

17 OCT. 1975

427756

PATENTE DE INVENCION

310-28.

Inz. Clz: e07D // A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE
IMIDAZOL

=====

Solicitante: A/S DUMEX (DUMEX LTD), entidad alemana, residen
te en 37, Prags Boulevard, DK-2300 Copenhagen S., -
Dinamarca.

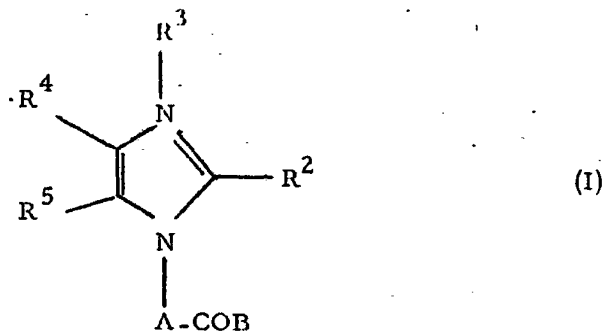
=====

La presente invención se relaciona con un pro
cedimiento para preparar nuevos derviados de imidazol-
y sus sales. Los nuevos compuestos poseen interesantes
propiedades fisiológicas.

5

Los nuevos compuestos preparados por el proce

dimiento de la presente invención, son derivados de imidazol de fórmula general:



5 en la que R^2 , R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo opcionalmente sustituido; R^3 representa un átomo de oxígeno o un solo par; A representa un grupo $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ ó $-CH_2CH_2-$; y B representa un grupo $-OH$ ó $-OR$ en donde R representa un grupo metilo o etilo; y sus sales de adición de ácido; y cuando B representa un grupo $-OH$, sus sales de metal alcalino y alcalinotérreo.

15. Cuando R^2 y/o R^4 y/o R^5 representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido, dicho grupo fenilo puede estar, por ejemplo, sustituido por uno, dos o tres átomos o grupos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, elegidos entre: grupos alquilo y alcoxi rectos o ramificados con hasta 4 átomos de carbono por grupo: nitro, trifluormetilo, hidroxilo, amino y amino sustituido y átomos de halógeno.

20 Los compuestos obtenidos por el procedimiento de invención, como anteriormente se ha indicado, pueden contener como mínimo un átomo de carbono asimétrico y, de este modo, no solo pueden existir en forma racémica, sino también en forma de los isómeros ópticamente activos. Podrá apreciarse que todas las formas mencionadas de los compuestos de fórmula (I) (y sus sales) están dentro del alcance de la presente invención.

Las sales de los compuestos de fórmula (I) según la invención, útiles para la incorporación en composiciones farmacéuticas son sales fisiológicamente compatibles. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I) y las sales fisiológicamente compatibles de los mismos.

Los compuestos de fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente compatibles, según la presente invención, exhiben interesantes propiedades fisiológicas y, en particular, muestran buenas actividades antiflogísticas y analgésicas.

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la presente invención están ejemplificados por los siguientes:

1-Carboximetil-2,4,5-trifenilimidazol y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

1-Carboximetil-2-(p-metoxifenil)-4,5-difenilimidazol y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

1-Carboximetil-2-isopropil-4,5-bis(p-metoxifenil)imidazol y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

1-(2'-Carboxietil)-2-isopropil-4,5-difenilimidazol y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

1-(2'-Carboxietil)-2-(p-clorofenil)-4,5-difenilimidazol y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, preferiblemente la sal sódica;

1-(2'-carboxietil)-2-isopropil-4,5-difenilimidazol-3-óxido y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

1-(2'-Carboxietil)-2-(p-clorofenil)-4,5-difenilimidazol-3-óxido y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

1-(2'-Carboxietil)-2-(m-clorofenil)-4,5-difenilimidazol-3-óxido y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, preferiblemente la sal sódica;

1-(2'-Carboxietil)-2-(2'',4''-diclorofenil)-4,5-difenilimidazol-3-óxido y

sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

1-(2'-Carboxietil)-2-(p-clorofenil)-4-metil-5-fenilimidazol-3-óxido y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

5 1-(2'-Carboxietil)-2-(p-clorofenil)-5-metil-4-fenilimidazol-3-óxido y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

1-(2'-Carboxietil)-2-(p-clorofenil)-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol-3-óxido y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

10 1-(2'-Carboxietil)-2-(p-metoxifenil)-4,5-difenilimidazol-3-óxido y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

1-(2'-Carboxietil)-2-(p-toluil)-4,5-difenilimidazol-3-óxido y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

15 1-Carboximetil-2-(p-nitrofenil)-4,5-difenilimidazol-3-óxido y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

1-(2'-carboxietil)-2-etil-4,5-bis(p-metoxifenil)imidazol-3-óxido y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

20 1-(2'-Carboxietil)-2-isopropil-4,5-bis(p-metoxifenil)imidazol-3-óxido y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

1-Carboximetil-2-isopropil-4,5-bis(p-metoxifenil)imidazol-3-óxido y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

1-(1'-Carboxietil)-2,4,5-trifenilimidazol-3-óxido y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

25 (S)-1-(1'-Carboxietil)-2-isopropil-4,5-difenilimidazol-3-óxido y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

1-(2'-Carboxietil)-2-ciclohexil-4,5-difenilimidazol-2-óxido y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

30 1-(2'-Carboxietil)-2-isopropil-4,5-difenilimidazol y sus sales de adición de adición, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo, preferiblemente

ta. el hidrocioruro;

1-(2'-Carboxietil)-2-(3'', 4''-diclorofenil)-4, 5-difenilimidazol y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

5 1-(2'-Carboxietil)-2-(p-clorofenil)-4, 5-bis(p-metoxifenil)-imidazol y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

1-(2'-Carboxietil)-2-(p-metoxifenil)-4, 5-difenilimidazol y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

1-(2'-Carboxietil)-2-isopropil-4, 5-bis (p-metoxifenil)imidazol y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

10 1-(1'-Carboxietil)-2, 4, 5-trifenilimidazol y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo.

Compuestos preferidos según la invención, en virtud de su favorable actividad fisiológica, incluyen los siguientes:

15 1-(2'-Carboxietil)-2-(p-clorofenil)-4, 5-bis (p-metoxifenil)-imidazol y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

1-Carboximetil-2-isopropil-4, 5-bis (p-metoxifenil)imidazol y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

1-(2'-Carboxietil)-2-isopropil-4, 5-difenilimidazol y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo;

20 1-(2'-Carboxietil)-2-(p-clorofenil)-4, 5-difenil-imidazol y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino (por ejemplo, sodio) y de metal alcalinotérreo;

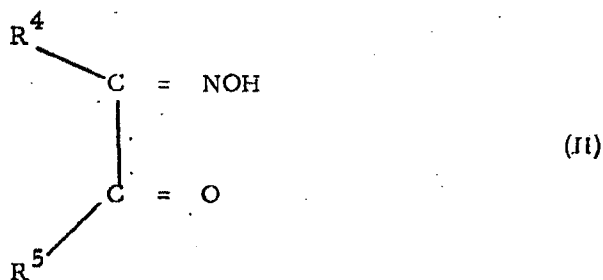
y 1-(2'-Carboxietil)-2-(p-toluil)-4, 5-difenil-imidazol-3-óxido, y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo.

25 Los compuestos especialmente preferidos, según la invención, en virtud de sus actividades fisiológicas especialmente favorables, son:

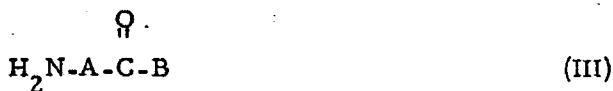
1-(2'-Carboxietil)-2-isopropil-4, 5-bis (p-metoxifenil)-imidazol y sus sales de adición de ácido, de metal alcalino y de metal alcalinotérreo.

30 El procedimiento de la presente invención para la obten

ción de compuestos de fórmula (I) definida anteriormente, comprende reaccionar un compuesto de fórmula:



en la que R^4 y R^5 se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula:



5 en la que A y B se definen como anteriormente, y con un compuesto de fórmula:



en la que R^2 se define como anteriormente y Z es un grupo aldehído o dialcoximetina, conteniendo cada grupo alcoxí 1 ó 2 átomos de carbono, y si es necesario se reduce el compuesto así obtenido.

10 La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente adecuado, por ejemplo ácido acético, etanol, butanol o dimetilformamida.

15 Según otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas y veterinarias que comprenden, como ingrediente activo, por lo menos un compuesto de fórmula (I), preparado por el procedimiento de la invención, o una sal fisiológicamente compatible del mismo, en asociación con un vehículo o excipiente veterinario.

Las composiciones se pueden presentar en una forma - adecuada para administración oral, local, rectal o parenteral. Así, por ejemplo, las composiciones pueden ser sólidas o líquidas pudiendo tomar la forma de gránulos, tabletas, tabletas revestidas, cápsulas, jarabes, supositorios, ungüentos, cremas, emulsiones, suspensiones, gotas o soluciones inyectables, comprendiendo dichas composiciones vehículos o excipientes utilizados convencionalmente en la técnica farmacéutica o veterinaria.

Ventajosamente, las composiciones se pueden formular como unidades de dosificación, estando adaptada cada una de ellas para suministrar una dosis fija de ingrediente activo. Las tabletas, tabletas revestidas y cápsulas constituyen ejemplos de formas adecuadas para la dosificación unitaria. Cada unidad de dosificación contiene preferiblemente de 2 a 100 mg de ingrediente activo.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos por el procedimiento de la invención:

Ejemplo 1

1-(2'-carboxietil)-2-isopropil-4,5-difenilimidazol-3-óxido

En 200 ml de ácido acético glacial, se calientan a la temperatura de reflujo, durante 3 horas, 5,25 ml (0,1 moles) de isobutiraldehído, 22,5 g (0,1 moles) de bencilmonoxima y 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina. Después de enfriar, la mezcla se añade gota a gota, bajo fuerte agitación, a 1 litro de amoníaco acuoso concentrado. La solución se extrae con varias porciones de éter, el cual se desecha. Se ajusta a continuación el pH a 7-8 por adición de ácido clorhídrico y se efectúan extracciones adicionales con éter sobre la lechada resultante. También se desecha este éter. Por último, se ajusta el pH a 3 por otra adición de ácido clorhídrico y el precipitado se filtra, se lava con agua y se seca. Punto de fusión: 245-250°C. La cromatografía de capa delgada solamente revela una mancha.

Peso equivalente encontrado por valoración con ácido -
perclórico: 358,4. Peso equivalente calculado para 1-(2'-carboxietil)-2-
isopropil-4,5-difenilimidazol-3-óxido: 350,41.

5 Los espectros IR y ¹H-NMR registrados, estuvieron
de acuerdo con la estructura propuesta del producto de reacción.

De forma análoga, se preparan los siguientes compues-
tos:

10 a) 1-(2'-carboxietil)-2-(p-clorofenil)-4,5-difenilimidazol-
3-óxido, punto de fusión 240-243°C (desc.), a partir de 22,5 g (0,1 mo-
les) de bencilmonoxima, 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina y 14 g (0,1
moles) de p-clorobenzaldehido.

15 b) 1-(2'-carboxietil)-2-(m-clorofenil)-4,5-difenilimidazol-
3-óxido, punto de fusión 232-234°C (desc.), a partir de 22,5 g (0,1 mo-
les) de bencilmonoxima; 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina y 14,0 g -
(0,1 moles) de m-clorobenzaldehido.

c) 1-(2'-carboxietil)-2-(2',4'-diclorofenil)-4,5-difenili-
midazol-3-óxido, punto de fusión 229-231°C (desc.), a partir de 22,5 g
g (0,1 mol) de bencilmonoxima; 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina y 21
g (0,12 moles) de 2,4-diclorobenzaldehido.

20 d) 1-(2'-carboxietil)-2-(p-clorofenil)-4-metil-5-fenilimida-
zol-3-óxido, punto de fusión 156-158°C, a partir de 16,3 g (0,1 moles)
de α -hidroximinopropiofenona; 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina y
14,0 g (0,1 moles) de p-clorobenzaldehido.

25 e) 1-(2'-carboxietil)-2-(p-clorofenil)-5-metil-4-fenilimida-
zol-3-óxido, punto de fusión 203-206°C, a partir de 16,3 g (0,1 moles)
de 1-hidroximino-1-fenil-2-propanona; 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina
y 14,0 g (0,1 moles) de p-clorobenzaldehido.

f) 1-(2'-carboxietil)-2-(p-clorofenil)-4,5-bis (p-metoxifenil)-imidazol-3-óxido, punto de fusión 236°C (desc.), a partir de 28,5 g (0,1 moles) de anisilmonoxima; 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina y 14,9 g (0,1 moles) de p-clorobenzaldehido.

5 g) 1-(2'-carboxietil)-2-(p-metoxifenil)-4,5-difenilimidazol-3-óxido, punto de fusión 196-202°C a partir de 22,5 g (0,1 moles) de bencilmonoxima; 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina y 13,6 g (0,1 moles) de anisaldehyde.

10 h) 1-(2'-carboxietil)-2-(p-toluil)-4,5-difenilimidazol-3-óxido, punto de fusión 214-216°C, a partir de 22,5 g (0,1 moles) de bencilmonoxima; 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina y 12,0 g (0,1 moles) de p-toluilaldehyde.

15 i) 1-carboximetil-2-(p-nitrofenil)-4,5-difenilimidazol-3-óxido, punto de fusión 250-253°C, a partir de 22,5 g (0,1 moles) de bencilmonoxima; 7,5 g (0,1 moles) de glicina y 15,1 g (0,1 moles) de p-nitrobenzaldehyde.

20 j) 1-(2-carboxietil)-2-etil-4,5-bis (p-metoxifenil)-imidazol-3-óxido, punto de fusión 231-233°C, a partir de 28,5 g (0,1 moles) de anisilmonoxima; 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina y 11 ml (0,15 moles) de propionaldehyde.

k) 1-(2'-carboxietil)-2-isopropil-4,5-bis (p-metoxifenil)-imidazol-3-óxido, punto de fusión 240-242°C a partir de 28,5 g (0,1 moles) de anisilmonoxima, 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina y 7,3 g (0,1 moles) de isobutiraldehyde.

25 l) 1-carboximetil-2-isopropil-4,5-bis (p-metoxifenil)-imidazol-3-óxido, punto de fusión 254-258°C a partir de 28,5 g (0,1 moles) de anisilmonoxima, 7,5 g (0,1 moles) de glicina y 7,3 g (0,1 moles) de isobutiraldehyde.

m) 1-(1'-carboxietil)-2,4,5-trifenilimidazol-3-óxido, punto de fusión 260-263°C a partir de 22,5 g (0,1 moles) de bencilmonoxima, 8,9 g (0,1 moles) de d,l-alanina y 10,6 g (0,1 moles) de benzaldehído.

5 n) (S)-1-(1'-carboxietil)-2-isopropil-4,5-difenilimidazol-3-óxido, punto de fusión 240-243°C, a partir de 22,5 g (0,1 moles) de bencilmonoxima, 8,9 g (0,1 moles) de l-alanina y 7,3 g (0,1 moles) de isobutiraldehído.

10 o) 1-(2'-carboxietil)-2-ciclohexil-4,5-difenilimidazol-3-óxido, punto de fusión 240-243°C, a partir de 22,5 g (0,1 moles) de bencilmonoxima, 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina y 11,2 g (0,1 moles) de ciclohexilaldehído.

Ejemplo 2

1-(2'-carboxietil)-2-isopropil-4,5-difenilimidazol. HCl

15 En 200 ml de ácido acético glacial, se calienta a la temperatura de reflujo, durante 3 horas, 5,25 ml (0,1 moles) de isobutiraldehído, 22,5 g (0,1 moles) de bencilmonoxima y 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina. A continuación, se añaden 20 g de polvo de zinc a la mezcla en reflujo y se continúa dicho reflujo durante 3 horas más.

20 Después de enfriar, el precipitado de acetato de zinc se filtra y desecha. El filtrado se añade gota a gota, bajo fuerte agitación, a 1 litro de amoníaco acuoso concentrado. La lechada se extrae con éter el cual se desecha. A continuación se ajusta el pH a 7-8 por adición de ácido clorhídrico y se efectúan sobre la lechada otras extracciones con éter. Igualmente, se desecha este éter. Por último, se ajusta el pH a

25 2 mediante otra adición de ácido clorhídrico y el precipitado se filtra, se lava con agua y se seca. Punto de fusión: 236-240°C. La cromatografía de capa delgada revela solo una mancha.

30 Peso equivalente encontrado por valoración con hidróxido sódico 0,1 N: 381,3 y por valoración con nitrato de plata 0,05N: -

379,4. Peso equivalente calculado para el hidrocioruro de 1-(2'-carboxietil)-2-isopropil-4,5-difenilimidazol: 370,87.

Los espectros IR y ¹H-NMR registrados, estuvieron de acuerdo con la estructura propuesta del producto de reacción.

5 De forma análoga, se preparan los siguientes compuestos:

a) 1-(2'-carboxietil)-2-(p-clorofenil)-4,5-difenilimidazol, punto de fusión 222-225°C, a partir de 22,5 g (0,1 moles) de bencilmonoxima, 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina, 14,0 g (0,1 moles) de p-clorobenzaldehido y 20 g de polvo de zinc.

b) 1-(2'-carboxietil)-2-(3''-4''-diclorofenil)-4,5-difenilimidazol, punto de fusión 224°C, a partir de 22,5 g (0,1 moles) de bencilmonoxima, 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina, 21 g (0,12 moles) de 3,4-diclorobenzaldehido y 20 g de polvo de zinc.

15 c) 1-(2'-carboxietil)-2-(p-clorofenil)-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol, punto de fusión 249-251°C a partir de 28,5 g (0,1 moles) de anisilmonoxima, 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina y 20 g de polvo de zinc.

20 d) 1-(2'-carboxietil)-2-(p-metoxifenil)-4,5-difenilimidazol, punto de fusión 168-69°C, a partir de 22,5 g (0,1 moles) de bencilmonoxima, 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina y 20 g de polvo de zinc.

25 e) 1-(2'-carboxietil)-2-isopropil-4,5-bis(p-metoxifenil)imidazol, punto de fusión 231-233°C, a partir de 28,5 g (0,1 moles) de anisilmonoxima, 8,9 g (0,1 moles) de beta-alanina, 7,3 g (0,1 moles) de isobutiraldehido y 20 g de polvo de zinc.

f) 1-(1'-carboxietil)-2,4,5-trifenilimidazol, punto de fusión 228-230°C, a partir de 22,5 g (0,1 moles) de bencilmonoxima, 8,9

g (0,1 moles) de d,l alanina, 10,6 g (0,1 moles) de benzaldehido y 20 g de polvo de zinc.

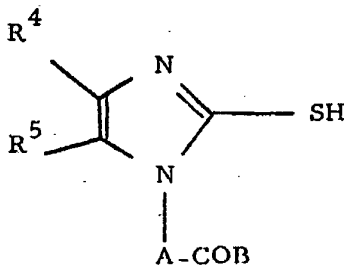
Ejemplo 3

1-(2'-carboxietil)-2-(p-clorofenil)-4,5-difenilimidazol-3-óxido

5 En 20 ml de butanol, se suspenden o disuelven 2,25 g (0,01 moles) de bencilmonoxima, 0,9 g (0,01 moles) de beta-alanina y 1,4 g (0,1 moles) de p-clorobenzaldehido. La mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas y, después de enfriar, el precipitado se filtra, se lava con un poco de butanol y se seca. Punto de fusión, 238-241°C.
10 Mediante cromatografía de capa delgada, espectroscopía IR y ¹H-NMR, el compuesto resulta ser idéntico a una muestra auténtica de 1-(2'-carboxietil)-2-(p-clorofenil)-4,5-difenilimidazol-3-óxido.

Ejemplo 4

1-(2-carboxietil)-2-(p-fluorfenil)-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol



15 En 300 ml de ácido acético glacial, se calientan a la temperatura de reflujo, durante 2 horas, 18,6 g (0,15 moles) de p-fluor benzaldehido, 42,7 g (0,15 moles) de anisilmonoxima y 13,4 g (0,15 moles) de beta-alanina. Después de enfriar, la mezcla se añade gota a gota a 1,5 litros de agua, bajo agitación vigorosa.

20 El precipitado se filtra y se disuelve en 750 ml de hidróxido sódico 0,5N. Esta solución se extrae continuamente con éter durante 24 horas. El éter se desecha y el producto se precipita con -

ácido clorhídrico 4N. El 1-(2-carboxietil)-2-(p-fluorfenil)-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol-3-óxido precipitado se filtra, se lava con agua y se seca.

5 Se calientan en 200 ml de ácido acético glacial a suave reflujo, 42 g (0,091 moles) de 1-(2-carboxietil)-2-(p-fluorfenil)-4,5-bis-(p-metoxifenil)-imidazol-3-óxido. Se añaden 20 g de polvo de zinc a la mezcla en reflujo durante media hora y se continua el reflujo durante 4 horas. Después de enfriar, el precipitado de acetato de zinc se filtra y se desecha. El filtrado se añade gota a gota a un litro de agua helada bajo fuerte agitación. El precipitado se filtra y se suspende en un litro de agua y se ajusta el pH a 10-11 con hidróxido sódico y se extrae continuamente con éter durante 72 horas. Este éter se desecha también. Por último, el pH se ajusta a 4-5 por adición de ácido clorhídrico y el precipitado se filtra y se lava con agua.

10 El precipitado se suspende en metanol/agua 1:1 (15 ml por g) y se refluje durante 15 minutos. Después de enfriar, el precipitado se filtra y se seca. Rendimiento: 31 g. Punto de fusión: 235,7-237,7°C (corr.).

15 La cromatografía de capa delgada revela solo una mancha.

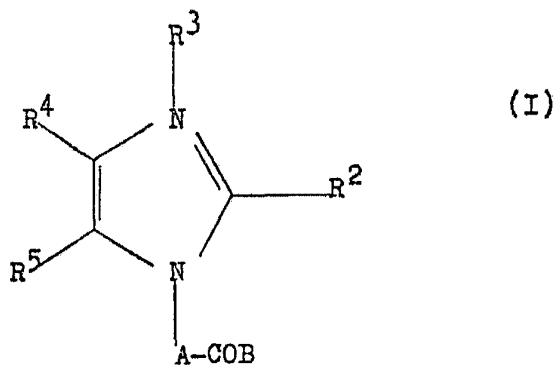
20 El peso equivalente encontrado por valoración es de 446,2 (100%). Los espectros IR y H-NMR registrados, confirmaron la estructura propuesta del producto de reacción.

N O T A

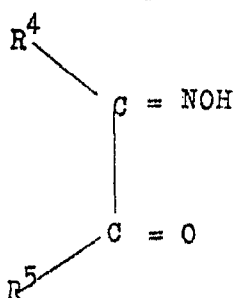
25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar, que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental: tam

bién se hace constar que el invento se refiere a una solicitud de patente presentada en Inglaterra, con fecha 28 de Mayo de 1.974 nº 23636/74; acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de invención por 20 años en España, sobre:
5 Procedimiento para preparar derivados de imidazol; caracterizándose por lo siguiente:

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



en la que R^2 , R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan un grupo alquilo de cadena recta o ramificada con 1 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo con 3 a 6 átomos de carbono o un grupo fenilo opcionalmente sustituido; R^3 representa un átomo de oxígeno o un solo par; A representa un grupo
20 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ ó $-CH_2-CH_2-$; y B representa un grupo $-OH$ u $-OR$ en donde R representa un grupo metilo o etilo; y sus sales de adición de ácido; y cuando B representa un grupo $-OH$, sus sales de metal alcalino y alcalinotérreo; caracterizado porque
25 comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



en la que R⁴ y R⁵ se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula:



en la que A y B se definen como anteriormente, y con un compuesto de fórmula:



5 en la que R² se define como anteriormente y Z representa un grupo -aldehído o un grupo dialcoximetina, conteniendo cada grupo alcoxi 1 ó 2 átomos de carbono y, si es necesario, se reduce el compuesto así obtenido.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II) en la que R⁴ y R⁵ representan cada uno un grupo fenilo opcionalmente sustituido

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IV) en la que R² representa un grupo alquilo y Z representa un grupo dialcoximetina.

4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones, caracterizado porque la reacción se efectúa en presencia de ácido acético, etanol, butanol o dimetilformamida, como disolvente.

20 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reducción se efectúa con zinc en ácido acético.

6.- Procedimiento para preparar derivados de imidazol tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

21 SET. 1976

A/S DUMEX (DUMEX LTD),

[Faint stamp: "Hacienda de la Guardia Fiscal"]
[Handwritten signature]