



409907

409907

P.- 52.435

Hoe 71/F345

F.C 21-2-75

MEMORIA DESCRIPTIVA

Int. Cl.: <u>CO7D/A61K</u>

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
VORMALS MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

establecida en Frankfurt/Main, República Federal Ale-
mana.

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE IMIDAZO-
LIL-(2)-CARBINOLES"

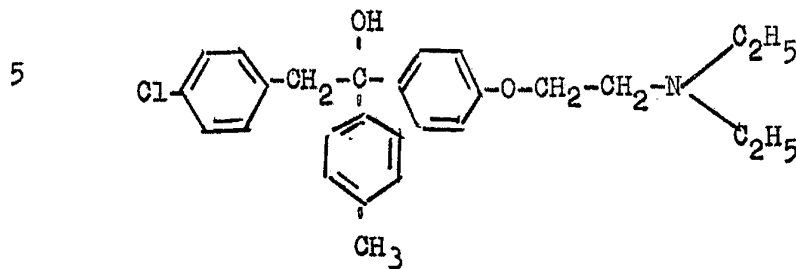
(Clase Internacional CO7d)

409907

21



Es sabido que 1,1,2-trifeniletanoles básicos del tipo



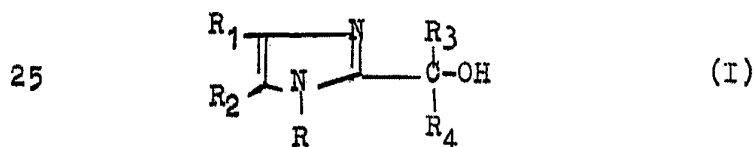
10

poseen actividad hipocolesterinémica (Fortschr. Arzneimittelforschung 13, 235 (1969)) y que se puede reemplazar su grupo para-dietilamino-etoxi-fenilo, sin pérdida del efecto, por el anillo piridina (J. Med. Chem. 7, 113 (1964)). También se han descrito como agentes de disminución de la colesteroína triarilmetanoles y sus derivados, en los cuales un núcleo bencénico había sido reemplazado por el grupo piridilo (J. Med. Chem. 8, 223 (1965)), el grupo tienilo o el grupo furilo (patente de los Estados Unidos 3.097.206).

15

20

Se ha encontrado ahora que imidazolil-(2)-carbinoles de la fórmula general



2.11.72

- 2 -

409907



en la cual

R significa a) un átomo de hidrógeno;

b) una cadena hidrocarbonada recta o ramifi
cada con 1 a 10 átomos de carbono, que eventualmente
5 está sustituida una o varias veces por alcoxi, infe-
rior, ariloxi, halógeno, halógenoalcoxi inferior o
NO₂;

c) un radical aralcohilo con 1 a 4 átomos
de carbono en la porción alcohilo, que en la porción
10 arilo y/o en la porción alcohilo puede estar sustitui-
do una o varias veces por un alcohilo inferior, alco-
xi inferior, halógeno, halógenoalcoxi inferior o
NO₂;

d) un radical arilo, un radical arilo sus-
15 tituido una o varias veces por alcohilo inferior, al-
coxi inferior, halógeno, halógenoalcoxi inferior o
NO₂;

R₁ y R₂ significan en cada caso un átomo de hidróge-
no o conjuntamente el grupo -CH =CH-CH=CH-, que puede
20 estar sustituido una o varias veces por alcohilo in-
ferior, alcoxi inferior, halógeno, halógenoalcohilo
inferior, halógenoalcoxi inferior o NO₂;

R₃ y R₄ significan a) un átomo de hidrógeno;

b) una cadena hidrocarbonada recta o ramifi
25 cada con 1 a 10 átomos de carbono, que eventualmente

409907



está sustituida una o varias veces por alcoxi inferior, halógeno o halógenoalcoxi inferior;

5 c) un grupo aralcohilo con 1 a 4 átomos de carbono en la porción alcohilo, que eventualmente en la porción arilo y/o en la porción alcohilo está sustituido una o varias veces por halógeno, alcohilo inferior, alcoxi inferior, halógenoalcohilo inferior o halógenoalcoxi inferior;

10 d) un radical arilo eventualmente sustituido una o varias veces por halógeno, alcohilo inferior, alcoxi inferior, halógenoalcohilo inferior o halógenoalcoxi inferior;

e) un radical de la fórmula



en donde R_1 , R_2 y R tienen los significados anteriores;

20 f) conjuntamente el grupo



25 en donde en el caso de los significados citados bajo

409907

21



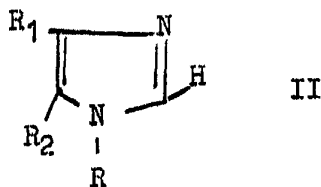
a) - d), R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes y en el caso del significado citado en e) sólo uno de R_3 o R_4 puede tener este significado, y sus sales por adición de ácido no tóxicas, no solamente son activos como agentes hipocolesterinémicos, sino que en parte son capaces de disminuir de modo du
5 radero también el nivel de triglicéridos en el suero sanguíneo.

En las definiciones precedentes y las que se dan a continuación "alcohilo inferior" y "alcoxi inferior" representan siempre un grupo con 1 a 4 átomos de carbono en cadena recta o ramificada.

Objeto del invento son por consiguiente imi
15 dazolil-(2)-carbinoles de la fórmula I activos como hipolipidémicos así como procedimientos para su prepa
ración.

Los procedimientos están caracterizados por-
que

a) se someten a metalización en posición 2
20 imidazoles de la fórmula



25

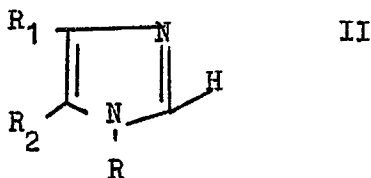
2.11.72

1409907

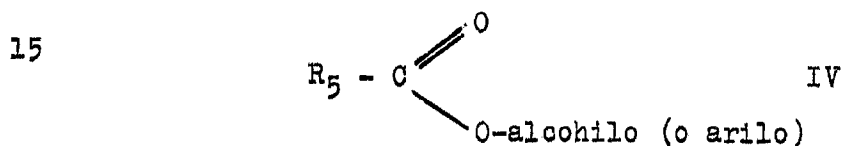


se hacen reaccionar con compuestos carbonílicos de la fórmula R_3-CO-R_4 (III) y se hidrolizan los alcoholatos obtenidos;

5 b) se someten a metalización en posición 2 imidazoles de la fórmula II

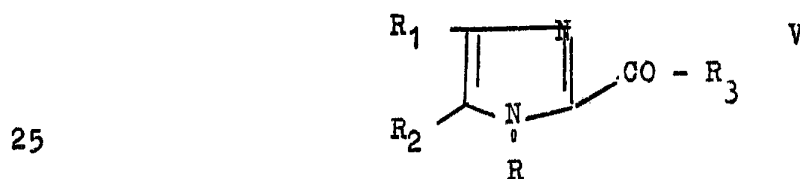


se hacen reaccionar en la proporción molar 2:1 con ésteres de la fórmula IV



20 en la que R₅ tiene los significados citados para R₃ o R₄ bajo a) hasta d), y se hidrolizan los alcoholatos obtenidos;

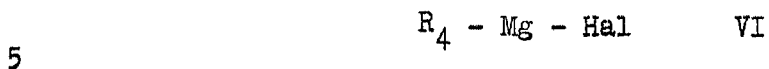
c) se hacen reaccionar 2-acilimidazoles de la fórmula V



409907



en la que R, R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados, con compuestos de Grignard de la fórmula VI



en la que R₄ tiene los significados arriba indicados bajo las letras b) hasta d) y Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo; y se hidrolizan los productos intermedios, y

10 eventualmente los productos de reacción se someten a desbencilación (en el caso en que R = bencilo) y en caso deseado se transforman en sales por adición de ácido no tóxicas mediante tratamiento con ácidos.

15 El sustituyente R representa preferiblemente un radical alcoholo de cadena recta o ramificada con 1 a 10 átomos de carbono, especialmente con 1 a 3 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilo e isopropilo, el grupo fenilo o bencilo.

20 Cuando R₁ y R₂, juntamente con el anillo heterocíclico de 5 miembros, forman el sistema de bencimidazol, el núcleo bencénico puede estar sustituido o, de modo preferible, no sustituido.

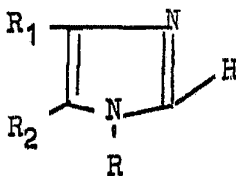
25 Entre los radicales alcoholo citados para R₃ y R₄ se prefieren los que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, y de los grupos arilo y aralcoholo se prefie-

409907



ren el grupo fenilo o el grupo bencilo, todos los
 cuales pueden estar sustituidos una o varias veces.
 Por consiguiente, en calidad de radicales R_3 , R_4 en-
 tran en consideración, por ejemplo: $-CH_3$, $-C_2H_5$,
 5 $-C_3H_7$, $-C_4H_9$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2CCl_3$, $-CF_2Cl$,
 $-CBr_3$, $-CF_3$, fenilo y bencilo, que en el anillo feni-
 lo pueden estar sustituidos por F, Cl, Br, CH_3O- ,
 C_2H_5O- , CHF_2-CF_2O- , $CHFC1CF_2-O-$, $COHCl_2CF_2-O-$,
 CH_3- , C_2H_5- . Entre los radicales R_3 y R_4 sustituidos
 10 se prefieren los que están sustituidos una o dos ve-
 ces.

La preparación de los imidazolil-(2)-carbinoles de modo correspondiente al procedimiento a) se
 efectúa, por ejemplo, por reacción de los correspon-
 15 dientes imidazoles o bencimidazoles sustituidos en
 posición 1 de la fórmula general



II

20

con aril-litio o alcohol-litio, preferiblemente butil-
 litio, en dietiléter anhidro, para formar los deriva-
 dos metalizados en posición 2, los cuales pueden ser
 25 hechos reaccionar por adición sin previo aislamiento

409907

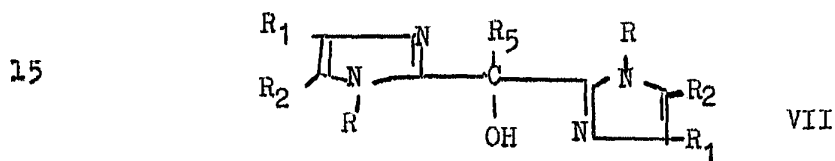


con compuestos carbonílicos de la fórmula general



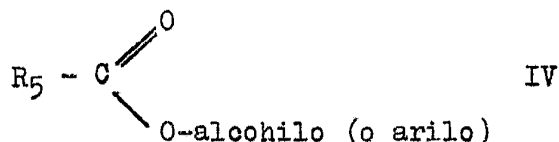
En este caso se trabaja ventajosamente bajo atmósfera
 5 de nitrógeno. Mientras que la reacción por adición de
 los compuestos heterocíclicos de litio son aldehidos
 de la fórmula III se lleva a cabo en general a una
 temperatura de alrededor de -50°C , la reacción con las
 cetonas de la fórmula III exige temperaturas de reac-
 10 ción entre 0 y 30°C .

Los bis- γ -alcohol(ó aril)-imidazolil-(2) γ
 carbinoles terciarios de la fórmula general



en donde R_5 tiene los significados reproducidos bajo
 20 b) - d) para R_3 ó R_4 , pueden ser preparados, además
 de según el procedimiento a), también de modo corres-
 pondiente al procedimiento b), sometiendo a metaliza-
 ción con butil-litio los compuestos de la fórmula II
 y haciendo reaccionar con ésteres alcohólicos (o arí-
 25 licos) de ácido carboxílico de la fórmula general

409907



5 en la proporción molar 2:1.

Los alcoholatos de litio que resultan de modo primario son descompuestos por hidrólisis una vez terminada la reacción.

10 La reacción correspondiente al procedimiento c) se efectúa también del modo más conveniente en una reacción sin aislamiento del producto intermedio, preparando primero de manera de por sí conocida los compuestos de Grignard de la fórmula VI y añadiendo gota a gota bajo enfriamiento una solución del 2-acilimidazol de la fórmula V, preferiblemente en un éter.

15 A continuación la mezcla de reacción se pone en ebullición a reflujo, preferiblemente durante 1,5-3 horas.

20 Los compuestos no sustituidos en el átomo de nitrógeno en la porción imidazólica pueden obtenerse a partir de los correspondientes derivados N-bencílicos por desbencilación hidrogenolítica con sodio en amoníaco líquido o con hidrógeno activado catalíticamente.

25 La transformación de las bases libres en sa

409907



les por adición de ácido no tóxicas, por ejemplo los clorhidratos, tosilatos y mesilatos, se efectúa de manera de por sí conocida.

5 La preparación de los compuestos de partida de la fórmula II de acuerdo con los procedimientos a) y b) ha sido descrita varias veces en la bibliografía (por ejemplo por D. A. Shirley y otros, Am. Chem. Soc. 79 (1957), página 4.922; A. M. Roe, J. Chem. Soc. (Londres) 1963, página 2195). Los 2-acilimidazoles de la
10 fórmula V, que se emplean de acuerdo con el procedimiento c) como uno de los dos compuestos de partida, son preparados convenientemente de acuerdo con las indicaciones de las memorias de publicación alemanas 1.926.206 y 1.956.711.

15 Dado que hoy día se sustenta en general la opinión de que índices elevados de lípidos en el suero constituyen importantes factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades arterioescleróticas, y no solamente en la región de los vasos de la coronaria,
20 aumenta continuamente el interés acerca de compuestos químicos con actividad hipolipidémica.

Los imidazolil-(2)-carbinoles, al tiempo que poseen una toxicidad aguda extraordinariamente pequeña (véanse los valores de DL_{50} en la Tabla I) son capaces
25 de disminuir el nivel de lípidos en el suero y de inhi

1409907



bir la generación de hiperlipidémias experimentales. Esto pudo ser mostrado en los siguientes modelos con animales, en donde el Clofibrato (éster etílico de ácido 2-(para-clorofenoxi)-isobutírico) sirvió como sustancia comparativa.

1. Ensayo normalizado en la rata macho con contenido normal de lípidos en el suero.

El intervalo de tiempo de ensayo se extendió durante 8 días. La administración se efectuó una vez por día por vía oral con la sonda de garganta en dosis de 100, 30 ó 10 mg/kg. En general, antes y después del tratamiento, se tomó sangre, y en el suero se determinaron la concentración de colessterina de acuerdo con el método de Lauber y Richterich y la concentración de triglicéridos de acuerdo con el método de Eggstein y Kreutz. Los valores de la disminución del contenido de lípidos en el suero calculados a partir de estos datos de medición están recopilados en la Tabla I.

20

25

409907

21



Tabla I. Efecto hipolipidémico

Compuesto del Ejemplo (DL ₅₀ en g/kg)	% de variación en el ensayo normalizado después de 8 administraciones orales de mg/kg/día					
	100	30		10		
	Colesterina en el suero	Triglicéridos en el suero	Colesterina en el suero	Triglicéridos en el suero	Colesterina en el suero	Triglicéridos en el suero
1 (>4)			-33/-10	-25/-10	-10/-12	/-13
3 (>4)	-6/-10	-57/-30	-16/	-21/-6		
4 (>4)	-16/-21	-48/-37	-11/	-25/		
5 (>4)	-19/-32	-37/-35	-23/-9	-1/-17		
6 (>4)	-12/-25	-46/-35	-20/	-19/-29		
7 (>4)	-7/	-18/-18				
8 (>4)	-14/	-39/-21				
9 (>4)	-21/-11	-40/-24				
10 (>4)	-24/-3	-32/-21				
11 (>4)	-24/-3	-32/-21				
Olofibrato	-22/-13	-30/-30	-5/-8	-4/-7	inactivo	inactivo

20 Los números puestos entre paréntesis en la primera columna significan los valores de DL₅₀ en g/kg, determinados en el ratón en el caso de administración por vía oral.

25 Los valores puestos delante de la barra en las restantes columnas significan la variación porcentual del valor ulterior (valor obtenido después del tra-

1409907



tamiento) referido al valor anterior (valor de partida antes del tratamiento) del grupo de preparados, habiendo sido puesto como de 100% el valor anterior; los valores puestos detrás de la barra reproducen la variación porcentual del valor ulterior del grupo tratado con respecto al valor ulterior (= 100%) de un grupo placebo experimentado conjuntamente.

2.- Hiperlipidemia con Tritón en la rata

macho:

10

Se investigó la influencia de un tratamiento previo durante 4 días con el compuesto del Ejemplo 1 sobre el desarrollo de una hiperlipidemia producida por administración intraperitoneal de 300 mg/kg de Tritón^(R) WR 1.339 en comparación con un grupo testigo tratado sólo con Tritón (= 100%).

15

Tabla II : Inhibición de la hiperlipidemia con Triton

20

Preparado	100 mg/kg/día p.o.		10 mg/kg/día p.o.	
	Colesterina en el suero	Triglicéridos en el suero	Colesterina en el suero	Triglicéridos en el suero
del Ejemplo 1	-28 %	- 35 %	- 31 %	- 40 %
Clofibrato	-29 %	- 16 %	inactivo	inactivo

25



3.- Hipercolesterinemia dietética en la rata macho.

5 Por adición de 2% de colessterina y 20% de grasa de coco (palmina) al alimento o pienso normal se produjo una hipercolesterinemia. El aumento del nivel de colessterina fue determinado por comparación con un grupo testigo (=100%), al que sólo se dió pienso normal (línea 1 en la Tabla III). Los animales del grupo tratado con preparados recibieron, al mismo tiempo que el comienzo de la dieta, una vez por día 100 mg/kg peroralmente del compuesto del Ejemplo 1. Después de 8, 10 20 y 33 días se determinó la concentración media de la colessterina total en el suero, y se comparó con la del grupo testigo alimentado dietéticamente (=100%) 15 (línea 2 en la Tabla III).

Tabla III : Inhibición de la hipercolesterinemia dietética.

Efecto	% de variación del contenido total de colessterina en el suero después de días		
	8	20	33
Aumento debido a la dieta (pienso normal = 100%)	+ 37	+ 2	+ 51
Inhibición debida a los preparados (dieta = 100%)	- 23	- 19	- 9

409907

21



Los compuestos de la fórmula I son claramente superiores al Clofibrato, especialmente en el caso de pequeñas dosificaciones.

5 Los imidazolil-(2)-carbinoles de la fórmula I pueden ser utilizados o bien sólo o bien mezclados con sustancias excipientes farmacológicamente aceptables. Se prefiere en este caso una forma de administración por vía oral. En calidad de sustancias excipientes farmacológicamente aceptables se pueden citar a modo
10 de ejemplo carbonato de magnesio, lactosa, fécula de maíz, o también aceites animales y vegetales. De las formas de administración posibles se pueden citar a modo de ejemplo tabletas, cápsulas enchufadas, polvos y suspensiones.

15 Una forma especial de administración de los compuestos de la fórmula I consiste en la combinación con otras sustancias activas. Junto con otras sustancias apropiadas pertenecen a éstas últimas, sobre todo: agentes de tratamiento del corazón y de la circulación
20 y agentes antidiabéticos.

Los siguientes Ejemplos no deben limitar el invento. La estructura de los compuestos descritos se dedujo del análisis elemental así como de los datos espectroscópicos de infrarrojos y de resonancia magnética
25 nuclear.

409907

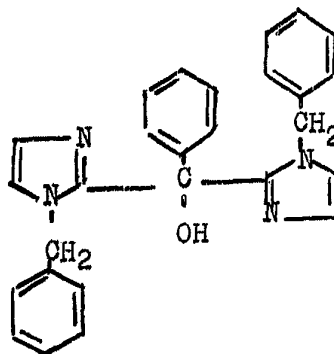


Ejemplo 1.

Bis-7-bencilimidazolil-(2)-fenil-carbinol.

a) A 63,3 g (0,4 moles) de 1-bencilimidazol en 1000 ml de éter anhidro se añade gota a gota, con
 5 agitación, entre -45° y -50°C , una solución etérea de
 0,4 moles de butil-litio (para la preparación de éste
 véase Org. Reactions 6, 352 (1951)), a continuación se
 agita posteriormente durante una hora y luego se añade
 a esto gota a gota una solución de 30 g (0,2 moles) de
 10 éster etílico de ácido benzoico en 100 ml de éter. En
 este caso se deja a la carga llegar lentamente a la
 temperatura ambiente y se calienta a reflujo durante
 2 horas más, se extrae el producto por agitación con
 ácido clorhídrico 2 N, se alcaliniza el extracto áci-
 15 do con lejía de sosa 2 N y se extrae con cloroformo.
 Después del secado sobre sulfato de sodio y de la eli-
 minación del disolvente en vacío se recristaliza en
 metanol el residuo sólido.

Rendimiento: 68 g (81% de la teoría), p. de f. 162-
 20 163 $^{\circ}\text{C}$.



25

 $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$

P.M. 420,5

2.11.72

- 17 -

409907



Análisis.

Calc.: C 77,2%; H 5,7%; N 13,3%

Enc.: C 77,4%; H 5,7%; N 13,4%

5 b) A 6,4 g de virutas de magnesio se añaden
gota a gota, tras añadir algunos cristales de yodo,
con agitación, 40 g de bromobenceno en 100 ml de éter
anhidro. La adición dosificada debe efectuarse de tal
modo que la reacción prosiga espontáneamente de modo
continuo con reflujo moderado. A continuación se pone
10 en ebullición durante 1 hora, pasando el metal casi
totalmente a disolución. Bajo enfriamiento con hielo
se añaden a continuación a partir de un embudo de goteo,
68,4 g (0,2 moles) de bis-7-bencilimidazolil-(2)-7-ce-
tona en 500 ml de tetrahidrofurano anhidro. Después de
15 poner en ebullición durante 2 horas en el refrigerador
de reflujo, se somete a tratamiento del modo que se des-
cribe en 1a). Se obtienen 80 g de producto bruto, que
es recristalizado en metanol.

20 Rendimiento: 65 g (77% de la teoría), p. de f.: 161-
162°C.

Análisis:

Calc.: C 77,2%; H 5,7%; N 13,3%

Enc.: C 77,4%; H 5,8%; N 13,3%

Bis-7-bencilimidazolil-(2)-7-cetona.

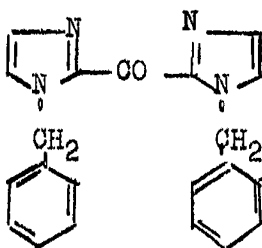
25 La cetona utilizada en el Ejemplo 1 b) como



sustancia de partida se obtuvo haciendo reaccionar 1-bencilimidazolil-(2)-litio con éster dietílico de ácido carbónico en la proporción molar 2:1 en éter en cantidad de disolvente, dejándose reaccionar la mezcla de reacción durante 5 horas a -40°C y durante 2 horas a la temperatura ambiente. El aislamiento se efectuó tal como se describe en 1a) por extracción con ácido y con bases, y por disolución y nueva precipitación en acetato de etilo.

Rendimiento: 88% de la teoría, p. de f. 135-137 $^{\circ}\text{C}$.

15

 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$

P.M. 342,4

20

Análisis:

Calo.: C 73,7%; H 5,3%; N 16,35%

Enc.: C 73,7%; H 6,3%; N 16,3 %

25

Ejemplo 21-1'-bencilimidazolil-(2)-etanol.

2.11.72

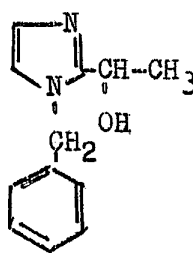
409907



63,3 g (0,4 moles) de 1-bencilimidazol son disueltos en 400 ml de éter y son sometidos a metalización - tal como se describe en el Ejemplo 1 - . Luego se agregan a esto de una sola vez 26,4 g (0,6 moles) de acetaldehído, subiendo la temperatura hasta alrededor de -30°C , se agita posteriormente durante una hora a -50°C , se deja llegar a la temperatura ambiente y se libera el producto de componentes no básicos por la extracción con ácido y con bases explicada en el Ejemplo 1. El residuo sólido procedente del extracto en cloroformo es recristalizado en acetato de etilo.

Rendimiento: 71 g (88% de la teoría), p. de f. 106-107 $^{\circ}\text{C}$.

15



20

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$

P.M. 202,2

Análisis

Calc.: C 71,25%; H 7,0%; N 13,85%

25 Enc.: C 71,2 %; H 6,9%; N 14,0 %

409907

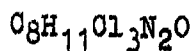
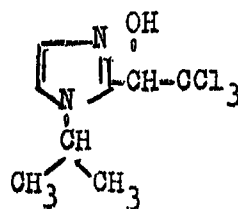


Ejemplo 3

1-(1-isopropilimidazolil)-(2) 7-2,2,2-tricloroetanol

Después de metalización de 11,0 g (0,1 moles) de isopropilimidazol en 200 ml de éter a -50°C igual que en el Ejemplo 1 se mezcla con 17,8 g (0,1 moles) de cloral anhidro en 30 ml de éter, y se agita posteriormente en frío durante la noche. El tratamiento se efectúa igual que en el Ejemplo 1 por extracción con ácido y con bases. La fase en cloroformo deja como residuo, después de la concentración por evaporación en vacío, una sustancia sólida, que puede ser recristalizada en acetato de etilo.

Rendimiento: 15 g (58% de la teoría), p. de f. 186-187°C.



P.M. 257,6

Análisis

Calc.: C 37,3%; H 4,3%; Cl 41,3%; N 10,9%

Enc.: C 37,4%; H 4,6%; Cl 41,5%; N 10,6%

409907

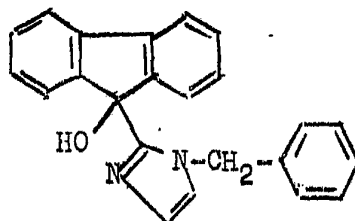


Ejemplo 4

9-/7-bencilimidazolil-(2) 7-fluoren-9-ol.

A 0,1 moles de 1-bencilimidazolil-(2)-litio
en 250 ml de éter (preparado igual que en el Ejemplo
5 1) se agrega una solución de 21,6 g (0,12 moles) de
fluorenona en 150 ml de éter. Después de calentamiento
a la temperatura ambiente se agita durante 5 horas, lue-
go se descomponen el alcoholato por adición de agua y
se filtra con succión el producto sólido separado, se
10 lava a neutralidad con agua y se recristaliza en eta-
nol/agua. Por extracción del producto filtrado de dos
fases con cloroformo puede aumentarse ligeramente el
rendimiento.

Rendimiento: 16,7 g (50% de la teoría), p. de f. 147-
15 148°C.



20

$C_{23}H_{18}N_2O$

P.M. 338,4

Análisis:

Calo.: C 81,6%; H 5,4%; N 8,3%

25

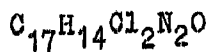
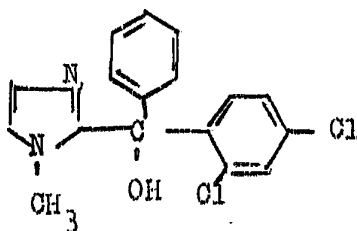
Enc.: C 81,3%; H 5,3%; N 8,3%.

409907

Ejemplo 5Fenil-(2,4-diclorofenil)-/7-metilimidazolil-(2) 7-carbinol.

8,2 g (0,1 moles) de 1-metilimidazol son disueltos en 200 ml de éter anhidro y son metalizados a -30°C análogamente al Ejemplo 1. A continuación se añaden a esto 25,1 g (0,1 moles) de 2,4-diclorobenzofenona, se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente, se descompone con agua, se filtra con succión la sustancia sólida precipitada, el producto filtrado que tiene reacción alcalina se extrae por agitación con cloroformo, el residuo de evaporación procedente de este extracto se reúne con el material filtrado con succión y se recristaliza en etanol/agua.

Rendimiento: 24,5 g (74% de la teoría), p. de f.: 181-182°C.



P.M. 333,2

Análisis:

Calo.: C 61,3%; H 4,2%; Cl 21,3%; N 8,4%

Eno.: C 61,2%; H 4,2%; Cl 21,1%; N 8,5%

2.11.72

1409907



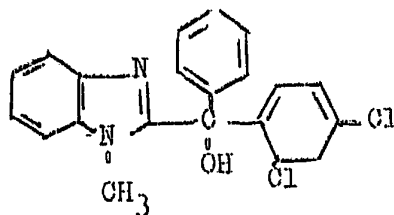
Ejemplo 6

Fenil-(2,4-diclorofenil)-/1-metilbencimidazolil-(2)7
-carbinol.

13,2 g (0,1 moles) de 1-metilbencimidazol
5 son hechos reaccionar - tal como se describe en el
Ejemplo 5-. No obstante, la metalización, con el fin
de evitar reacciones secundarias, ha de llevarse a ca-
bo a temperaturas muy bajas (por debajo de -60°C). Da-
do que en este caso la base en la descomposición del
10 alcoholato con agua no se separa en forma de sustancia
sólida, es extraída con cloroformo y luego recristali-
zada en etanol/agua.

Rendimiento: 24,3 (63% de la teoría), p. de f. 154-
156°C.

15



20

$C_{21}H_{16}Cl_2N_2O$

P.M. 383,3

Análisis:

Calc.: C 65,8%; H 4,2%; Cl 18,5%; N 7,3%

25

Enc.: C 66,0%; H 4,3%; Cl 18,6%; N 7,0%

409907



Ejemplo 7

Bis-Imidazolil-(2) 7-fenil-carbinol

En una solución de 21,0 g (0,05 moles) de bis-
2 7-bencilimidazolil-(2) 7-fenil-carbinol (véase Ejem-
plo 1) en 350 ml de amoníaco líquido y 70 ml de éter
anhidro se incorporan a -40°C de modo gradual aproxima-
damente 5,8 g (0,25 átomos-gramo) de sodio en forma de
pequeños trocitos hasta que permanece la coloración de
azul, se agita posteriormente durante 30 minutos, se
5 decolora la carga con la cantidad de cloruro de amonio
justamente necesaria para ello, se mezcla luego con 13,4
g (0,25 moles) más de cloruro de amonio y se deja eva-
porar el amoníaco. El residuo es disuelto en ácido clor-
hídrico 4N y es extraído con éter para la eliminación
10 del tolueno y del dibencilo que se han formado. Al mez-
clar con carbonato de potasio sólido hasta reacción
alcalina precipita el compuesto. Dado que éste es in-
soluble o sólo moderadamente soluble en todos los di-
solventes usuales, es purificado con lejía de sosa por
15 disolución y nueva precipitación en solución en ácido
clorhídrico.

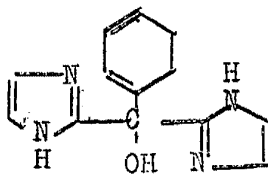
Rendimiento: 11,6 g (96% de la teoría), p. de f. 240-
242°C (con descomposición).

25

409907



5



$C_{13}H_{12}N_4O$

P.M. 240,3

10 Análisis:

Calc.: C 65,0%; H 5,0%; N 23,3%

Enc.: C 64,6%; H 5,0%; N 23,5%

Ejemplo 8

15

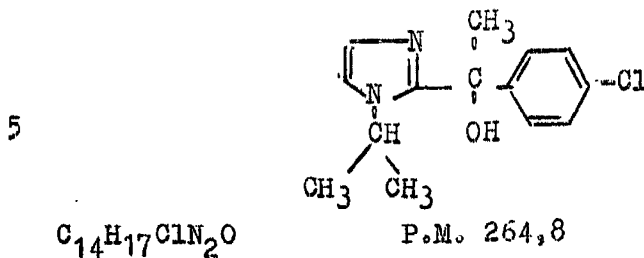
Metil-(4-clorofenil)-1-isopropilimidazolil-(2)-
carbinol.

20

0,1 moles de 1-isopropilimidazolil-(2)-1-
tio (véase Ejemplo 3) en 200 ml de éter proporcionan,
al reaccionar con 15,5 g (0,1 moles) de 4-cloroaceto-
fenona (disueltos en 30 ml de éter) en el espacio de
3 horas a la temperatura ambiente, tratamiento según
el Ejemplo 6 y cristalización en acetato de etilo, un
rendimiento de 18,5 g (70% de la teoría), p. de f.
201-203°C.

25

409907



Análisis:

Calc.: C 63,5%; H 6,5%; Cl 13,4%; N 10,6%

10 Enc.: C 63,6%; H 6,4%; Cl 13,5%; N 10,7%

Ejemplo 9

1-(2,7-dimetilbencilimidazolil-(2) 7--1-metilbencilimidazolil-(2) 7--carbinol.

15 Una solución de 1-metilbencilimidazol metali-
zado (13,2 g = 0,1 moles) en éter anhidro (véase Ejem-
plo 6) es mezclada a $-55^{\circ}C$, gota a gota, con 18,6 g
(0,1 moles) de 1-bencil-2-formilimidazol (Liebig's Ann.
Chem. 718, 249 (1968)) en 30 ml de éter y luego es agi-
20 tado a la temperatura ambiente durante 2 horas a $-50^{\circ}C$
y durante 2 horas más a la temperatura ambiente. El
aislamiento se efectúa mediante la extracción con áci-
do y con bases descrita en el Ejemplo 1 y mediante nue-
va disolución y precipitación en acetato de etilo.

25 Rendimiento: 18,7 g (59% de la teoría), p. de f.

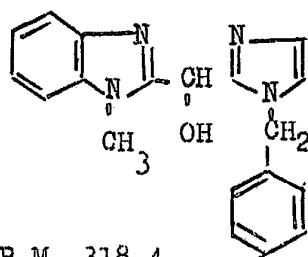
409907

21 DIC



167-169°C.

5



$C_{19}H_{18}N_4O$ P.M. 318,4

Análisis:

10 Calc.: C 71,7%; H 5,7%; N 17,6%

Enc.: C 71,6%; H 5,6%; N 17,7%

Ejemplo 10

15

1-para-(1,1,2-trifluor-2-cloro-etoxi)-fenil-1-bencilimidazolil-(2) 7-etanol.

20

A 0,1 moles de 1-bencilimidazolil-(2)-litio en 200 ml de éter anhidro (véase Ejemplo 1) se añaden, a -50°C, 25,3 g (0,1 moles) de para-(1,1,2-trifluor-2-cloroetoxi)-acetofenona (Bull. Soc. Chim. France 1962, 254) - mezclados con 30 ml de éter, se agita posteriormente durante 3,5 horas a la temperatura ambiente, se descompone con agua el alcoholato de litio y el producto se extrae por agitación con cloroformo. Se recristaliza en etanol/agua.

25

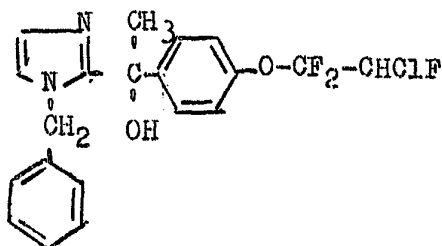
Rendimiento: 23,8 g (58% de la teoría), p. de f. 155-

409907



157°C.

5

 $C_{20}H_{18}ClF_3N_2O_2$

P.M. 410,8

Análisis:

10

Calc.: C 58,5%; H 4,4%; Cl 8,6%; F 13,9%; N 6,8%

Enc.: C 58,2%; H 4,5%; Cl 8,9%; F 13,8%; N 6,5%

Ejemplo 11

15

(3,4-dimetoxi-fenil)-/1-fenilimidazolil-(2) 7-carbi-
nol.

20

25

14,4 g (0,1 moles) de 1-fenilimidazol en 100 ml de éter son sometidos a metalización a -50°C con butil-litio análogamente al Ejemplo 1, y a continuación son hechos reaccionar con 16,6 g (0,1 moles) de 3,4-dimetoxi-benzaldehído-disueltos en 80 ml de éter -. En primer término se agita posteriormente durante 1 hora a -50°C y luego durante 2 horas más a la temperatura ambiente. El tratamiento se efectúa mediante extracción con ácido y con bases (tal como se describe en el Ejemplo 1). Después de cristalización en

2.11.72

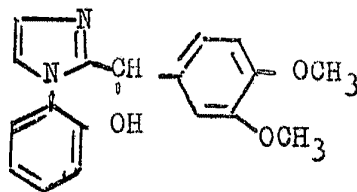
- 29 -

409907



acetato de etilo se obtienen 26,9 g (87% de la teoría),
p. de f. 137-138°C.

5



$C_{18}H_{18}N_2O_3$

P.M. 310,4

10 Análisis:

Calc.: C 69,7%; H 5,8%; N 9,0%

Enc.: C 69,6%; H 5,7%; N 8,7%

La presente solicitud que corresponde a la
presentada en República Federal Alemana, con fecha
15 28 de Diciembre de 1.971, bajo el Número P 21 64 919.4,
se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente
Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

- REIVINDICACIONES -

25

Los puntos de invención, propia y nueva, que

~~2.11.72~~

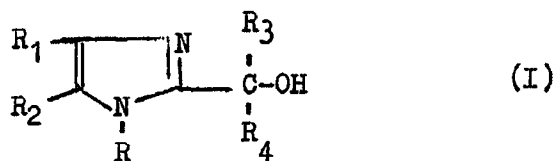
409907



24 JUN 1974

se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de imidazolil-(2)-carbinoles de la fórmula general (I)



10

en la cual R significa a) un átomo de hidrógeno; b) una cadena hidrocarbonada recta o ramificada con 1 a 10 átomos de carbono, que eventualmente está sustituida una o varias veces por alcoxi inferior, ariloxi, halógeno, halógenoalcoxi inferior o NO₂; c) un radical aralcohilo con 1 a 4 átomos de carbono en la porción alcoholo, que en la porción arilo y/o en la porción alcoholo puede estar sustituido una o varias veces por un alcoholo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halógenoalcoxi inferior o NO₂; d) un radical arilo, un radical arilo sustituido una o varias veces por alcoholo inferior, alcoxi inferior, halógeno, halógenoalcoxi inferior o NO₂; R₁ y R₂ significan en cada caso un átomo de hidrógeno o conjuntamente el grupo -CH=CH-CH=CH-, que puede estar sustituido una o

25

14.5.74

- 31 -

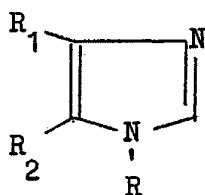
409907

22 MAR



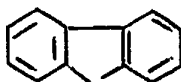
varias veces por alcoholo inferior, alcoxi inferior,
halógeno, halógenoalcoholo inferior, halógenoalcoxi
inferior o NO_2 ; R_3 y R_4 significan a) un átomo de hi-
drógeno; b) una cadena hidrocarbonada recta o ramifi-
5 cada con 1 a 10 átomos de carbono, que eventualmente
está sustituida una o varias veces por alcoxi infe-
rior, halógeno o halógenoalcoxi inferior; c) un grupo
aralcoholo con 1 a 4 átomos de carbono en la porción
alcoholo, que eventualmente en la porción arilo y/o
10 en la porción alcoholo está sustituido una o varias
veces por halógeno, alcoholo inferior, alcoxi infe-
rior, halógenoalcoholo inferior o halógenoalcoxi in-
ferior; d) un radical arilo eventualmente sustituido
una o varias veces por halógeno, alcoholo inferior,
15 alcoxi inferior, halógenoalcoholo inferior o halóge-
noalcoxi inferior; e) un radical de la fórmula

20



en donde R_1 , R_2 y R tienen los significados anterio-
res; f) conjuntamente el grupo

25

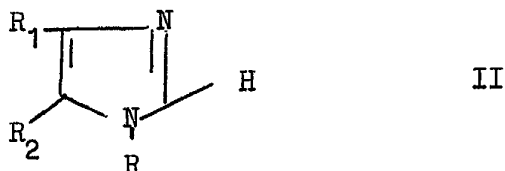


14.5.74



en donde en el caso de los significados citados bajo
 a) hasta d) R_3 y R_4 pueden ser iguales o diferentes y
 en el caso del significado citado bajo e) sólo uno de
 R_3 o R_4 puede tener este significado, o sus sales por
 5 adición de ácido inocuas, en calidad de sustancia ac-
 tiva, destinados a la preparación de agentes con pro-
 piedades hipolipidémicas, caracterizado porque a) se
 someten a metalización en posición 2 imidazoles de la
 fórmula II

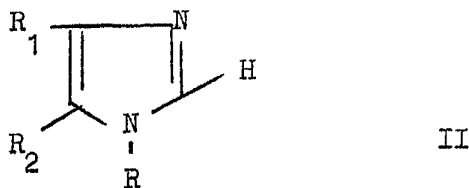
10



15

se hacen reaccionar con compuestos carbonílicos de la
 fórmula R_3-CO-R_4 (III) y se hidrolizan los alcoholatos
 obtenidos; o b) se someten a metalización en posición
 2 imidazoles de la fórmula II

20

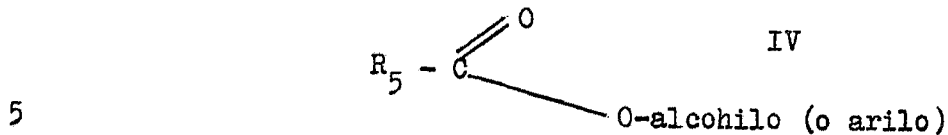


25 se hacen reaccionar en la proporción molar 2:1 con és-

1409907

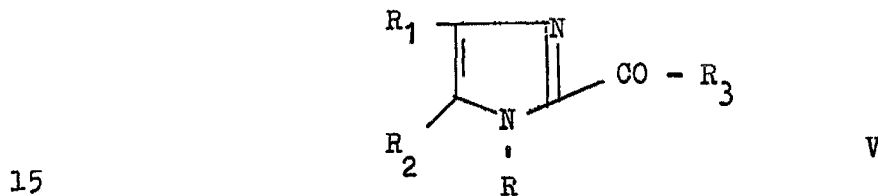


terceros de la fórmula IV



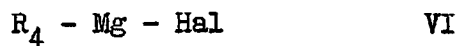
en la que R_5 tiene los significados citados bajo a) hasta d) para R_3 o R_4 , y se hidrolizan los alcoholatos obtenidos; y c) se hacen reaccionar 2-acilimidazoles de la fórmula V

10



en la que R , R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, con compuestos de Grignard de la fórmula VI

20



en la que R_4 tiene los significados arriba indicados bajo las letras b) hasta d) y Hal representa un átomo de cloro, bromo o yodo, y se hidrolizan los productos

25

14.5.74

409907



intermedios; y los productos de reacción son eventual-
mente desbencilados (caso de que R = bencilo) y en ca-
so deseado son transformados en sales por adición de
ácido no tóxicas mediante tratamiento con ácidos.

5 2ª.- Procedimiento para la preparación de
imidazolil-(2)-carbinoles.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que
antecede y para los fines que se han especificado.

10 Esta Memoria consta de treinta y cinco hojas
escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

P.A. 54 JUN. 1974

Corru

14.5.74/RTA.-

RS