





fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con átomos de halógeno, grupos alcohol de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o grupos nitro, y

5  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes y significan átomos de hidrógeno, grupos alcohol de 1 a 10 átomos de carbono, grupos alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoholmercapto de 1 a 6 átomos de carbono, átomos de halógeno o grupos nitro o, conjuntamente, un radical  $C_4H_4$  y

10  $R_4$  significa un grupo alqueno de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alquino de 3 a 6 átomos de carbono, un radical fenilo, que eventualmente está sustituido con átomos de halógeno, grupos nitro, grupos trifluorometilo, grupos alcohol de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical fenilalcohol de 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcohol, que eventualmente está sustituido en el anillo fenilo con átomos de halógeno, grupos nitro, grupos trifluorometilo, grupos alcohol de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y, en el caso en que n en Z sea igual a 0, también significa un grupo alcohol con 1 a 6 átomos de carbono.

20 Cuando  $R_1$  o  $R_4$  significan un radical fenilo sustituido o  $R_4$  significa un radical fenilalcohol sustituido, entonces el radical fenilo puede estar sustituido con 1, 2 o 3 radicales, tales como por ejemplo, 2-cloro, 3-cloro, 4-cloro, 4-bromo, 4-flúor, 4-metilo, 4-metoxi, 2-nitro, 4-nitro, 3-trifluorometilo, 2,4-dimetilo, 3,5-dimetilo, 2,4-dimetoxi, 2,4-dicloro, 3,4-dicloro, 2,6-dicloro, 3,5-dinitro y 2,4,6-trimetilo.

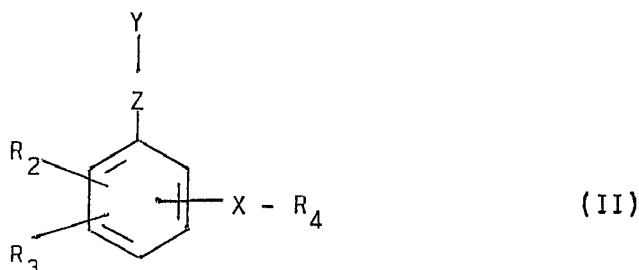
25

X significa O, S o NH

así como de sus sales con ácidos fisiológicamente compatibles, caracterizado porque



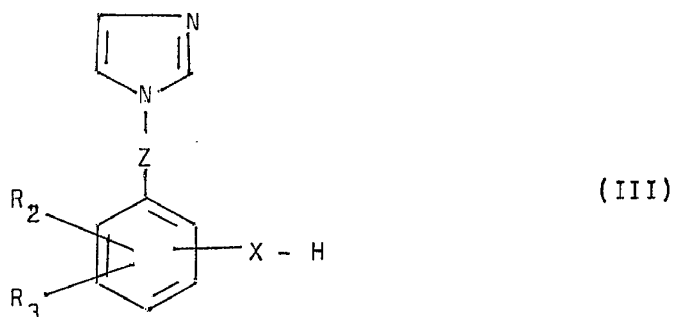
a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II



5

en donde Z, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y X tienen los significados arriba mencionados e Y significa un átomo de halógeno, un grupo éster reactivo o, en el caso en que n sea igual a 0, también significa un grupo hidroxilo, con imidazol o con una sal de metal alcalino del imidazol o

b) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general III



en donde Z, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X tienen los significados antes mencionados, o sus sales de metales alcalinos, con un compuesto de la fórmula general IV



10

en donde R<sub>4</sub> tiene los significados antes mencionados y Q significa un átomo de halógeno o un grupo éster reactivo, y a continuación, eventualmente, los compuestos obtenidos según a) y b)



se transforman en sus sales fisiológicamente compatibles.

Para  $R_1$  y  $R_4$  con el significado de un grupo alcoholo entran en consideración grupos alcoholo inferiores y medios de cadena recta y ramificada, siendo preferiblemente dichos radicales de 1 a 6 átomos de carbono, tales como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, ter.-butilo y n-hexilo.

Para  $R_2$  y  $R_3$  con el significado de un grupo alcoholo entran en consideración grupos alcoholo inferiores y medios de 1 a 10 átomos de carbono, de cadena recta o ramificada, tales como grupos metilo, propilo, isopentilo, n-hexilo, n-octilo, 1,1,3,3-tetrametilbutilo y n-decilo. Se prefieren los grupos mencionados con 1 a 8 átomos de carbono.

En los grupos alcoxi y en los grupos alcoholmercaptopo entran en consideración como radical alcoholo los grupos alcoholo enumerados con 1 a 6 átomos de carbono.

Como átomos de halógeno han de entenderse átomos de flúor y yodo, pero preferiblemente átomos de bromo y cloro.

Como grupos alqueno de 3 a 6 átomos de carbono han de entenderse grupos alqueno de cadena recta y ramificada, preferiblemente los que tienen 3 a 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo grupos alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metilpropenilo o 2-metilpropenilo.

Como grupos alquino de 3 a 6 átomos de carbono entran en consideración grupos alquino de cadena recta y ramificada, preferiblemente los que tienen 3 a 4 átomos de carbono, tales como grupos 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y 1-metil-2-propinilo.



El radical alcohilo en los grupos fenilalcohilo del sustituyente  $R_4$  puede ser un radical alcohilo de cadena recta o ramificada que contenga 1 a 4 átomos de carbono, tal como por ejemplo en los radicales fenilalcohilo, grupos 1-feniletilo, 5 1-fenil-2-propilo, 2-fenil-1-propilo, 2-fenil-2-propilo, 1-fenil-1-butilo, 1-fenil-2-butilo, 2-fenil-2-butilo, 3-fenil-2-butilo, 4-fenil-2-butilo, 2-metil-1-fenil-1-propilo y 4-fenil-1-butilo. Se prefieren grupos fenilmetilo, feniletilo y fenilpropilo, y especialmente los que tienen 1 a 2 átomos de carbono en la cade- 10 na alcohilo.

Como ácidos fisiológicamente compatibles entran en con- sideración ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, áci- do sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido 15 succínico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido nicotínico y ácido heptagluconico.

Como grupos éster reactivos entran en consideración preferiblemente grupos sulfoniloxi, tales como grupos metano- sulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, 4-toluenosulfoniloxi y bromo- 20 sulfoniloxi.

Los derivados de imidazol de la fórmula general I pue- den ser preparados tanto de acuerdo con la reacción a) como tam- bién de acuerdo con la reacción b), siendo preparados los com- puestos en que  $X = NH$ , preferiblemente, de acuerdo con el modo b).

25 La reacción de un compuesto de la fórmula general II con imidazol de acuerdo con la reacción a) se efectúa en un di- solvente, tal como por ejemplo dimetilformamida, hexametiltris-



amida de ácido fosfórico, un hidrocarburo aromático, tal como benceno o tolueno, un éter tal como dietiléter, dioxano, tetra-  
hidrofurano o 1,2-dimetoxietano, o un alcohol inferior, o en  
5 agua a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del di-  
solvente utilizado, preferiblemente a temperaturas entre 20°C  
y el punto de ebullición del disolvente utilizado, o sin disol-  
vente a temperaturas entre 80°C y 200°C, preferiblemente entre  
100°C y 180°C, convenientemente en presencia de un catalizador  
apropiado, tal como ácido para-tolueno sulfónico, polvo de cobre  
10 o un yoduro de metal alcalino, pudiendo estar aparejado con la  
utilización de un catalizador, especialmente, también una mejora  
del rendimiento de los productos del procedimiento deseados.

El imidazol puede ser empleado tanto en forma libre  
como en forma de la sal de metal alcalino, que puede obtenerse  
15 a partir de imidazol y un hidruro de metal alcalino, una amida  
de metal alcalino, un alcoholato de metal alcalino o un hidró-  
xido de metal alcalino.

La reacción correspondiente al modo b) se efectúa de  
manera en sí conocida, pudiendo emplearse los productos de par-  
20 tida en forma libre o en forma de sales. Para productos de par-  
tida en que X tiene el significado de O ó S se utilizan prefe-  
riblemente sales en calidad de productos de partida, formándose  
primero la sal de metal alcalino del compuesto de la fórmula III  
con una base alcalina, tal como un hidruro de metal alcalino,  
25 una amida de metal alcalino, un alcoholato de metal alcalino o  
un hidróxido de metal alcalino. Luego, el producto de partida  
empleado es hecho reaccionar con un compuesto de la fórmula



general IV en uno de los disolventes antes mencionados, a temperaturas entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado, preferiblemente entre 20°C y 70°C.

5 Los compuestos de partida de las fórmulas generales II y III son conocidos de la bibliografía o pueden ser preparados según procedimientos análogos a partir de compuestos conocidos.

De la bibliografía Bull. Soc. Chim. France, 1973, 1179 se conocen derivados de hidroxibencil-imidazol, sin que se diga nada acerca de su actividad farmacológica.

Además, en un trabajo ruso Khim, Geterotsikl. Soedin. 2 : 209 - 213 (1970); C.A. 65, 13686 se describen (1-imidazolil)-anisoles y en la patente holandesa 67 16722, además de éstos, se reivindican también de modo general alcoholéteres. Del 1-fen-etil-imidazol J. Org. Chem. 22, 1323-26 (1957) existen metil-éteres. Los éteres mencionados deben ser empleados, por ejemplo, en calidad de agentes broncodilatatorios, anestésicos locales y diuréticos.

Se ha encontrado ahora que los nuevos compuestos de la fórmula general I constituyen valiosos medicamentos tanto para el sector humano como para el sector veterinario, ya que junto con una pequeña toxicidad y además de una buena actividad tienen efecto contra Dermatofitos, tales como *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes* y también contra levaduras, tales como *Candida albicans*. Además de ello los compuestos son activos contra Protozoos, especialmente contra *Trichomonas*, así como contra bacterias gram-positivas y gram-negativas. Los compuestos actúan también contra infecciones micóticas sistémicas.



En la siguiente Tabla I se demuestra el buen efecto de las sustancias obtenidas por el procedimiento objeto del invento con ayuda del ejemplo de los compuestos 5 - 25 en comparación con los compuestos 1 - 4 conocidos.

5            Como sustancias comparativas se mencionan éster etílico de ácido 1-(1,2,3,4-tertrahidro-1-naftil)-imidazol-5-carboxílico (Etonam) y el 2-dimetilamino-6-( $\beta$ -dietilaminoetoxi)-benzotiazol, diclorhidrato, que se encuentra en el comercio (Dimazol diclorhidrato) así como N-(2-hidroxibencil)-imidazol y N-(4-  
10            hidroxibencil)-imidazol Bull. Soc. Chim. France 1973, 11797.  
Los valores de C.I.M. fueron determinados en ensayo en tubito.

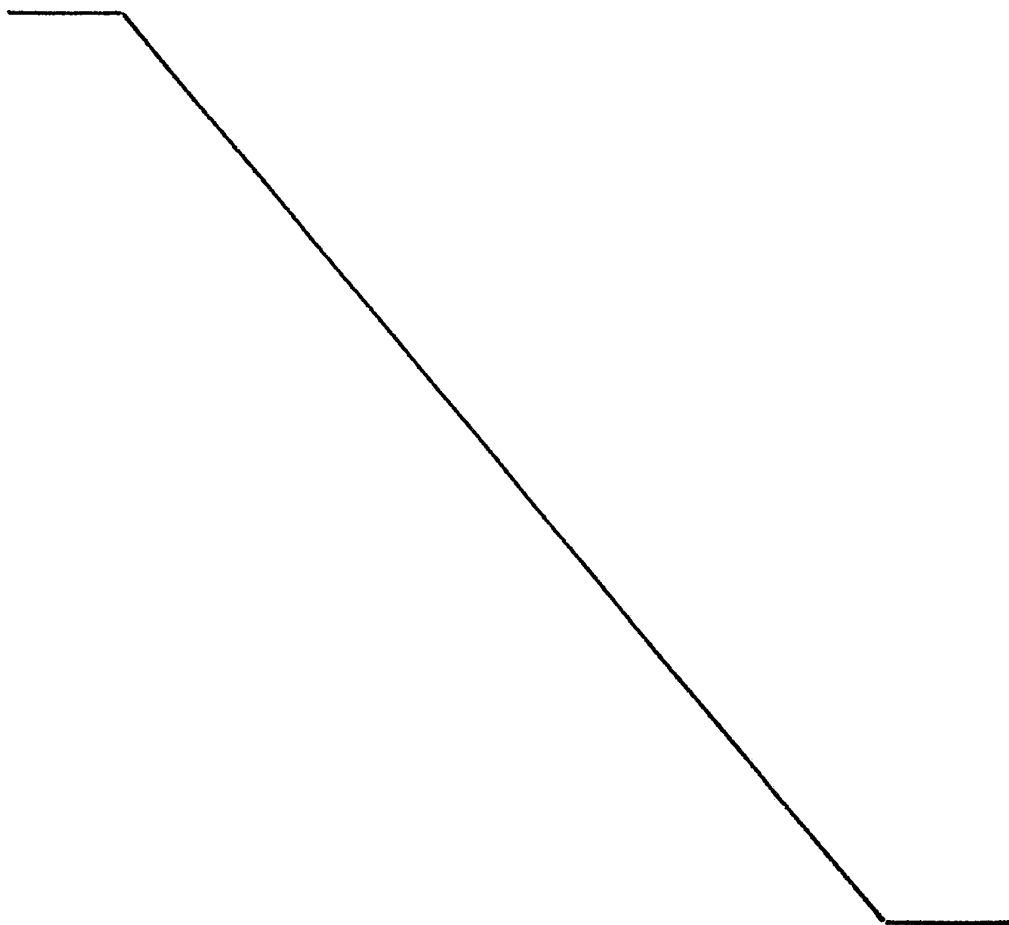


TABLA I

Sustancia	Concentración inhibitoria mínima C.I.M. en µg/ml		
	Candida albicans	contra Trichophyton mentagrophytes	Trichophyton rubri
1) Etonam/éster etílico de ácido (1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-imidazol-5-carboxílico/	inactivo	50	50
2) Dimazol diclorhidrato/2-dimetilamino-6-(β-dietilaminoetoxi)-benzotiazol, diclorhidrato/.	inactivo	inactivo	inactivo
3) N-(2-hidroxibencil)-imidazol	inactivo	inactivo	>100
4) N-(4-hidroxibencil)-imidazol	inactivo	inactivo	inactivo
5) (2,4-diclorobencil)-/3-(1-imidazolilmetil)-fenil/-éter	25	1,6	0,8
6) (2,4-diclorobencil)-/4-(1-imidazolilmetil)-fenil/-éter	25	3,1	3,1
7) (4-clorobencil)-/4-(1-imidazolilmetil)-fenil/-éter	12,5	6,3	6,3
8) (4-bromobencil)-/4-(1-imidazolilmetil)-fenil/-éter	6,3	1,6	0,8
9) /4-bromo-2-(1-imidazolilmetil)-fenil/-(2,4-diclorobencil)-éter, clorhidrato	25	1,6	0,8
10) N-(2,4-diclorobencil)-2-(1-imidazolilmetil)-enilina	12,5	0,8	0,4



TABLA I

Sustancia	Concentración inhibitoria mínima C.I.M. en µg/ml contra		
	Candida albicans	Trichophyton mentagrophytes	Trichophyton rubr
11) N-(2,4-diclorobencil)-4-(1-imidezolil)-metil)-anilina	25	12,5	6,3
12) (3,4-dicloro-α-metilbencil)-√2-(1-imidezolilmetil)-fenil}-éter, clorhidrato	31	1	1
13) (2,4-diclorobencil)-√2-(1-imidezolil)-fenil}-éter, clorhidrato	31	4	4
14) (3,4-diclorobencil)-√2-(1-imizedolil)-4-metilfenil}-éter, sulfato	50	1,6	6,3
15) N-(2,4-diclorobencil)-4-(1-imidezolil)-anilina, clorhidrato, dihidratado	50	3,1	3,1
16) (2,4-diclorobencil)-{4-√2-(1-imizedolil)-etil}-fenil}-éter, clorhidrato	6,3	0,4	0,4
17) (2,4-diclorobencil)-{2-√2-(1-imidezolil)-etil}-fenil}-éter, clorhidrato	12,5	0,025	0,05
18) (2,4-diclorobencil)-{2-√3-(1-imidezolil)-1-propil}-fenil}-éter, clorhidrato, hidratado	25	6,3	6,3
19) (2,4-diclorobencil)-{2-√1-(1-imidezolil)-butil}-fenil}-éter	12,5	0,5	0,25



11-4-75

TABLA I

Sustancia	Concentración inhibitoria mínima C.I.M. en µg/ml		
	Candida albicans	Trichophyton mentagrophytes	Trichophyton rubr
20) (4-clorofenil)- $\sqrt{2}$ -(1-imidazolilmetil)- -fenil}-éter, clorhidrato	50	6,3	6,3
21) (4-clorofenil)- $\sqrt{2}$ -(1-imidazolilmetil)- -fenil}-sulfuro, clorhidrato	63	1,0	0,5
22) (4-clorobencil)- $\sqrt{2}$ -(1-imidazolilmetil)- -fenil}-sulfuro, clorhidrato	25	0,4	0,4
23) (3,4-diclorobencil)- $\sqrt{2}$ -(1-imidazolil- metil)-fenil}-sulfuro, clorhidrato	25	0,025	0,2
24) (3-clorobencil)-{2- $\sqrt{1}$ -(1-imidazolil)- -butil}-fenil}-éter, clorhidrato	6,3	0,2	0,1
25) (bencil)-{4- $\sqrt{1}$ -(1-imidazolil)-butil}- -fenil}-éter	31	1	1





Tal como puede verse en la Tabla I, las sustancias comparativas no tienen ningún efecto contra *Candida albicans*. A diferencia de las sustancias comparativas, de las que no es conocido tal efecto, los compuestos de acuerdo con el invento  
5 tienen además de ello un efecto sistémico.

La utilización puede efectuarse en las formas de administración farmacéuticamente usuales. Los compuestos de acuerdo con el invento son apropiados de modo especial para la administración por vía tópica, por ejemplo en soluciones, polvos  
10 para espolvorear, cremas, aerosoles, pomadas, etc. Para la administración por vía oral entran en consideración tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y suspensiones. Las tabletas contienen por ejemplo 0,05 a 0,50 de sustancia activa y 0,1 a 5 g de una sustancia auxiliar farmacológicamente inerte. Como sustancias  
15 auxiliares pueden utilizarse, por ejemplo, para tabletas : lactosa, almidón, talco, gelatina, estearato de magnesio, etc.

Las nuevas sustancias activas deben ser administradas en cantidades entre 0,1 y 4,0 g por paciente y por día.

Los siguientes Ejemplos deben explicar con mayor detalle el procedimiento de acuerdo con el invento.  
20

Ejemplo 1.

4-(1-imidazolilmetil)-fenil-7-bencil-éter.

1,74 g de 4-(1-imidazolilmetil)-fenol (Bull. Soc. Chim. France 1973, 1179) son disueltos en 40 ml de dimetilformamida  
25 y son mezclados con 300 mg de una suspensión al 80% de hidruro de sodio en aceite. Después de agitar durante 1,5 horas a la temperatura ambiente se añaden 1,27 g de cloruro de bencilo y



se sigue agitando a la temperatura ambiente durante 3 horas más. Luego la mezcla se vierte sobre 100 ml de ácido clorhídrico 1 N, se extrae con éter y la fase acuosa se alcaliniza con lejía de sosa. Tras extraer con cloruro de metileno, secar y concentrar por evaporación en vacío, se obtienen, mediante cristalización en ciclohexano/éter 2,3 g de  $\overline{4}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\overline{7}$ -bencil-éter de punto de fusión 94-97°C.

Ejemplo 2.

$\overline{4}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\overline{7}$ -(2-nitrobencil)-éter, clorhidrato.

10 A partir de 1,74 de 4-(1-imidazolilmetil)-fenol, 300 mg de suspensión de hidruro de sodio y 1,72 g de cloruro de 2-nitrobencilo se obtiene, de modo análogo al Ejemplo 1, un éter bruto, que es disuelto en metanol y es mezclado con un exceso de metanol que contiene cloruro de hidrógeno, hasta reacción ácida. Tras  
15 evaporar el disolvente en vacío el residuo es disuelto en cloruro de metileno y es mezclado con éter hasta cristalización incipiente. De este modo se obtienen 925 mg de  $\overline{4}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\overline{7}$ -(2-nitrobencil)-eter, clorhidrato, que después de nueva recristalización en isopropanol funde a 156-158°C.

20 Ejemplo 3.

$\overline{4}$ -(1-imidazolilmetil-fenil $\overline{7}$ )-(para-tolilmetil)-éter.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 1 a partir de 4-(1-imidazolilmetil)-fenol y cloruro de 4-metilbencilo.

25 Rendimiento : 66% de la teoría.

Punto de fusión: 107 - 111°C.



Ejemplo 4.

$\overline{4}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\overline{7}$ -(4-metoxibencil)-éter.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 1 a partir de 4-(1-imidazolilmetil)-fenol y cloruro de 4-metoxibencilo.

Rendimiento : 84% de la teoría.

Punto de fusión: 113 - 118°C.

Ejemplo 5.

(4-clorobencil)- $\overline{4}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\overline{7}$ -éter.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 1 a partir de 4-(1-imidazolilmetil)-fenol y cloruro de 4-clorobencilo.

Rendimiento : 74% de la teoría.

Punto de fusión: 95 - 97°C.

Ejemplo 6.

(2,4-diclorobencil)- $\overline{4}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\overline{7}$ -éter.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 1 a partir de 4-(1-imidazolilmetil)-fenol y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Rendimiento : 85% de la teoría.

Punto de fusión: 62 - 64°C.

Ejemplo 7.

(2,6-diclorobencil)- $\overline{4}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\overline{7}$ -éter, clorhidrato.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 2 a partir de 4-(1-imidazolilmetil)-fenol y cloruro de 2,6-diclorobencilo.



Rendimiento: 75% de la teoría.

Punto de fusión: 206 - 209°C.

Ejemplo 8.

(4-bromobencil)-/4-(1-imidazolilmetil)-fenil 7-éter.

5 La preparación se efectúa de modo análogo al Ejemplo 1 a partir de 4-(1-imidazolilmetil)-fenol y bromuro de 4-bromobencilo.

Rendimiento: 97% de la teoría.

Punto de fusión: 108 - 110°C.

10 Ejemplo 9.

/4-(1-imidazolilmetil)-fenil 7-(2-propinil)-éter.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 1 a partir de 4-(1-imidazolilmetil)-fenol y 1-bromo-2-propino.

Rendimiento: 90% de la teoría.

15 Punto de fusión: 106 - 108°C.

Ejemplo 10.

/4-(1-imidazolilmetil)-fenil 7-(2-propenil)-éter, hidroperclorato.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 2 a partir de 4-(1-imidazolilmetil)-fenol y 1-bromo-2-propano utilizando ácido perclórico.

20 Rendimiento: 85% de la teoría.

Punto de fusión: 87 - 90°C.

Ejemplo 11.

Etil-/4-(1-imidazolilmetil)-fenil 7-éter, hidroperclorato.

25 La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 2 a partir de 4-(1-imidazolilmetil)-fenol y yoduro de etilo.

Punto de fusión: 111 - 116°C (en metanol/éter).



Ejemplo 12.

Hexil- $\sqrt{4}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\sqrt{7}$ -éter hidroperclorato.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 2 a partir de 4-(1-imidazolilmetil)-fenol y yoduro de hexilo.

5 Punto de fusión: 56 - 57°C (en éter/pentano).

Ejemplo 13.

$\sqrt{4}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\sqrt{7}$ -(3-trifluorometilbencil)-éter, hidroperclorato.

10 La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 2 a partir de 4-(1-imidazolilmetil)-fenol y benzotrifluoruro de 3-clorometilo utilizando ácido perclórico.

Rendimiento: 58%.

Punto de fusión: 87 - 88°C.

Ejemplo 14.

15 (2,4-diclorobencil)- $\sqrt{2}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\sqrt{7}$ -éter.

A partir de 1,74 g de 2-(1-imidazolilmetil)-fenol. (Bull. Soc. Chim. France 1973, 1179), 300 mg de suspensión de hidruro de sodio y 1,41 g de cloruro de 2,4-diclorobencilo se obtienen, análogamente al Ejemplo 1, 2,21 g de (2,4-dicloro-  
20 bencil)- $\sqrt{2}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\sqrt{7}$ -éter de punto de fusión 108 - 110°C.

Ejemplo 15.

(2,4-diclorobencil)- $\sqrt{2}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\sqrt{7}$ -sulfuro, clorhidrato.

25 2,72 g de imidazol en 50 ml de dimetilformamida son mezclados con 1,2 g de suspensión de hidruro de sodio (al 80%). Después de 1,5 horas a la temperatura ambiente se añaden 12,7 g de



(2-clorometil-fenil)-(2,4-diclorobencil)-sulfuro (preparado de modo análogo a J. Org. Chem. 30 (1965) 4074) y se agita durante 20 horas a la temperatura ambiente. Después de efectuar tratamiento tal como en el Ejemplo 2, después de recristalización en cloruro de metileno, se obtienen 12,5 g de (2,4-diclorobencil)-2-(1-imidazolilmetil)-fenil7-sulfuro, clorhidrato con el punto de fusión 171 - 175°C.

Análogamente al Ejemplo 15 se preparan:

(3,4-diclorobencil)-{2-1-imidazolil}-butil7-fenil}-sulfuro;  
10 (3-clorobencil)-{2-1-(1-imidazolil)-butil7-fenil}-sulfuro;  
(3,4-diclorobencil)-{2-1-(1-imidazolil)-butil7-4-metoxifenil}-sulfuro;  
(3-clorobencil)-{2-1-(1-imidazolil)-butil7-4-metoxifenil}-sulfuro

Ejemplo 16.

15 (2,4-diclorobencil)-3-(1-imidazolilmetil)-fenil7-éter.

15,2 g de éster metílico de ácido 3-hidroxibenzoico en 100 ml de dimetilformamida son mezclados con 3 g de suspensión de hidruro de sodio (al 80%) y, tras agitar durante 2 horas a la temperatura ambiente, con 19,5 g de cloruro de 2,4-diclorobencilo. Después de agitar durante 4 horas a la temperatura ambiente, la mezcla se vierte sobre ácido sulfúrico 1 N, se extrae con éter y después de haber secado se concentra por evaporación. Se obtienen 28,2 g de éster metílico de ácido 3-(2,4-diclorobenciloxi)-benzoico de punto de fusión 113 - 114°C, que son reducidos con 1,52 g de hidruro de litio y aluminio en éter, y proporcionan 21,4 g de alcohol 3-(2,4-diclorobenciloxi)-bencílico de punto de fusión 93 - 94°C. 2,83 g del alcohol son agitados



a la temperatura ambiente durante 30 minutos con 15 ml de cloruro de tionilo. Tras evaporar en vacío el cloruro de tionilo se obtienen como residuo 2,16 g de (3-clorometilfenil)-(2,4-diclorobencil)-éter de punto de fusión 49 - 52°C. 1,9 g del halogenuro son añadidos a una mezcla de 0,43 g de imidazol y 200mg de suspensión de hidruro de sodio (al 80%) en 10 ml de dimetilformamida, que fue agitada durante 2 horas a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 horas a la temperatura ambiente se somete a tratamiento como en el Ejemplo 1 y se obtienen 1,18 g de (2,4-diclorobencil)-[3-(1-imidazolilmetil)-fenil]-éter de punto de fusión 79 - 82°C.

Ejemplo 17.

[4-bromo-2-(1-imidazolilmetil)-fenil]-[7-(2,4-diclorobencil)-éter, clorhidrato.

3,74 g de alcohol 5-bromosalicílico, obtenido por reducción de ácido 5-bromosalicílico con hidruro de litio y aluminio en éter, y 1,36 g de imidazol son calentados durante 8 horas a 160°C. Después del enfriamiento la masa fundida es tratada con carbón activo en metanol. Tras evaporar el disolvente se obtienen a partir de cloruro de metileno/pentano 1,43 g de 4-bromo-2-imidazolilmetilfenol de punto de fusión 163 - 169°C. La reacción de 506 mg del fenol con 60 mg de suspensión de hidruro de sodio (al 80%) y 392 mg de cloruro de 2,4-diclorobencilo análogamente al Ejemplo 2 proporciona 830 mg de [4-bromo-2-(1-imidazolilmetil)-fenil]-[7-(2,4-diclorobencil)-éter, clorhidrato, de punto de fusión 186 - 190°C.

Análogamente al Ejemplo 17 se preparan:



$\overline{4}$ -cloro-2-(1-imidazolilmetil)-fenil $\overline{7}$ -(3,4-diclorobencil)-éter;  
(3,4-diclorobencil)- $\overline{3}$ ,5-dicloro-2-(1-imidazolilmetil)-fenil $\overline{7}$ -  
éter;

Ejemplo 18.

5  $\overline{4}$ -cloro-2-(1-imidazolilmetil)-fenil $\overline{7}$ -(2,4-diclorobencil)-éter.

La preparación se efectúa de modo análogo al Ejemplo 17 a partir de ácido 5-clorosalicílico y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Rendimiento : 72% referido al fenol.

10 Punto de fusión : 133 - 134°C.

Ejemplo 19.

$\overline{4}$ ,6-dibromo-2-(1-imidazolilmetil)-fenil $\overline{7}$ -(2,4-diclorobencil)-  
éter, clorhidrato.

15 La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 17 a partir de ácido 3,5-dibromosalicílico y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Rendimiento : 36%, referido al fenol.

Punto de fusión : 178 - 180°C.

Ejemplo 20.

20 (2,4-diclorobencil)- $\overline{2}$ -(1-imidazolilmetil)-4-metilfenil $\overline{7}$ -éter.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 17 a partir de ácido 5-metilsalicílico y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Punto de fusión : 107 - 109°C (en benceno).

25 Ejemplo 21.

(2,4-diclorobencil)- $\overline{2}$ -(1-imidazolilmetil)-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenil $\overline{7}$ -éter, clorhidrato.



La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 17 a partir de ácido 5-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-salicílico y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Punto de fusión : 169 - 173°C (en cloruro de metileno/éter).

5

Ejemplo 22.

(2,4-diclorobencil)- $\overline{4}$ -(1-imidazolilmetil)-2-metoxi-fenil $\overline{7}$ -éter.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 17 a partir de ácido 4-hidroxi-3-metoxi-benzoico y cloruro de 2,4-diclorobencilo. El producto fue recristalizado en etanol/agua.

10

Rendimiento : 70%, referido al fenol.

Punto de fusión : 68 - 69°C.

Ejemplo 23.

(2,4-diclorobencil)- $\overline{2}$ -(1-imidazolilmetil)-4-metiltiofenil $\overline{7}$ -éter.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 17 a partir de ácido 5-metiltiosalicílico y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

15

Punto de fusión : 90 - 93°C (en cloruro de metileno/éter).

Ejemplo 24.

(2,4-diclorobencil)- $\overline{3}$ -(1-imidazolilmetil)-2-naftil $\overline{7}$ -éter.

20

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 17, a partir de ácido 2-hidroxi-3-naftoico y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Punto de fusión : 164 - 165°C (en benceno/ciclohexano).

Ejemplo 25.

25

$\overline{4}$ -(1-imidazolilmetil)-2-nitro-fenil $\overline{7}$ -(2,4-diclorobencil)-éter.

5,5 g de 4-hidroxi-3-nitrobenzaldehido son hechos reaccionar, análogamente a Chem. Abstr. 71 (1969) 30232, con 6,7 g



de cloruro de 2,4-diclorobencilo. Se obtienen 5,2 g de 4-(2,4-diclorobenciloxi)-3-nitro-benzaldehido de punto de fusión 172-174°C. 0,9 g de ésto son disueltos en metanol/dioxano y reducidos con 500 mg de borohidruro de sodio, obteniéndose 580 mg de alcohol 4-(2,4-diclorobenciloxi)-3-nitro-bencílico de punto de fusión 126 - 127°C. 450 mg de éstos son calentados con 5 ml de cloruro de tionilo a 100°C durante 5 minutos. Tras haber eliminado en vacío el cloruro de tionilo restante, el residuo remanente es filtrado con succión con etanol y se obtienen 400 mg de (4-clorometil-2-nitro-fenil)-(2,4-diclorobencil)-éter de punto de fusión 147 - 149°C. 300 mg de éstos son añadidos a una solución de 68 mg de imidazol en 3 ml de dimetilformamida, que había sido agitada, con adición de 30 mg de suspensión de hidruro de sodio (al 80%), durante 1 hora a la temperatura ambiente, y se sigue agitando a la temperatura ambiente durante una hora más. Luego la mezcla es vertida sobre ácido sulfúrico 1 N y el producto precipitado es filtrado con succión, disuelto en metanol/cloroformo y extraído con lejía de sosa 1 N. La fase en cloroformo es lavada con agua, secada y concentrada por evaporación. Después de recristalización en ciclohexano/benceno se obtienen 260 mg de  $\sqrt{4-(1\text{-imidazolilmetil})-2\text{-nitro-fenil}}-(2,4\text{-diclorobencil})\text{-éter}$  de punto de fusión 120 - 124°C.

Ejemplo 26.

(2,4-diclobencil)-{4- $\sqrt{\alpha-(1\text{-imidazolil})\text{-bencil}}\text{-fenil}$ }-éter, hidroperclorato.

19,8 g de 4-hidroxi-benzofenona son agitados durante 1 hora en 100 ml de dimetilformamida con 3,0 g de suspensión



de hidruro de sodio (al 80%), y luego se añaden 20,5 g de cloruro de 2,4-diclorobencilo. Después de 1 hora a la temperatura ambiente, la mezcla se vierte sobre ácido clorhídrico 1 N, se extrae con acetato de etilo y, después de secar y concentrar por evaporación, se obtienen de este modo, por recristalización en etanol, 24 g de 4-(2,4-diclorobenciloxi)-benzofenona de punto de fusión 87°C. 10 g de éstos son disueltos en 50 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de metanol y son agitados durante 1 hora con 1,5 g de borohidruro de sodio. La mezcla es vertida sobre ácido sulfúrico 1 N y es extraída con cloruro de metileno. Después de secar la fase orgánica, el disolvente es eliminado cuidadosamente en vacío y el residuo es recristalizado en etanol. Se obtienen 6 g de 4-(2,4-diclorobenciloxi)-benzohidrol de punto de fusión 89 - 90°C.

1 g de éstos es calentado a 180°C durante 30 minutos con 500 mg de imidazol y 500 mg de ácido para-toluenosulfónico. Después del enfriamiento se disuelve en cloroformo, se extrae con solución de carbonato de potasio, se añade el volumen doble de éter a la fase orgánica, se extrae con ácido clorhídrico 2 N, la fase acuosa se alcaliniza con lejía de sosa y se extrae con cloruro de metileno. El residuo que queda tras secar y concentrar por evaporación la fase orgánica, es disuelto en éter y es mezclado con ácido perclórico metanólico hasta reacción débilmente ácida. El aceite que queda después de concentrar el disolvente por evaporación es cristalizado en acetato de etilo/éter. De este modo se obtienen 880 mg de (2,4-diclorobencil)-{4- $\alpha$ -(1-imidazolil)-bencil- $\gamma$ -fenil}-éter, hidropereclorato de punto de fusión 106-113°C.



Ejemplo 27.

(2,4-diclorobencil)-{4- $\alpha$ -(1-imidazolil)-4-metil-bencil}-fenil}-éter.

5 La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 26 a partir de 4-hidroxi-4'-metil-benzofenona.

Ejemplo 28.

(2,4-diclorobencil)-{2- $\alpha$ ,4-dimetoxi- $\alpha$ -(1-imidazolil)-bencil}-5-metoxi-fenil}-éter.

10 La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 26 a partir de 2-hidroxi-2',4,4'-trimetoxi-benzofenona, que se obtiene por reacción de 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxi-benzofenona con un equivalente de diazometano.

Ejemplo 29.

15 {2- $\alpha$ -cloro- $\alpha$ -(1-imidazolil)-bencil}-5-metoxi-fenil}-(2,4-diclorobencil)-éter.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 26 a partir de 4'-cloro-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona.

Ejemplo 30.

20 (2,4-diclorobencil)-{4- $\alpha$ -(1-imidazolil)-4-nitro-bencil}-fenil}-éter.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 26 a partir de 4-hidroxi-4'-nitro-benzofenona (Chem. Abstr. 55 (1961) 22217).

Ejemplo 31.

25 (2,4-diclorobencil)-{4- $\alpha$ -(1-imidazolil)-etil}-fenil}-éter, hidropersulfato.

136 g de 4-hidroxiacetofenona son eterificados análo-



gamente al Ejemplo 16 en 500 ml de dimetilformamida con 30 g de suspensión oleosa de hidruro de sodio (al 80%) y 195 g de cloruro de 2,4-diclorobencilo. La 4-(2,4-diclorobenciloxi)-acetofenona así obtenida (290 g de punto de fusión 89-90°C) es reducida y tratada de modo análogo al Ejemplo 26 en 1 litro de etanol -dioxano (2:1) con 50 g de borohidruro de sodio. 1,7 g del alcohol 4-(2,4-diclorobenciloxi)- $\alpha$ -metil-bencílico (punto de fusión 61-64°C) así obtenido son agitados a la temperatura ambiente durante 1 hora con 5 ml de cloruro de tionilo. El producto que queda tras eliminar cuidadosamente el cloruro de tionilo es hecho reaccionar análogamente al Ejemplo 15 con una solución de imidazol sódico preparada a partir de 360 mg de imidazol y 160 mg de hidruro de sodio, y es transformado en el perclorato igual que en el Ejemplo 26. Rendimiento: 940 mg; punto de fusión 103 - 106°C (en cloruro de metileno/éter).

Ejemplo 32.

(2,4-diclorobencil)-{2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-butil $\overline{7}$ -fenil}-éter.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 31 a partir de 2-hidroxi-butirofenona; punto de fusión: 89 - 90°C (en éter).

Análogamente al Ejemplo 32 se preparan:

(3-clorobencil)-{2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-propil $\overline{7}$ -fenil}-éter.

(3,4-diclorobencil)-{2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-propil $\overline{7}$ -fenil}-éter.

(3-clorobencil)-{2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-2-metil-propil $\overline{7}$ -fenil}-éter.

(3,4-diclorobencil)-{2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-2-metil-propil $\overline{7}$ -fenil}-éter.

(3,4-diclorobencil)-{2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-pentil $\overline{7}$ -fenil}-éter.



- (3-cloro- $\alpha$ -metil-bencil)-{2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-butil $\overline{7}$ -fenil}éter.  
(3,4-dicloro- $\alpha$ -metil-bencil)-{2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-butil $\overline{7}$ -fenil}  
-éter.  
(3-clorobencil)-{5-cloro-2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-butil $\overline{7}$ -fenil}-éter.  
5 {5-cloro-2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-butil $\overline{7}$ -fenil}-(3,4-diclorobencil)  
-éter.  
(3-clorobencil)-{4-cloro-2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-butil $\overline{7}$ -fenil}-éter.  
{4-cloro-2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-butil $\overline{7}$ -fenil}-(3,4-diclorobencil)  
-éter.  
10 {4-cloro-2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-butil $\overline{7}$ -fenil}-(2,4-dicloro-bencil)  
-éter.  
(3-clorobencil)-{2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-etil $\overline{7}$ -fenil}-éter.  
(3,4-diclorobencil)-{2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-etil $\overline{7}$ -fenil}-éter.  
(3-clorobencil)-{3,5-dicloro-2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-butil $\overline{7}$ -fenil}  
15 -éter  
(2,4-diclorobencil)-{3,5-dicloro-2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-butil $\overline{7}$ -fenil}  
-éter  
(3,4-diclorobencil)-{3,5-dicloro-2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-butil $\overline{7}$ -fenil}  
-éter.  
20 (3-clorobencil)-{4,5-dicloro-2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-butil $\overline{7}$ -fenil}  
-éter.  
(2,4-diclorobencil)-{4,5-dicloro-2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-butil $\overline{7}$ -  
fenil}-éter  
(3,4-diclorobencil)-{4,5-dicloro-2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-butil $\overline{7}$ -  
25 -fenil}-éter.

Ejemplo 33.

{4-cloro-2- $\overline{a}$ -(1-imidazolil)-bencil $\overline{7}$ -fenil}-(2,4-diclorobencil)  
-éter.



23 g de 5-cloro-2-hidroxi-benzofenona son reducidos con un exceso de borohidruro de sodio en metanol, obteniéndose 10,5 g de 5-cloro-2-hidroxi-benzhidrol de punto de fusión 132-134°C (en benceno). 2,3 g de éstos son calentados a 200°C durante 2,5 horas con 670 mg de imidazol. Se disuelve en etanol, se añade algo de agua y se obtienen de este modo 500 mg de 4-cloro-2- $\alpha$ -(1-imidazolil)-bencil-fenol de punto de fusión 228-232°C. El producto es agitado a la temperatura ambiente durante 1,5 horas en 7,5 ml de dimetilformamida con 65 mg de suspensión de hidruro de sodio (al 80%) y luego es mezclado con 440 mg de cloruro de 2,4-diclorobencilo. Después de tratamiento como en el Ejemplo 1 se recristaliza en benceno/ciclohexano, obteniéndose 430 mg de {4-cloro-2- $\alpha$ -(1-imidazolil)-bencil-fenil}-(2,4-diclorobencil)-éter de punto de fusión 115-120°C.

15 Ejemplo 34.

2-(1-imidazolilmetil)-difeniléter, clorhidrato.

816 mg de imidazol son agitados durante 1,5 horas en 8 ml de dimetilformamida con 360 mg de suspensión de hidruro de sodio (al 80%). Luego se añaden 2,6 g de 2-clorometildifeniléter (Coll. Czech. Chem. Commun. 34 (1961) 2258) y después de agitar durante 20 horas a la temperatura ambiente la mezcla es tratada de manera análoga al Ejemplo 2. Se obtienen 320 mg de 2-(1-imidazolilmetil)-difeniléter, clorhidrato, de punto de fusión 144-145°C.

25 Ejemplo 35.

4-cloro-2'-(1-imidazolilmetil)-difeniléter, clorhidrato.

La preparación se efectúa de modo análogo al Ejemplo



34 a partir de 4-cloro-2'-clorometil-difeniléter (Coll. Czech. Chem. Commun. 34 (1969) 2.258).

Rendimiento : 31%

Punto de fusión : 94 - 96°C.

5                    Ejemplo 36.

4-cloro-2'-(1-imidazolilmetil)-difenilsulfuro, clorhidrato.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 34 a partir de 4-cloro-2'-clorometil-difenilsulfuro (Coll. Czech. Chem. Commun. 33 (1968) 1831).

10                   Rendimiento : 21%.

Punto de fusión : 97 - 98°C.

Ejemplo 37.

(4-bromobencil)- $\sqrt{4}$ -bromo-2-(1-imidazolilmetil)-fenil $\sqrt{7}$ -éter, clorhidrato.

15                    La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 17 utilizando bromuro de 4-bromobencilo.

Punto de fusión 221 - 226°C (en etanol/éter).

Ejemplo 38.

(2,4-diclorobencil)- $\sqrt{4}$ -cloro-2-(1-imidazolilmetil)-fenil $\sqrt{7}$ -éter.

20                    La preparación se efectúa a partir de ácido 5-cloro-salicílico análogamente al Ejemplo 17.

Punto de fusión 133 - 134°C (en benceno/ciclohexano)

Ejemplo 39.

$\sqrt{5}$ -bromo-2-(1-imidazolilmetil)-fenil $\sqrt{7}$ -(2,4-diclorobencil)-éter.

25                    La preparación se efectúa de modo análogo al Ejemplo 17 a partir de ácido 4-bromosalicílico (Chem. Abstr. 59 (1963) 3925g).



Punto de fusión: 120 - 122°C (en cloruro de metileno/éter).

Ejemplo 40.

(2,4-diclorobencil)-{2-1-(1-imidazolil)-butil7-fenil}-éter,  
nitrato.

5 La preparación se efectúa análogamente a partir del  
compuesto descrito en el Ejemplo 32 con ácido nítrico.

Punto de fusión : 111 - 112°C (en agua).

Ejemplo 41.

10 (3-clorobencil)-{2-1-(1-imidazolil)-butil7-fenil}-éter, clorhi-  
drato.

Análogamente al Ejemplo 32 utilizando cloruro de 3-  
clorobencilo.

Punto de fusión 111 - 113°C (en acetato de etilo).

Ejemplo 42.

15 (3,4-diclorobencil)-{2-1-imidazolil)-butil7-fenil}-éter, clorhi-  
drato.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 32  
utilizando cloruro de 3,4-diclorobencilo.

Punto de fusión 149 - 150°C (en acetato de etilo).

20 Ejemplo 43.

(4-bromobencil)-{2-1-(1-imidazolil)-butil7-fenil}-éter, clorhi-  
drato.

Análogamente al Ejemplo 32 utilizando bromuro de 4-  
bromobencilo.

25 Punto de fusión 129 - 131°C (en benceno).

Ejemplo 44.

(2,4-diclorobencil)-{2-1-(1-imidazolil)-heptil7-fenil}-éter,  
clorhidrato.



Por eterificación de salicilaldehído con cloruro de 2,4-diclorobencilo de modo usual se obtiene 2-(2,4-diclorobenciloxi)-benzaldehído, punto de fusión 130-131°C, que es transformado con yoduro de hexilmagnesio según un procedimiento normal en el

5 1- $\overline{2}$ -(2,4-diclorobenciloxi)-fenil $\overline{7}$ -heptanol. Por tratamiento con cloruro de tionilo y después con imidazol sódico, análogamente al Ejemplo 16, y por transformación en el clorhidrato, se obtiene el producto final.

Punto de fusión 124 - 126°C (en cloruro de metileno/éter).

10 Ejemplo 45.

(2,4-diclorobencil)-{2- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-etil $\overline{7}$ -fenil}-éter.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 44 utilizando bromuro de metilmagnesio.

Punto de fusión 76 -80°C (en éter/ciclohexano).

15 Ejemplo 46.

Bencil-{4- $\overline{1}$ -(1-imidazolil)-butil $\overline{7}$ -fenil}-éter.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 31 utilizando 4-hidroxibutirofenona y cloruro de bencilo.

Punto de fusión 91 - 92°C (en éter).

20 Ejemplo 47.

(3,4-diclorobencil)- $\overline{4}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\overline{7}$ -éter, clorhidrato.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 2 con cloruro de 3,4-diclorobencilo.

25 Punto de fusión 110 - 111°C (en cloruro de metileno/éter)

Ejemplo 48.

(2,4-diclorobencil)- $\overline{2}$ ,6-dicloro-4-(1-imidazolilmetil)-fenil $\overline{7}$ -éter.



La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 17 a partir de ácido 3,5-dicloro-4-hidroxibenzoico.

Punto de fusión 110 - 111°C (en benceno/éter).

Ejemplo 49.

5 Bencil- $\sqrt{2}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\sqrt{7}$ -sulfuro, clorhidrato.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 15 utilizando cloruro de bencilo.

Punto de fusión 127 - 129°C (en acetonitrilo).

Ejemplo 50.

10 (4-clorobencil)- $\sqrt{2}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\sqrt{7}$ -sulfuro, clorhidrato.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 15 utilizando cloruro de 4-clorobencilo.

Punto de fusión 130 - 132°C (en acetonitrilo).

15 Ejemplo 51.

(3-clorobencil)- $\sqrt{2}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\sqrt{7}$ -sulfuro, clorhidrato.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 15 utilizando cloruro de 3-clorobencilo.

20 Punto de fusión 172 - 176°C (en etanol).

Ejemplo 52.

(3,4-diclorobencil)- $\sqrt{2}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\sqrt{7}$ -sulfuro, clorhidrato.

25 Análogamente al Ejemplo 15 utilizando cloruro de 3,4-diclorobencilo.

Punto de fusión 135 - 138°C (en cloruro de metileno/éter).



Ejemplo 53.

N-(2,4-diclorobencil)-2-(1-imidazolilmetil)-anilina.

6,9 g de imidazol son disueltos en 100 ml de dimetilformamida y mezclados con 3 g de una suspensión oleosa de hidru-  
ro de sodio al 80%. Después de agitar durante 30 minutos a la  
5 temperatura ambiente se añaden a la solución 17,1 g de cloruro  
de 2-nitrobencilo, disueltos en 50 ml de dimetilformamida y se  
agita durante una hora a la temperatura ambiente. Luego se vierte  
la mezcla en 500 ml de ácido clorhídrico 1 N, se filtra, se ex-  
trae la solución transparente con éter y a continuación la fase  
10 acuosa se alcaliniza con lejía de sosa al 40%. Se extrae con  
cloruro de metileno, se seca la fase orgánica y tras concentrar  
por evaporación el disolvente se obtiene un producto bruto, que  
por dos operaciones de destilación en vacío a 100-110°C (tempe-  
ratura del baño de aire)/0,03 Torr es purificado en el tubo con  
15 bulbo. Punto de fusión 80-82°C. Rendimiento : 12,6 g de 1-(2-  
nitrobencil)-imidazol. Este producto es disuelto a 100°C en 50 ml  
de ácido clorhídrico concentrado, luego es mezclado con 60 g de  
cloruro de estaño divalente dihidratado, disueltos en 50 ml de  
20 ácido clorhídrico concentrado, y es calentado a 100°C hasta que  
la solución sea transparente. Después del enfriamiento se vierte  
lentamente en una solución de 200 g de hidróxido de sodio en  
500 ml de agua, y se extrae con cloruro de metileno. Después de  
destilación en el tubo con bulbo (120-130°C/0,03 Torr) se obtie-  
nen 9 g de 2-(1-imidazolilmetil)-anilina. El producto es disuelto  
25 en 100 ml de dimetilformamida y mezclado con 10 g de cloruro de  
2,4-diclorobencilo. Tras agitar durante 20 horas a la temperatura



ambiente se vierte sobre 300 ml de ácido clorhídrico 1 N, se extrae con éter, la fase acuosa se alcaliniza con lejía de sosa y se extrae con cloroformo. Después de secar y concentrar por evaporación la fase orgánica se obtiene un producto bruto, que después de recrystalizar en benceno proporciona 8,5 g de N-(2,4-diclorobencil)-2-(1-imidazolilmetil)-anilina de punto de fusión 149 - 151°C.

Ejemplo 54.

N-(2,4-diclorobencil)-4-(1-imidazolilmetil)-anilina.

10 La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 53 a partir de cloruro de 4-nitrobencilo. Punto de fusión 117 - 118°C (en cloruro de metileno/éter).

Ejemplo 55.

15 (3,4-dicloro- $\alpha$ -metilbencil)- $\overline{2}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\overline{7}$ -éter, clorhidrato.

La preparación se efectúa análogamente al Ejemplo 14 a partir de 2-(1-imidazolilmetil)-fenol y 1-cloro-1-(3,4-dicloro-fenil)-etano que había sido obtenido de modo usual mediante reducción con borohidruro de sodio de 3,4-dicloroacetofenona y subsiguiente tratamiento con cloruro de tionilo. La formación del clorhidrato se efectúa de modo análogo al Ejemplo 2. Punto de fusión : 140 - 143°C.

Ejemplo 56.

Alil- $\overline{2}$ -(1-imidazolil)-fenil $\overline{7}$ -éter, clorhidrato.

25 1,6 g de 2-(1-imidazolil)-fenol  $\overline{2}$ Khim. Geterotsikl. Soedin Akad. Nauk Latv. SSR 1966, 143; Chem. Abstr. 65 (1966) 13.686 $\overline{7}$  son disueltos en 20 ml de dimetilformamida y mezclados



con 300 mg de una suspensión oleosa de hidruro de sodio (al 80%). Se agita durante una hora a la temperatura ambiente y luego se añaden 760 mg de cloruro de alilo. Tras agitar durante 3 horas a la temperatura ambiente, la solución es vertida sobre 100 ml  
5 de ácido sulfúrico 1 N y es extraída con éter. La fase acuosa es alcalinizada con lejía de sosa al 40% y extraída con cloruro de metileno. Después de secar y concentrar por evaporación el disolvente, el producto bruto es disuelto en un poco de metanol y mezclado con ácido clorhídrico metanólico hasta reacción débil-  
10 mente ácida. Después de evaporar el disolvente en vacío, el residuo es disuelto en cloruro de metileno y es mezclado con éter hasta cristalización incipiente.

Rendimiento : 940 mg; punto de fusión 159 - 161°C.

Ejemplo 57.

15  $\sqrt{2}$ -(1-imidazolil)-fenil $\sqrt{7}$ -(2-propinil)-éter.

Análogamente al Ejemplo 56 utilizando 1,19 g de 3-bromopropino. No obstante, el producto bruto fue destilado en el tubo con bulbo a 60°C (temperatura del baño de aire) y 0,04 Torr y luego fue recristalizado en éter.

20 Rendimiento : 260 mg; punto de fusión 59 - 61°C.

Ejemplo 58.

$\sqrt{2}$ -(1-imidazolil)-fenil $\sqrt{7}$ -(4-metilbencil)-éter.

Análogamente al Ejemplo 57, utilizando 1,4 g de cloruro de 4-metilbencilo. El producto bruto es recristalizado en éter.

25 Rendimiento : 1,52 g. Punto de fusión 76 - 77°C.

Ejemplo 59.

$\sqrt{2}$ -(1-imidazolil)-fenil $\sqrt{7}$ -(4-metoxibencil)-éter.



Análogamente al Ejemplo 57, utilizando 1,66 g de cloruro de 4-metoxibencilo.

Rendimiento 1,8 g, punto de fusión 74 - 75°C (en ciclohexano)

Ejemplo 60.

5 (2,4-diclorobencil)- $\sqrt{2}$ -(1-imidazolil)-fenil $\sqrt{7}$ -éter, clorhidrato.

Análogamente al Ejemplo 56, utilizando 1,95 g de cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Rendimiento: 2,6 g; punto de fusión 171-179°C.

Ejemplo 61.

10 (2,4-diclorobencil)- $\sqrt{4}$ -(1-imidazolil)-fenil $\sqrt{7}$ -éter, clorhidrato.

A partir de 1,6 g de 4-(1-imidazolil)-fenol  $\sqrt{K}$ him. Geterotsikl. Soedin Akad. Nauk Latv. SSR 1966, 143; C. A. 65 (1966) 13686 $\sqrt{7}$ y 1,95 g de cloruro de 2,4-diclorobencilo análogamente al Ejemplo 56.

15 Rendimiento 3,2 g, punto de fusión 217 - 219°C.

Ejemplo 62.

$\sqrt{2}$ -(1-imidazolil)-fenil $\sqrt{7}$ -2-nitrobencil-éter.

Análogamente al Ejemplo 57 utilizando 1,57 g de cloruro de 2-nitrobencilo.

20 Rendimiento: 430 mg; punto de fusión 112 - 114°C (en alcohol).

Ejemplo 63.

$\sqrt{2}$ -(1-imidazolil)-fenil $\sqrt{7}$ - $\sqrt{3}$ -(trifluorometil)-bencil $\sqrt{7}$ -éter, clorhidrato.

25 Análogamente al Ejemplo 56, utilizando 1,95 g de cloruro de 3-(trifluorometil)-bencilo.

Rendimiento: 1,3 g, punto de fusión : 158 - 162°C (en cloruro de metileno/éter).



Ejemplo 64.

(3,4-diclorobencil)- $\overline{2}$ -(1-imidazolil)-4-metil-fenil $\overline{7}$ -éter, sulfato.

25 g de 2-bromo-4-metilfenol son esterificados con  
5 17,4 g de sulfato de dimetilo en 70 ml de lejía de sosa 2 N y  
el metiléter (18,7 g) es hecho reaccionar análogamente a la cita  
bibliográfica mencionada en el Ejemplo 56 con imidazol (6,96 g),  
y a continuación el metiléter es desdoblado (rendimiento 6,15 g).  
1 g del 2-(1-imidazolil)-4-metilfenol obtenido de este modo es  
10 hecho reaccionar análogamente al Ejemplo 56 utilizando 1,12 g  
de cloruro de 3,4-diclorobencilo. Tras haber vertido la mezcla  
de reacción en ácido sulfúrico 1 N se obtiene el producto en  
forma cristalina.

Rendimiento : 2,3 g, punto de fusión 208 - 214°C.

15 Ejemplo 65.

(2,4-diclorobencil)- $\overline{2}$ -(1-imidazolil)-4-nitrofenil $\overline{7}$ -éter.

2,15 g de 1-(2-metoxifenil)-imidazol (cita bibliográfica  
del Ejemplo 56) son nitrados a 10°C durante 2 horas con  
una mezcla de 60 ml de anhídrido de ácido acético y 20 ml de  
20 ácido nítrico al 65%. Mediante desdoblamiento de éter (cita bi-  
bliográfica en el Ejemplo 56) del 1-(2-metoxi-5-nitrofenil)-  
imidazol formado de este modo (1,8 g, punto de fusión 139-140°C,  
en cloruro de metileno/éter), se obtienen de manera análoga a  
la cita bibliográfica del Ejemplo 56, 420 mg de 2-(1-imidazolil)  
25 -4-nitro-fenol, que es esterificado análogamente al Ejemplo 56  
utilizando 400 mg de cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Rendimiento : 150 mg, punto de fusión 182 - 185°C (en etanol).



Ejemplo 66.

4-cloro-2-(1-imidazolil)-fenil]-7-(2,4-diclorobencil)-éter.

1,1 g del 1-(2-metoxi-5-nitrofenil)-imidazol obtenido en el Ejemplo 65 son reducidos por calentamiento durante 5 minutos con 3,75 g de cloruro de estaño divalente en 20 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la 3-(1-imidazolil)-4-metoxi-anilina formada (830 mg) es transformada de acuerdo con Sandmeyer, de modo usual, en el 1-(5-cloro-2-metoxifenil)-imidazol (610 mg, punto de fusión 52-57°C). Después de desdoblamiento de éter de acuerdo con la cita bibliográfica del Ejemplo 56 se obtiene 4-cloro-2-(1-imidazolil)-fenol (425 mg), que es eterificado de modo análogo al Ejemplo 58 con utilización de 425 mg de cloruro de 2,4-diclorobencilo. Rendimiento: 540 mg, punto de fusión 97 - 98°C (en ciclohexano).

15 Análogamente al Ejemplo 66 se preparan:

4-cloro-2-(1-imidazolil)-fenil]-7-(3,4-diclorobencil)-éter

5-cloro-2-(1-imidazolil)-fenil]-7-(3,4-diclorobencil)-éter

4-cloro-2-(1-imidazolil)-fenil]-7-(3,4-dicloro- $\alpha$ -metil-bencil)-éter.

20 (3,4-diclorobencil)-3,5-dicloro-2-(1-imidazolil)-fenil]-éter.

Ejemplo 67.

N-(2,4-diclorobencil)-2-(1-imidazolil)-anilina.

3 g de 1-(2-nitrofenil)-imidazol (J. Chem. Soc. C 1970, 85) son reducidos con 18 g de cloruro de estaño divalente en 10 ml de ácido clorhídrico concentrado para formar la 2-(1-imidazolil)-anilina (rendimiento 1,97 g, punto de fusión 100 - 103°C en benceno/ciclohexano), 1,59 g de este compuesto fueron agitados



a la temperatura ambiente durante 20 horas con 1,95 g de cloruro de 2,4-diclorobencilo en 20 ml de dimetilformamida y fueron tratados de manera análoga al Ejemplo 56.

Rendimiento 2 g, punto de fusión 149-155°C (en etanol).

5                    Ejemplo 68.

N-(2,4-diclorobencil)-4-(1-imidazolil)-anilina, clorhidrato, dihidratado.

                    Análogamente al Ejemplo 67, a partir de 17,6 g de 1-(4-nitrofenil)-imidazol (J. Chem. Soc. C 1970, 85) se obtienen  
10                    13,8 g de 4-(1-imidazolil)-anilina, punto de fusión 141-142°C. De éstos, 1,59 g son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 67. El producto bruto obtenido en el tratamiento es transformado, de manera análoga al Ejemplo 56, en el monoclorhidrato, que es cristalizado en agua en forma de dihidrato.

15                    Rendimiento : 1,8 g, punto de fusión : 162 - 167°C.

Ejemplo 69.

4-(1-imidazolil)-difeniléter, clorhidrato.

                    25 g de 4-bromo-difeniléter, 6,8 g de imidazol, 13,8 g de carbonato de potasio y 1 g de polvo de cobre son calentados  
20                    a 200°C durante 2 horas. Después del enfriamiento se recoge en ácido clorhídrico 2 N, se mezcla con éter y los cristales separados se filtran con succión. Después de recrystalizar en cloruro de metileno/éter y a continuación en agua se obtiene el producto puro.

25                    Rendimiento : 15 g, punto de fusión 174 - 177°C.

Ejemplo 70.

(2,4-diclorobencil)-4-(1-imidazolil)-fenil7-sulfuro.



1,06 g de 4-(1-imidazolil)-anilina (véase Ejemplo 68) son disueltos en 20 ml de agua y 0,8 ml de ácido sulfúrico concentrado y a 15°C son mezclados lentamente con una solución de 0,5 g de nitrito de sodio en 2 ml de agua. Se sigue agitando durante 30 minutos más y luego la solución se vierte lentamente por debajo de la superficie de una solución caliente a 70-75°C de 1,5 g de etilxantogenato de potasio en 5 ml de agua. Después de calentar la mezcla durante 2 horas más a 90°C se añaden a dicha mezcla 1,06 g de hidróxido de sodio. Se pone en ebullición a reflujo durante 90 minutos y se deja reposar a la temperatura ambiente durante 20 horas, luego se neutraliza con ácido clorhídrico 2 N y se extrae con cloruro de metileno. El 4-(1-imidazolil)-tiofenol bruto obtenido después de secar y concentrar el disolvente por evaporación, se disuelve en 20 ml de dimetilformamida y con 200 mg de una suspensión oleosa de hidruro de sodio al 80% y, después de agitar durante 30 minutos, se mezcla con 1,3 g de cloruro de 2,4-diclorobencilo. Después de agitar durante 3 horas a la temperatura ambiente se somete a tratamiento de modo análogo al Ejemplo 56 y el producto bruto es cromatografiado sobre 100 g de gel de sílice. Con cloroformo /isopropanol (8:2) se eluye el producto deseado en forma de aceite débilmente amarillo.

Análisis: Calculado: C 57,30 H 3,58 Cl 21,20 S 9,55

Encontrado: C 57,90 H 4,05 Cl 21,50 S 10,05

Ejemplo 71.

(2,4-diclorobencil)- $\bar{2}$ -(1-imidazolil)-fenil $\bar{7}$ -sulfuro.

1,6 g de 2-(1-imidazolil)-fenol (véase Ejemplo 56)



son hechos reaccionar con 300 mg de suspensión oleosa de hidru-  
ro de sodio (al 80%) en 20 ml de dimetilformamida y a continua-  
ción con 1,6 g de cloruro de dimetiltiocarbamoilo de acuerdo con  
J. Org. Chem. 31 (1966) 3.980 para formar el tiocarbamato de  
5 dimetilo y son sometidos a transposición y a continuación saponi-  
ficados de acuerdo con la bibliografía indicada, obteniéndose  
0,5 g de 2-(1-imidazolil)-tiofenol. 400 mg de éstos son hechos  
reaccionar en 5 ml de dimetilformamida con 68 mg de suspensión  
oleosa de hidruro de sodio (al 80%) y 450 mg de cloruro de 2,4  
10 -diclorobencilo análogamente al Ejemplo 70 y a continuación se  
cromatografían. Se obtiene el producto deseado (250 mg) en forma  
de aceite de color amarillo claro.

Análisis: Calculado: C 57,30 H 3,58 Cl 21,20 S 9,55

Encontrado: C 56,85 H 3,92 Cl 21,35 S 9,12

15 Análogamente al Ejemplo 71 se preparan:

(3-clorobencil)- $\overline{2}$ -(1-imidazolil)-fenil $\overline{7}$ -sulfuro.

(3,4-diclorobencil)- $\overline{2}$ -(1-imidazolil)-fenil $\overline{7}$ -sulfuro.

(3,4-diclorofenil)- $\overline{2}$ -(1-imidazolil)-fenil $\overline{7}$ -sulfuro

(3,4-dicloro- $\alpha$ -metilbencil)- $\overline{2}$ -(1-imidazolil)-fenil $\overline{7}$ -sulfuro.

20 Ejemplo 72.

(2,4-diclorobencil)- $\overline{4}$ - $\overline{2}$ -(1-imidazolil)-etil $\overline{7}$ -fenil}-éter,  
clorhidrato.

A 8 g de alcohol 4-hidroxi-fenetílico en 80 ml de eta-  
nol se añaden 2,8 g de hidróxido de sodio en 10 ml de agua y  
25 13,6 g de alcohol 2,4-diclorobencílico. Después de poner a re-  
flujo durante 1,5 horas, la solución es acidificada con ácido  
sulfúrico diluído y es extraída con cloruro de metileno. Después



de secar y concentrar el disolvente por evaporación, el producto bruto es destilado a 100-130°C (temperatura del baño de aire) /0,02 Torr en el tubo con bulbo. A partir de ciclohexano se obtienen 14,5 g de alcohol 4-(2,4-diclorobenciloxi)-fenético, que funde a 55°C. El alcohol es transformado en el 4-(β-cloroetil)-fenil-(2,4-diclorobencil)-éter por calentamiento durante 10 minutos con cloruro de tionilo y es añadido a una solución de imidazol sódico obtenida por reacción de 2 g de imidazol con 1,04g de suspensión oleosa de hidruro de sodio al 80% en 30 ml de dimetilformamida y es agitada durante 6 horas a 100-120°C. El tratamiento se efectúa como en el Ejemplo 56. Rendimiento : 3,6 g; punto de fusión: 177-185°C.

Ejemplo 73.

(2,4-diclorobencil)-{2-(1-imidazolil)-etil}-fenil}-éter, clorhidrato.

Análogamente al Ejemplo 72, a partir de 16,6 g de alcohol 2-hidroxi-fenético se obtiene el producto indicado de punto de fusión 140-145°C (en cloruro de metileno/éter). Rendimiento : 5 g.

Análogamente al Ejemplo 73 se preparan:

(2,4-diclorobencil)-{2-(1-etil-2-(1-imidazolil)-etil)-fenil}-éter  
(3,4-diclorobencil)-{2-(1-etil-2-(1-imidazolil)-etil)-fenil}-éter  
(2,4-diclorobencil)-{2-(1-imidazolil)-1-propil-etil}-fenil}-éter  
(3,4-diclorobencil)-{2-(1-imidazolil)-1-propil-etil}-fenil}-éter



Ejemplo 74.

(2,4-diclorobencil)-{2-[3-(1-imidazolil)-propil]-fenil}-éter,  
clorhidrato, hidratado.

Análogamente al Ejemplo 72, a partir de 39 g de alcohol  
5 3-(2-hidroxifenil)-propílico (Helv. Chim. Acta 32 (1949) 1962).  
Rendimiento 13 g, punto de fusión 138 - 140°C (en acetato de  
etilo),

Ejemplo 75.

{4-[3-(1-imidazolil)-1-metil-propil]-fenil}-(4-metilbencil)-éter,  
10 clorhidrato.

100 g de 4-metoxiacetofenona y 164,6 g de trietilfos-  
fonoacetato en 1 litro de dimetilformamida son mezclados en por-  
ciones con 22 g de una suspensión oleosa de hidruro de sodio al  
80% y son agitados a la temperatura ambiente durante 20 horas.  
15 Luego se vierte la solución sobre 2 litros de ácido clorhídrico  
1 N, se extrae con éter y se fracciona tras concentrar por eva-  
poración el disolvente. Se obtiene éster etílico de ácido 3-(4-  
metoxifenil)-crotónico a 126-146°C/0,04 Torr (87g). El éster es  
hidrogenado en 400 ml de acetato de etilo con 5 g de paladio/  
20 carbón (al 10%) a la presión normal, para formar el éster etí-  
lico de ácido 3-(4-metoxifenil)-butírico (83g) y a continuación  
es reducido con 15 g de hidruro de litio y aluminio en 600 ml  
de éter para formar el 3-(4-metoxifenil)-butanol (64g). Por tra-  
tamiento con cloruro de tionilo (1 hora a la temperatura ambien-  
25 ta, y luego eliminación del cloruro de tionilo en exceso a 14  
Torr) se obtienen 64 g de 3-(4-metoxifenil)-1-clorobutano. El  
halogenuro es añadido a una solución de imidazol sódico prepa-



rada análogamente al Ejemplo 70 a partir de 33 g de imidazol y 14,5 g de suspensión oleosa de hidruro de sodio (al 80%), y se añaden 4,8 g de yoduro de sodio a la solución. Se calienta durante 3 horas a 80°C, se deja reposar durante 2 días a la temperatura ambiente, se somete a tratamiento como en el Ejemplo 57 y el producto bruto se destila a 120°C (temperatura del baño de aire)/0,04 Torr en el tubo con bulbo. Rendimiento : 57 g.

Análisis: Calculado: C 73,01 H 7,88 N 12,17

Encontrado: C 71,99 H 8,09 N 11,81

3,7 g de este producto son puestos en ebullición a reflujo durante 3,5 horas con 40 ml de ácido bromhídrico al 48%. Después de concentrar por evaporación a 14 Torr, el residuo se neutraliza con solución de bicarbonato de sodio y se extrae con cloruro de metileno. Después de concentrar por evaporación se obtienen 2,65 g de 4- $\sqrt{3}$ -(1-imidazolil)-1-metilpropil $\sqrt{7}$ -fenol de punto de fusión 108-112°C.

Análogamente al Ejemplo 56, a partir de 348 g de este material de partida, utilizando 210 mg de cloruro de 4-metilbencilo, se obtienen 416 mg del producto deseado. Punto de fusión 120 - 127°C (en acetonitrilo/tolueno).

Análogamente al Ejemplo 75 se preparan:

(2,4-diclorobencil)-{2- $\sqrt{3}$ -(1-imidazolil)-1-metil-propil $\sqrt{7}$ -fenil}  
-éter

(3,4-diclorobencil)-{2- $\sqrt{3}$ -(1-imidazolil)-1-metil-propil $\sqrt{7}$ -fenil}  
-éter

(2,4-diclorobencil)-{2- $\sqrt{3}$ -(1-imidazolil)-1-propil-propil $\sqrt{7}$ -fenil}  
-éter



(3,4-diclorobencil)-{2- $\bar{3}$ -(1-imidazolil)-1-propil-propil $\bar{7}$ -fenil}  
-éter.

Ejemplo 76.

(2,4-diclorobencil)-{4- $\bar{3}$ -(1-imidazolil)-1-propil $\bar{7}$ -fenil}-sulfuro

5 A partir de 19,9 g de 3-(4-nitrofenil)-1-cloropropano,  
10 g de imidazol y 4,5 g de suspensión oleosa de hidruro de so-  
dio (al 80%) se obtienen, análogamente al Ejemplo 75, 12 g de  
1- $\bar{3}$ -(4-nitrofenil)-propil $\bar{7}$ -imidazol, que son reducidos análoga-  
mente al Ejemplo 67 para formar la 4- $\bar{3}$ -(1-imidazolil)-propil $\bar{7}$   
10 -anilina (9,5 g), 1,52 g de éstos son hechos reaccionar análoga-  
mente al Ejemplo 70 para formar el producto final deseado.

Análisis: Calculado : C 59,20 H 4,92 N 7,67

Encontrado: C 59,90 H 4,50 N 7,35

Análogamente al Ejemplo 76, se preparan:

15 (3,4-diclorobencil)-{2- $\bar{2}$ -(1-imidazolil)-etil $\bar{7}$ -4-metoxi-fenil}  
-sulfuro

(3,4-diclorobencil)-{2- $\bar{3}$ -(1-imidazolil)-propil $\bar{7}$ -4-metoxi-fenil}  
-sulfuro

20 (3,4-diclorobencil)-{2- $\bar{1}$ -etil-2-(1-imidazolil)-etil $\bar{7}$ -4-metoxi-  
fenil}-sulfuro

(3,4-diclorobencil)-{2- $\bar{3}$ -(1-imidazolil)-1-metil-propil $\bar{7}$ -4-metoxi-  
fenil}-sulfuro.

Ejemplo 77.

25 {5-bromo-4- $\bar{3}$ -(1-imidazolil)-propil $\bar{7}$ -2-metoxifenil}-(2,4-dicloro-  
bencil)-éter, clorhidrato.

16,6 g de vainillina, 22,4 g de trietilfosfonoacetato  
y 5,75 g de suspensión oleosa de hidruro de sodio (al 80%) en



100 ml de dimetilformamida son hechos reaccionar análogamente al Ejemplo 75. Tiempo de reacción 6 horas a 100°C. 21 g del éster etílico de ácido 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-acrílico así obtenido son hidrogenados análogamente al Ejemplo 75. 10 g del

5 éster etílico de ácido 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-propiónico resultante son mezclados en 100 ml de dimetilformamida con 1,34 g de suspensión oleosa de hidruro de sodio (al 80%), y después de 15 minutos a la temperatura ambiente se añaden 8,8 g de cloruro de 2,4-diclorobencilo. Después de 2 horas a la temperatura ambiente se vierte sobre ácido sulfúrico 1 N y se extrae con acetato de etilo. Después de secar y concentrar por evaporación, se obtienen 17 g de éster etílico de ácido 3-4-(2,4-diclorobenciloxi)-3-metoxifenil7-propiónico que son mezclados en 200 ml de éter, lentamente, con 7,1 g de bromo en 10 ml de tetracloruro de carbono. Tras haber desaparecido la coloración de bromo se extrae con agua y con solución de bicarbonato de potasio y la fase en éter se seca y se concentra por evaporación. Después de

10 recristalización en etanol se obtienen 13,9 g de éster etílico de ácido 3-2-bromo-4-(2,4-diclorobenciloxi)-5-metoxifenil7-propiónico, punto de fusión 102-106°C. Mediante reducción con alanato de litio de 10 g de este compuesto en tetrahidrofurano se obtienen 7,5 g de 3-2-bromo-4-(2,4-diclorobenciloxi)-5-metoxifenil7-1-propanol, punto de fusión 102-103°C, que son hechos reaccionar para formar el producto final, análogamente al Ejemplo 75, primero con cloruro de tionilo y a continuación con imidazol sódico.

15

20

25

Rendimiento : 2,72 g, punto de fusión: 142 - 144°C (en acetoni-trilo).



Ejemplo 78.

{4-cloro-2- $\overline{3}$ -(1-imidazolil)-1-fenil-propil $\overline{7}$ -fenil}-(3,4-dicloro-  
bencil)-éter.

Análogamente al Ejemplo 75, utilizando 5-cloro-2-metoxi-  
5 benzofenona y cloruro de 3,4-diclorobencilo.

Ejemplo 79.

(2,4-diclorobencil)-{4- $\overline{3}$ -(1-imidazolil)-1-(4-metilfenil)-propil/  
-fenil}-éter.

Análogamente al Ejemplo 75 utilizando 4-hidroxi-4'-  
10 metoxi-benzofenona y cloruro de 2,4-diclorobencilo.

Ejemplo 80.

4- $\overline{1}$ -(4-clorofenil)-3-(1-imidazolil)-propil $\overline{7}$ -fenil}-(3,4-dicloro-  
bencil)-éter.

Análogamente al Ejemplo 75 utilizando 4-cloro-4'-metoxi-  
15 benzofenona y cloruro de 3,4-diclorobencilo.

Ejemplo 81.

Composición para una crema :

- 2 % de (3,4-diclorobencil)- $\overline{2}$ -(1-imidazolilmetil)-fenil $\overline{7}$ -  
sulfuro, clorhidrato
- 20 5 % de propilénglicol
- 5 % de estearato de glicerina
- 5 % de esperma de ballena
- 10 % de palmitato de isopropilo
- 4 % de Polysorbat 60
- 25 69 % de agua desmineralizada

Ejemplo 82.

Composición para una crema:

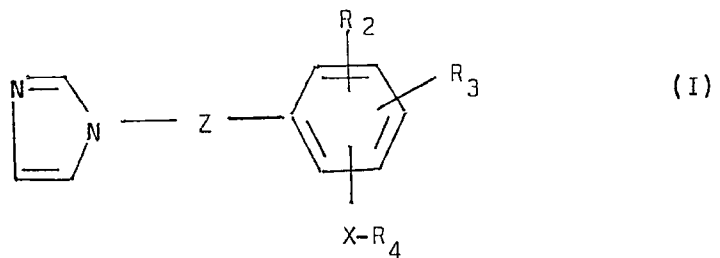


5	% de (2,4-diclorobencil)-2-[1-(1-imidazolil)-butil]-fenil-éter
3	% de Myrj 52
10	% de vaselina blanca
5	10 % de vaselina muy viscosa
8	% de Lorol C 18
0,3	% de Carbopol 934
0,07	% de NaOH
0,1	% de Titriplex III
10	0,1 % de Nipagin/Nipasol 7 + 3 agua desmineralizada
	0,05 % de Crematest aceite de perfume 6580
	63,38 % de agua desmineralizada

-- N O T A --

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

- 15 1. Procedimiento para la preparación de derivados de imidazol de la fórmula general I

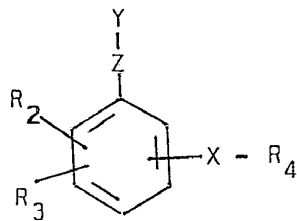


en donde Z significa un enlace directo o el grupo  $-(CH_2)_n-CH-$   
|  
 $R_1$



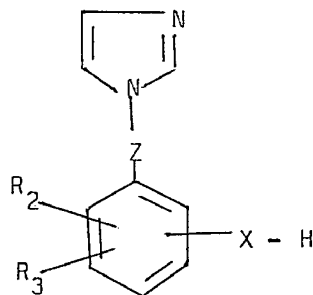
en la que n representa 0, 1 ó 2 y  $R_1$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono o un radical fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con átomos de halógeno, grupos alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o grupos nitro; y  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes y significan átomos de hidrógeno, grupos alcoholo de 1 a 10 átomos de carbono, grupos alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoholmercapto de 1 a 6 átomos de carbono, átomos de halógeno o grupos nitro o, conjuntamente, un radical  $C_4H_4$ ; y  $R_4$  significa un grupo alqueno de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo alquino de 3 a 6 átomos de carbono, un radical fenilo, que eventualmente puede estar sustituido con átomos de halógeno, grupos nitro, grupos trifluorometilo, grupos alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical fenilalcoholo de 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoholo, que eventualmente está sustituido en el anillo fenilo con átomos de halógeno, grupos nitro, grupos trifluorometilo, grupos alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono o grupos alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y, en el caso en que n en Z sea igual a 0, también un grupo alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono; cuando  $R_1$  o  $R_4$  significan un radical fenilo sustituido o  $R_4$  significa un radical fenilalcoholo sustituido, entonces el radical fenilo puede estar sustituido con 1, 2 ó 3 radicales, tales como por ejemplo, 2-cloro, 3-cloro, 4-cloro, 4-bromo, 4-fluor, 4-metilo, 4-metoxi, 2-nitro, 4-nitro, 3-trifluorometilo, 2,4-dimetilo, 3,5-dimetilo, 2,4-dimetoxi, 2,4-dicloro, 3,4-dicloro, 2,6-dicloro, 3,5-dinitro y 2,4,6-trimetilo; y X significa O, S o NH, así como sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos, caracterizado porque

a) se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general II



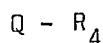
(II)

en donde Z, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y X tienen los significados arriba indi-  
cados e Y significa un átomo de halógeno, un grupo éster reac-  
tivo o, en el caso en que n en Z sea igual a 0, también signi-  
fica un grupo hidroxilo, con imidazol o con una sal de metal al-  
calino del imidazol; o b) se hacen reaccionar compuestos de  
5 la fórmula general III



(III)

en donde Z, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y X tienen los significados arriba menciona-  
dos o sus sales de metales alcalinos, con un compuesto de la  
fórmula general IV



(IV)

10 en donde R<sub>4</sub> tiene los significados arriba indicados y Q signi-  
fica un átomo de halógeno o un grupo éster reactivo, y a conti-  
nuación se transforman eventualmente los compuestos obtenidos  
de acuerdo con los modos a) y b) en sus sales fisiológicamente  
compatibles.



2. PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE IMIDAZOL.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de cuarenta y nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, **11 ABR. 1975**

*Juan*

*LA*