamente no es afectada.
 Además son antagonistas potentes de muchos convulsivos, co-
 5 mo estriknina, pentilentetrazol, amfetamina, cafeína, etc.,
 y también antagonizan las electroconvulsiones. Los compues-
 tos también son de interés como hipnóticos y sedantes en ani-
 males de sangre fría, como se demuestra por la inmoviliza-
 ción de peces en concentraciones atóxicas sumamente bajas.

10 Los compuestos de este invento, en que R es alqui-
 lo inferior, preferentemente metilo, pueden prepararse por
 la oxidación de ésteres del ácido 2-mercapto -5- imidazolcar-
 boxílico (II) con ácido nítrico, según el procedimiento pa-
 ra sintetizar los carboxilatos de 5-imidazol indicado por
 R.G. Jones en J. Am. Chem. Soc., 71 , 644 (1949). En pre-
 15 sencia de una pequeña cantidad de nitrito alcalino, por --
 ejemplo, nitrito de sodio, para iniciar la reacción, la oxi-
 dación con ácido nítrico puede llevarse a cabo ventajosa-
 mente a temperaturas de 25 - 35°C. La desulfurización re-
 sultante puede ilustrarse como sigue



30 Los ésteres anteriormente mencionados del ácido
 2-mercapto-5 imidazolcarboxílico (II) pueden obtenerse se-
 gún métodos descritos en J. Am. Chem. Soc. 71, 644 (1949)
 y Patente Estadounidense Nº 2.541.924. En general, dichos

408596



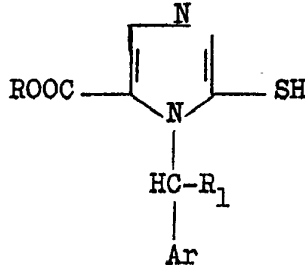
1

HCNS

HCl

KSCN

5



(II)

10

Un esquema para la preparación del enolato de metal alcalino de los ésteres de N-acil -C- formilglicina (IV) se ilustra como sigue. Se hace reaccionar una amina primaria que lleva el sustituyente Ar - CH (R₁)-, en que Ar y R₁ son como se definen anteriormente, con un éster alquílico inferior de ácido cloroacético, es decir, cloroacetato de étilo, en un disolvente orgánico inerte, tal como benceno, tolueno, 4-metil-2-pentanona, dimetil-formamida, etc., en presencia de un aceptor de hidrógeno halogenado para combinar el hidrógeno que se libera durante el transcurso de la reacción.

15

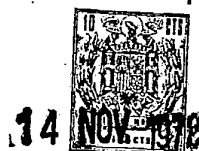
20

25

30

Aceptores típicos de hidrógeno halogenado son el carbonato de sodio, aminas terciarias orgánicas tales como trialquilaminas, por ejemplo, trietilamina, tributilamina, etc, aminas heterocíclicas, por ejemplo, N-alquíl-piperidina, piridina, etc.: y dialquilaminas aromáticas, por ejemplo, dietilanilina, dimetilanilina, etc. El éster alquílico inferior de glicina N- $\left[\text{C H (R}_1 \text{) Ar} \right]$ - substituida resultante se acila de manera convencional, por ejemplo, con ácido fórmico para producir el éster correspondiente de glicina N- CHO-

408596



1 N- $\left[\text{CH} (R_1) \text{Ar} \right]$ - substituida, o con un agente acilante ali-
fático inferior tal como anhídrido acético, cloruro de ace-
tilo, anhídrido propiónico, etc., para producir los ésteres
5 correspondientes de glicina N-acil-N- $\left[\text{CH} (R_1) \text{Ar} \right]$ - subs-
tituida. Los ésteres de glicina N-acilada pueden luego ser
C- formilados usando un éster alquílico inferior de ácido
fórmico, por ejemplo formiato de metilo, con un alcóxido al-
calino, por ejemplo metóxido de sodio, en un disolvente iner-
te orgánico tal como benceno, tetrahidrofurano, etc., según
10 el método de Claisen $\left[\text{Ann. 337, 236 (1904)} \right]$. Para evitar
la transesterificación, se usan de preferencia los ésteres
de glicina y los ésteres de ácido fórmico derivados ambos
del mismo alcohol alifático inferior esterificante. El eno-
lato de metal alcalino (IV) resultante puede aislarse al
15 agregar varios volúmenes de éter y filtrar la sal sólida. Al-
ternativamente, el enolato de metal alcalino no necesita
ser aislado, sino que puede extraerse con agua, y utilizar
posteriormente la solución acuosa. El enol del éster de
N-acil-C-formilglicina libre (III) puede obtenerse por aci-
20 dificación de una solución acuosa de la sal. La separación
del enolato libre se efectúa con un disolvente no miscible
con agua como cloroformo.

Los carboxilatos de 1- $\left[\text{CH} (R_1) \text{Ar} \right]$ -5- imidazol
de este invento, en que R es halo-alquilo inferior, alilo,
25 2-propinilo y alcoxi(inferior)alquilo inferior pueden ser
preparados a partir de los carboxilatos de alquil(inferior)
imidazol correspondientes. Estos últimos ésteres se hidro-
lizan, preferentemente con un álcali fuerte tal como hidróxi-
do de sodio o potasio, para producir los correspondientes
30 ácidos imidazol carboxílicos. La conversión del ácido al ha

408596

- 7 -



1 luro de ácidos imidazolcarboxílicos correspondiente se efectúa convenientemente por tratamiento con un oxihaluro de azufre o fósforo, como por ejemplo, oxiclорuro de fósforo o, preferentemente, cloruro de tionilo. Debido al haluro de hidrógeno que se libera durante la reacción, el haluro del ácido 1- $\left[\text{CH}(\text{R}_1) \text{Ar} \right]$ -5-imidazol carboxílico se obtiene como sal hidrohaluro. La sal puede usarse ventajosamente como tal, sin convertirla a la forma básica en una próxima etapa, en cuyo caso el producto final también se obtiene en forma de sal. El haluro del ácido imidazol-carboxílico resultante se hace reaccionar con el alcohol apropiado, por ejemplo, haloalcohol inferior, alcohol alílico, alcohol propargílico y alcoxi(inferior)alcohol inferior, de preferencia bajo condiciones de reflujo, para producir los correspondientes ésteres haloalquilo inferior, alilo, 2-propinilo y alcoxi(inferior)alquilo inferior respectivamente del ácido 1- $\left[\text{CH}(\text{R}_1) \text{Ar} \right]$ -5-imidazolcarboxílico. Se puede, naturalmente, hacer reaccionar el haluro ácido con un alcohol inferior para dar el correspondiente éster alquílico inferior, proporcionando de esta manera un método para intercambiar los grupos esterificantes alquilos de uno a otro.

Según las condiciones empleadas en el transcurso de las reacciones, los nuevos compuestos de este invento se obtienen en forma de bases libres, o en forma de sus sales. Las sales se convierten en las bases libres de la manera común, es decir, por reacción con un álcali tal como hidróxido de sodio o potasio. Los compuestos en forma básica pueden convertirse en sus sales de adición de ácidos terapéuticamente útiles por reacción con un ácido apropiado, como por ejemplo un ácido inorgánico tal como hidrácido halogenado,



408596

1 por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico o iodhídrico;
ácido sulfúrico, nítrico o tiocianico; un ácido fosfórico,
un ácido orgánico tal como ácido acético, propiónico, gli-
cólico, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico,
5 maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, benzoico,
cinámico, mandélico, metansulfónico, etansulfónico, hidroxie
tansulfónico, p-toluensulfónico, salicílico, p-aminosalicí-
lico, 2-fenoxibenzoico o 2-acetoxibenzoico.

10 Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar, pe-
ro no para limitar, el alcance del presente invento. A me-
nos que se indique lo contrario, todas las partes son en
peso.

EJEMPLO 1

15 A una mezcla de 132 partes de dl-1-fenil-etilamina,
110 partes de trietilamina y 100 partes de dimetilformamida
se agregan 133,5 partes de cloroacetato de etilo (reacción
exotérmica, la temperatura sube de 10° a 50° C.). Una vez
completa la adición, la mezcla se agita durante la noche a
una temperatura de 45°C. Luego se diluye la mezcla de reac-
20 ción con 800 partes de éter anhidro, con lo cual se forma
un precipitado. Se elimina por filtración (en su mayor par-
te clorhidrato de trietilamina) y se lava el filtrado cuatro
veces con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de
magnesio, se filtra y se evapora, dando como residuo dl-N-
25 $\left[\text{(etoxicarbonil)-metil} \right]$ 1-fenil-etilamina. Este producto
se calienta a reflujo junto con 55,2 partes de ácido fórmico
y 480 partes de xileno. Una vez separadas las cantidades
calculadas de agua y ácido fórmico, la mezcla se enfría y
se extrae en etapas sucesivas con agua, ácido fórmico al 20%
30 agua, una solución de bicarbonato de sodio y otra vez con

460596

- 9 -



14 NOV 1972

1 agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora. El residuo oleoso se destila a vacío, para dar dl-N-formil-N-(etoxi-carbonil)-metil-1-fenil-etilamina (p.e. 165-170°C. a 3 mm de presión).

5 Al repetir el procedimiento, reemplazando la dl-1-fenil-etilamina por cantidades equimoleculares de otras alquilaminas convenientemente substituidas, se obtienen los siguientes compuestos: dl-N-(etoxi-carbonil)-metil-N-(1-fenil-propil)-formamida; p.e. 147-157°C. a 2 mm de presión.

10 dl-N-(etoxi-carbonil)-metil-N-(1-fenil-butyl)-formamida; p.e. 185-188°C. a 3-4 mm de presión.

dl-N-(etoxi-carbonil)-metil-N-1-(4-fluor-fenil)-etil-formamida; p.e. 185-192°C. a presión de 8 mm.

15 dl-N-(etoxi-carbonil)-metil-N-1-(2-cloro-fenil)-etil-formamida; p.e. 154-160°C. a presión de 0.4 mm.

dl-N-(etoxi-carbonil)-metil-N-1-(3-cloro-fenil)-etil-formamida; p.e. 160-166°C. a presión de 0.22 mm.

20 dl- α -metil-N-(etoxi-carbonil)-metil-N-formil-4-cloro-bencilamina; p.e. 170-173°C. a presión de 4 mm.

dl-N-(etoxi-carbonil)-metil-N-1-4-bromo-fenil)-etil-formamida; p.e. 184-200°C. a presión de 2 mm.

dl-N-(etoxi-carbonil)-metil-N-1-(4-metil-fenil)-etil-formida; p.e. 183-185°C. a presión de 4-5 mm.

25 dl-N-(etoxi-carbonil)-metil-N-1-(3,4-dimetil-fenil)-etil-formamida; p.e. 153-156°C. a presión de 0,4 mm.

dl-N-(etoxi-carbonil)-metil-N-1-(4 metoxi-fenil)etil-formamida, como aceite de p.e. 190-192°C. a presión de 2 mm.

30 dl-N-(etoxi-carbonil)-metil-N-1-(2-tienil)-

38596

-10 -

14



- 1 etil- γ -formamida; p.e. 145-148°C. a presión de 0,5 mm.
dl-N- γ -(etoxi-carbonil)-metil- γ -N- γ -1-(2-piridil)-
etil- γ -formamida; p.e. 154-158°C. a presión de 0,4 mm.
dl-N- γ -(etoxi-carbonil)-metil- γ -N- γ -1-(3-piridil)-
5 etil- γ -formamida; p.e. 174-179°C. a presión de 0,3-0,4 mm.
dl-N- γ -(etoxi-carbonil)-metil- γ -N- γ -1-(4-piridil)-
etil- γ -formamida; p.e. 175-180°C. a presión de 0,6 mm.

EJEMPLO 2.

- Se agregan 29,9 partes de una dispersión de sodio
10 al 50% en aceite de parafina a 300 partes de tetrahidrofura
no y todo se calienta lentamente a una temperatura de 40°C,
con agitación. Manteniendo la temperatura, se agrega una so-
lución de 16 partes de metanol y 75 partes de tetrahidrofura-
15 no. Una vez completa la adición, se agita todo a una tem-
peratura de 40°C. durante una hora. Después de enfriar a 10°C.,
se agrega de una sola vez 144 partes de dl-N-formil-N-
 γ -(etoxi-carbonil)-metil- γ -1-fenil etilamina en 108 partes
de formiato de metilo. Se agita todo durante la noche a la
temperatura ambiente. La mezcla se evapora a vacío. Al resi-
20 duo se agregan 800 partes de éter, seguido de 700 partes de
agua. Se separa la capa acuosa y se diluye a un volumen de
1000 partes. Luego se agregan 114 partes de ácido clorhí-
drico concentrado. Se calienta todo a 40°C. y se agita a
esta temperatura durante 15 minutos. Entonces se agrega go-
25 ta a gota una solución de 90 partes de tiocianato de potasio
en un volumen igual de agua. Una vez completa la adición,
se agita todo durante 3 horas más a 40°C., seguido de agita-
ción, durante la noche, a la temperatura ambiente. Se des-
tila el metanol, y el residuo oleoso solidifica al agitar-
30 lo. Este sólido se tritura en metanol helado, que ha sido

208596



1 diluido con 15% de agua. El sólido se filtra, se lava con
diisopropil éter y se recristaliza una vez más en una mez-
cla de metanol con agua y se trata con carbón activado. Se
5 deja hervir algunos minutos y se filtra en caliente, y des-
pués de enfriar el filtrado a la temperatura ambiente, du-
rante 3 horas, se filtra el sólido para obtener dl-1-(1-fe-
nil-etil)-2-mercapto-5(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 131-
134°C.

10 Al repetir este procedimiento, pero reemplazando
la dl-N-formil-N- \int (etoxi-carbonil)metil \int -1-fenil-etilamina
por cantidades equimoleculares de los compuestos citados en
Ejemplo 1, se obtienen los siguientes compuestos:

dl-1-(1-fenil-propil)-2-mercapto-5-(metoxi-carbo-
nil)-imidazol; p.f. 209-210°C.

15 dl-1-(1-fenil-butil)-2-mercapto-5-(metoxi-carbo-
nil)-imidazol; p.f. 175-177°C.

dl- \int 1-(4-fluor-fenil)-etil \int -2-mercapto-5-(metoxi-
carbonil)-imidazol; p.f. 134-136°C.

20 dl-1- \int 1-(2-cloro-fenil)-etil \int -2-mercapto-5-(me-
toxi-carbonil)-imidazol; p.f. 183,5-186,5°C.

dl-1- \int 1-(3-cloro-fenil)-etil \int -2-mercapto-5-(me-
toxi-carbonil)-imidazol; es obtenido p.f. 170-173°C.

dl-1- \int 1-(4-cloro-fenil)-etil \int -2-mercapto-5-(me-
toxi-carbonil)-imidazol; p.f. 161-162°C.

25 dl- \int 1-(4-bromo-fenil)-etil \int -2-mercapto-5-(metoxi-
carbonil)-imidazol; p.f. 157-161°C.

dl-1- \int 1-(4-metil-fenil)-etil \int -2-mercapto-5-(me-
toxi-carbonil)-imidazol; p.f. 163-165°C.

30 dl-1- \int 1-(3,4-dimetil-fenil)-etil \int -2-mercapto-5-
(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 136-138°C.

303596



1 dl-1- \int 1-(4-metoxi-fenil)-etil \int -2-mercapto-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 139,5-141°C.

dl-1- \int 1-(2-tienil)-etil \int -2-mercapto-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 162-164°C.

5 dl-1- \int 1-(2-piridil)-etil \int -2-mercapto-5-(metoxi-carbonil)-imidazol.

dl-1- \int 1-(3-piridil)-etil \int -2-mercapto-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 201-202°C.

10 dl-1- \int 1-(4-piridil)-etil \int -2-mercapto-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 181-184°C.

Al repetir el procedimiento indicado arriba, reemplazando el formiato de metilo por una cantidad equimolecular de formiato de etilo, se obtiene el compuesto dl-1-(1-fenil-etil)-2-mercapto-5-(etoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 129,9-130,8°C.

EJEMPLO III

A una mezcla de 80 partes de ácido nítrico ----- (d=1,37) y 200 partes de agua, se agregan 0,5 partes de nitrato de sodio a una temperatura de aproximadamente 25°C. Manteniendo la temperatura a 35°C., se agregan en porciones 66 partes de dl-1-(1-fenil-etil)-2-mercapto-5-(metoxi-carbonil)-imidazol. Una vez completa la adición, se enfría todo a la temperatura ambiente. Luego se alcaliniza la solución, agregándole carbonato de sodio, con agitación. Se extrae la mezcla con éter. Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. Al filtrado se agrega 2-propanol, que previamente ha sido saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. El precipitado que se forma se filtra y se disuelve en metanol hirviente. Se agrega éter anhidro hasta obtener una solución turbia, y se mantiene todo a la

308596

14 NOV 1972

1 temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se filtra el precipitado y se seca al vacío, obteniéndose el clorhidrato de dl-1-(1-fenil-etil)-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p. f. 173-174°C.

5 Al repetir el procedimiento indicado arriba, reemplazando el compuesto de imidazol de partida por cantidades equimoleculares de compuesto de imidazol indicados en el Ejemplo II, se obtuvieron los siguientes compuestos:

10 Clorhidrato de dl-1-(1-fenil-propil)-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 167-168,5°C.

Clorhidrato de dl-1-(1-fenil-butil)-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 150,5-152°C.

Clorhidrato de dl-1-[1-(4-fluor-fenil)etil]-5-(metoxi-carbonil)imidazol; p.f. 174-175,5°C.

15 Clorhidrato de dl-1-[1-(2-cloro-fenil)-etil]-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 181-183°C.

Clorhidrato de dl-1-[1-(3 cloro-fenil)-etil]-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 151-153,5°C.

20 Clorhidrato de dl-1-[1-(4-cloro-fenil)-etil]-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 147-148°C.

Clorhidrato de dl-1-[1-(4-bromo-fenil)-etil]-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 137-139°C.

Clorhidrato de dl-1-[1-(4-metil-fenil)-etil]-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 167-168°C.

25 Clorhidrato de dl-1-[1-(3,4-dimetil-fenil)-etil]-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 166-167°C.

Clorhidrato de dl-1-[1-(4-metoxi-fenil)-etil]-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 129,5-130,5°C.

30 Clorhidrato de dl-1-[1-(2-tienil)-etil]-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 135,5-138°C.

408596

14



1 Diclorhidrato de dl-1-[1-(2-piridil(-etil)-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 183,5-186,5°C.

Diclorhidrato de dl-1-[1-(3-piridil)-etil]-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 178-189°C.(dec.)

5 Diclorhidrato dl-1-[1-(4-piridil)-etil]-5-(metoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 79-80°C.

Clorhidrato de dl-1-(fenil-etil)-5-(etoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 142-142,8°C.

EJEMPLO IV

10 Se calienta a reflujo con agitación una mezcla de 58 partes de clorhidrato de dl-1-(1-fenil-etil)-5-(metoxi-carbonil)-imidazol y 557 partes de ácido clorhídrico concentrado durante la noche. La mezcla de la reacción se hace hervir con carbón activado. La mezcla se filtra, y se evapora el filtrado. El residuo sólido se lava con acetona y se vuelve a filtrar. Este producto se disuelve en un pequeño volumen de agua y la solución se alcaliniza con solución de hidróxido de sodio concentrado; pH⁺7. El precipitado se lava con agua, se seca y se recristaliza en 25 partes de agua.

15

20 Se mantiene durante 4 horas a la temperatura ambiente, luego se filtra y el sólido se lava con alcohol y éter y se seca al vacío, para obtener dl-1-(1-fenil-etil)-5-carboxi-imidazol; p.f. 187-189°C.

EJEMPLO V

25 Se calienta a reflujo con agitación una mezcla de 64 partes de dl-1-(1-fenil-etil)-5-carboxi-imidazol y 240 partes de cloruro de tionilo durante aproximadamente 2 horas. Después de enfriar se agregan 500 partes de diisopropileter, con lo que se forma un precipitado sólido. Este se filtra y se seca para obtener clorhidrato de dl-1-(1-fenil-

30



1 etil)-5-(cloro-carbonil)-imidazol; p.f. 161-163°C. (dec.)

EJEMPLO VI

5 Una mezcla de clorhidrato de dl-1-(1-fenil-etil)-5-(cloro-carbonil)-imidazol (preparado de la manera corriente a partir de 5 partes del ácido carboxílico) y 32 partes de etanol absoluto se calientan a reflujo con agitación durante 5 horas. La mezcla de reacción se evapora, y el residuo oleoso, que se resiste a la cristalización, se disuelve en agua. La solución obtenida se alcaliniza por adición de

10 bicarbonato de sodio y se extrae todo con éter. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. A esta solución se agrega una solución saturada de cloruro de hidrógeno gaseoso en 2-propanol. Al rascar el aceite precipitado se obtiene un sólido. Este se purifica disolviéndolo en un pequeño volumen de 2-propanol caliente, y agregando éter seco

15 hasta que la solución se ponga turbia. Al enfriarse, precipita un sólido. Se filtra y se seca para obtener el clorhidrato de dl-1-(1-fenil-etil)-5-(etoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 138,5-142°C.

20 Al repetir el procedimiento arriba indicado, reemplazando el etanol por cantidades equimoleculares de otros alcoholes convenientes, se obtienen los siguientes compuestos:

25 clorhidrato de dl-1(1-fenil-etil)-5-(aliloxi-carbonil)-imidazol; p.f.

dl-1-(1-fenil-etil)-5-(2-propionoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 92-93°C.

clorhidrato de dl-1-(1-fenil-etil)-5-(butoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 139-141,5°C.

30 clorhidrato de dl-1-(fenil-etil)-5-(pentiloxi-car



1 bonil)-imidazol; p.f. 139-140°C.

clorhidrato de dl-1-(1-fenil-etil)-5-[2-metoxi-
etoxi)-carbonil]-imidazol; p.f. 112-114°C.

EJEMPLO VII

5 Se calienta a reflujo durante dos horas una mez-
cla de 4,6 partes de dl-1-(fenil-etil)-5-carboxi-imidazol y
48 partes de cloruro de tionilo. Se enfría y se agrega éter
anhidro. El precipitado que se forma se filtra y se lava
en el filtro con éter anhidro. La torta se agrega a 20 par-
tes de n-propanol y la mezcla se calienta a reflujo durante
10 2 horas. La mezcla de reacción se evapora al vacío. El resi-
duo se trata con 105 partes de éter anhidro y 20 partes de
una solución de hidróxido de sodio N. La solución orgánica
se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se fil-
15 tra, y se agrega una solución saturada de cloruro de hidró-
geno gaseoso en 2-propanol al filtrado. El clorhidrato oleo-
so precipitado solidifica al rascarlo; el sólido se filtra
y se disuelve en volumen pequeño de n-propanol. Se agrega
éter anhidro a esta solución y, una vez frío, el precipita-
20 do formado se separa por filtración. Se recristaliza por di-
solución en 2-propanol previamente saturado con cloruro de
hidrógeno gaseoso, y adición de éter anhidro a la solución.
Después de enfriar el precipitado formado se separa por fil-
tración y se seca a vacío a 40°C., para obtener el clorhidra-
25 to de dl-1-(1-fenil-etil)-5-(propoxi-carbonil)-imidazol; p.
f. 156-157°C.

Al repetir el procedimiento arriba indicado, reem-
plazando el n-propanol usado como materia de partida por
2-propanol y 2-cloroetanol, respectivamente, se obtienen
30 los siguientes compuestos:



403596

1 clorhidrato de dl-1-(1-fenil-etil)-5-(2-propoxi-carbonil)-imidazol; p.f. 192-193,5°C.

clorhidrato de dl-1-(1-fenil-etil)-5-(2-cloro-etoxi-carbonil)-imidazol hemidrato; p.f. 83,5-85°C.

5 EJEMPLO VIII

Se calienta a reflujo con agitación durante 1 hora una mezcla de 27 partes de dl-1-(1-fenil-propil)-5-(metoxi-carbonil)-imidazol y 70 partes de hidróxido de sodio 10 N. Luego se agrega un volumen igual de agua. Se lava todo con 10 éter. La capa acuosa se separa, se acidifica con ácido clorhídrico diluido hasta obtener un pH de aproximadamente 7, con lo cual precipita un aceite que solidifica al rasarlo en 4-metil-2-pentanona. Este sólido se filtra y se seca, ob-
15 teniéndose el dl-1-(1-fenil-propil)-5-carboxi imidazol, de p.f. 85-95°C. Este producto crudo, junto con 80 partes de cloruro de tionilo se calienta a reflujo, con agitación, durante una hora. Una vez enfriado a la temperatura ambien-
20 te, se agrega éter anhidro. El precipitado formado se filtra y se seca, para obtener el clorhidrato de dl-1-(fenil-propil)-5-(cloro-carbonil)-imidazol. Una mezcla de 5 partes de es-
ta sal cruda, junto con 40 partes de etanol absoluto, se calienta a reflujo con agitación durante 1 hora. Una vez fría, la mezcla de reacción se evapora. Al residuo se agre-
25 gan 20 partes de agua. Se alcaliniza todo con hidróxido de sodio 10 N hasta alcanzar un pH de 10, y luego se extrae con éter. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magne-
sio, se filtra, y al filtrado se agrega 2-propanol, que ha sido previamente saturado con cloruro de hidrógeno gaseoso. El precipitado sólido se filtra y se recristaliza como si-
30 gue: el precipitado se disuelve en un pequeño volumen de -



1 etanol absoluto tibio. A la solución obtenida se agrega más
 éter anhidro y se filtra todo. Se agrega más éter anhidro
 al filtrado, hasta obtener una solución turbia. Después de
 mantenerla durante 2 horas a la temperatura ambiente, el sólido
 5 do se separa por filtración y se seca al vacío, obteniéndose
 el clorhidrato de dl-1-(1-fenil-propil)-5-(etoxi-carbonil)-
 imidazol; p.f. 169-170,5°C. (dec.).

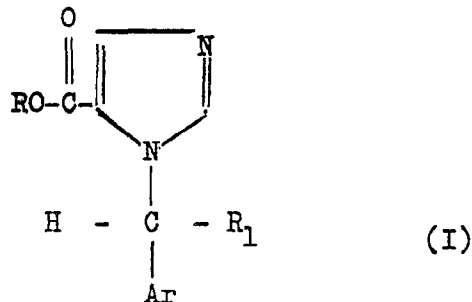
En resumen, la Patente de Introducción que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos ésteres del ácido 5-imidazolcarboxílico de fórmula general

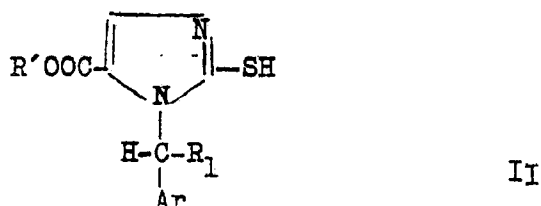
15



20

como también sus sales de adición de ácidos, donde R es alquilo inferior, halo-alquilo inferior, alilo, 2-propinilo o alcoxi(inferior)alquilo inferior, R₁ es alquilo inferior, y Ar es fenilo, holofenilo, alquil(inferior)fenilo, alcoxi(inferior)fenilo, tienilo o piridilo, cuyo procedimiento consiste en: a) oxidar un éster del ácido 2-mercapto-5-imidazol carboxílico de fórmula general

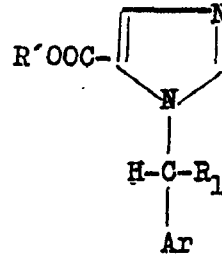
25



30 *[Handwritten signature]*

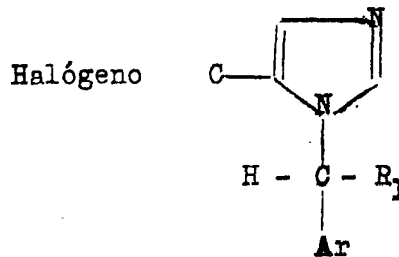


1 donde R' es un radical alquilo inferior, para formar un compuesto de fórmula general



III

b) hacer reaccionar un haluro del ácido 5-carboxílico-imidazol de la fórmula general



15

o su sal hidroháluro, con un alcohol de fórmula general



para formar un compuesto de fórmula I,

20 y, si se desea, convertir los compuestos de fórmulas I y III así producidos en sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables por reacción con el ácido conveniente.

25 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en oxidar el 1-(1-fenil-etil)-2-mercapto-5-(metoxi-carbonil)-imidazol a 1-(1-fenil-etil)-5-(metoxi-carbonil)-imidazol, y, si se desea, tratar el producto con cloruro de hidrógeno para formar el clorhidrato.

30 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en oxidar el 1-(1-fenil-propil)-2-mercapto-5-(metoxi-carbonil)-imidazol a 1-(1-fenil-propil)-5-(metoxi-carbonil)-imidazol, y, si se desea, tratar el producto con clo-



403596

1 ruro de hidrógeno para formar el clorhidrato.

4. Un procedimiento según la reivindicación 1, que
consiste en oxidar el 1-[1-(4-fluor-fenil)-etil]-2-mercap-
to-5-(metoxi-carbonil)-imidazol a 1-[1-(4-fluor-fenil)-etil]-
5 -5-(metoxi-carbonil)-imidazol, y, si se desea, tratar el pro-
ducto con el cloruro de hidrógeno para formar el clorhidrato.

5. Un procedimiento según la reivindicación 1, que
consiste en oxidar el 1-(1-fenil-etil)-2-mercapto-5-(etoxi-
carbonil)-imidazol a 1-(1-fenil-etil)-5-(etoxi-carbonil)-imi-
10 dazol, y, si se desea, tratar el producto con cloruro de hi-
drógeno para formar el clorhidrato.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, que
consiste en hacer reaccionar el 1-(1-fenil-etil)-5-(cloro-
carbonil)-imidazol con etanol para formar el 1-(1-fenil-etil)-
15 -5-(etoxi-carbonil)-imidazol, y, si se desea, tratar el pro-
ducto con cloruro de hidrógeno para formar el clorhidrato.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1, que
consiste en hacer reaccionar el 1-(1-fenil-etil)-5-(cloro-
carbonil)-imidazol con propanol para formar 1-(1-fenil-etil)-
20 5-(propoxi-carbonil)-imidazol, y, si se desea, tratar el -
producto con cloruro de hidrógeno para formar el clorhidra-
to.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, que
comprende hacer reaccionar el 1-(1-fenil-etil)-5-(cloro-car-
25 bonil)-imidazol con alcohol alílico, para formar el 1-(1-fe-
nil-etil)-5-(aliloxi-carbonil)-imidazol, y, si se desea,
tratar el producto con cloruro de hidrógeno para formar el
clorhidrato.

9. Se reivindica por último, como objeto sobre el
30 que ha de recaer la Patente de Introducción que se solicita

408596

- 21 -

14



1 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES DEL
ACIDO 5-IMIDAZOLCARBOXILICO.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veintiuna pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 14 de Noviembre de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30