

ESPAÑA

ES	11 21	NUMERO 444.667	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 27-1-1976	

444.667

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
544.157 619.863	27-1-1.975 6-10-1.975	E.E.U.U. E.E.U.U.

37 FECHA DE PUBLICACION	38 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D, A61K	39 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
-------------------------	--	--------------------------------------

40 TITULO DE LA INVENCION  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE IMIDAZOL

41 SOLICITANTE (S)  
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Turnhoutsebaan 30 - BEERSE - Bélgica

42 INVENTOR (ES)  
Jan Heeres, de nacionalidad holandesa

43 TITULAR (ES)

44 REPRESENTANTE  
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU





1 2-propiniloximetilo, halometilo, arilo, arilalquilo infe-  
rior, ariloximetilo, ariltiommetilo y arilmetoximetilo, don-  
de dicho arilo es un miembro seleccionado entre el grupo  
5 formado por fenilo, fenilo sustituido, naftilo, monohalo-  
naftilo y dihalonaftilo y donde dicho fenilo sustituido es  
fenilo de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independiente-  
mente entre el grupo formado por halógeno, alquilo infe-  
rior, alquil(inferior)oxi, ciano, nitro, fenilo, fenilme-  
tilo, benzoílo, halobenzoílo, alquil(inferior)carbonilo,  
10 alquil(inferior)oxicarbonilo y trifluormetilo, con la con-  
dición de que, cuando hay presente más de un sustituyente,  
solamente uno de ellos puede estar seleccionado entre el  
grupo formado por fenilo, fenilmetilo, benzoílo y haloben-  
zoílo.

15 Más especialmente, el término "alquilo" utilizado en  
la definición de R incluye los radicales hidrocarbonados de  
cadena lineal y ramificada que contienen de 2 a unos 10 áto-  
mos de carbono como, por ejemplo, etilo, propilo, 1-metileti-  
lo, 1,1-dimetiletilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octi-  
20 lo, decilo y alquilo similares; el término "alquilo" utiliza-  
do en la definición de alquinoximetilo incluye los radicales  
hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada que contienen  
de 1 a unos 10 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo y  
los alquilos antes mencionados; el término "alquilo inferior"  
25 en el sentido utilizado aquí significa una radical alquilo de  
cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a unos 6 átomos  
de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metil-  
etilo, 1,1-dimetiletilo, butilo, pentilo, hexilo y alquillosi-  
30 milares; el término "alquenilo" en el sentido utilizado aquí  
se refiere a radicales alquenilo de cadena lineal y ramificada



1 que contienen de 2 a unos 10 átomos de carbono como, por  
ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pen-  
tenilo, 2-hexenilo, 2-decenilo y alquenilos similares y el  
término "halo" es genérico de los halógenos de peso atómico  
5 inferior a 127, es decir, flúor, cloro, bromo y yodo.

Los compuestos de fórmula (I) son convenientemente pre-  
parados por reacción de imidazol (II) con un éster reactivo  
apropiado de fórmula (III) donde Ar y R son los definidos  
anteriormente y donde W es una función éster reactiva como,  
10 por ejemplo, halo, 4-metilbencenosulfonato, metilsulfonato  
y similares. Los ésteres reactivos preferidos son los halu-  
ros y más especialmente los bromuros y cloruros.

En un método de efectuar la reacción entre el imidazol  
y el compuesto (III), primero se transforma el imidazol en  
15 una sal metálica del mismo por tratamiento con un agente me-  
talizante apropiado, como, por ejemplo, un alcóxido metálico,  
v.g. metanolato sódico o potásico o un hidruro metálico como  
hidruro sódico. La sal metálica así obtenida se hace reaccio-  
nar después con (III) en un disolvente orgánico apropiado  
20 como, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida. Puede  
agregarse ventajosamente una pequeña cantidad de un yoduro me-  
tálico, como yoduro sódico o potásico para provocar la reac-  
ción, especialmente cuando el éster reactivo es un cloruro o  
un bromuro.

25 Alternativamente, la reacción de imidazol con el éster  
reactivo (III) también puede llevarse a cabo sin formación  
previa de la sal, poniendo en contacto las sustancias reac-  
cionantes entre sí en un disolvente orgánico apropiado como,  
por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida. En estas  
30 circunstancias, es apropiado emplear un exceso de imidazol o



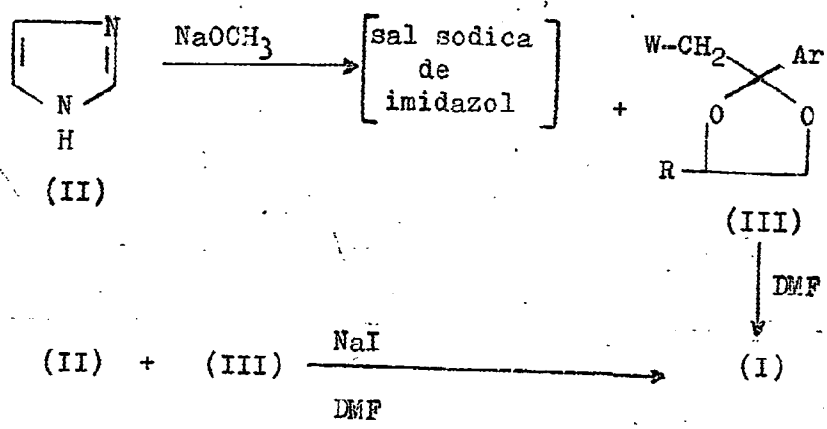
1976

1  
5  
agregar a la mezcla de reacción una base apropiada como, por ejemplo, carbonato o bicarbonato sódico o potásico, con objeto de combinar el ácido que se libera durante la reacción. Sin embargo, se prefiere el uso de un exceso de imidazol. Además es ventajoso efectuar la reacción en presencia de un yoduro metálico como, por ejemplo, yoduro sódico o potásico.

10  
En cada uno de los procedimientos anteriores, pueden emplearse temperaturas algo elevadas para aumentar la velocidad de la reacción y en el caso más conveniente las reacciones se efectúan a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

15  
En estas y en las siguientes preparaciones, los productos de reacción pueden ser aislados del medio y, si es necesario, purificados por métodos generalmente conocidos en la técnica como, por ejemplo, extracción, trituración, cristalización, cromatografía, etc.

20  
Los procedimientos anteriores son ilustrados con más detalle mediante la siguiente representación esquemática:



30  
Otro método de preparación de los compuestos de fórmula (I) consiste en la catalización de un aroilmethylimidazol apropiado de fórmula (IV) donde Ar tiene el mismo significado

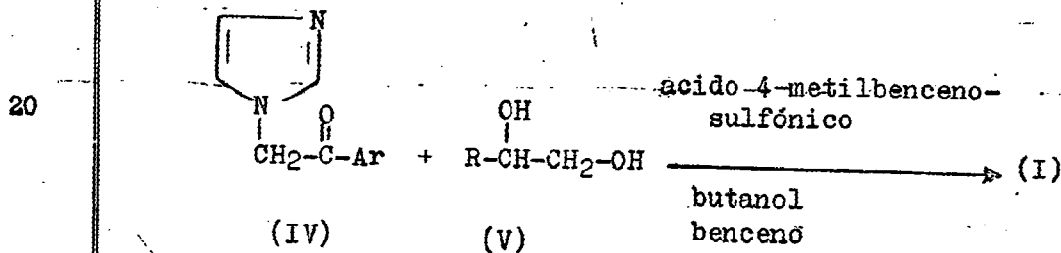


1 atribuido anteriormente, con un diol apropiado de fórmula (V) donde R es el definido anteriormente.

5 Esta reacción de cetalización puede ser llevada a cabo siguiendo metodologías análogas a las descritas en la bibliografía, por ejemplo para la preparación de 2-bromometil-2,4-difenil-1,3-dioxolano [Synthesis, 1974 (I), 23].

10 En una forma preferida de llevar a cabo la reacción, ambas sustancias reaccionantes se calientan juntas a reflujo durante varias horas con separación azeotrópica del agua, en un disolvente orgánico apropiado, preferiblemente en presencia de un alcohol sencillo como, por ejemplo, etanol, propanol, butanol, pentanol y similares y en presencia de un ácido fuerte apropiado como ácido 4-metilbencenosulfónico. Los disolventes orgánicos adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos como benceno, metilbenceno, dimetilbenceno y similares e hidrocarburos saturados como ciclohexano.

15 La reacción anterior puede ser ilustrada como sigue:

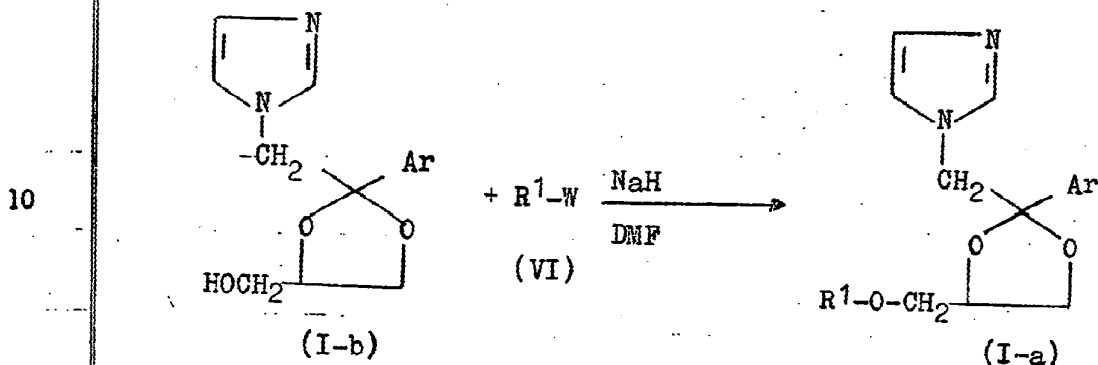


25 Los compuestos de fórmula (I) donde R representa un radical alquiloximetilo, alqueniloximetilo, 2-propiniloximetilo o arilmetoximetilo, (I-a), también pueden ser preparados por reacción de un compuesto apropiado de fórmula (I) donde R es hidroximetilo (I-b) con un éster reactivo apropiado de fórmula (VI) donde R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo formado por alquilo, alqueniilo, 2-propinilo y arilmetilo y W es una función éster reactivo como se ha definido anteriormente, siguien-

30

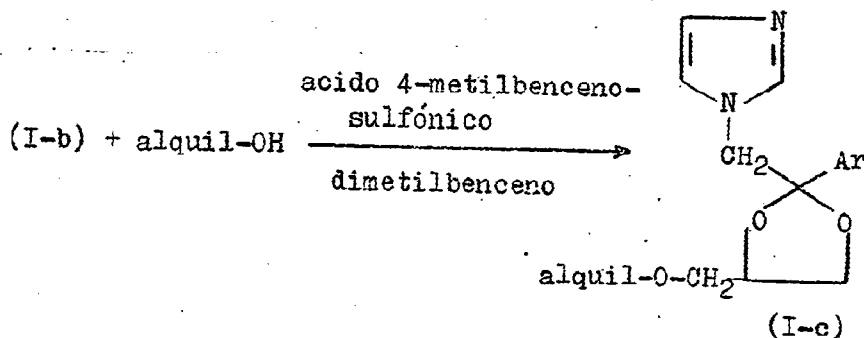


1 do procedimientos comunes de O-alkilación. Preferiblemente,  
la reacción se efectúa en un disolvente orgánico adecuado co-  
mo, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida, en pre-  
sencia de una base metálica fuerte apropiada como, por ejem-  
5 plo, hidruro sódico, carbonato sódico, carbonato potásico y  
similares.



15 Los compuestos de fórmula (I) donde R representa alquil  
oximetilo, (I-c), también pueden ser preparados por condensa-  
ción de (I-b) con un alcohol apropiado. Esta reacción de con-  
densación puede efectuarse calentando a reflujo las sustancias  
reaccionantes con separación azeotrópica del agua, en un di-  
solvente orgánico apropiado como, por ejemplo, un hidrocarbu-  
ro aromático, v.g. benceno, metilbenceno, dimetilbenceno y si-  
20 milares, un hidrocarburo saturado, v.g. ciclohexano o en el  
propio alcohol, en presencia de un ácido fuerte apropiado co-  
mo, por ejemplo, ácido 4-metilbencenosulfónico.

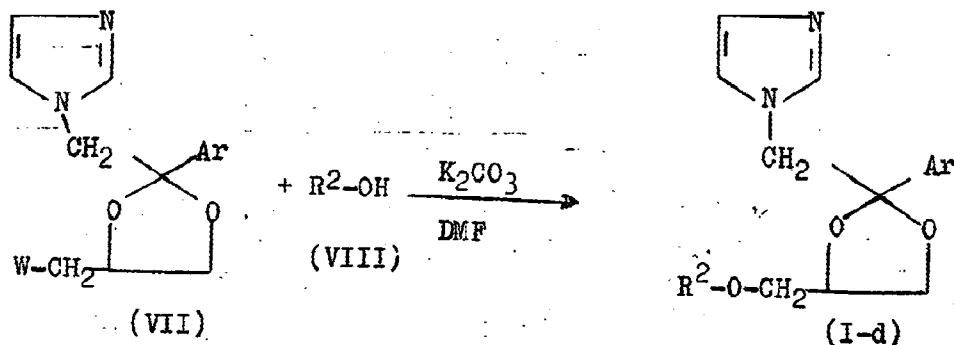
25



30



1 Los compuestos de fórmula (I) donde R representa alquil  
oximetilo, alqueniloximetilo, 2-propiniloximetilo, arilmetoxi-  
metilo o ariloximetilo (I-d), también pueden ser preparados  
5 por reacción de un éster reactivo apropiado de fórmula (VII)  
donde Ar y W son los definidos anteriormente, con un compues-  
to hidroxilado apropiado de fórmula (VIII) donde R<sup>2</sup> está se-  
leccionado entre el grupo formado por alquilo, alquenilo, 2-  
propinilo, arilmetilo y arilo, por procedimientos comunes de  
O-alquilación como se ha descrito antes.

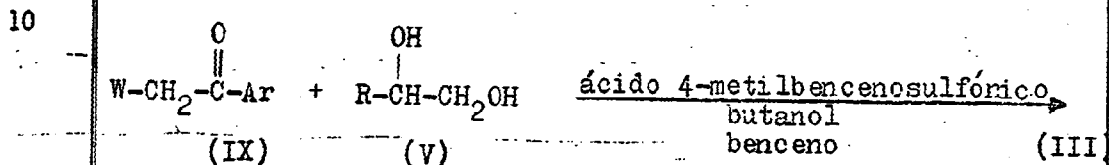


Los derivados de imidazol de fórmula (I), obtenidos  
en forma básica en las preparaciones anteriores, pueden ser  
convertidos en su sales de adición de ácidos, terapéutica-  
te útiles, por reacción con un ácido apropiado como, por ejem-  
20 plo, un ácido inorgánico como un ácido halohídrico, v.g. clor  
hídrico, bromhídrico o yodhídrico; ácido sulfúrico, nítrico  
o tiociánico; un ácido fosfórico; un ácido orgánico como acé-  
tico, propanoico, hidroxiaético,  $\alpha$ -hidroxipropanoico, 2-oxo-  
25 propanoico, etanodioico, propanodioico, 1,4-butanodioico,  
(Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxi-1,4-buta-  
nodioico, 2,3-dihidroxi-1,4-butanodioico, 2-hidroxi-1,2,3-  
propanotricarboxílico, benzoico, 3-fenilpropenoico,  $\alpha$ -hidroxi-  
benzoacético, metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietano-  
30 sulfónico, 4-metilbencenosulfónico, 2-hidroxi benzoico, 4-ami-  
no-2-hidroxi benzoico, 2-fenoxibenzoico o 2-acetiloxibenzoico.



1 Las sales se convierten a su vez en las correspondientes bases libres en la forma habitual, v.g. por reacción con un álcali como hidróxido sódico o potásico.

5 Los compuestos intermedios de fórmula (III) pueden ser preparados sometiendo una cetona apropiada de fórmula (IX), donde Ar y W son los definidos anteriormente, a una reacción de cetalización con un diol apropiado de fórmula (V) en la forma descrita antes para la preparación de los compuestos (I) a partir de (IV) y (V).



15 Alternativamente, los compuestos intermedios de fórmula (III) son convenientemente preparados por trans-cetalización de un derivado cetal de una cetona de fórmula (IX) como por ejemplo, un alquil(inferior)cetal o un alquilen(inferior)cetal cíclico, con un glicol de fórmula (V), en condiciones similares a las descritas anteriormente para la cetalización directa. Los alquil(inferior)cetales y los alquilen(inferior)cetales cíclicos aquí utilizados como materiales de partida son fácilmente obtenidos por cetalización de una cetona de fórmula (IX) con un alcohol o alcanodiol inferior de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Varios de estos compuestos y métodos de preparación de los mismos están descritos en las patentes estadounidenses 3.575.999 y 3.717.655.

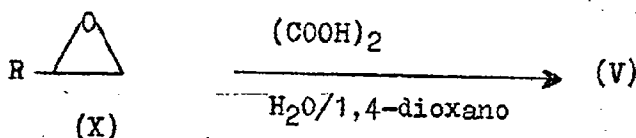
20

25

30 Los compuestos intermedios de fórmula (III) donde Ar, R y W son los definidos anteriormente, con la condición de que cuando Ar es fenilo, R es distinto de fenilo, se consideran nuevos y como útiles intermediarios aquí, constituyen una característica adicional de esta invención.

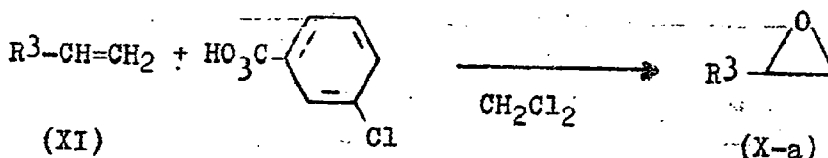


1 Se conocen varios glicoles precursores de fórmula (V) y  
todos pueden ser preparados por procedimientos conocidos y des-  
critos en la bibliografía. En general, pueden derivar de los  
correspondientes 2-R-oxiranos de fórmula (X) por escisión hi-  
5 drolítica del núcleo de oxirano con un ácido fuerte apropia-  
do como, por ejemplo, ácido etanodioico, ácido sulfúrico, áci-  
do clorhídrico y similares.



Los oxiranos de fórmula (X) pueden ser obtenidos a su vez por diversos métodos.

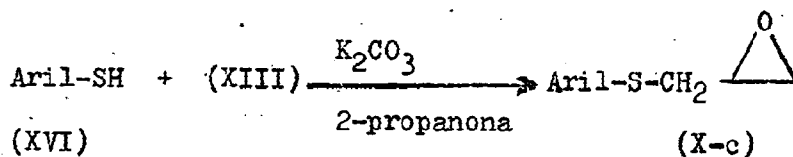
15 Los de fórmula (X-a), donde R<sup>3</sup> es alquilo o arilalquilo (inferior), pueden ser preparados por ejemplo por oxidación de un alqueno o arilalqueno apropiado de fórmula (XI) con un agente oxidante apropiado como, por ejemplo, un ácido benceno-  
peroxoico, v.g. ácido 3-clorobencenoperoxoico.



25 Alternativamente, los compuestos intermedios de fórmula (X-a) también pueden ser obtenidos por:

- 30
- i) conversión de un haluro apropiado de fórmula (XII) donde R<sup>4</sup> es alquilo o arilalquilo(inferior), con un átomo de carbono menos que en el R<sup>3</sup> correspondiente, en un complejo de Grignard con magnesio,
  - ii) reacción de dicho complejo de Grignard con un 2-halometiloxirano apropiado de fórmula (XIII) para obtener un com-





Los compuestos intermedios de fórmula (V) donde R representa alqueno pueden ser preparados, por ejemplo, a partir de un etanodiol hidroxialquilado apropiado por cetalización del grupo etanodiol con una cetona apropiada, v.g. 2-propanona, conversión del grupo hidroxilo restante en la cadena alquímica en un grupo metanosulfonato por reacción con cloruro de metanosulfonilo, separación de ácido metanosulfónico por tratamiento con una base fuerte apropiada como, por ejemplo, hidruro sódico en un disolvente adecuado como dimetilformamida y finalmente liberación del diol libre del cetal por tratamiento con un ácido mineral fuerte apropiado como, por ejemplo, ácido clorhídrico o sulfúrico.

En una forma preferida de llevar a cabo las reacciones anteriores, la cetona utilizada en la etapa de cetalización es un producto intermedio de fórmula (IX) con lo que se obtienen los alquenoil-dioxolanos de fórmula (III) directamente en el curso de la secuencia de reacción anterior.

Las arilcetonas precursoras de fórmula (IX) son conocidas en general y pueden ser preparadas por procedimientos conocidos descritos en la bibliografía. Los bromuros, por ejemplo, son fácilmente obtenidos por bromación de la correspondiente metil-aril-metanona con bromo.

Los aroilmetil-imidazoles de fórmula (IV), de los cuales están descritos varios en las patentes estadounidenses 3.717.655 y 3.658.813, son convenientemente preparados por reacción de (IX) con imidazol, de forma análoga a la descrita anteriormente para la preparación de los compuestos (I) a



1 partir de imidazol y (III).

5 Los ésteres reactivos de fórmula (VII), utilizados como  
productos intermedios en la preparación de los compuestos (I-d)  
son fácilmente obtenidos convirtiendo el alcohol correspon-  
diente de fórmula (I-b) en un éster reactivo del mismo, por  
10 métodos generalmente conocidos en la técnica. Por ejemplo,  
los metanosulfonatos y 4-metilbencenosulfonatos son convenien-  
temente preparados por reacción del alcohol respectivamente  
con cloruro de metanosulfonilo o cloruro de 4-metilbencenosul-  
fonilo y los haluros pueden ser preparados por reacción del  
alcohol con un agente halogenante apropiado, por ejemplo, clo-  
15 ruro de sulfurilo, pentacloruro de fósforo, pentabromuro de  
fósforo, cloruro de fosforilo y similares. Cuando el éster  
reactivo es un yoduro, es preferiblemente preparado a partir  
del cloruro o bromuro correspondiente por sustitución de ese  
halógeno por yodo.

20 Resulta evidente en la fórmula (I) que los compuestos  
de esta invención contienen 2 átomos de carbono asimétricos  
en sus estructuras, a saber: los localizados en las posicio-  
nes 2 y 4 del núcleo de dioxolano y, por consiguiente, se pre-  
sentan bajo diferentes formas isoméricas ópticas estereoquími-  
cas. Las formas isoméricas ópticas estereoquímicas de (I) y  
sus sales de adición de ácido terapéuticamente activas están  
comprendidas dentro de los límites de esta invención.

25 Los racematos diastereoméricos de (I), denominados como  
formas cis y trans respectivamente, de acuerdo con las reglas  
descritas en "Naming and Indexing of Chemical Substances for  
Chemical Abstracts during the 9th Collective Period (1972-  
1976)", publicado en C.A. 1972, 76, Index Guide Section IV,  
30 pág. 85, pueden ser obtenidos separadamente por métodos con-



1 vencionales. Los métodos apropiados que pueden ser ventajosa-  
mente empleados incluyen, por lo tanto, por ejemplo, la cris-  
talización selectiva y la cromatografía en columna. Para nume-  
rosos compuestos, la configuración estereoquímica fué experi-  
5 mentalmente determinada. En los restantes casos, se acuerda con-  
vencionalmente designar la forma estereoquímica que se aísla  
primero como "A" y la segunda como "B", sin hacer más referen-  
cia a la configuración estereoquímica real.

10 Como los átomos de carbono asimétricos ya están presen-  
tes en los compuestos intermedios (III), también es posible  
separar las formas cis y trans, o en general las formas "A"  
y "B" en esta fase, con lo que pueden obtenerse las formas  
correspondientes de (I) después de la reacción de los ante-  
riores con imidazol, como se ha descrito anteriormente. La  
15 separación de las formas cis y trans de (III) puede ser rea-  
lizada por métodos convencionales como los descritos anterior-  
mente para la separación de los compuestos (I) en sus formas  
cis y trans.

20 --Cuando R o los compuestos intermedios de fórmula (III)  
tiene el significado de un grupo hidroximetilo, puede ser  
ventajoso esterificar primero dicho grupo hidroximetilo con  
un haluro de acilo apropiado, v.g. cloruro de benzoilo, des-  
pués de lo cual los ésteres así obtenidos se separan en sus  
formas cis y trans, de las que después se escinde hidrolíti-  
camente el grupo acilo en un medio alcalino, dando las corres-  
pondientes formas de los intermediarios hidroximetilados de-  
seados de fórmula (III).

30 Es evidente que los racematos diastereoméricos cis y  
trans pueden ser resueltos además en sus isómeros ópticos,  
cis (+), cis (-), trans (+) y trans (-) por aplicación de me-



1 metodologías conocidas por los expertos en la técnica.

5 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición de ácido son útiles agentes para combatir los hongos y bacterias. Como tales, son valiosos en el tratamiento de los seres huma-  
5 nos, animales y plantas atacados por microorganismos patóge- nos y en la destrucción de microorganismos sobre diversos ma-  
10 teriales. El amplio espectro de actividad antifúngica y anti- bacteriana de los compuestos de fórmula (I) es claramente ilus-  
10 trado por los datos experimentales presentados a continuación. Los compuestos indicados en las tablas no se incluyen con fi-  
15 nes limitativos de la invención a los mismos sino solamente para ilustrar las propiedades útiles de todos los compuestos representados por la fórmula (I).

15 El ensayo de la actividad antifúngica se realizó utili- zando un medio líquido de Sabouraud en tubos de ensayo que contienen cada uno de ellos 4,5 ml de medio líquido, tratado en autoclave a 120°C durante 15 minutos. Las sustancias se disuelven en etanol al 50 % a una concentración de 20 mg/ml y posteriormente se diluyen con agua destilada estéril hasta  
20 una concentración de 10 mg/ml. Entonces se preparan dilucio- nes decimales sucesivas con agua destilada para dar una serie de soluciones de reserva. A cada tubo conteniendo 4,5 ml de medio líquido de Sabouraud se añaden 0,5 ml de una de las so-  
25 luciones de reserva para dar una concentración de la droga ba- jo -investigación de 100 µg, 10 µg, 1 µg o 0,1 µg por ml de medio. Se incuban unos hongos filamentosos a 25°C durante 2-  
30 3 semanas. Se corta un bloque cuadrado de 2 mm de lado y se inocula en el medio líquido. Se utiliza un cultivo de 3 días sobre medio líquido de Sabouraud para levaduras y el inoculum es de 0,05 ml por tubo. Todos los cultivos se incuban a 25°C



1 durante 14 días. las lecturas finales se toman al cabo de 2  
semanas y se resumen en las Tablas A como sigue:

++++ = inhibición completa del crecimiento a 0,1 µg/ml

+++ = inhibición completa del crecimiento a 1 µg/ml

5 ++ = inhibición completa del crecimiento a 10 µg/ml

+ = inhibición completa del crecimiento a 100 µg/ml

0 = efecto nulo, es decir, se observa crecimiento a  
la máxima concentración ensayada (100 µg/ml).

10 En una primera selección, las drogas bajo investigación  
fueron ensayadas contra los 11 hongos siguientes:

1. *Microsporium canis* (M.c. en las tablas)
2. *Ctenomyces mentagrophytes* (Ct.m. en las tablas)
3. *Trichophyton rubrum* (Tr.r. en las tablas)
4. *Phialophora verrucosa* (Ph. v. en las tablas)
- 15 5. *Cryptococcus neoformans* (Cr. n. en las tablas)
6. *Candida tropicalis* (C. tr. en las tablas)
7. *Candida albicans* (C. alb. en las tablas)
8. *Mucor species* (Muc. en las tablas)
- 20 9. *Aspergillus fumigatus* (A.f. en las tablas)
10. *Sporotrichum schenckii* (Sp. s. en las tablas)
11. *Saprolegnia species* (Sap. en las tablas)

También se ensayaron varias sustancias que presentaban  
actividad contra el *Phycomycetes Mucor* a una concentración de  
25 10 µg/ml contra otras cuatro especies de *phycomycetes*, a saber:

1. *Absidia ramosa* (Abs. r. en las tablas)
2. *Basidiobolus meristosporus* (Bas. m. en las tablas)
3. *Mortierella species* (Mort. en las tablas)
4. *Rhizopus* (Rhi. en las tablas).

30 El método utilizado en esta segunda selección era exac-  
tamente igual al antes descrito y los resultados se encuentran



1 en las Tablas B.

Se realizaron ensayos bactericidas sobre cultivos en medio Difco caldo de dextrosa y rojo de fenol. Se utilizaron las mismas técnicas de dilución decimal antes descritas. El inoculum estaba constituido por un anillo de platino (5 mm de diámetro) de un caldo de cultivo de 24 horas. Cuarenta y ocho horas después de la incubación, se prepararon subcultivos a partir de cada cultivo y se clasificó como se ha descrito antes la presencia o ausencia de crecimiento al cabo de 7 días de incubación para determinar la actividad bactericida de las drogas bajo investigación.

5

Las sustancias se ensayaron contra los siguientes bacilos Gram-negativos:

10

1. Salmonella pullorum gallinarum (SPG en la tabla)
2. Escherichia coli (E. coli en la tabla) y
3. Pseudomonas aeruginosa (Ps. aer. en la tabla)

y contra los siguientes bacilos y cocos Gram-positivos:

15

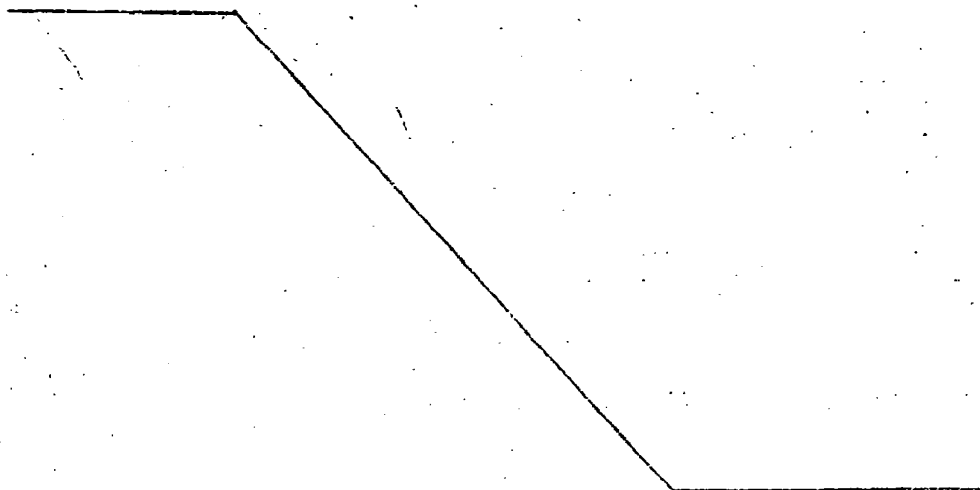
1. Erysipelothrix insidiosa (E. ins. en la tabla)
2. Staphylococcus hemolyticus (Staph. en la tabla) y
3. Streptococcus pyogenes (Strept. en la tabla)

Los resultados se encuentran en las Tablas C.

20

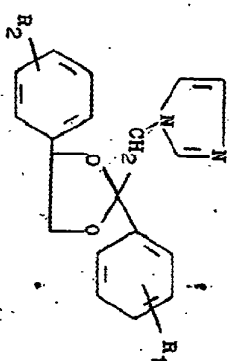
25

30

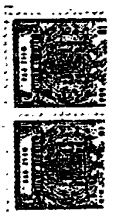


ACTIVIDAD ANTIFUNGICA

TABLAS A-I



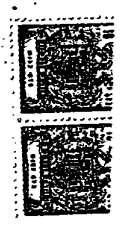
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Actividad antifungica										
		M.c. (1)	C <sub>1</sub> . (2)	m. Tr. (3)	r. Ph. (4)	V. Gr. (5)	n. C. (6)	O. alb. (7)	Nuc. (8)	A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sap. (11)
4-Cl	4-Cl	++++	++++	++++	+	+++	++	+	+++	+++	++	++
4-Cl	H	++	+++	+++	+	++	0	+	++	++	++	+
4-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	++	+++	+++	+	++	0	+	+	+	++	+
4-Br	4-Cl	+++	+++	+++	+	+	+	0	0	++	++	+
4-Br	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	++	++	+++	0	0	0	+	0	0	+	0
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	H	+++	+++	+++	+	+	0	+	+++	+++	++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Cl	+++	+++	+++	+	++	+	+	+++	+++	++	+
H	4-Cl	+++	+++	+++	+	++	0	+	++	++	++	+
4-Cl	2-Cl	++	+++	+++	+	++	0	+	+	+++	+++	++
2-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	+++	+++	+++	+	+++	0	0	+++	+++	+++	++
4-Br	2-Cl	+++	+++	+++	+	+++	0	+	+++	+++	+++	+
2-Cl	4-Cl	+++	+++	+++	+	+	+	+	+++	+++	+++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	++	+++	+++	+	+++	0	0	+++	+++	+++	+
4-Br	H	+++	+++	+++	+	++	0	+	+	+	+	+
H	4-Br	+++	+++	+++	+	++	0	+	+	+	+	+
4-CH <sub>3</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	++	+++	+++	+	++	0	0	+	+	++	+



TABLAS A-II (continuación)

ACTIVIDAD ANTI-FUNGICA

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Actividad antifúngica										
		M.O. (1)	Of. m. (2)	Tr. r. (3)	Ph. V. (4)	Cr. n. (5)	C. tr. (6)	C. alb. (7)	Muc. (8)	A. f. (19)	Sp. s. (10)	Sap. (11)
4-Br	4-Br	+++	+++	+++	+	+++	+	0	++	+++	++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl	++	+++	+++	+	+++	+	+	+	+	+	+
4-CH <sub>3</sub>	4-Cl	+++	+++	+++	+	+++	+	0	++	+++	++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Br	+++	+++	+++	+	+++	+	+	++	+++	+++	+
4-Cl	4-Br	+++	+++	+++	+	+++	+	+	++	+++	+++	+
4-CH <sub>3</sub>	4-Br	+++	+++	+++	+	+++	+	+	++	+++	+++	+
3-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	+	++	+++	0	+	0	0	0	+++	0	++
2-Cl	4-Br	+++	+++	+++	++	+++	++	+	++	+++	+++	++
4-CH <sub>3</sub>	2-Cl	++	+++	+++	+	+	0	0	+	+	+	+
4-Cl	4-CH <sub>3</sub>	+++	+++	+++	+	+++	0	+	+	+++	+++	+
4-Br	4-Br	+++	++	+++	+	+++	0	+	++	+++	+++	+
4-Cl	4-Br	+++	+++	+++	+	+++	+	+	++	+++	+++	+
4-Br	4-Br	+++	+++	+++	+	+++	+	+	++	+++	+++	+



1

5

10

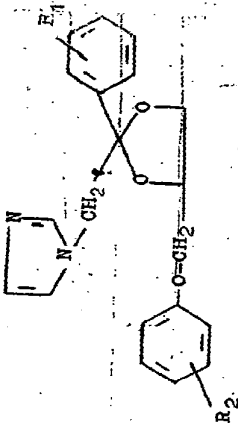
15

20

25

30

TABLAS A - II



ACTIVIDAD ANTI FUNGICA

R <sub>1</sub>		R <sub>2</sub>		M. c. Ct. m.	ff. r.	Ph. v. Cr. n.	Ct. r. C alb.	MUC. 4 f.	Sp. s.	Sp. s.		
Isómero		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)
4-Cl	2-CH <sub>3</sub> , 4-Cl	0	++	+++	+	0	0	0	0	0	0	0
4-Cl	4-CH <sub>3</sub>	++	++++	+++	++	+++	0	+	+	++	++	++
4-Cl	2-CH <sub>3</sub> , 4-Cl	+	+++	+++	0	++	0	0	++	+	++	+
4-Cl	4-CH <sub>3</sub>	+++	++++	++++	++	+++	0	0	+	+++	+++	+++
4-Cl	4-Cl	+++	++++	++++	0	++	0	0	+	+++	0	+
4-Cl	4-Cl	+++	++++	+++	+	+	0	0	++	++	++	++
4-Cl	4-F	+++	++++	++++	+	+	0	0	++	++	++	++
4-Cl	2-CH <sub>3</sub>	++	+++	+++	+	++	0	0	++	++	++	++
4-Cl	2-Cl	0	+++	+++	0	+++	0	0	+	++	++	+
4-Cl	2-CH <sub>3</sub>	++	++++	+++	+	++	0	0	+	++	++	+
4-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	++	+++	+++	0	++	0	0	++	++	++	+
4-Cl	4-OCH <sub>3</sub>	+++	++++	++++	+	+++	0	0	0	++	++	++
4-Cl	4-F	++	++++	+++	+	++	0	0	+	++	++	++
4-Cl	4-OCH <sub>3</sub>	+	++++	+++	+	++	0	0	0	+	++	++
4-Cl	2,6-(Cl) <sub>2</sub>	+	++++	++++	0	++	0	0	++	++	++	+
4-Cl	2-Cl	++	+++	+++	+	++	0	0	0	++	++	+
4-Cl	2,6-(Cl) <sub>2</sub>	++	+++	+++	+	++	0	0	+	++	++	0

5

10

15

20

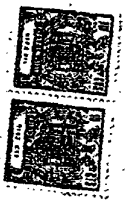
25

30

TABLAS A-II (continuación)

ACTIVIDAD ANTIEMBRIONICA

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Isómero	M. c.	Ct. m.	Tr. r.	Ph. v.	Cr. p.	Ct. r.	O. alb.	Muc. A. f.	Sp. S.	Sep.
				(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
5	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	B	++	++	++	+	++	0	0	+	++	++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-F	A	++	++	++	++	++	++	0	++	++	++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	A	+++	+++	++	+	+++	0	0	+++	++	+
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	A	++	+++	+++	++	+++	0	0	+++	+++	++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	A	++++	++++	++++	++	++++	0	0	++	++++	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Cl	cis	++++	++++	++++	++	++++	0	0	+++	+++	++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	B	++	+++	+++	+	++	0	0	++	++	+
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	A	++	+++	+++	0	+++	0	0	0	++	+
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Cl	trans	++	+++	+++	+	++	0	0	++	++	+
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Br	A	++	+++	+++	+	+++	+++	0	++	+++	++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	B	++	+++	+++	+	++	0	0	+	++	+
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	H	A	+++	+++	+++	++	+++	++	0	++	+++	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3,4-(Cl) <sub>2</sub>	A	+++	+++	+++	+	+++	0	0	++	+++	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3-Cl	A	+++	+++	+++	+	+++	++	0	++	+++	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl	A	+++	+++	+++	+	+++	++	+	++	+++	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub> , 4-Cl	A + B	+++	+++	+++	0	+++	0	0	++	+++	+
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl	B	+++	+++	+++	0	++	0	0	0	++	+
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,6-(Cl) <sub>2</sub>	A	++	+++	+++	+	+++	0	0	0	++	+
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 4-Cl	A	0	0	+++	+	0	0	0	0	0	0
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4-(Br) <sub>2</sub>	A	0	0	++	0	+++	0	0	0	0	0
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-OMe	A	+++	+++	+++	++	+++	++	0	0	++	+
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Br	cis	++	+++	+++	0	+++	0	0	+++	++	+
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	A	++	+++	+++	+	+++	+	0	0	++	+
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Br	trans	++	+++	++	0	+++	0	0	+	++	+
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4,6-(Cl) <sub>3</sub>	A	0	+++	++	0	+++	+	0	0	0	0
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	+++	+++	+++	0	+++	0	0	+	++	+



TABLAS A-II (continuación)

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Isómero	M. O. (1)	Ct. m. (2)	Fr. r. (3)	Pg. v. Cr.n. (4)	Cr.n. (5)	Ct.r. (6)	C.alb. (7)	Muc. (8)	A.f. Sp.s. (9)	Sap. (10)	Sap. (11)
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	++	++	+++	0	++	0	0	0	++	+	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl, 4-terc-but.	A	0	+	+++	0	++++	0	0	0	0	0	0
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4,5-(Cl) <sub>3</sub>	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl, 4-terc-but.	B	+	+	+	0	+	0	0	0	+	0	0
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4,5-(Cl) <sub>3</sub>	B	+	++	++	0	+	0	0	0	0	0	0
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,5-(Br) <sub>2</sub> , 4-CH <sub>3</sub>	A	+	+	+++	0	++++	0	0	0	0	0	0
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-F	A	++	++++	++++	+	++++	++	+	+	++	++	++
4-CH <sub>3</sub>	4-Br	A	++++	++++	++++	++	++++	+	0	0	++++	++++	++
4-Cl	4-Br	A	++++	++++	++++	++	++++	0	0	0	++++	++++	++
4-Br	4-Br	A	++++	++++	++++	++	++++	0	0	0	++++	++++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	++	++++	++++	+	++++	0	0	0	+	+	++
2-Cl	4-Br	A + B	++	++++	++	++	++++	+	+	+	0	++	++
2-Cl	4-Br	B	++	++++	++++	++	++++	0	+	+	+	++++	++
H	4-Br	A	++	++++	++++	+	++++	0	0	0	++	++	++
2-Br	4-Br	A	++	++++	++++	++	++++	++	+	+	++	++	++
2-Br	4-Br	B	++	++++	++++	++	++++	0	0	0	++	++	++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A + B	0	++++	++++	0	++++	0	0	0	0	0	0
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	++++	++++	++++	0	+	+	0	+	++	+	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Br	B	++	++++	++++	+	0	0	0	++	+	++++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A + B	++	++++	++++	0	0	0	0	+	+	++	0
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	+++	+++	+++	0	+++	0	0	0	++	0	0
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-IC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	A + B	+++	+++	+++	+	+++	+++	0	+	+++	+++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	A	+++	+++	+++	+	+++	+++	+	+	+++	+++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-terc-but.	A	++	++++	++++	0	++	0	0	0	+	+	0
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3,5-(Cl) <sub>2</sub>	A	++++	++++	++++	0	0	0	0	0	++	++	0

1

5

10

15

20

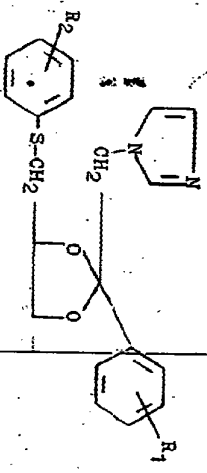
25

30

FABIAS A-II (continuación)

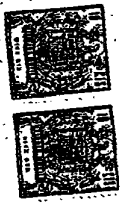
R <sub>1</sub>		R <sub>2</sub>		Isómero		ACTIVIDAD ANTIPIRÚNGICA													
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2	3-CH <sub>3</sub> , 4-Cl	4-Cl	A		M. G. (1)	Ch. (2)	m. (3)	Tr. (4)	R. (5)	V. (6)	Cr. n. (7)	Cr. (8)	Tr. C. (9)	Alb. (10)	Muc. (11)	A. I. (12)	Sp. s. (13)	Sap. (14)
						++++	++++	++++	+	++++	0	0	0	+	++++	+	++++	++	+

FABIAS A - III



ACTIVIDAD ANTIPIRÚNGICA

R <sub>1</sub>		R <sub>2</sub>		Isómero		ACTIVIDAD ANTIPIRÚNGICA													
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2	4-Br	2	A + B		M. G. (1)	Ch. (2)	m. (3)	Tr. (4)	R. (5)	V. (6)	Cr. n. (7)	Cr. (8)	Tr. C. (9)	Alb. (10)	Muc. (11)	A. I. (12)	Sp. s. (13)	Sap. (14)
						++++	++++	++++	+	++++	++	++++	++	+	++++	++	++++	++	+



1

5

10

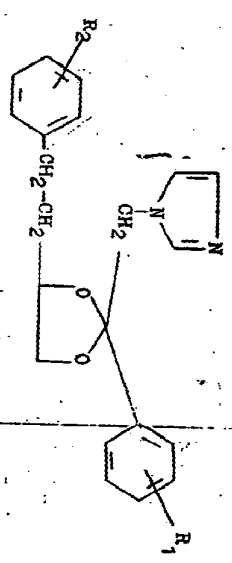
15

20

25

30

TABLAS A - IV



ACTIVIDAD ANTIFUNGICA

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Isomero	M. c. (1)	Ct. (2)	M. Tr. (3)	T. Ph. (4)	Cr. n. C. (5)	tr. C. (6)	alb. (7)	Muo. (8)	A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sep. (11)
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl		++++	++++	++++	+	++++	++	0	++	++++	++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>		++	++++	++++	0	++++	++	0	++	++	++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,6-(Cl) <sub>2</sub>	A + B	++	++++	++++	0	++++	0	0	++	++	++	0
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	A + B	++++	++++	++++	+	++++	++	0	0	++++	++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Cl		++++	++++	++++	+	++++	++	++	++	++	++++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	H		++++	++++	++++	+	++++	++	+	++	++++	++++	+



1

5

10

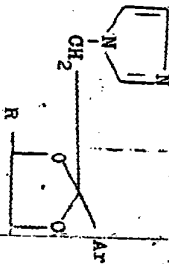
15

20

25

30

GAELAS A - V



ACTIVIDAD ANTI-FUNGICA

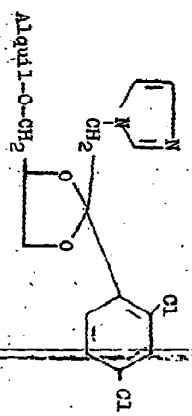
Ar	R	ACTIVIDAD ANTI-FUNGICA										
		N.º (1)	Cf. m. (2)	Fr. r. (3)	Ph. v. (4)	Q. in. (5)	C. tr. (6)	C. alb. (7)	Muc. (8)	A. r. (9)	Sp. s. (10)	Sap. (11)
2,4-DI- $\text{C}_6\text{H}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	+++	+++	+++	++	+++	0	+	+++	++	++	++
2-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_2\text{H}_5$	+++	+++	+++	+	+	0	0	0	++	++	++
2-CH <sub>3</sub> - $\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_2\text{H}_5$	++	+++	+++	+	+	0	0	0	++	++	++
4-CH <sub>3</sub> - $\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_2\text{H}_5$	++	+++	+++	+	+	0	0	0	++	++	++
2,3,4-(Cl) <sub>3</sub> - $\text{C}_6\text{H}_2$	$\text{C}_2\text{H}_5$	+++	+++	+++	+	+	+	++	+	++	++	+
2-Br- $\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_2\text{H}_5$	+++	+++	+++	+	+	+	++	+	++	++	++
2,3-(Cl) <sub>2</sub> - $\text{C}_6\text{H}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	+++	+++	+++	+	+	0	+	0	++	++	++
2-Cl, 4-F- $\text{C}_6\text{H}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	+++	+++	+++	+	+	+	0	0	++	++	++
4-Br- $\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_2\text{H}_5$	+++	+++	+++	+	+	+	0	0	++	++	++
3-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_2\text{H}_5$	++	+++	+++	+	+	+	0	0	++	++	++
2-Cl, 4-Br- $\text{C}_6\text{H}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	+++	+++	+++	+	+	0	+	0	++	++	++
2,4-(Br) <sub>2</sub> - $\text{C}_6\text{H}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	+++	+++	+++	+	+	+	0	+	++	++	++
4-OH <sub>3</sub> - $\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{C}_2\text{H}_5$	++	++	+++	0	0	0	0	+	++	++	++
2-tienilo	$\text{C}_2\text{H}_5$	+++	+++	+++	+	0	0	0	+	0	0	+
2-OH <sub>3</sub> , 4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	+++	+++	+++	++	++	+	0	0	+++	+++	+++
2-Cl, 4-OH <sub>3</sub> - $\text{C}_6\text{H}_3$	$\text{C}_2\text{H}_5$	+++	+++	+++	+	+	0	0	+++	+++	+++	+++
3,4,5-(Cl) <sub>3</sub> - $\text{C}_6\text{H}_2$	$\text{C}_2\text{H}_5$	++	++	+++	+	+	0	0	+++	+++	+++	+++
2-naftilo	$\text{C}_2\text{H}_5$	++	+++	+++	+	+	0	0	+	+	+	+
5-Cl-2-tienilo	$\text{C}_2\text{H}_5$	++	+++	+++	+	+	0	0	++	++	++	++

TABLAS A - V (continuación)

ACTIVIDAD ANTI-FUNGICA

Ar	R	M.C. (1)	Gr. m. (2)	Tr. F. (3)	Pr. V. (4)	Gr. n. (5)	C. alb. (6)	C. alb. (7)	Muc. A. (8)	A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sad. (11)
2,4-(Cl)2-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nc <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	+++	+++	+++	++	+++	++	+	++	+++	++	++
2,4-(Cl)2-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nc <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	+++	++	+++	++	+++	++	0	+	+++	+++	++
2,4-(Cl)2-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nc <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	+++	+++	+++	+	+++	++	++	++	+++	+++	++
2,4-(Cl)2-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nc <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	+++	+++	+++	+	+++	0	++	++	+++	+++	+
2,4-(Cl)2-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nc <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	++	+++	+++	+	+++	0	0	++	++	+++	+
2,4-(Cl)2-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nc <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	++	+++	+++	+	+++	0	0	+	+	++	+
2,4-(Cl)2-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Cl-CH <sub>2</sub>	+++	+++	+++	++	+++	+	0	+	+++	+++	++

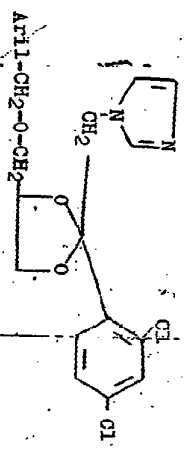
TABLAS A - VI



ACTIVIDAD ANTI-FUNGICA

Alquilo	Isómero	M.C. (1)	Gr. m. (2)	Tr. F. (3)	Pr. V. (4)	Gr. n. (5)	C. alb. (6)	C. alb. (7)	Muc. A. (8)	A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sad. (11)
CH <sub>3</sub>	cis	++	+++	+++	++	+++	++	0	0	++	++	++
	trans	++	+++	++	+	+	0	0	0	+	+	+
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	cis	++	+++	+++	++	+++	++	0	0	++	++	++
nc <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	A + B	++	+++	+++	+	++	+	+	+	++	++	++
nc <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	cis	++	+++	+++	+	+++	++	0	++	++	++	++
nc <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	cis	++	+++	+++	+	+++	++	0	+	++	++	++
nc <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	cis	+	+++	+++	+	+++	0	0	+	+	++	+
nc <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	cis	+	+++	+++	+	+++	0	0	+	+	++	+
nc <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	cis	+	+++	+++	+	+++	0	0	+	0	++	0

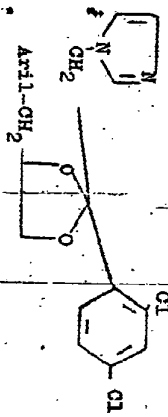
TABLAS A - VII



ACTIVIDAD ANTIPTONGICA

Arilo	Isómero	M. c. (1)	Ch. m. (2)	Tr. r. (3)	Ph. v. (4)	Ph. v. (5)	Cl. tr. (6)	C. alb. (7)	Muc. (8)	Muc. A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sap. (11)
4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	cis	0	+++	++	10	++	0	0	0	0	0	0
4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	trans	0	+++	+	0	0	0	0	0	0	0	0
4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	cis	+++	+++	+++	+	+++	+	+	+++	++	++	++
4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	cis	+++	+++	+++	0	+++	0	0	+	+	++	++
2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	cis	+++	+++	+++	0	+++	0	0	0	+	++	++
2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	trans	+	+++	++	0	0	0	0	0	+	0	++

TABLAS A - VIII



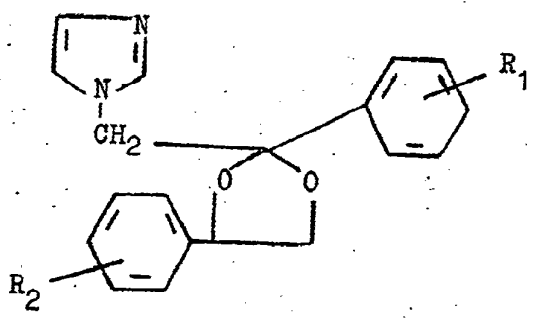
ACTIVIDAD ANTIPTONGICA

Arilo	M. c. (1)	Ch. m. (2)	Tr. r. (3)	Ph. v. (4)	Ph. v. (5)	Cl. tr. (6)	C. alb. (7)	Muc. (8)	Muc. A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sap. (11)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	+++	+++	+++	+	+++	++	+	++	+++	++	++
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	+++	+++	+++	+	+++	++	++	++	+++	++	++
4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	+++	+++	+++	+	+++	++	+	+++	+++	++	++
4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	+++	+++	+++	+	+++	++	++	++	+++	++	++
4-Et-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	+++	+++	+++	+	+++	++	++	++	+++	++	++
4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	+++	+++	+++	++	+++	++	+	+++	+++	++	++
4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	+++	+++	+++	0	+++	++	0	0	+++	++	++



TABLA B

ACTIVIDAD CONTRA PHYCOMYCETES

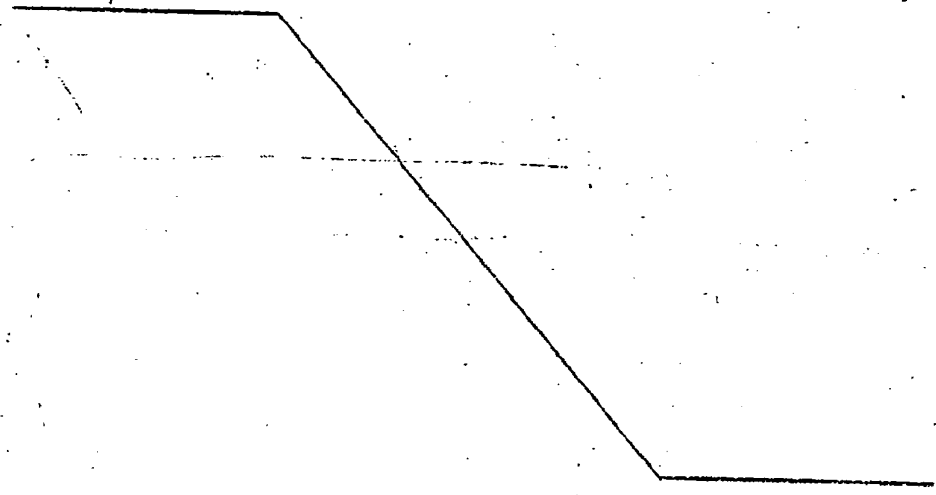


10

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Abs. r.	Bas. m.	Mort.	Rhi.	
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Cl	++	++	+	++	
4-Br	2-Cl	+	+	+	++	
4-Br	4-Br	+++	++	++	++	
4-CH <sub>3</sub>	4-Cl	++	+	+	+	
15	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Br	+++	++	++	++
	4-Cl	4-Br	+++	++	++	++
	2-Cl	4-Br	++	++	+	++
	4-Br	4-CH <sub>3</sub>	++	++	+	++
	4-Cl	4-F	++	++	+	+
20	4-Br	4-F	++	++	+	++

25

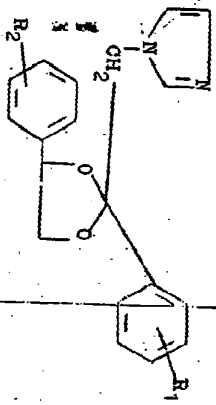
30





TABLAS C - I  
ACTIVIDAD BACTERIOSTATICA Y BACTERICIDA

La tabla resume la actividad contra las bacterias Gram-positivas



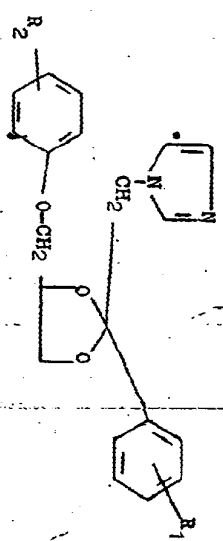
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Actividad bacteriostática		Actividad bactericida	
		E. ins.	Staph. Strept.	E. ins.	Staph. Strept.
4-Cl	4-Cl	++	++	++	++
4-Cl	H	++	++	++	+
4-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	+++	++	++	+++
4-Br	4-Cl	+++	+++	+++	+
4-Br	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	+++	+	+++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	H	++	0	++	0
4-OCH <sub>3</sub>	4-Cl	++	+	++	+
H	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	++	++	++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Cl	+++	++	+++	++
H	4-Cl	+++	+	+++	+
4-Cl	2-Cl	+++	++	+++	++
2-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	+++	+++	+++	++
4-Br	2-Cl	+++	+	+++	+
2-Cl	4-Cl	+++	+	+++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	+++	++	+++	+
4-Br	H	++	+	+++	+
H	4-Br	+++	0	+++	0
4-CH <sub>3</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	+++	+++	+++	+++

TABLA C-I (continuación)

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Actividad bacteriostática		Actividad bactericida	
		E. ins.	Staph. Strept.	E. ins.	Staph. Strept.
4-Br	4-Br	+++	++	+++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl	+++	+++	+++	++
4-OH <sub>3</sub>	4-Cl	+++	++	+++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Br	+++	++	+++	+
4-Cl	4-Br	+++	++	+++	++
4-OH <sub>3</sub>	4-Br	+++	++	+++	+++
3-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	++	+	+++	+
2-Cl	4-Br	++	+	++	+
4-OH <sub>3</sub>	2-Cl	+++	+	+++	+
4-Cl	4-OH <sub>3</sub>	+++	+	+++	+++
4-Br	4-OH <sub>3</sub>	+++	++	+++	++
4-Cl	4-P	+	0	+	0
4-Br	4-P	++	+	+++	+++

TABLAS C-II

ACTIVIDAD BACTERIOSTÁTICA Y BACTERICIDA



25  
20  
15  
10  
5

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Isómero	Actividad bacteriostática		Actividad bactericida	
			E. ins.	Staph. Strept.	E. ins.	Staph. Strept.
4-Cl	2-CH <sub>3</sub> , 4-Cl	cis	+++	0	+++	+++
4-Cl	4-CH <sub>3</sub>	trans	+++	++	+++	+++
4-Cl	2-CH <sub>3</sub> , 4-Cl	trans	+++	++	+++	+++

30

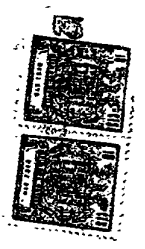
FABLAS C - II (continuación)

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Isómero	Actividad bacteriostática		Actividad bactericida	
			E. ins.	Staph.	E. ins.	Staph.
4-Cl	4-OH <sub>3</sub>	cis	+++	++	+++	+
4-Cl	4-Cl	A	++++	+	+++	+
4-Cl	4-Cl	B	++++	++	+++	+
4-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	A	0	0	++	0
4-Cl	4-F	cis	+++	0	+++	0
4-Cl	2-OH <sub>3</sub>	A	++++	++	++++	+
4-Cl	2-Cl	A	+++	0	+++	0
4-Cl	2-OH <sub>3</sub>	B	++++	++	+++	+
4-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	B	++++	++	++++	++
4-Cl	4-OCH <sub>3</sub>	A	+++	0	+++	0
4-Cl	4-F	trans	++	+	++	+
4-Cl	4-OCH <sub>3</sub>	B	++	+	++	+
4-Cl	2,6-(Cl) <sub>2</sub>	A	+++	0	++++	0
4-Cl	2-Cl	B	+++	+	+++	+
4-Cl	2,6-(Cl) <sub>2</sub>	B	+++	++	+++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-OH <sub>3</sub>	B	++	++	++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-F	A	++	++	++	0
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-OH <sub>3</sub>	A	+++	+	+++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-OH <sub>3</sub>	A	+++	++	+++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	A	++	+	++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Cl	cis	++	+	++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-OH <sub>3</sub>	B	+++	++	+++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	A	+++	0	+++	0
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Cl	trans	+++	++	+++	++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Br	A	+++	+	+++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	B	+++	++	+++	+



TABLES C - II (continued)

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Isómero	Actividad bacteriostática		Actividad bactericida		
				E. ins.	Staph. Strept.	E. ins.	Staph. Strept.	
5	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	H	A	+++	+	+++	+	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3,4-(Cl) <sub>2</sub>	A	+++	++	+++	+	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3-Cl	A	+++	++	+++	++	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl	A	+++	++	+++	+	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub> , 4-Cl	A, B	+++	++	+++	++	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl	B	+++	+	+++	+	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,6-(Cl) <sub>2</sub>	A	+++	++	+++	+	+++
10	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 4-Cl	A	+++	0	+++	0	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4-(Br) <sub>2</sub>	A	+++	0	+++	0	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-CN	A	+++	+	+++	0	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Br	cls	+++	++	+++	+	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	A	+++	+	+++	+	+++
15	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Br	trans	+++	++	+++	+	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4,6-(Cl) <sub>3</sub>	A	+++	0	+++	0	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	+++	++	+++	+	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	B	+++	++	+++	+	+++
20	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl, 4-terc.but.	A	+++	++	+++	0	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4,5-(Cl) <sub>3</sub>	A	+++	0	+++	0	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl, 4-terc.but.	B	+++	++	+++	+	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4,5-(Cl) <sub>3</sub>	B	+++	+	+++	+	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,5-(Br) <sub>2</sub> , 4-CH <sub>3</sub>	A	+++	+	+++	+	+++
25	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-F	A	+++	+	+++	+	+++
	4-CH <sub>3</sub>	4-Br	A	+++	++	+++	+	+++
	4-Cl	4-Br	A	+++	++	+++	+	+++
	4-Br	4-Br	A	+++	+	+++	+	+++
30	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-OOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A	+++	0	+++	0	+++

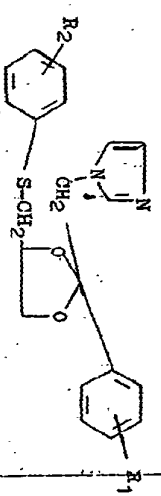


TABLAS C - II (continuación)

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Isómero	Actividad bacteriostática			Actividad bactericida		
			E. ins.	Staph.	Strept.	E. ins.	Staph.	Strept.
2-Cl	4-Br	A + B	++++	++	++++	+++	+	+++
2-Cl	4-Br	B	+++	++	++++	++	+	+++
H	4-Br	A	+++	++	++++	+	0	+++
2-Br	4-Br	A	++++	+++	++++	+++	++	+++
2-Br	4-Br	B	++++	++	++++	+++	+	++++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	A + B	++++	0	++	+++	0	++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	B	0	0	++++	0	0	+++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	++++	++	++++	+++	++	+++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Br	B	+++	+++	+++	++	+	+++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A + B	+++	++	+++	++	+	+++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	+++	++	+++	+++	+	+++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-IC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	A + B	++	++	+++	++	+	+++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl, 6-CH <sub>3</sub>	A	++	++	+++	++	+	+++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-terc.but.	A	+++	++	+++	++	+	+++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3,5-(Cl) <sub>2</sub>	A	++	+++	+++	++	++	+++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub> , 4-Cl	A	+++	++	+++	++	++	+

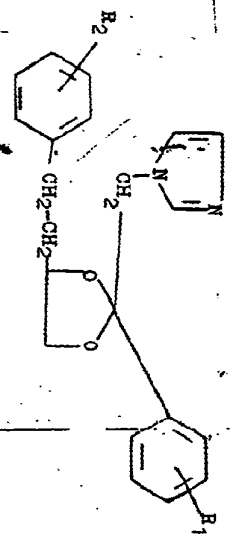
ACTIVIDAD BACTERIOSTÁTICA Y BACTERICIDA

TABLAS C - III



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Isómero	Actividad bacteriostática		Actividad bactericida	
			E. ins.	Staph.	E. ins.	Staph.
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Br	A + B	+++	++	+++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	H	A + B	++++	++	+++	+

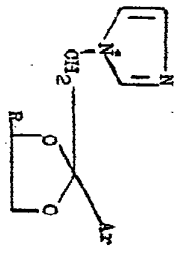
TABLAS C - IV.



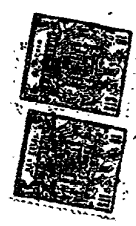
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Isómero	Actividad bacteriostática			Actividad bactericida		
			E. ins.	Staph.	Strept.	E. ins.	Staph.	Strept.
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl	'	++++	+++	++++	+++	++	+++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>		++++	+++	++++	+++	++	+++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,6-(Cl) <sub>2</sub>	A + B	++++	+++	++++	+++	++	+++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	A + B	++++	+	++++	+++	+	+++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Cl		++++	++	++++	+++	+	+++
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	H		++++	++	++++	+++	0	+++

TABLAS C - V

ACTIVIDAD BACTERIOSTÁTICA Y BACTERICIDA

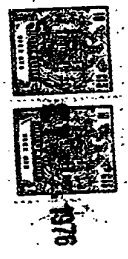


Ar	R	Isómero	Actividad bacteriostática			Actividad bactericida		
			E. ins.	Staph.	Strept.	E. ins.	Staph.	Strept.
2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A + B	+++	++	+++	++	0	+++
2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A + B	++	+	0	++	+	0
2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A + B	++	0	++	++	0	0
4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	A + B	++	+	++	++	0	++



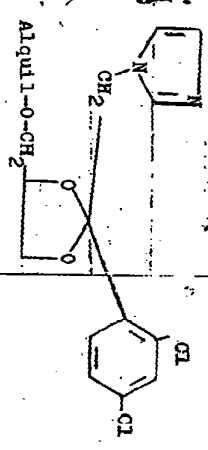
TABLAS C - V (continuación)

R	AR	Isómero	Actividad bacteriosática		Actividad bactericida	
			E. ins.	Strept.	E. ins.	Strept.
5	2,3,4-(Cl) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+++	++	+++	++
	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	++	+	++	++
	2,3-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	++	+	++	++
	2-Cl,4-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	++	0	++	++
	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	++	0	+	+
	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	++	0	++	++
	2-Cl,4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+++	+	++	+++
10	2,4-(Br) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+++	+	++	+++
	4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+	0	+	+
	2-tienilo	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+	0	+	0
	2-OH,3,4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+++	+	+	+++
15	2-Cl,4-OCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	++	+	++	+
	2-naftilo	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+++	+	++	+
	5-Cl-2-tienilo	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	++	+	++	0
	2-OCH <sub>3</sub> ,4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+	0	+	+
20	2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nc <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	+++	++	+++	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nc <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	+++	++	+++	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nc <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	+++	++	+++	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nc <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	+++	++	+++	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nc <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	+++	++	+++	+++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nc <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	+++	++	+++	+++
25	2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> Cl	+	0	+	+
	2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	+	0	+	0
	2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	++	0	+	++
	2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> OH	+	0	0	+
30	3,4,5-(Cl) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+++	+	+++	++



**TABLAS O - VI**

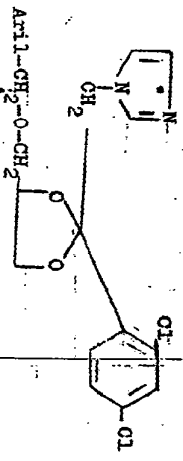
**ACTIVIDAD BACTERIOSTATICA Y BACTERICIDA**



Alquilo	Isómero	Actividad bacteriostática		Actividad bactericida	
		R. Ins.	Staph.	R. Ins.	Staph.

CH <sub>3</sub>	cis	+	0	0	0
	trans	+	++	+	+
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>					
nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	cis	++	+	++	0
nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	A + B	+++	++	+++	0
nC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	cis	+++	+++	+++	0
nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	cis	+++	++	+++	+
nC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	cis	+++	+++	+++	+
nC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	cis	+++	+++	+++	+++

**TABLAS O - VII**

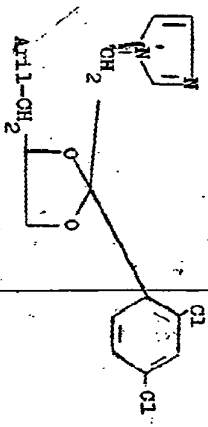


Arilo	Actividad bacteriostática		Actividad bactericida	
	K. Ins.	Staph.	R. Ins.	Staph.

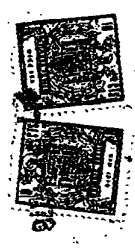
4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	+++	+++	+++	+
4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	+++	++	+++	++
4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	+++	++	+++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	+++	+++	++	+
2,4-(Cl) <sub>2</sub> -O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	+++	++	+++	++



TABLA C - VIII



Ar11o	Actividad bacteriostática		Actividad bactericida	
	R. ins.	Staph.	Strept.	Strept.
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	+++	++	++	+++
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	+++	++	++	+++
4-B-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	+++	++	++	+++
4-OH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	+++	++	+++	+++
4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	+++	++	+++	+++
4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	+++	+	+++	+++
4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	+++	++	+++	+++





1

5

10

15

20

25

30

A la vista de las actividades antifúngica y antibacteriana mencionadas, esta invención proporciona valiosas composiciones que comprenden los 1,3-dioxolan-2-il-metil-imidazoles (I) de la misma o las sales de adición de ácido de estos compuestos como ingrediente activo en un disolvente o en un diluyente o vehículo sólido, semisólido, o líquido y, además, proporciona un método eficaz de combatir el crecimiento fúngico o bacteriano mediante el uso de una cantidad antifúngica o antibacteriana efectiva de estos cetales (I) o de sus sales. Los compuestos de esta invención pueden ser utilizados en disolventes o diluyentes adecuados, en forma de emulsiones, suspensiones, dispersiones o ungüentos, sobre vehículos adecuados sólidos o semisólidos, en jabones, detergentes o medios dispersantes normales o sintéticos, si se desea junto con otros compuestos con actividad aracnicida, insecticida, ovicida, fungicida y/o bactericida o junto con aditivos inactivos.

Los vehículos sólidos que son adecuados para la preparación de las composiciones en forma de polvo incluyen diversos agentes distribuidores inertes, porosos y pulverulentos de naturaleza orgánica o inorgánica como, por ejemplo, fosfato tricálcico, carbonato cálcico, en forma de greda preparada o caliza molida, caolín, bolo, bentonita, talco, kieselguhr y ácido bórico; corcho pulverizado, serrín de madera y otros materiales pulverulentos finos de origen vegetal también son vehículos adecuados.

El ingrediente activo se mezcla con estas sustancias portadoras, por ejemplo moliéndolo con ellas; alternatively, la sustancia portadora inerte se impregna con una solución del componente activo en un disolvente fácilmente vo-



1 látil y el disolvente se elimina después calentando o filtrando  
do con succión a presión reducida. Agregando agentes humectan-  
tes y/o dispersantes, estos preparados pulverulentos también  
5 pueden hacerse fácilmente mojables por el agua, de manera que  
se obtengan suspensiones.

Los disolventes inertes utilizados para la producción  
de preparados líquidos preferiblemente no deben ser fácil-  
mente inflamables y en lo posible han de ser inodoros y ató-  
xicos para los animales de sangre caliente o plantas de los  
10 alrededores. Los disolventes adecuados para este fin son los  
aceites de punto de ebullición elevado, por ejemplo de ori-  
gen vegetal y los disolventes de punto de ebullición más ba-  
jo con un punto de inflamación de 30°C como mínimo como, por  
ejemplo, polietilenglicoles, isopropanol, dimetilsulfóxido,  
15 naftalenos hidrogenados y naftalenos alquilados. Naturalmen-  
te, también es posible utilizar mezclas de disolventes. Las  
soluciones pueden prepararse en la forma habitual, si es ne-  
cesario con ayuda de promotores de disolución. Otras formas  
líquidas que pueden ser utilizadas están constituidas por  
20 emulsiones o suspensiones del compuesto activo en agua o en  
disolventes inertes adecuados o también concentrados para la  
preparación de estas emulsiones, que pueden ser directamente  
ajustados a la concentración requerida. Para este fin, el in-  
25 grediente activo, por ejemplo, se mezcla con un agente disper-  
sante o emulgente. El componente activo también puede ser di-  
suelto o dispersado en un disolvente inerte adecuado y mez-  
clado simultánea o posteriormente con un agente dispersante o  
emulgente.

30 También es posible utilizar vehículos semisólidos del  
tipo de unguento cremoso, pasta o cera, en el que puede ser



1 incorporado el componente activo, si es necesario con ayuda de promotores de disolución y/o emulgentes. La vaselina y otras bases cremosas son ejemplos de sustancias portadoras semisólidas.

5 Además, es posible utilizar el componente activo en forma de aerosoles. Para este fin, el componente activo se disuelve o dispersa, si es necesario, con ayuda de disolventes inertes adecuados como vehículos líquidos, como difluordiclorometano, que a la presión atmosférica hierve a una temperatura inferior a la ambiente o en otros disolventes volátiles.

10 De esta forma, se obtienen soluciones a presión que, cuando se pulverizan, forman aerosoles que son especialmente adecuados para controlar o combatir los hongos y bacterias, v.g. en cámaras cerradas y almacenes y para la aplicación a la vege-  
15 tación con objeto de erradicar o evitar las infecciones por los hongos o bacterias.

Los compuestos de esta invención y las composiciones de los mismos pueden ser aplicados por métodos convencionales. Por ejemplo, el crecimiento fúngico o bacteriano o el material que ha de ser tratado o protegido contra el ataque por los hongos o bacterias puede ser tratado con los compuestos de la invención y sus composiciones por espolvoreo, rociada, pulverización, aplicación a brocha, inmersión, untado, impregnación u otros medios adecuados.

25 Cuando los compuestos de esta invención se emplean en combinación con vehículos adecuados, v.g. en solución, suspensión, polvos finos, polvos normales, ungüentos, emulsiones y formas similares, se observa una gran actividad dentro de un grado muy alto de dilución. Por ejemplo, se ha encontrado que  
30 unas concentraciones del ingrediente activo comprendidas en-



1       tre 0,1 y 10 % en peso, sobre el peso de la composición em-  
pleada, son eficaces para combatir los hongos o bacterias.  
Naturalmente, también pueden emplearse concentraciones mayo-  
res según indique la situación particular.

5       Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar pero no  
limitar el alcance de esta invención. Salvo indicación en  
contrario, todas las partes se dan en peso.

EJEMPLO 1

10       Se calienta a reflujo durante 2 días, con un separador  
de agua, una mezcla de 11,7 partes de 2-bromo-4'-cloroace-  
tofenona, 9 partes de 1-(p-clorofenil)-1,2-etanodiol, 0,5 par-  
tes de ácido p-toluensulfónico y 80 partes de benceno. La mez-  
cla de reacción se enfría y se lava sucesivamente dos veces  
15       con una solución de carbonato sódico hidrógeno y una vez con  
agua. La fase orgánica se seca y evapora. El residuo se tri-  
tura en éter de petróleo y se enfría sobre hielo. El produc-  
to precipitado se separa por filtración, se cristaliza en me-  
tanol, se agita en acetonitrilo y se enfría con hielo, se fil-  
tra de nuevo y se lava una vez más con acetonitrilo, dando  
20       2-(bromometil)-2,4-bis(p-clorofenil)-1,3-dioxolano.

EJEMPLO 2

25       Se agita y se calienta a reflujo durante 24 horas una  
mezcla de 11,6 partes de 2-bromo-4'-cloroacetofenona, 8,4 par-  
tes de alcohol  $\alpha$ -(hidroximetil)bencílico, 0,1 partes de ácido  
p-toluensulfónico, 210 partes de benceno y 40 partes de eta-  
nol. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se tri-  
tura en metanol. Se filtra el producto y se cristaliza en me-  
tanol, dando 2-(bromometil)-2-(p-clorofenil)-4-fenil-1,3-dio-  
30       xolano, p.f. 60°C.



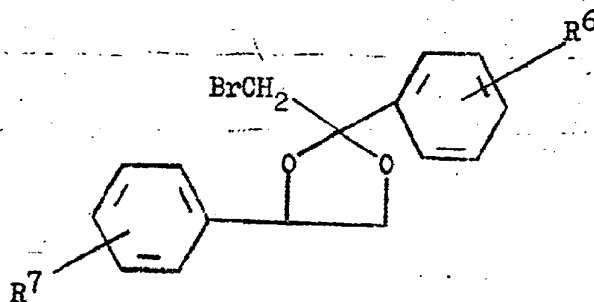
EJEMPLO 3

Se agita y se calienta a reflujo durante 24 horas, con un separador de agua, una mezcla de 11,6 partes de 2-bromo-4'-cloroacetofenona, 12,4 partes de 1-(2,4-diclorofenil)-1,2-etanodiol, 0,1 partes de ácido p-toluensulfónico, 80 partes de n-butanol y 160 partes de benceno. El disolvente se separa a vacío y el residuo se tritura en metanol. El producto precipitado se separa por filtración y se cristaliza en éter de petróleo, dando 2-(bromometil)-2-(p-clorofenil)-4-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolano, p.f. 82,7°C.

EJEMPLO 4

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes dioxolanos eventualmente después de una purificación adicional por uno de los siguientes procedimientos:

- a) por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando triclorometano como eluyente o
- b) agitando el producto con gel de sílice en triclorometano, separando por filtración el gel de sílice y evaporando el disolvente.





21.E. 1975

	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	p.f.	Procedimiento de purificación
1	4-Br	4-Cl	101,3°C	-
	4-Br	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	99,9°C	-
5	4-OCH <sub>3</sub>	4-Cl	115,6°C	-
	-	4-Cl	63,9°C	-
	4-CH <sub>3</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	89,9°	-
	4-Br	4-Br	96,8°	-
	4-CH <sub>3</sub>	4-Cl	122°	-
10	4-CH <sub>3</sub>	4-Br	118,6°	-
	4-CH <sub>3</sub>	2-Cl	-	-
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	-	-	a
	-	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	-	a
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Cl	-	a
15	4-Cl	2-Cl	-	b
	2-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	-	b
	4-Br	2-Cl	-	b
	2-Cl	4-Cl	-	b
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	-	b
20	4-Br	-	70°	b
	-	4-Br	71,3°	b
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl	-	b
	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Br	-	b
	4-Cl	4-Br	80,5°	b
25	3-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	-	b
	2-Cl	4-Br	-	b
	4-Cl	4-CH <sub>3</sub>	-	b
	4-Br	4-CH <sub>3</sub>	-	b
	4-Cl	4-F	-	b
30	4-Br	4-F	-	b



1

EJEMPLO 5

5

A un complejo de Grignard agitado y a reflujo, previamente preparado a partir de 98 partes de 1-(clorometil)-2,4-diclorobenceno y 14 partes de magnesio en 70 partes de 1,1'-oxi-bis-etano, se añade gota a gota una solución de 46,5 partes de 2-(clorometil)oxirano en 350 partes de 1,1'-oxi-bis-etano. Una vez completada la adición, se continúa agitando a la temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo y se descompone mediante la adición gota a gota de 120 partes de una solución concentrada de ácido clorhídrico. La mezcla se vierte en agua y se separan las capas. La fase orgánica se lava tres veces con agua. La fase acuosa se extrae con 1,1'-oxi-bis-etano. Las fases orgánicas combinadas se secan, se filtran y evaporan. El residuo se destila, dando 2,4-dicloro- $\alpha$ -(clorometil)bencenopropanol, p.e. 130°C a 0,04 mm de presión.

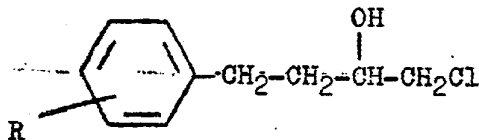
10

15

EJEMPLO 6

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos:

20



25

R	Punto de ebullición
2-Cl	118°C a 0,01 mm
2,6-(Cl) <sub>2</sub>	136° a 0,2 mm
4-OCH <sub>3</sub>	140° a 0,2 mm
4-Cl	130-135° a 0,3 mm

30



1

EJEMPLO 7

5

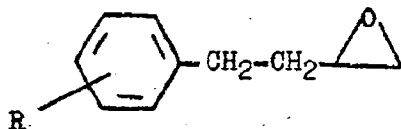
Se agita durante la noche a la temperatura ambiente una solución de 87 partes de 2,4-dicloro- $\alpha$ -(clorometil)benzenopropanol en 144 partes de solución concentrada de hidróxido sódico y 350 partes de 2,2'-oxi-bis-propano. El producto se extrae con 2,2'-oxi-bis-propano. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso se destila, dando [2-(2,4-diclorofenil)etil]oxirano, p.e. 90-98°C a 0,01 mm de presión.

10

EJEMPLO 8

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes derivados de oxirano:

15



20

R	Punto de ebullición
2-Cl	66-70° a 0,01 mm
2,6-(Cl) <sub>2</sub>	85-89° a 0,01 mm
4-OCH <sub>3</sub>	80-90° a 0,05 mm
4-Cl	106-115° a 0,03 mm

25

EJEMPLO 9

30

A un complejo de Grignard agitado y a reflujo, previamente preparado a partir de 89 partes de 4-(clorometil)-1,1'-bifenilo y 12,5 partes de magnesio en 350 partes de 1,1'-oxi-bis-etano, se añade gota a gota una solución de 60 partes de 3-bromo-1-propeno en 180 partes de tetrahidrofurano. Una vez completada la adición, se continúa agitando durante 2,50 horas a la temperatura de reflujo. Se enfría la



1 mezcla de reacción y se vierte en agua. Se separan las capas  
y la fase acuosa se extrae con 1,1'-oxi-bis-etano. Las fases  
orgánicas combinadas se lavan con agua, se secan, se filtran  
y evaporan. El residuo se filtra y el filtrado se evapora dan  
5 do 60 partes de 4-(3-butenil)-1,1'-bifenilo como residuo.

A una mezcla agitada de 88 partes de ácido 3-cloroben-  
ceno-peroxoico y 650 partes de diclorometano se añaden gota  
a gota 60 partes de 4-(3-butenil)-1,1'-bifenilo. Una vez com-  
pletada la adición, se continúa agitando durante el fin de  
10 semana a la temperatura ambiente. Entonces se añaden gota a  
gota 50 partes de solución de carbonato potásico. Se separa  
la fase orgánica, se lava con una solución de bisulfito sódico  
y con agua, se seca, se filtra y evapora, dando 63,5 par-  
tes (70,87 %) de [2-([1,1'-bifenil]-4-il)etil]oxirano en  
15 forma de residuo oleoso.

#### EJEMPLO 10

A una mezcla agitada de 86 partes de ácido 3-cloroben-  
ceno-peroxoico y 650 partes de diclorometano se añaden gota a  
gota (lentamente) 53 partes de 1-flúor-4-(2-propenil)bence-  
no. Una vez completada la adición, se continúa agitando du-  
rante la noche a la temperatura ambiente. Después se añaden  
gota a gota 92 partes de una solución de carbonato potásico  
y se separan las capas. La fase orgánica se lava con solución  
de bisulfito sódico, se seca, se filtra y evapora, dando 58,4  
20 partes (98 %) de 2-(4-fluorfenilmetil)oxirano en forma de re-  
siduo oleoso.

#### EJEMPLO 11

A una mezcla agitada de 44,5 partes de 4-cloro-1-nafta-  
lenol y 115 partes de 2-(clorometil)oxirano se añaden poco  
a poco 17,1 partes de hidróxido potásico (reacción exotér-  
30



1 mica). Cuando cesa la reacción exotérmica, la mezcla se ca-  
lenta a reflujo y se agita a la temperatura de reflujo duran-  
te 2 horas. Se añade agua y la mezcla se extrae dos veces con  
triclorometano. Los extractos combinados se lavan tres veces  
5 con agua, se secan y evaporan. El residuo se destila, dando  
45,3 partes de 2-[(4-cloro-1-naftaleniloxi)metil]oxirano,  
p.e. 150-151°C a 0,2 mm de presión.

EJEMPLO 12

10 A una solución agitada de 139 partes de 2-nitrofenol y  
138 partes de carbonato potásico y 640 partes de 2-propanona  
se añaden gota a gota 215 partes de 2-(clorometil)oxirano.  
Una vez completada la adición, se continúa agitando durante  
2 días a reflujo. El precipitado formado se separa por filtra-  
ción y la torta del filtro se lava con 2-propanona. Se evapo-  
15 ra el filtrado. El residuo se cristaliza en una mezcla de  
2,2'-oxi-bis-propano y éter de petróleo.(1:1 en volumen). El  
producto se separa por filtración y se seca, dando 38 partes  
(20 %) de 2-(2-nitrofenoximetil)oxirano, p.f. 56°C.

EJEMPLO 13

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 y utilizando  
una cantidad equivalente de un fenol o naftalenol apropiada-  
mente sustituidos en lugar del 2-nitrofenol allí utilizado,  
se obtienen los siguientes 2-ariloximetiloxiranos:

25 2-[(2-cloro-5-metilfenoxi)metil]oxirano, p.e. 115°C a 0,05 mm.  
2-(3,4,5-triclorofenoximetil)oxirano como residuo oleoso,  
2-(3-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)oxirano como residuo y  
2-[(1,6-dibromo-2-naftaleniloxi)metil]oxirano como residuo só-  
lido.

EJEMPLO 14

30 A una solución agitada de 38 partes de 2-(2-nitrofeneno-



1 ximetil)oxirano en 10 partes de ácido etanodioico y 300 partes de 1,4-dioxano se añaden 100 partes de agua. La mezcla se  
5 agita y se calienta a reflujo durante 2 días. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se cristaliza en una mezcla de 2,2'-oxi-bis-propano y éter de petróleo. Se separa el producto por filtración y se recrystaliza en 2,2'-oxi-bis-propano dando 29,5 partes (13 %) de 3-(2-nitrofenoxi)-1,2-propanodiol, p.f. 96°C.

EJEMPLO 15

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14 y utilizando una cantidad equivalente de un oxirano apropiadamente sustituido en lugar del 2-[(2-nitrofenoxi)metil]oxirano allí utilizado, se obtienen los siguientes dioles:

- 15 3-(4-cloro-1-naftaleniloxi)-1,2-propanodiol, p.f. 120°C  
3-(2-cloro-5-metilfenoxi)-1,2-propanodiol, p.f. 59°C  
3-[4-(fenilmetil)fenoxi]-1,2-propanodiol, p.f. 70°C  
3-(3,4,5-triclorofenoxi)-1,2-propanodiol, p.f. 64°C  
3-(3-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il-oxi)-1,2-propanodiol, p.f. 60°C  
20 3-(1,6-dibromo-2-naftaleniloxi)-1,2-propanodiol, p.f. 139°C  
3-(4-bromofenil)-1,2-propanodiol, p.f. 60,6°C  
3-(4-fluorfenil)-1,2-propanodiol, p.e. 125°C a 0,05 mm de presión y  
4-([1,1'-bifenil]-4-il)-1,2-butanodiol, p.f. 125,9°C  
25 1-[2-(2,4-diclorofenil)etil]etanodiol, p.f. 83,2°C  
1-[2-(2-clorofenil)etil]etanodiol, p.f. 64,1°C  
4-(2,6-diclorofenil)-1,2-butanodiol, p.f. 111,7°C y  
1-[2-(4-clorofenil)etil]etanodiol, p.e. 150°C a 0,02 mm de presión.

EJEMPLO 16

30 A una solución agitada de 12 partes de 2-[2-(4-metoxi-



1 fenil)etil]oxirano en 1,8 partes de ácido sulfúrico y 160 partes de 2-propanona se añaden 100 partes de agua. La mezcla se agita durante 2 días a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita con una solución de bicarbonato sódico y  
- 5 el producto se extrae con triclorometano. El extracto se seca, se filtra y evapora dando 1-[2-(4-metoxifenil)etil]-1,2-  
etanodiol como residuo.

EJEMPLO 17

10 A una solución agitada en caliente (50°C) de 64 partes de 1-(3-bromo-4-metilfenil)-1-etanona en 170 partes de 1-butanol se añaden gota a gota, a lo largo de un periodo de una hora, 48 partes de bromo sin calefacción externa. Después de  
15 agitar durante una hora a la temperatura ambiente, se añaden sucesivamente 21,7 partes de 1,2-etanodiol, 6 partes de ácido 4-metilbencenosulfónico y 720 partes de benceno y la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante la noche con un separador de agua. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se recoge en 2,2'-oxi-bis-propano. La solución resultante se lava sucesivamente una vez con una solución diluida de hidróxido sódico y tres veces con agua, se seca, se  
20 filtra y evapora. Se destila el residuo dando 57 partes (57% de 2-(bromometil)-2-(3-bromo-4-metilfenil)-1,3-dioxolano, p.e. 126-130°C a 0,1 mm de presión.

EJEMPLO 18

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17 y utilizando una cantidad equivalente de una 1-~~aril-1-etana~~ apropiada en lugar de la 1-(3-bromo-4-metilfenil)-1-etanona allí utilizada se preparan los siguientes 2-aril-2-(bromometil)-1,3-dioxolanos:

30 2-(bromometil)-2-(4-cloro-2-metilfenil)-1,3-dioxolano



- 1 2-(bromometil)-2-(3,5-diclorofenil)-1,3-dioxolano, p.f. 58°C  
2-(bromometil)-2-(2,3-diclorofenil)-1,3-dioxolano, p.e. 135-  
137°C a 0,1 mm
- 5 2-(bromometil)-2-(2,4,5-triclorofenil)-1,3-dioxolano, p.e.  
146-147°C a 0,3 mm y
- 2-(bromometil)-2-(2-cloro-4-metoxifenil)-1,3-dioxolano,  
p.f. 53°C.

EJEMPLO 19

10 -A una solución agitada de 112 partes de 4-(2-bromoace-  
til)-benzonitrilo en 320 partes de butanol se añaden 5 partes  
de ácido 4-metilbencenosulfónico y 360 partes de benceno. Des-  
pués se añaden gota a gota 46,5 partes de 1,2-etanodiol. Una  
vez completada la adición, se continúa agitando durante 4 ho-  
ras a reflujo. Se evapora la mezcla de reacción. El residuo  
15 oleoso se cristaliza en 2,2'-oxi-bis-propano. El producto se  
separa por filtración y se recristaliza en metanol, dando  
95,12 partes de 4-[2-(bromometil)-1,3-dioxolan-2-il]benzonitri-  
lo, p.f. 92,4°C.

EJEMPLO 20

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 19 y utilizando  
una cantidad equivalente de una 1-aril-2-bromo-1-etanona  
apropiada en lugar del 4-(2-bromoacetil)benzonitrilo allí uti-  
lizado, se preparan los siguientes 2-aril-2-(bromometil)-1,3-  
dioxolanos:

- 25 2-(bromometil)-2-(2-naftalenil)-1,3-dioxolano, p.f. 64°C  
2-(bromometil)-2-(4-bromo-2-metilfenil)-1,3-dioxolano, p.f.  
86°C
- 30 2-(bromometil)-2-(3-bromofenil)-1,3-dioxolano, p.f. 50°C y  
2-(bromometil)-2-(3-nitrofenil)-1,3-dioxolano, p.f. 88°C.



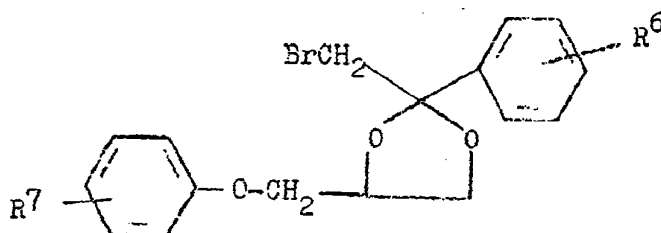
EJEMPLO 21

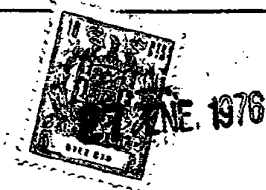
En un matraz de fondo redondo y 4 bocas, provisto de un separador de agua, se agita y se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla de 11,7 partes de 2-bromo-4'-cloroacetofenona, 11,9 partes de 1-(4-cloro-o-toliloxi)-2,3-propanodiol, 2,5 partes de ácido p-toluensulfónico y 240 partes de benceno. La solución bencénica se lava sucesivamente con una solución diluida de hidróxido sódico y con agua, El disolvente se separa a vacío. El residuo se cristaliza en metanol y la fracción menos pura se recrystaliza en éter di-isopropílico, dando A-2-(bromometil)-2-(p-clorofenil)-4-(4-cloro-c-toliloximetil)-1,3-dioxolano, p.f. 102,5°C. El filtrado metanólico se evapora a vacío dando B-2-(bromometil)-2-(p-clorofenil)-4-(4-cloro-o-toliloximetil)-1,3-dioxolano como residuo.

EJEMPLO 22

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes dioxolanos eventualmente después de purificar los productos por:

- a) cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando triclorometano como eluyente o
- b) agitación del producto con gel de sílice en triclorometano, filtración del gel de sílice y evaporación del disolvente.





	Isómero	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Punto de fusión	Procedimiento de purificación
1	A	4-Cl	4-CH <sub>3</sub>	-	-
	B	4-Cl	4-CH <sub>3</sub>	-	-
5	A	4-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	87-89°	-
	B	4-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	-	-
	A	4-Cl	4-F	102°	-
	B	4-Cl	4-F	-	-
	A	4-Cl	2-CH <sub>3</sub>	82,2-85°	-
	B	4-Cl	2-CH <sub>3</sub>	-	-
10	A	4-Cl	2-Cl	85-88,6°	-
	B	4-Cl	2-Cl	-	-
	A	4-Cl	4-OCH <sub>3</sub>	-	-
	B	4-Cl	4-OCH <sub>3</sub>	-	-
15	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-F	-	-
	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	-	-
	A	4-Cl	4-Cl	165°C	-
	B	4-Cl	4-Cl	-	a
	B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	-	b
20	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub>	-	-
	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Cl	-	-
	B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Cl	-	b
	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	-	-
	B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	-	b
25	A + B	4-Cl	2,6-(Cl) <sub>2</sub>	-	-
	A + B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub>	-	b

EJEMPLO 23

En un matraz de fondo redondo de 4 bocas, provisto de separador de agua, se agita y se calienta a reflujo durante 20 horas una mezcla de 11,2 partes de 2,2',4'-tricloroaceto-



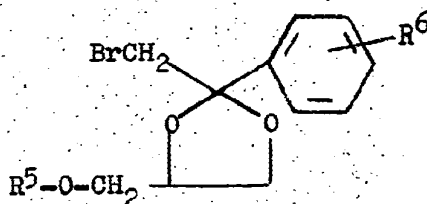
1 fenona, 14,9 partes de 1-(2,4-diclorofenoxi)-2,3-propanodiol,  
3 partes de ácido p-toluensulfónico y 240 partes de benceno.  
La mezcla de reacción se lava sucesivamente con una solución  
5 diluída de hidróxido sódico y dos veces con agua. El disolven  
te se separa a vacío. El residuo se tritura en metanol duran  
te 3 horas. El producto precipitado se separa por filtración  
y se cristaliza en 2-propanol, dando A-2-(clorometil)-4-(2,4-  
diclorofenoximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolano, p.f.  
10 92,5°C.

EJEMPLO 24

Se agita y se calienta a reflujo durante 24 horas, con  
un separador de agua, una mezcla de 6 partes de 2-bromo-2',4'  
15 dicloroacetofenona, 6 partes de 3-(4-cloro-o-toliloxi)-1,2-  
propanodiol, 3 partes de ácido p-toluensulfónico, 80 partes de n-bu-  
tanol y 180 partes de benceno. El disolvente se separa a va-  
cío y el residuo se tritura en metanol. El producto se sepa-  
ra por filtración y se cristaliza en éter de petróleo, dando  
A + B-2-(bromometil)-4-(4-cloro-2-toliloximetil)-2-(2,4-diclo-  
20 rofenil)-1,3-dioxolano.

EJEMPLO 25

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24 y empleando  
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-  
dos y el disolvente indicado, se preparan los siguientes dio-  
xolanos:





1	Isó- mero	R <sup>6</sup>	R <sup>5</sup>	p.f.	Disolvente
	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	97,6°	benceno
	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	-	benceno
	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	benceno
5	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ,4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	115,8°	benceno
	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4-(Br) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	-	benceno
	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	benceno
	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	benceno
	A + B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	benceno
10	A + B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-[CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90°	metilbenceno
	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub> ,4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	-	metilbenceno
	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3,5-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	-	metilbenceno
	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-[C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	metilbenceno
	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-naftalenilo	117,6°	benceno
15	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	125,7°	benceno
	A + B	4-CH <sub>3</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	121,1°	benceno
	A + B	4-Cl	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	157,4°	benceno
	A + B	4-Br	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	158,7°	benceno
	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	112,7°	benceno
20	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	118,7°	benceno
	A + B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	106,1°	benceno
	A + B	4-OCH <sub>3</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	117,°	benceno
	A	-	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	85,6°	benceno
	A + B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Cl-1-naftalenilo	122,7°	benceno
25	A	2,3,4-(Cl) <sub>3</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	metilbenceno
	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Br,4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	-	metilbenceno
	A + B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	1,6-(Br) <sub>2</sub> -2-naftalenilo	-	metilbenceno
	A + B	2-Cl,4-Br	4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	dimetilbenceno
	A + B	3,4,5-(Cl) <sub>3</sub>	4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	dimetilbenceno
	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	dimetilbenceno
30	A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-(nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -OCC)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	dimetilbenceno

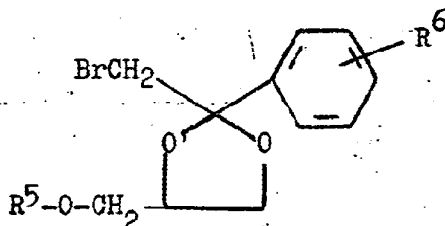


EJEMPLO 26

Se agita y se calienta a reflujo durante 24 horas, con un separador de agua, una mezcla de 13,6 partes de 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)-1-etanona, 12 partes de 3-(2,5-dimetilfenoxi)-1,2-propanodiol, 3 partes de ácido 4-metilbencenosulfónico, 80 partes de butanol y 180 partes de benceno. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se disuelve en triclorometano. La solución se agita con gel de sílice durante 30 minutos. Este último se separa por filtración y el filtrado se evapora, dando como residuo A + B-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(2,5-dimetilfenoximetil)-1,3-dioxolano.

EJEMPLO 27

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 26 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados y el disolvente indicado, se obtienen los siguientes dioxolanos como residuo:



Isómero	R <sup>6</sup>	R <sup>5</sup>	Disolvente
25	A + B 2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	benceno
	A + B 2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,6-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	benceno
	A + B 2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	benceno
	A + B 2-Br	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	benceno
	A + B 2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl,6-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	metilbenceno
30	A + B 2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,3-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	metilbenceno
	A + B 2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4,6-(Cl) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	benceno



AE. 1976

Isómero	R <sup>6</sup>	R <sup>5</sup>	Disolvente
A + B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl,4-[C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ]C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	benceno
A + B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4,5-(Cl) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	benceno
A + B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,5-(Br) <sub>2</sub> ,4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	benceno
A + B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	benceno
A + B	2-Cl	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	benceno
A + B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	metilbenceno
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	6-Br-2-naftalenilo	benceno
-	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	dimetilbenceno

EJEMPLO 28

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 26 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados y metilbenceno como disolvente, se obtienen los siguientes dioxolanos después de purificar los productos por cromatografía en columna sobre gel de sílice, empleando triclorometano como eluyente:

2-(bromometil)-4-(2-cloro-5-metilfenoximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolano como residuo oleoso

A + B-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-triclorofenoximetil)-1,3-dioxolano como residuo.

EJEMPLO 29

En una matraz de fondo redondo de 4 bocas, provisto de un separador de agua, se agita y se calienta á reflujo una mezcla de 222,5 partes de 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)-1-etanona, 250 partes de 3-(4-bromofenoxi)-1,2-propanodiol, 50 partes de ácido 4-metilbencenosulfónico y 3150 partes de benceno. Al cabo de 16 horas se ha desprendido la cantidad teórica de agua. La mezcla de reacción se deja enfriar a la temperatura ambiente y se lava sucesivamente con solución diluída de hidróxido sódico y dos veces con agua. Se seca el disolvente



1 y se separa a vacío. El residuo se tritura en metanol. El  
producto se separa por filtración (el filtrado se deja a un  
lado) y se cristaliza en butanol, dando A-2-(bromometil)-4-  
5 (p-bromofenoximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolano.

El filtrado anterior se evapora. El residuo se di-  
suelve en 210 partes de 2,2'-oxi-bis-propano y la solución  
se deja cristalizar. El producto precipitado se separa por  
filtración y se desprecia. Se evapora el filtrado y el resi-  
duo se disuelve en 400 partes de una mezcla de hexano en tri-  
10 clorometano (3:1 en volumen). La parte no disuelta se separa  
por filtración y se desprecia. El filtrado se purifica dos  
veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice emplean-  
do una mezcla de hexano y triclorometano (3:1 en volumen) como  
eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el elu-  
15 yente. El residuo solidifica al triturar el éter de petróleo.  
El producto se separa por filtración y se seca, dando B-2-(bro-  
mometil)-4-(4-bromofenoximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dio-  
xolano.

EJEMPLO 30

20 Se agita y se calienta a reflujo durante 2 días, con  
un separador de agua, una mezcla de 15,2 partes de 2-bromo-1-  
(2,4-diclorofenil)etanona, 16,7 partes de 3-(3-cloro-[1,1'-bi-  
fenil]-4-il-oxi)-1,2-propanodiol, 3 partes de ácido 4-metil-  
25 bencenosulfónico, 40 partes de butanol y 225 partes de dime-  
tilbenceno. Se deja enfriar la mezcla de reacción a la tempe-  
ratura ambiente y se añade 2,2'-oxi-bis-propano. Se lava la  
fase orgánica con una solución diluída de hidróxido sódico  
5N y con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se  
30 tritura en una mezcla de 2,2'-oxi-bis-propano y éter de petró-  
leo. El producto se separa por filtración (el filtrado se de-



1 ja aparte) y se seca, dando 12,5 partes de A-2-(bromometil)-  
4-(3-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-  
1,3-dioxolano.

5 El filtrado anterior se evapora. El residuo se di-  
suelve en triclorometano y la solución se agita con gel de  
sílice. Esta última se separa por filtración y el filtrado se  
evapora, dando 10 partes de A + B-2-(bromometil)-4-(3-clo-  
ro-[1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-  
dioxolano, como residuo.

10 EJEMPLO 31

15 Se agita y se calienta a reflujo durante el fin de  
semana una mezcla de 18,1 partes de 3-[4-(fenilmetil)fenoxi]-  
1,2-propanodiol, 13,4 partes de 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)-  
etanona, 3 partes de ácido 4-metilbencenosulfónico, 40 par-  
tes de butanol y 225 partes de metilbenceno. Se evapora la  
mezcla de reacción y el residuo oleoso se tritura en metanol.  
El producto se separa por filtración (el filtrado se deja  
aparte), dando 15 partes de A-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofe-  
nil)-4-[4-(fenilmetil)fenoximetil]-1,3-dioxolano, p.f. 96°C.

20 El filtrado que se dejó aparte se evapora. El resi-  
duo oleoso se purifica por cromatografía en columna sobre gel  
de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 20 % de he-  
xano como eluyente. Se recogen las fracciones puras y el elu-  
yente se evapora dando 13 partes de B-2-(bromometil)-2-(2,4-  
diclorofenil)-4-[4-(fenilmetil)fenoximetil]-1,3-dioxolano en  
25 forma de residuo oleoso.

EJEMPLO 32

30 Se agita y se calienta a reflujo durante el fin de  
semana una mezcla de 14,9 partes de 3-(2-nitrofenoxi)-1,2-pro-  
panodiol, 13,4 partes de 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)etanona,



1 3 partes de ácido 4-metilbencenosulfónico, 40 partes de butanol y 225 partes de metilbenceno. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo oleoso se disuelve en triclorometano. La solución se lava con una solución diluída de hidróxido  
5 sódico al 20 % y con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso se cristaliza en 2,2'-oxi-bis-propano con agitación. El producto se separa por filtración (el filtrado se deja aparte), dando 8,5 partes de A-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(2-nitrofenoximetil)-1,3-dioxolano.

10 El filtrado que se dejó aparte se evapora. El residuo oleoso se purifica dos veces por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando primero triclorometano y segundo una mezcla de triclorometano y 20 % de hexano como eluyente. Se recogen las fracciones puras y el eluyente se evapora, dando 14,5 partes de B-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(2-nitrofenoximetil)-1,3-dioxolano como residuo oleoso.

EJEMPLO 33

20 Se agita y se calienta a reflujo durante 12 horas, con un separador de agua, una mezcla de 13,6 partes de 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)-1-etanona, 15,8 partes de 3-(4-bromofeniltio)-1,2-propanodiol, 3 partes de ácido 4-metilbencenosulfónico, 180 partes de butanol y 90 partes de benceno. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se disuelve en triclorometano. La solución se agita con gel de sílice durante  
25 te 30 minutos. Se filtra este último y el filtrado se evapora, dando A + B-2-(bromometil)-4-(4-bromofeniltiometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolano como residuo.

EJEMPLO 34

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida



ENT 1976

1

apropiados, se preparan los siguientes dioxolanos:

A + B-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(feniltiometil)-1,3-dioxolano como residuo

5

A + B-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-[(4-fluorfenil)-tiometil]-1,3-dioxolano como residuo.

EJEMPLO 35

10

Se agita y se calienta a reflujo durante 2 días, con un separador de agua, una mezcla de 19,8 partes de 3-(4-bromofenoxi)-1,2-propanodiol, 15,6 partes de 2-(bromometil)-2-(3,5-diclorofenil)-1,3-dioxolano, 4 partes de ácido 4-metilbencenosulfónico, 40 partes de butanol y 225 partes de benceno. La mezcla de reacción se deja enfriar a la temperatura ambiente y el disolvente se separa por evaporación a vacío. El residuo se tritura en metanol. El producto se separa por filtración y se cristaliza en 2-propanol dando 5,5 partes (22 %) de A-2-(bromometil)-4-(4-bromomefenoximetil)-2-(2,5-diclorofenil)-1,3-dioxolano.

15

EJEMPLO 36

20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 35 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes dioxolanos efectuando la reacción en el disolvente indicado:

Utilizando metilbenceno como disolvente, se preparan:

25

A-2-(bromometil)-4-(4-bromofenoximetil)-2-(4-cloro-2-metilfenil)-1,3-dioxolano, p.f. 155°C

A-2-(bromometil)-4-(4-bromofenoximetil)-2-(3-bromofenil)-1,3-dioxolano, p.f. 92,2°C

30

A-2-(bromometil)-2-(4-bromo-2-metilfenil)-4-(4-bromofenoximetil)-1,3-dioxolano



- 1 A-2-(bromometil)-2-(3-bromo-4-metilfenil)-4-(4-bromofenoxi-  
metil)-1,3-dioxolano, p.f. 100°C
- A-4-[2-(bromometil)-4-(4-bromofenoximetil)-1,3-dioxolan-2-  
il]benzotrilo
- 5 A-2-(bromometil)-4-(4-bromofenoximetil)-2-(3-nitrofenil)-1,3-  
dioxolano y
- A-2-(bromometil)-4-(4-bromofenoximetil)-2-(2,3-diclorofenil)-  
1,3-dioxolano.
- 10 Empleado dimetilbenceno como disolvente, se pre-  
paran:
- A+B-4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(bromometil)-2-(2-naf-  
talenil)-1,3-dioxolano, p.f. 160,8°
- A-4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(bromometil)-2-(2-cloro-  
4-metoxifenil)-1,3-dioxolano
- 15 A+B-2-(bromometil)-4-etil-2-(2,3,4-triclorofenil)-1,3-dioxo-  
lano, p.e. 145°C a 0,1 mm de presión
- A+B-4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(bromometil)-2-(2,4,5-  
triclorofenil)-1,3-dioxolano como residuo
- 20 A+B-2-(bromometil)-2-(2,3-diclorofenil)-4-etil-1,3-dioxolano,  
p.e. 131-133°C a 0,1 mm de presión
- A+B-2-(bromometil)-2-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-etil-1,3-dio-  
xolano, p.e. 142-144°C a 0,3 mm de presión
- A+B-2-(bromometil)-2-(4-cloro-2-metilfenil)-4-etil-1,3-dioxo-  
lano, p.e. 118°C a 0,15 mm de presión
- 25 A+B-2-(bromometil)-4-etil-2-(2-naftalenil)-1,3-dioxolano co-  
mo residuo y
- 2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-[2-(4-metilfenil)etil]-  
1,3-dioxolano como residuo.

EJEMPLO 37

Se agita y se calienta a reflujo durante 24 horas



1 una mezcla de 13,6 partes de 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)-1-  
etanona, 14,1 partes de 1-[2-(2,4-diclorofenil)etil]etano-  
diol, 3 partes de ácido 4-metilbencenosulfónico, 80 partes de  
5 butanol y 180 partes de benceno. Se evapora la mezcla de reac-  
ción y el residuo se agita durante 2 horas con 160 partes de  
metanol. El producto precipitado se separa por filtración  
dando 2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-[2-(2,4-diclo-  
rofenil)etil]-1,3-dioxolano.

EJEMPLO 38

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 37 y utili-  
zando cantidades equivalentes de los materiales de partida  
apropiados, se preparan los siguientes dioxolanos efectuando  
la reacción en el disolvente indicado.

15 Empleando benceno como disolvente, se preparan:  
2-(bromometil)-4-[2-(2-clorofenil)etil]-2-(2,4-diclorofe-  
nil)-1,3-dioxolano  
2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-[2-(2,6-diclorofenil)-  
etil]-1,3-dioxolano y  
20 A+B-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-[2-(4-metoxifenil)  
etil]-1,3-dioxolano.

En metilbenceno como disolvente, se prepara:  
2-(bromometil)-4-[2-(4-clorofenil)etil]-2-(2,4-diclorofenil)  
1,3-dioxolano como residuo y  
25 2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(2-feniletíl)-1,3-dio-  
xolano como residuo.

En dimetilbenceno como disolvente se preparan:  
A+B-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(fenilmetil)-1,3-  
dioxolano como residuo  
30 A+B-2-(bromometil)-4-(4-clorofenilmetil)-2-(2,4-diclorofenil)-



1

1,3-dioxolano y

A+B-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(4-metoxifenilmetil)-  
1,3-dioxolano como residuo.

EJEMPLO 39

5

Se agita y se calienta a reflujo durante 24 horas, con un separador de agua, una mezcla de 13,5 partes de 1,2-butanodiol, 37,5 partes de 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)etanol, 2 partes de ácido 4-metilbencenosulfónico, 40 partes de butanol y 225 partes de metilbenceno. Se enfría la mezcla de reacción, se lava dos veces con una solución de bicarbonato sódico, se seca, se filtra y evapora. Se destila el residuo dando 38 partes (80 %) de A+B-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1,3-dioxolano, p.e. 125-130°C a 0,1 mm de presión.

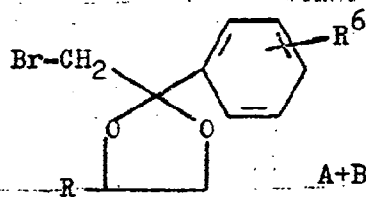
10

15

EJEMPLO 40

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 39 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes dioxolanos:

20



25

<u>R</u>	<u>R<sup>6</sup></u>	<u>Punto de ebullición</u>
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-Cl	97-99° a 0,05 mm de presión
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-CH <sub>3</sub>	86-88° a 0,05 mm
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-CH <sub>3</sub>	100° a 0,05 mm
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-Br	114-115° a 0,05 mm
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3-Cl	140° a 0,6 mm

30



	R	R <sup>6</sup>	Punto de ebullición
1	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-Cl,4-Br	-
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	122° a 0,15 mm de presión
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3,4,5-(Cl) <sub>3</sub>	135° a 0,05 mm
5	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	102-125° a 0,05 mm
	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	137-139° a 0,05 mm
	nC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	140-145° a 0,03 mm
	nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	163-170° a 0,1 mm
	nC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	160-165° a 0,05 mm
10	nC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	180-190° a 0,05 mm
	CH <sub>2</sub> OH	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	145-150° a 0,05 mm

EJEMPLO 41

A una solución agitada y caliente de 6,5 partes de 1,2-butanodiol, 13 partes de 1-(4-cloro-2-metoxifenil)etanona y 40 partes de butanol se añaden gota a gota (lentamente) 5,7 partes de bromo a unos 40°C. Después de agitar durante 30 minutos, se añaden 2 partes de ácido 4-metilbencenosulfónico y 225 partes de metilbenceno y la mezcla se agita y calienta a reflujo durante la noche con un separador de agua. Se enfría la mezcla de reacción, se lava con solución de carbonato potásico, se seca, se filtra y evapora. El residuo se destila dando 17 partes (63 %) de A+B-2-(bromometil)-2-(4-cloro-2-metoxifenil)-4-etil-1,3-dioxolano, p.e. 135-140° a 0,3 mm de presión.

EJEMPLO 42

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 41 y utilizando una cantidad equivalente de 1-(2,4,5-triclorofenil)etanona en lugar de la 1-(4-cloro-2-metoxifenil)etanona, se obtiene: A + B -2-(bromometil)-4-etil-2-(2,4,5-triclorofenil)-1,3-dioxolano, p.e. 145°C a 0,2 mm de presión.



EJEMPLO 43

1 A una solución agitada de 53 partes de 1-(2,4-dibromofe-  
nil)etanona en 105 partes de 1,1'-oxi-bis-etano se añaden  
gota a gota, a lo largo de un periodo de 2 horas, 32 partes  
5 de bromo. Después se añaden cuidadosamente 68 partes de 1H-  
imidazol y 135 partes de N,N-dimetilformamida y la mezcla se  
agita durante 2 horas a 50°C. Después de agregar agua, preci-  
pita el producto. Se separa por filtración, se lava con agua  
y se disuelve en triclorometano. La solución se seca, filtra  
10 y evapora. El residuo se convierte en el hidrocioruro en 2-  
propano y 2-propanol. Por adición de 2,2'-oxi-bis-propano,  
cristaliza el producto. Se separa por filtración, se lava con  
2-propanona y se recristaliza en una mezcla de etanol y 2,2'-  
oxi-bis-propano, dando 28,3 partes de hidrocioruro de 1-(2,4-  
15 dibromofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanona, p.f. 204,7°C.

EJEMPLO 44

20 A una solución agitada de 78,7 partes de 2-bromo-1-(2-clo-  
ro-4-fluorfenil)etanona en 140 partes de 1,1'-oxi-bis-etano  
se añaden cuidadosamente 106,4 partes de 1H-imidazol. Una vez  
completada la adición, se añaden 180 partes de N,N-dimetil-  
formamida y la mezcla se agita durante 2 horas a 50°C. Des-  
pués de la adición de agua, el producto se extrae dos veces  
con triclorometano. Los extractos combinados se lavan tres  
25 veces con agua, se secan, filtran y evaporan. El residuo se  
convierte en el hidrocioruro en 4-metil-2-pentanona, 2,2'-oxi-  
bis-propano y 2-propanol. La sal se separa por filtración y  
se cristaliza en una mezcla de etanol y 2,2'-oxi-bis-propano,  
dando 1,5 partes de hidrocioruro de 1-(2-cloro-4-fluorfenil)-  
2-(1H-imidazol-1-il)etanona, p.f. 197,4°C.  
30



EJEMPLO 45

1 A. A una mezcla agitada de 67,2 partes de A+B-2-(bromo-  
metil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-metanol y 100 par-  
tes de piridina se añaden gota a gota 27,2 partes de cloruro  
5 de benzoílo mientras se enfría a una temperatura inferior de  
10°C. Una vez completada la adición, se continúa agitando du-  
rante 2,5 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reac-  
ción se vierte en agua y el producto se extrae con triclorome-  
tano. El extracto se lava sucesivamente con una solución di-  
10 luída de ácido clorhídrico para eliminar las últimas trazas  
de piridina y con agua, se seca, se filtra y evapora. El re-  
siduo oleoso se tritura en metanol. El producto sólido se  
separa por filtración (el filtrado se deja aparte) y se cris-  
15 taliza dos veces en etanol, dando 28 partes de benzoato de  
cis-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-il-me-  
tilo, p.f. 118,3°C. El filtrado (apartado anteriormente) se  
evapora. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en  
columna sobre gel de sílice empleando 2,2'-oxi-bis-propano  
20 como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora  
el eluyente. El residuo oleoso se tritura en metanol. El pro-  
ducto sólido se purifica por cromatografía en columna sobre  
gel de sílice empleando triclorometano y hexano (30:70) como  
eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el  
25 eluyente dando 17,5 partes de benzoato de trans-2-(bromo-  
metil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo, p.f.  
68,6°C.

30 B. Se agita y se calienta a reflujo durante una hora una  
mezcla de 12 partes de benzoato de cis-2-(bromometil)-2-(2,4-  
diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo, 7,5 partes de solu-  
ción de hidróxido sódico al 60 %, 100 partes de agua y 200 par



1 tes de 1,4-dicxano. La mezcla de reacción se enfría, se vierte sobre agua y el producto se extrae con triclorometano. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano, hexano y metanol (50:49:1) como eluyente. Se recogen las fracciones puras y el eluyente se evapora, dando 4,5 partes de cis-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-metanol como residuo.

5  
10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 45-B y utilizando una cantidad equivalente de benzoato de trans-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo en lugar del benzoato de cis-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo, se obtiene:  
15 trans-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-metanol como residuo.

EJEMPLO 46

20 Se deja en reposo durante 3 horas a la temperatura ambiente una mezcla de 4,5 partes de cloruro de metanosulfonilo, 10 partes de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3,-dioxolan-4-metanol y 50 partes de piridina. La mezcla de reacción se vierte en agua. El producto precipitado se separa por filtración y se cristaliza en benceno, dando 10,3 partes (87 %) de metanosulfonato de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo, p.f. 111,7°C.

EJEMPLO 47

25  
30 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche, con un separador de agua, una mezcla de 32 partes de 1,2,4-butanotriol, 60 partes de 2-bromo-1-(2,4-diclorofenil)etanona,



1 2 partes de ácido 4-metilbencenosulfónico, 40 partes de butanol y 225 partes de metilbenceno. Se enfría la mezcla de reacción, se lava con una solución de carbonato potásico, se seca, se filtra y se evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de trichlorometano y metanol (99:1) como eluyente. Se recogen las fracciones puras y el eluyente se evapora, dando 34 partes (43 %) de A+B-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-etanol como residuo.

10 A una mezcla agitada de 20 partes de A+B-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-etanol y 50 partes de piridina se añaden gota a gota 6,9 partes de cloruro de metanosulfonilo. Una vez completada la adición, se continúa agitando a la temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua y el producto se extrae dos veces con 1,1'-oxi-bis-etano. Los extractos combinados se lavan sucesivamente dos veces con una solución diluida de ácido clorhídrico y una vez con agua, se secan, se filtran y evaporan, dando 25 partes (100 %) de metanosulfonato de A+B-2-[2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-il]etilo como residuo.

20 A una mezcla agitada de 25 partes de metanosulfonato de A+B-2-[2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-il]etilo y 100 partes de dimetilsulfóxido se añaden 2,2 partes de dispersión de hidruro sódico al 78 %, a la temperatura ambiente. Se continúa agitando durante 3 horas a 50°C. La mezcla de reacción se vierte en agua y el producto se extrae dos veces con 2,2'-oxi-bis-propano. Los extractos combinados se lavan dos veces con agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando trichlorometano como eluyente. Se recogen las

25

30



1 fracciones puras y el eluyente se evapora dando 15 partes  
(79 %) de A+B-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-etenil-  
1,3-dioxolano como residuo.

EJEMPLO 48

5 Se agita y se calienta a reflujo durante 12 horas una mez-  
cla de 1,1 partes de imidazol, 1 parte de 2-(bromometil)-2,4-  
bis(4-clorofenil)-1,3-dioxolano, 0,4 partes de yoduro potási-  
co y 20 partes de dimetilformamida. Se añade agua y el produc-  
to se extrae con 1,1'-oxi-bis-etano. El extracto se lava dos  
10 veces con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo de  
1-[2,4-bis(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]imidazol se  
convierte en el nitrato. La sal cruda se separa por filtración  
y se cristaliza en una mezcla de 2-propanol y 2,2'-oxi-bis-pro-  
pano, dando nitrato de 1-[2,4-bis(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-  
15 2-il-metil]imidazol, p.f. 192,3°C.

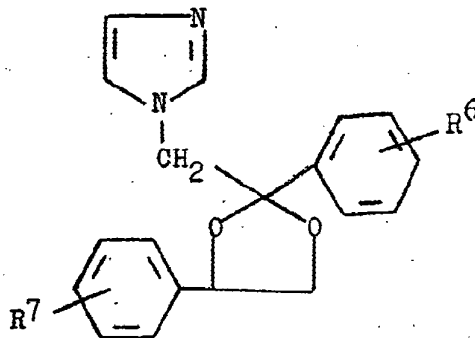
EJEMPLO 49

20 Se agita y se calienta a reflujo durante 48 horas una mez-  
cla de 7 partes de imidazol, 7,5 partes de 2-(bromometil)-2-  
(4-clorofenil)-4-fenil-1,3-dioxolano, 2 partes de yoduro sódi-  
co y 100 partes de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción  
se deja enfriar a la temperatura ambiente y se vierte en agua.  
El producto se extrae dos veces con benceno. El extracto se  
lava dos veces con agua y se separa el disolvente a vacío. El  
25 residuo de 1-[2-(4-clorofenil)-4-fenil-1,3-dioxolan-2-il-me-  
til]imidazol se convierte en el nitrato en 4-metil-2-pentanona  
y 2,2'-oxi-bis-propano. La sal cruda se separa por filtración  
y se cristaliza en 4-metil-2-pentanona dando nitrato de 1-[2-  
(4-clorofenil)-4-fenil-1,3-dioxolan-2-il-metil]imidazol, p.f.  
30 153,2°C.



EJEMPLO 50

1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 49 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan las siguientes sales de adición de ácido de imidazol:



10

R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Sal de ácido	P.f. de la sal
4-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	HNO <sub>3</sub>	196,6°
4-Br	4-Cl	HNO <sub>3</sub>	152,6°
15 4-Br	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	HNO <sub>3</sub>	205,3°
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	-	2(COOH) <sub>2</sub>	107,7°
4-OCH <sub>3</sub>	4-Cl	HNO <sub>3</sub>	196,3°
-	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	HNO <sub>3</sub>	163,8°
20 2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Cl	1½(COOH) <sub>2</sub>	119,9°
-	4-Cl	HNO <sub>3</sub>	134,7°
4-Cl	2-Cl	HNO <sub>3</sub>	183,8°
2-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	HNO <sub>3</sub>	164,2°
2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl	HNO <sub>3</sub>	151 °
4-Br	2-Cl	HNO <sub>3</sub>	194,7°
25 2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	HNO <sub>3</sub>	161,2°
4-Br	-	HNO <sub>3</sub>	156,5°
-	4-Br	HNO <sub>3</sub>	131,1°
4-CH <sub>3</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	HNO <sub>3</sub>	193,6°
4-Br	4-Br	HNO <sub>3</sub>	144,3°
30 4-CH <sub>3</sub>	4-Cl	HNO <sub>3</sub>	200,8°



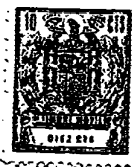
	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Sal de ácido	P.f. de la sal
1	4-Cl	4-Br	HNO <sub>3</sub>	145,2°
	4-CH <sub>3</sub>	4-Br	HNO <sub>3</sub>	210,5°
	3-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	HNO <sub>3</sub>	165,4°
5	2-Cl	4-Br	HNO <sub>3</sub>	184,1°
	4-CH <sub>3</sub>	2-Cl	HNO <sub>3</sub>	207,5°
	4-Cl	4-CH <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	144,3°
	4-Br	4-CH <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	140,2°
	4-Cl	4-F	HNO <sub>3</sub>	163,2°
10	4-Br	4-F	HNO <sub>3</sub>	179,3°

EJEMPLO 51

15 Se agita y se calienta a reflujo durante 72 horas una mezcla de 13,6 partes de imidazol, 18,5 partes de 2-(bromometil)-2-(o-clorofenil)-4-(p-clorofenil)-1,3-dioxolano, 4 partes de yoduro sódico y 150 partes de dimetilformamida. Se añade agua y el producto se extrae dos veces con éter diisopropílico. Los extractos combinados se lavan dos veces con agua, se secan, se filtran y evaporan, El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando trichlorometano como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo de 1-[2-(o-clorofenil)-4-(p-clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]imidazol se convierte en el nitrato en 2-propanol y éter diisopropílico. Se separa la sal por filtración y se cristaliza en una mezcla de etanol y éter diisopropílico, dando nitrato de 1-[2-(o-clorofenil)-4-(p-clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]imidazol, p.f. 183,1°C.

EJEMPLO 52

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 51 y utilizan-



1 do una cantidad equivalente de 2-(bromometil)-4-(4-bromofe-  
nil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolano en lugar del 2-(bromo-  
metil)-2-(2-clorofenil)-4-(4-clorofenil)-1,3-dioxolano utili-  
zado allí, se prepara:

5 nitrato de 1-[4-(4-bromofenil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxo-  
lan-2-il-metil]imidazol, p.f. 141,9°C.

EJEMPLO 53

10 A una solución agitada de 2,3 partes de sodio en 80  
partes de metanol se añaden 6,8 partes de imidazol, seguido de  
la adición de 100 partes de dimetilformamida y el metanol se  
separa a la presión atmosférica hasta que se alcanza una tem-  
peratura interna de 130°C. Entonces se añaden 7 partes de A-2-  
15 (bromometil)-2-(p-clorofenil)-4-(4-cloro-o-toliloximetil)-1,3-  
dioxolano y la mezcla se agita y se calienta a reflujo duran-  
te 3 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua y el pro-  
ducto se extrae con benceno. El extracto se seca y evapora a  
vacío. El residuo de A-1-[2-(p-clorofenil)-4-(4-cloro-o-tolil-  
oximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]imidazol se convierte en el  
nitrato en 2-propanol. Por adición de éter di-isopropílico,  
20 precipita la sal. Se separa por filtración y se cristaliza en  
una mezcla de metanol y éter di-isopropílico dando nitrato de  
cis-1-[2-(p-clorofenil)-4-(4-cloro-o-toliloximetil)-1,3-dioxo-  
lan-2-il-metil]imidazol, p.f. 164,3°C.

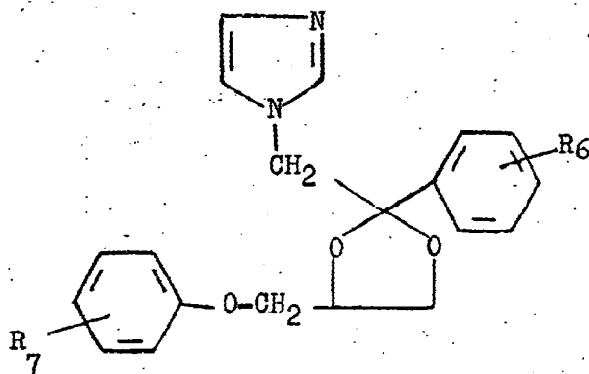
EJEMPLO 54

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 53 y utilizan-  
do cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-  
piados, se preparan los siguientes imidazoles y sales de adi-  
ción de ácido de imidazol:



1

5



10

15

20

25

30

Isómero	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Sal de ácido o base	P.f. de la sal
trans	4-Cl	4-Cl, 2-CH <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	190-190,7°
cis	4-Cl	4-CH <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	140,2°
trans	4-Cl	4-CH <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	160°
trans	4-Cl	4-Cl	HNO <sub>3</sub>	171,8-176,9°
cis	4-Cl	4-Cl	HNO <sub>3</sub>	165,8-169,6°
B	4-Cl	2,4-Cl	HNO <sub>3</sub>	160-165,3°
cis	4-Cl	4-F	HNO <sub>3</sub>	172,3-174,5°
trans	4-Cl	4-F	HNO <sub>3</sub>	175,9°
A	4-Cl	2-CH <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	134,6-145,4°
B	4-Cl	2-CH <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	156,6-161,6°
B	4-Cl	2-Cl	HNO <sub>3</sub>	170,5°
B	4-Cl	4-OCH <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	133,2°
A	4-Cl	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	base	175,4-179,5°
A	4-Cl	2-Cl	base	140,8-143,6°
A	4-Cl	4-OCH <sub>3</sub>	base	111,1°

EJEMPLO 55

A una solución agitada de 4,6 partes de sodio en 160 partes de metanol se añaden sucesivamente 13,6 partes de imidazol, 300 partes de dimetilformamida y 4 partes de yoduro sódico. El metanol se separa por destilación a la presión atmosférica hasta que se alcanza una temperatura interna de 130°C.



1 Entonces se añaden 25,9 partes de A+B-2-(bromometil)-2-(p-  
clorofenil)-4-(2,6-diclorofenoximetil)-1,3-dioxolano y la mez-  
cla se agita a la temperatura de reflujo durante 2 horas. La  
mezcla de reacción se deja enfriar a la temperatura ambiente  
5 y se vierte en agua. El producto se extrae dos veces con ben-  
ceno. Los extractos combinados se lavan dos veces con agua, se  
secan y se evaporan a vacío. El residuo, que contiene los isó-  
meros "A" y "B", se cromatografía sobre gel de sílice con clo-  
roformo como eluyente. El isómero A se recoge en forma de base  
10 libre oleosa y se convierte en el nitrato en 2-propanol. La  
sal cruda se cristaliza en 2-propanol, dando 3,8 partes de ni-  
trato de A-1-[2-(p-clorofenil)-4-(2,6-diclorofenoximetil)-1,3-  
dioxolan-2-il-metil]imidazol, p.f. 145,8°C. El isómero B se  
recoge también como base libre oleosa y se convierte en el  
15 nitrato en 2-propanol y éter di-isopropílico. La sal cruda se  
cristaliza en 2-propanol, dando 2,2 partes de nitrato de B-  
1-[2-(p-clorofenil)-4-(2,6-diclorofenoximetil)-1,3-dioxolan-  
2-il-metil]imidazol, p.f. 197-200,5°C.

EJEMPLO 56

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 55 y utilizando  
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-  
dos, se preparan los siguientes imidazoles y sales de adición  
de ácido de imidazol:  
25 nitrato de A-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(o-toliloximetil)-1,3-  
dioxolan-2-il-metil]imidazol, p.f. 156,2°  
sesquioxalato de B-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(o-toliloximetil)-  
1,3-dioxolan-2-il-metil]imidazol, p.f. 138,5°  
nitrato de A-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(2,6-dimetilfenoxime-  
30 til)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 155,6° y  
nitrato de A+B-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(2,6-dimetilfenoxi-me



1 metil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 134,5°C.

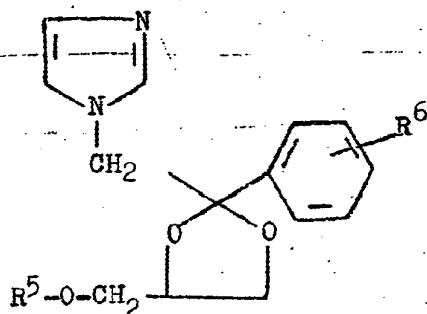
EJEMPLO 57

5 Se agita y se calienta a reflujo durante 3 días una mezcla de 6,8 partes de imidazol, 7,8 partes de A-2-(bromo-  
metil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(fenoximetil)-1,3-dioxolano,  
10 4 partes de yoduro sódico y 150 partes de dimetilformamida. La mezcla de reacción se deja enfriar a la temperatura ambiente, se vierte en agua y el producto se extrae dos veces con éter di-isopropílico. Los extractos combinados conteniendo  
15 A-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(fenoximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]imidazol se lavan dos veces con agua y se acidulan con un exceso de una solución concentrada de ácido nítrico. Se filtra la sal y se cristaliza en una mezcla de etanol y éter di-isopropílico, dando 5,6 partes de nitrato de A-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(fenoximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]imidazol, p.f. 180,5°C.

EJEMPLO 58

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 57 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes imidazoles y sales de adición de ácido de imidazol:

25



30



1

Isómero	R <sup>6</sup>	R <sup>5</sup>	P.f.	Sal de ácido o base
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	152,1°	HNO <sub>3</sub>
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	120,9°	HNO <sub>3</sub>
A + B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-CH <sub>3</sub> ,4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	121,9°	HNO <sub>3</sub>
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4-(Br) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	164,9°	HNO <sub>3</sub>
cis	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	134,9°	HNO <sub>3</sub>
A	-	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	167,6°	HNO <sub>3</sub>
B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	131,1°	HNO <sub>3</sub>
cis	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	151-152°	HNO <sub>3</sub>
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	141,8°	HNO <sub>3</sub>
B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	145,1°	(COOH) <sub>2</sub>
cis	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	184,7°	(COOH) <sub>2</sub>
cis	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	152,7°	HNO <sub>3</sub>
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	146,5°	HNO <sub>3</sub>
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	158,9°	HNO <sub>3</sub>
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ,4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	185,7°	HNO <sub>3</sub>
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	208°	HNO <sub>3</sub>
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	110,6°	2(COOH) <sub>2</sub>
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	6-Br-2-naftalenilo	195,5°	HNO <sub>3</sub>
cis	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-naftalenilo	156,3°	HNO <sub>3</sub>
A + B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Cl-2-naftalenilo	136,7°	HNO <sub>3</sub>
cis	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	121,8°	base

10

15

20

EJEMPLO 59

25

Se agita y se calienta a reflujo durante 3 días una mezcla de 13,6 partes de imidazol, 22,2 partes de A+B-2-(bromometil)-4-(o-clorofenoximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolano, 4 partes de yoduro potásico y 150 partes de dimetilformamida. La mezcla de reacción se deja enfriar a la temperatura ambiente, se vierte en agua y el producto se extrae

30



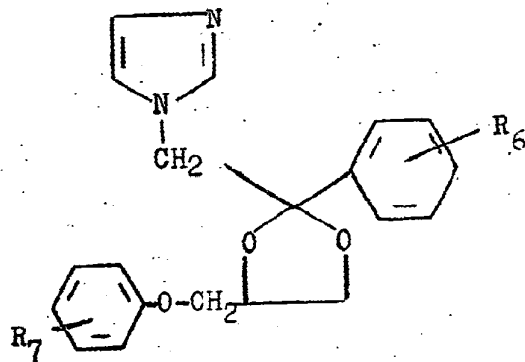
1 dos veces con éter di-isopropílico. Los extractos combinados  
se lavan dos veces con agua, se secan, se filtran y evaporan.  
El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre  
5 gel de sílice empleando cloroformo como eluyente, dando dos  
fracciones.

Se evapora la primera fracción y el residuo de A-1-  
[4-(o-clorofenoximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-  
2-il-metil]imidazol se disuelve en una mezcla de 4-metil-2-  
pentanona y éter di-isopropílico. La solución se acidula con  
10 un exceso de una solución concentrada de ácido nítrico. Se  
filtra el nitrato y se cristaliza en una mezcla de 4-metil-  
2-pentanona y éter di-isopropílico, dando nitrato de A-1-  
[4-(o-clorofenoximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-  
2-il-metil]imidazol, p.f. 136,2°.

15 Se evapora la segunda fracción y el residuo de B-1-  
[4-(o-clorofenoximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-  
2-il-metil]imidazol se disuelve en una mezcla de 4-metil-2-  
pentanona y éter di-isopropílico. La solución se acidula con  
un exceso de ácido oxálico. El oxalato se separa por filtra-  
20 ción y se cristaliza en 4-metil-2-pentanona, dando 4 partes  
de dioxalato de B-1-[4-(o-clorofenoximetil)-2-(2,4-diclorofe-  
nil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]imidazol, p.f. 103,5° C.

#### EJEMPLO 60

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 59 y utilizan-  
do cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-  
piados, se preparan los siguientes imidazoles y sales de adi-  
ción de ácido de imidazol. Cuando solamente se cita un isó-  
mero en la lista, no se ha obtenido ninguna segunda fracción  
30 en la cromatografía.



Isómero	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	Sal de ácido	P.f. de la sal
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,6-(Cl) <sub>2</sub>	HNO <sub>3</sub>	159°
cis	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Br	HNO <sub>3</sub>	142,2°
trans	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Br	2(COOH) <sub>2</sub>	151,3°
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,5(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HNO <sub>3</sub>	180,9°
B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1,5(COOH) <sub>2</sub>	142,7°
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4,6-(Cl) <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	181,6°
B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4,6-(Cl) <sub>3</sub>	2(COOH) <sub>2</sub>	143,9°
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl,4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	141,2°
B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl,4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	141,1°
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4,5-(Cl) <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	196,1°
B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,4,5-(Cl) <sub>3</sub>	1,5(COOH) <sub>2</sub>	173,6°
cis	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2,5-(Br) <sub>2</sub> ,4-CH <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	175,4°
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HNO <sub>3</sub>	117,7°
A + B	2-Cl	4-Br	HNO <sub>3</sub>	145,3°
B	2-Cl	4-Br	HNO <sub>3</sub>	152,7°
A	2-Br	4-Br	HNO <sub>3</sub>	149,9°
B	2-Br	4-Br	HNO <sub>3</sub>	169,3°
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Cl,6-CH <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	154,2°

EJEMPLO 61

Se agita y se calienta a reflujo durante 72 horas una mezcla de 9,7 partes de 1H-imidazol, 12,5 partes de A+B-2-



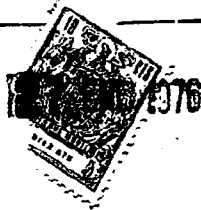
1 (bromometil)-4-(4-bromomefoximetil)-2-(4-metilfenil)-1,3-dioxo-  
lano, 3 partes de yoduro potásico y 135 partes de N,N-dimetil  
5 formamida. La mezcla de reacción se vierte en agua y el pro-  
ducto se extrae dos veces con 1,1'-oxi-bis-etano. El extrac-  
to conteniendo A-1-[4-(4-bromomefoximetil)-2-(4-metilfenil)-  
1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol se lava dos veces con  
10 agua y se añade una exceso de una solución concentrada de áci-  
do nítrico y 2,2'-oxi-bis-propano. La sal formada se separa  
por filtración y se cristaliza en una mezcla de etanol y 2,2'-  
oxi-bis-propano, dando 5,6 partes de nitrato de A-1-[4-(4-bro-  
mofenoximetil)-2-(4-metilfenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-  
imidazol, p.f. 175,5°C.

EJEMPLO 62

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 61 pero sustitu-  
yendo el A+B-2-(bromometil)-4-(4-bromofenoximetil)-2-(4-metil-  
fenil)-1,3-dioxolano allí utilizado por cantidades equivalen-  
tes de A+B-2-(bromometil)-4-(4-bromofenoximetil)-2-(4-clorofe-  
nil)-1,3-dioxolano y A+B-2-(bromometil)-4-(4-bromofenoximetil)-  
2-(4-bromofenil)-1,3-dioxolano, se prepara A-1-[4-(4-bromo-  
20 fenoximetil)-2-(4-clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imí-  
dazol y su nitrato (p.f. 158°) y A-1-[4-(4-bromofenoximetil)-  
2-(4-bromofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol y su  
nitrato (p.f. 170,8°).

EJEMPLO 63

25 Se agita y se calienta a reflujo durante 3 días una  
mezcla de 7,9 partes de 1H-imidazol, 11,5 partes de A+B-2-(bro-  
mometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(4-fenilfenoximetil)-1,3-dio-  
xolano, 4 partes de yoduro potásico y 135 partes de N,N-dime-  
30 tilformamida. La mezcla de reacción se vierte en agua y el  
producto se extrae dos veces con 1,1'-oxi-bis-etano. Los ex-



1 tractos combinados se lavan con agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando triclorometano como ingrediente.

5 Se recoge la primera fracción y se evapora el eluyente. El residuo se convierte en el nitrato en 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-propano. La sal se separa por filtración y se cristaliza en una mezcla de etanol y 2,2'-oxi-bis-propano dando nitrato de A+B-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(4-fenilfenoximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 187,9°C.

10 Se recoge la segunda fracción y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en 4-metil-2-pentanona, dando trans-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(4-fenilfenoximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 155,7°C.

#### EJEMPLO 64

15 Se agita y se calienta a reflujo durante 36 horas una mezcla de 6,8 partes de imidazol, 8,5 partes de B-2-(bromometil)-4-(p-clorofenoximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolano, 2 partes de yoduro sódico y 100 partes de dimetilformamida. La mezcla de reacción se deja enriar a la temperatura ambiente y se vierte en agua. El producto se extrae dos veces con benceno. Las capas orgánicas combinadas se lavan dos veces con agua, se secan y el disolvente se separa a vacío.

20 El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando cloroformo como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo de B-1-

25 [4-(p-clorofenoximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]imidazol se convierte en el oxalato en 4-metil-2-pentanona: por adición de éter di-isopropílico, precipita la sal. Se separa por filtración y se cristaliza en 4-metil-2-

30 pentanona dando 3,1 partes de sesquioxalato de trans-1-[4-p-



1 clorofenoximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-me-  
til]imidazol, p.f. 101°C.

EJEMPLO 65

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 64, se pre-  
paran:

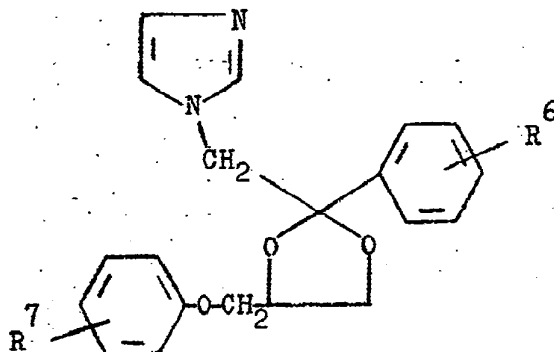
sesquioxalato de B-1-[4-(2,4-diclorofenoximetil)-2-(2,4-diclo-  
rofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-imidazol, p.f. 121,2°C, por  
reacción de B-2-(bromometil)-4-(2,4-diclorofenoximetil)-2-  
10 (2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolano con imidazol.

EJEMPLO 66

15 Se agita y se calienta a reflujo durante 3 días una  
mezcla de 8,6 partes de 1H-imidazol, 11,3 partes de A-2-(bro-  
mometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(3,5-dimetilfenoximetil)-1,3-  
dioxolano, 4 partes de yoduro potásico y 135 partes de N,N-  
dimetilacetamida. La mezcla de reacción se vierte en agua y  
el producto se extrae dos veces con 2,2'-oxi-bis-propano. Los  
extractos combinados se lavan dos veces con agua y se añade  
un exceso de una solución concentrada de ácido nítrico. El  
20 nitrato formado se separa por filtración y se cristaliza en  
una mezcla de 2-propanol y 2,2'-oxi-bis-propano. El producto  
se filtra de nuevo y se recrystaliza en 4-metil-2-pentanona,  
dando hidrato de nitrato de A-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(3,5-  
dimetilfenoximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol,  
25 p.f. 122,6°C.

EJEMPLO 67

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66 y utilizando  
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-  
dos, se preparan los siguientes imidazoles y sales de adición  
de ácido de imidazol:



1  
5

10

15

20

25

30

Isómero	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Sal de ácido	P.f. de la sal
A	2-CH <sub>3</sub> -4-Cl	4-Br	HNO <sub>3</sub>	159,3°
A=cis	2-CH <sub>3</sub> -4-Br	4-Br	HNO <sub>3</sub>	164,3°
A=cis	3-Br	4-Br	HNO <sub>3</sub>	158,7°
A=cis	3-Br-4-CH <sub>3</sub>	4-Br	HNO <sub>3</sub>	201,1°
A=cis	4-CN	4-Br	HNO <sub>3</sub>	190,1°
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> )	HNO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	110,3°
A=cis	3,5-(Cl) <sub>2</sub>	4-Br	HNO <sub>3</sub>	167,1°
A=cis	3-NO <sub>2</sub>	4-Br	HNO <sub>3</sub>	148,8°
A=cis	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-NO <sub>2</sub>	2(COOH) <sub>2</sub>	95,2°
B=trans	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-NO <sub>2</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	157,2°
B=trans	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> )	(COOH) <sub>2</sub>	137°
A + B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	HNO <sub>3</sub>	109,3°
A + B	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-[CH <sub>3</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )]	HNO <sub>3</sub>	115,2°
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	4-[CH <sub>3</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]	HNO <sub>3</sub>	169,5°
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3,5-(Cl) <sub>2</sub>	HNO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	136,7°
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	3-CH <sub>3</sub> , 4-Cl	HNO <sub>3</sub>	142,8°
A	2,3,4-(Cl) <sub>3</sub>	4-Br	HNO <sub>3</sub>	174,4°
A	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	2-Br, 4-CH <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	137,1°

EJEMPLO 68

Se agita y se calienta a reflujo durante 3 días una mezcla de 42 partes de 1H-imidazol, 63 partes de A+B-4-([1,1'-



1 bifeníl]-4-il-oximetil)-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-  
1,3-dioxolano, 20 partes de yoduro potásico y 675 partes de  
N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se vierte en agua  
5 y el producto se extrae con 2,2'-oxi-bis-propano. El extrac-  
to se seca, se filtra y evapora. El residuo se convierte en  
el nitrato en 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-propano. El  
producto se separa en forma de aceite. Se decanta la fase que  
sobrenada y el aceite residual solidifica al triturar en 4-  
10 metil-2-pentanona. Se filtra el nitrato y se cristaliza en  
etanol, dando 5 partes de nitrato de cis-1-[4-(1,1'-bifeníl]-  
4-il-oximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-  
1H-imidazol, p.f. 186,5°C.

EJEMPLO 69

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 68 y utilizando  
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-  
dos, se preparan los siguientes compuestos:  
hemihidrato de etanodioato de cis-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-  
(2-metoxifenoximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol,  
p.f. 123,6°C y

20 cis-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(4-fluorfenoximetil)-1,3-dioxo-  
lan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 106,7°C.

EJEMPLO 70

25 Se agita y se calienta a reflujo durante 5 días una  
mezcla de 6,4 partes de 1H-imidazol, 10 partes de A+B-2-(bro-  
mometil)-4-(3-cloro-[1,1'-bifeníl]-4-il-oximetil)-2-(2,4-di-  
clorofenil)-1,3-dioxolano y 135 partes de N,N-dimetilaceta-  
mida. La mezcla de reacción se deja enfriar a la temperatura  
ambiente y se vierte en agua. El producto se extrae dos ve-  
ces con 1,1'-oxi-bis-etano. Los extractos combinados se lavan  
30 con agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se cris-



1 taliza en 4-metil-2-pentanona, dando 2,2 partes (22 %) de  
trans-1-[4-(3-cloro-[1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(2,4-di-  
clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 140,8°

EJEMPLO 71

5 Se agita y se calienta a reflujo durante 15 minutos  
una mezcla de 10,2 partes de 1H-imidazol y 26,8 partes de so-  
lución de metóxido sódico al 30 %. Después se añaden 90 par-  
tes de N,N-dimetilformamida. El metanol se separa por desti-  
lación hasta llegar a una temperatura interna de unos 130°C.  
10 Después de añadir otras 90 partes de N,N-dimetilformamida,  
se añaden poco a poco 50 partes de A+B-4-([1,1'-bifenil]-4-  
il-oximetil)-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxola-  
no a unos 100°C. Una vez completada la adición, se continúa  
agitando durante 5 horas a la temperatura de reflujo. La mez-  
15 cla de reacción se vierte en una mezcla de agua y metilbence-  
no. Se separa la fase orgánica y se agita con carbón activo.  
Se filtra este último y el filtrado se evapora. El residuo se  
purifica dos veces por cromatografía en columna de gel de sí-  
lice empleando una mezcla de triclorometano y 1 % de metanol  
20 como eluyente. Se recogen las fracciones puras y el eluyente  
se evapora. El residuo se cristaliza en 2-propanol, dando  
9,3 partes de cis-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(2,4-  
diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f.  
25 150,7°C.

EJEMPLO 72

30 Se agita y se calienta a reflujo durante 5 días una  
mezcla de 17 partes de 1H-imidazol, 27,4 partes de A+B-4-([1,  
1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(bromometil)-2-(3,4,5-tricloro-  
fenil)-1,3-dioxolano y 135 partes de N,N-dimetilacetamida. Se  
enfria la mezcla de reacción y se vierte en agua. El producto



1 se extrae dos veces con 1,1'-oxi-bis-etano. Los extractos  
combinados se lavan con agua, se secan, se filtran y evaporan.  
El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre  
5 gel de sílice empleando triclorometano como eluyente. Se re-  
coge la primera fracción y se evapora el eluyente. El residuo  
se convierte en el nitrato en 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-  
bis-propano. Se filtra la sal y se cristaliza en una mezcla  
de acetonitrilo y 2,2'-oxi-bis-propano, dando 3 partes de ni-  
trato de cis-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(3,4,5-tri-  
10 clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 212,2°C.  
Se recoge la segunda fracción y se evapora el eluyente. El re-  
siduo se convierte en el nitrato en 4-metil-2-pentanona y  
2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra la sal y se cristaliza en una  
mezcla de acetonitrilo y 2,2'-oxi-bis-propano, dando 1,9 par-  
15 tes de nitrato de trans-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-  
(3,4,5-triclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol,  
p.f. 158°C.

EJEMPLO 73

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 72 y utilizando  
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-  
dos, se preparan los siguientes imidazoles y sales de adición  
de ácido de imidazol:  
cis-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(4-bromo-2-clorofe-  
25 nil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 161,8°C  
trans-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(4-bromo-2-clo-  
rofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 164,6°C  
cis-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(2-naftalenil)-1,3-  
dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 152,6°C  
30 nitrato de trans-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(2-naf-  
talenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 230,6°C



1      nitrato de cis-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(2,4,5-triclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 199,2°C y

5      trans-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(2,4,5-triclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 139,2°C.

EJEMPLO 74

Se agita y se calienta a reflujo durante el fin de semana una mezcla de 11,5 partes de 1H-imidazol, 17,5 partes de A+B-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-triclorofenoximetil)-1,3-dioxolano, 3 partes de yoduro potásico y 180 partes de N,N-dimetilacetamida. La mezcla de reacción se vierte en agua y el producto se extrae cuatro veces con 1,1'-oxi-bis-etano. Los extractos combinados se lavan algunas veces con agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo oleoso se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando triclorometano como eluyente. Se recoge la primera fracción (isómero A) y se evapora el eluyente. El residuo oleoso se convierte en el nitrato en 4-metil-2-pentanona. Se filtra la sal y se cristaliza en una mezcla de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-propano dando, después de secar, 7,5 partes (40 %) de hidrato de nitrato de cis-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-triclorofenoximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 149,9°C. Se recoge la segunda fracción (isómero B) y se evapora el eluyente. El residuo oleoso se convierte en el nitrato en 4-metil-2-pentanona. Se filtra la sal y se cristaliza en una mezcla de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-propano, dando, después de secar, 6,2 partes (27 %) de nitrato de trans-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(3,4,5-triclorofenoximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 169,3°C.



EJEMPLO 75

1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 74 y utilizando  
cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-  
piados, se preparan los siguientes imidazoles y sales de adi-  
5 ción de ácido de imidazol. Cuando solamente se cita un isó-  
mero, es que no se ha obtenido ninguna segunda fracción en la  
cromatografía.

cis-1-[4-(2-cloro-5-metilfenoximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-  
1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 131,7°C

10 sesquitanodioato de trans-1-[4-(2-cloro-5-metilfenoximetil)-  
2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol,  
p.f. 148,7°C

nitrate de A-1-{4-[0,6-dibromo-2-naftaleniloxi]metil}-2-(2,4-  
15 diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol, p.f.  
179,4°C

dietanodioato de A-1-[4-(2,3-diclorofenoximetil)-2-(2,4-di-  
clorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f.  
151,1°C y

20 sesquitanodioato de B-1-[4-(2,3-diclorofenoximetil)-2-(2,4-  
diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f.  
156,3°C.

EJEMPLO 76

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 57 y utilizando  
cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-  
piados, se preparan los siguientes compuestos:

nitrate de A+B-1-[4-(4-bromofeniltiometil)-2-(2,4-dicloro-  
fenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 170°C y

30 nitrate de A+B-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(feniltiometil)-1,3-  
dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 122,3°C.



EJEMPLO 77

1 Se agita y se calienta a reflujo durante 2 días una  
mezcla de 4,5 partes de 1H-imidazol, 6,5 partes de A-2-(bro-  
mometil)-4-(4-bromofenoximetil)-2-(2,3-diclorofenil)-1,3-dio-  
5 xolano y 125 partes de N,N-dimetilacetamida. Se deja enfriar  
la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se vierte  
en agua y el producto se extrae dos veces con 1,1'-oxi-bis-  
etano. Los extractos combinados se lavan dos veces con agua  
y se añade un exceso de solución concentrada de ácido nítrico.  
10 El nitrato formado se separa por filtración y se cristaliza  
en 4-metil-2-pentanona, dando 5 partes (68 %) de nitrato de  
cis-1-[4-(4-bromofenoximetil)-2-(2,3-diclorofenil)-1,3-dioxo-  
lan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 138,9°C.

EJEMPLO 78

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 77 y utilizan-  
do cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-  
piados, se preparan las siguientes sales de adición de ácido  
de imidazol:

20 nitrato de cis-1-[4-(3-cloro-[1,1'-bifenil-4-il-oximetil]-  
2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol,  
p.f. 171,1°C

nitrato de cis-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(2-clo-  
ro-4-metoxifenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol,  
p.f. 172,9°C

25 dietanodioato de A+B-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(fenilmetil)-  
1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 117,1°C

dietanodioato de A+B-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-[(4-fluorfe-  
nil)tiometil]-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f.  
30 129,8°C



- 1 sesquitanodioato de A+B-1-[4-(4-clorofenilmetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 141,6°C
- 5 dietanodioato de A+B-1-[2-(2,4-diclorofenil-4-(4-metoxifenilmetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 94,2°C
- nitrate de cis-2-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]benzonitrilo, p.f. 162,1°
- nitrate de cis-4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]benzoato de butilo, p.f. 90,5°.

10

EJEMPLO 79

15

20

25

Se agita y se calienta a reflujo durante 2 días una mezcla de 14,4 partes de 1H-imidazol, 18,5 partes de A+B-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-[2-(4-metoxifenil)etil]-1,3-dioxolano, 5 partes de yoduro potásico y 135 partes de N,N-dimetilacetamida. Se deja enfriar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se vierte en agua. El producto se extrae dos veces con 2,2'-oxi-bis-propano. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se convierte en el etanodioato en 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra la sal y se cristaliza en una mezcla de 2,2'-oxi-bis-propano y etanol, dando sesquitanodioato de A+B-1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-[2-(4-metoxifenil)etil]-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol, p.f. 130,7°C.

EJEMPLO 80

30

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 79 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes imidazoles y sales de adición de ácido de imidazol:



- 1 dietanodioato de 1-{4-[2-(4-clorofenil)etil]-2-(2,4-dicloro-  
fenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol, p.f. 131,9°C
- sesquitanodioato de 1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(2-feniletil)-  
1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 117,8°C
- 5 hidrato de sesquitanodioato de A+B-1-{2-(2,4-diclorofenil)-  
4-[2-(4-metilfenil)etil]-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol, p.f. 123,8°C
- nittrato de 1-{4-[2-(2-clorofenil)etil]-2-(2,4-diclorofenil)-  
1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol, p.f. 98,8°C
- 10 nittrato de 1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-[2-(2,4-diclorofenil)-  
etil]-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol, p.f. 158,1°C y  
nittrato de A+B-1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-[2-(2,4-diclorofe-  
nil)etil]-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol, p.f. 140,1°C.

EJEMPLO 81

- 15 A una solución agitada de metóxido sódico, preparada  
a partir de 3,8 partes de sodio en 40 partes de metanol, se  
añaden 11 partes de 1H-imidazol y 225 partes de N,N-dimetil-  
formamida. El metanol se separa por destilación hasta que se  
alcanza una temperatura interna de 150°C. Entonces se añaden  
20 19 partes de A+B-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-  
etil-1,3-dioxolano y la mezcla se agita y se calienta a re-  
flujo durante una hora. La mezcla de reacción se deja enfriar  
a la temperatura ambiente y se vierte en agua. El producto se  
extrae tres veces con 1,1'-oxi-bis-etano. Los extractos com-  
25 binados se lavan con agua, se secan, se filtran y evaporan.  
El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel  
de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 1 % de me-  
tanol como eluyente. Se recoge la primera fracción y se evapo-  
ra el eluyente. El residuo se convierte en el nittrato en 2,2'-  
30 oxi-bis-propano. Se filtra la sal y se cristaliza en una mez-



1 cla de 2-propanol y 2,2'-oxi-bis-propano, dando 12 partes  
(56 %) de nitrato de A+B-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-etil-1,3-  
dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 149,1°C.

EJEMPLO 82

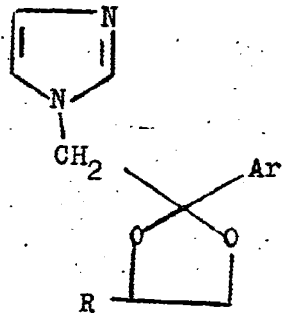
5 A una solución agitada de metóxido sódico, preparada  
a partir de 2,8 partes de sodio en 40 partes de metanol, se  
añaden 8 partes de 1H-imidazol y 225 partes de N,N-dimetil-  
formamida. Se destila el metanol hasta que se alcanza una  
temperatura interna de 150°C. Entonces se añaden 30 partes de  
10 A+B-2-(4-bromo-2-clorofenil)-2-(bromometil)-4-etil-1,3-dioxo-  
lano y se continúa agitando durante una hora a la temperatura  
de reflujo. Se enfría la mezcla de reacción y se vierte en  
agua. El producto se extrae dos veces con 2,2'-oxi-bis-propa-  
no. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan, se  
15 filtran y evaporan. El residuo se purifica por cromatografía  
en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de tricloro-  
rometano y 2 % de metanol como eluyente. Se recogen las frac-  
ciones puras y se evapora el diluyente. El residuo se convier-  
te en el nitrato en 2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra la sal y  
20 se cristaliza en una mezcla de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-  
bis-propano, dando 8,5 partes (26 %) de nitrato de A+B-1-[2-  
(4-bromo-2-clorofenil)-4-etil-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 162,2°C.

EJEMPLO 83

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 82 y utilizando  
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-  
dos, se preparan las siguientes sales de adición de ácido de  
imidazol:



1



5

A + B

10

15

20

25

30

Ar	R	Sal de ácido	P.f.
2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HNO <sub>3</sub>	147,6°
2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HNO <sub>3</sub>	117,5°
4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HNO <sub>3</sub>	172,7°
2,3,4-(Cl) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HNO <sub>3</sub>	176,4°
2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HNO <sub>3</sub>	135,3°
2,3-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HNO <sub>3</sub>	140,3°
3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HNO <sub>3</sub>	151,6°
4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HNO <sub>3</sub>	157,1°
2-CH <sub>3</sub> -4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HNO <sub>3</sub>	126,8°
2-Cl-4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HNO <sub>3</sub>	117,7°
3,4,5-(Cl) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HNO <sub>3</sub>	195,8°
2-naftilo	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HNO <sub>3</sub>	195,1°
2-OCH <sub>3</sub> -4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HNO <sub>3</sub>	131,8°
2,4,5-(Cl) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	HNO <sub>3</sub>	180,1°
2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	HNO <sub>3</sub>	119,2°
2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	HNO <sub>3</sub>	113,1°
2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	HNO <sub>3</sub>	128,3°
2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	HNO <sub>3</sub>	99,4°
2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	2(COOH) <sub>2</sub>	131 °
2,4-(Cl) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	nC <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	2(COOH) <sub>2</sub>	132,8°

EJEMPLO 84

Se agita y se calienta a reflujo durante 5 días, con un separador de agua, una mezcla de 32 partes de 1-(2,4-di-



1 clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etanona, 55 partes de 1,2,3-  
propanotriol, 35 partes de ácido 4-metilbencenosulfónico,  
96 partes de butanol y 360 partes de dimetilbenceno. Se enfría  
la mezcla de reacción, se lava con una solución de carbonato  
5 potásico y con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo  
se disuelve en una solución diluida de ácido etanodioico. La  
solución resultante se lava dos veces con 1,1'-oxi-bis-etano.  
Se separa la fase acuosa y se neutraliza con carbonato potá-  
sico. El producto se extrae con triclorometano. El extracto  
10 se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica por cro-  
matografía en columna sobre gel de sílice empleando una mez-  
cla de triclorometano y 2 % de metanol como eluyente. Se re-  
coge la primera fracción y se evapora el eluyente. El residuo  
se convierte en el nitrato en 2,2'-oxi-bis-propano. Se fil-  
15 tra la sal y se cristaliza en una mezcla de 4-metil-2-penta-  
nona y 2,2'-oxi-bis-propano, dando 5,5 partes (9,8 %) de ni-  
trato de A+B-1-[4-(butoximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dio-  
xolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 101,8°C. Se recoge la se-  
gunda fracción y se evapora el eluyente. El residuo se tritu-  
20 ra con 1,1'-oxi-bis-etano. Se filtra el producto y se crista-  
liza en una mezcla de 4-metil-2-pentanona y éter de petróleo,  
dando 9,75 partes de A+B-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-  
1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-metanol, p.f. 128,1°C.

EJEMPLO 85

25 Se agita y se calienta a reflujo durante 3 días una  
mezcla de 7,7 partes de 1H-imidazol, 8 partes de cis-2-(bromo-  
metil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-metanol, 1 parte  
de yoduro potásico y 180 partes de N,N-dimetilacetamida. La  
mezcla de reacción se enfría y evapora. Después se añaden 50  
30 partes de agua y 300 partes de diclorometano al residuo. La



1 mezcla se lava tres veces con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 2 % de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y el eluyente se evapora, dando 9,2 partes de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-metanol, p.f. 140°C.

EJEMPLO 86

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 85 y utilizando una cantidad equivalente de trans-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-metanol como material de partida, se obtiene:

trans-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-metanol, p.f. 129°C.

15

EJEMPLO 87

A una mezcla agitada de 4 partes de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-metanol, 2,2 partes de yodometano y 90 partes de N,N-dimetilformamida se añaden 0,5 partes de una dispersión de hidruro sódico al 78 %. Se continúa agitando durante 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua y el producto se extrae tres veces con 1,1'-oxi-bis-etano. Los extractos combinados se lavan con agua y se acidulan con una solución de ácido nítrico en 1,1'-oxi-bis-etano. El nitrato formado se separa por filtración y se cristaliza en 4-metil-2-pentanona, dando 2,2 partes (45 %) de nitrato de cis-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(metoximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 140°C.

25

30



EJEMPLO 88

1 A una mezcla agitada de 4 partes de cis-2-(2,4-dicloro-  
rofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-metanol,  
5 1,7 partes de bromoetano y 90 partes de N,N-dimetilformami-  
da, se añaden 0,5 partes de dispersión de hidruro sódico al  
78 %. La mezcla se agita durante una hora a la temperatura  
ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua y el pro-  
ducto se extrae tres veces con 2,2'-oxi-bis-propano. Los ex-  
tractos combinados se lavan con agua y se acidulan con una  
10 solución de ácido nítrico en 2,2'-oxi-bis-propano. El nitra-  
to formado se separa por filtración y se cristaliza en una  
mezcla de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-propano, dando  
4,7 partes (93 %) de nitrato de cis-1-[2-(2,4-diclorofenil)-  
4-(etoximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f.  
15 134,7°C.

EJEMPLO 89

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 88 y utilizan-  
do una cantidad equivalente de un bromoalcano o bromoalque-  
no apropiados en lugar del bromoetano allí utilizado, se pre-  
20 paran las siguientes sales de adición de ácido de imidazol:  
nitrato de cis-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(propoximetil)-1,3-  
dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 131,7°C  
nitrato de cis-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(pentiloximetil)-1,3-  
dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 78,6°C  
25 nitrato de cis-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(hexiloximetil)-1,3-  
dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 87,1°C  
nitrato de cis-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(heptiloximetil)-  
1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 80,7°C  
nitrato de cis-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(octiloximetil)-  
30 1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 73,4°C y



1      nitrato de cis-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(2-propeniloxime-  
          til)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 116,3°C.

EJEMPLO 90

5      A una mezcla de 4 partes de trans-2-(2,4-diclorofe-  
          nil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-metanol, 1,7  
          partes de bromoetano y 90 partes de N,N-dimetilformamida, se  
          añaden 0,5 partes de dispersión de hidruro sódico al 78 %  
          y la mezcla se agita durante 2 horas a la temperatura ambien-  
10     te. Se vierte la mezcla de reacción en agua y el producto  
          se extrae dos veces con 2,2'-oxi-bis-propano. Los extractos  
          combinados se lavan con agua y se recogen en 2,2'-oxi-bis-  
          propano. La solución se acidula con ácido nítrico. El nitra-  
          to formado se separa por filtración y se cristaliza en 4-me-  
15     til-2-pentanona, dando 3,5 partes (69 %) de nitrato de  
          trans-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(etoximetil)-1,3-dioxolan-  
          2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 151,4°C.

EJEMPLO 91

20     A una mezcla agitada de 2,5 partes de 1-cloro-4-(clo-  
          rometil)benceno, 4 partes de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-  
          imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-metanol y 90 partes de  
          N,N-dimetilformamida se añaden 0,5 partes de dispersión de  
          hidruro sódico al 78 %. Se continúa agitando durante 5 horas  
          a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en  
25     agua y el producto se extrae dos veces con 2,2'-oxi-bis-pro-  
          pano. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan,  
          se filtran y se acidulan con ácido nítrico. El nitrato for-  
          mado se separa por filtración y se cristaliza en una mezcla  
          de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-propano. El producto  
30     se separa por filtración y se recrystaliza en una mezcla de



1 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-propano, dando 3,5 partes  
(56 %) de nitrato de cis-1-[4-(4-clorofenilmetoximetil)-2-  
(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f.  
131,7°C.

5 EJEMPLO 92

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 91 y utilizando  
una cantidad equivalente de un (clorometil)benceno apropiado  
en lugar del 1-cloro-4-(clorometil)benceno allí utilizado,  
se obtienen:

10 nitrato de cis-1-{4-[(4-bromofenil)metoximetil]-2-(2,4-dicloro-  
rofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol, p.f. 101,4°C y  
nitrato de cis-1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-[(4-fluorfenil)metoxi-  
metil]-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol, p.f. 107°C.

EJEMPLO 93

15 A una mezcla agitada de 3,3 partes de 2,4-dicloro-1-  
(clorometil)benceno, 5 partes de A+B-2-(2,4-diclorofenil)-2-  
(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-metanol y 90 partes  
de N,N-dimetilformamida se añaden 0,5 partes de dispersión de  
20 hidruro sódico al 78 % y se continúa agitando durante 3 horas  
a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en  
agua y el producto se extrae tres veces con 2,2'-oxi-bis-pro-  
pano. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan,  
se filtran y evaporan. El residuo se purifica por cromatogra-  
25 fía en columna sobre gel de sílice empleando triclorometano  
como eluyente. Se recoge la primera fracción (isómero A) y  
se evapora el eluyente. El residuo se convierte en el nitrato  
de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra la  
30 sal y se recristaliza en una mezcla de 4-metil-2-pentanona y  
2,2'-oxi-bis-propano a 0°C, dando 2,9 partes (35 %) de nitra-  
to de cis-1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-[(2,4-diclorofenil)metoxi-



1 metil]-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol, p.f. 96,9°C. Se  
recoge la segunda fracción (isómero B) y se evapora el elu-  
yente. El residuo se convierte en el nitrato en 4-metil-2-pen-  
tanona y 1,1'-oxi-bis-etano. Se filtra la sal y se recrista-  
5 liza en una mezcla de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-pro-  
pano, dando 1,6 partes (19 %) de nitrato de trans-1-{2-(2,4-  
diclorofenil)-4-[(2,4-diclorofenil)metoximetil]-1,3-dioxolan-  
2-il-metil}-1H-imidazol, p.f. 131,9°C.

EJEMPLO 94

10 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 93 y utilizan-  
do una cantidad equivalente de 4-(clorometil)-1,1'-bifenilo  
en lugar del 2,4-dicloro-1-clorometilbenceno allí utilizado,  
se obtienen:

15 dietanodicoato de cis-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-metoximetil)-  
2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol  
p.f. 107,6°C y

nitrato de trans-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-metoximetil)-2-(2,4-  
diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f.  
20 168°C.

EJEMPLO 95

25 Se agita durante la noche a 100°C una mezcla de 2,2 par-  
tes de (4-hidroxifenil)fenilmetanona, 4,2 partes de metanosul-  
fonato de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-  
1,3-dioxolan-4-il-metilo, 2 partes de carbonato potásico y  
68 partes de N,N-dimetilformamida. Se enfría la mezcla de  
reacción y se vierte en agua. El producto se extrae dos veces  
con 1,1'-oxi-bis-etano. Los extractos combinados se lavan con  
agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se convier-  
te en el nitrato en 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-propa-  
30 no, dando 4,5 partes (78 %) de nitrato de cis-{4-[2-(2,4-di-



1 clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-me-  
toxi]fenil}fenilmetanona, p.f. 179°C.

EJEMPLO 96

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 95 y utilizando  
una cantidad equivalente de un fenol apropiado en lugar de  
la (4-hidroximetil)fenilmetanona allí utilizada, se preparan  
los siguientes imidazoles y sales de adición de ácido de imi-  
dazol:

10 etanodioato de cis-5-cloro-2-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]4-metilfenil-  
fenil-metanona, p.f. 170,8°C

11 nitrato de cis-4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]benzoato de metilo., p.f.  
167,8°C

15 nitrato de cis-2-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]5-metilfenil}fenilmetano-  
na, p.f. 145,4°C

20 cis-(4-clorofenil)-{2-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]4-metoxifenil}metano-  
na, p.f. 168,3°C

21 cis-2-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]-4-metoxifenil}fenilmetanona, p.f.  
149,2°C

25 nitrato de cis-1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-[3-(trifluormetil)-fenoximetil]-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol, p.f.  
152,6°C

30 nitrato de cis-1-4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]fenil}etanona, p.f.  
182,6°C



1      nitrato de cis-2-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-me-  
til)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]benzoato de metilo, p.f.  
140,5°C y

5      nitrato de cis-1-{4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-  
il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]fenil}-1-propanona, p.f.  
176,2°C.

EJEMPLO 97

10      Se agita y se calienta a reflujo durante 6 días, con  
un separador de agua, una mezcla de 12,5 partes de 1,2-butano-  
diol, 19 partes de hidrocloruro de 1-(2-cloro-4-fluorfenil)-  
2-(1H-imidazol-1-il)etanonona, 16 partes de ácido 4-metilbence-  
nosulfónico, 40 partes de 1-butanol y 225 partes de dimetil-  
15      benceno. Después de enfriar, se filtra la mezcla de reacción  
y el filtrado se lava con una solución diluída de hidróxido  
sódico y con agua. Después de agregar 2,2'-oxi-bis-propano,  
la mezcla se acidula con solución de ácido nítrico. El nitra-  
to formado se separa por filtración y se cristaliza en una  
mezcla de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-propano, dando  
20      5,7 partes (22 %) de nitrato de A+B-1-[2-(2-cloro-4-fluorfe-  
nil)-4-etil-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 132,4°C.

EJEMPLO 98

25      Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 97 y utilizando  
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-  
dos, se preparan los siguientes imidazoles y sales de adición  
de ácido de imidazol:

nitrato de A + B-1-[2-(4-bromofenil)-4-etil-1,3-dioxolan-2-  
il-metil]-1H-imidazol, p.f. 194,7°C

30      nitrato de A + B-1-[2-(2,4-dibromofenil)-4-etil-1,3-dioxolan-  
2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 149,7°C

nitrato de A + B-1-[4-etil-2-(2-tienil)-1,3-dioxolan-2-il-me-



- 1      til]-1H-imidazol, p.f. 135,4°C  
nitrato de A + B-1-[2-(5-cloro-2-tienil)-4-etil-1,3-dioxolan-  
2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 164,3°C
- 5      nitrato de A + B-1-[4-(clorometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-  
dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 166,1°C  
dietanodioato de A + B-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-metil)-2-  
(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol,  
p.f. 116,8°C
- 10      sesquitanodioato de A + B-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(4-fluor-  
fenilmetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f.  
153,1°C  
sesquitanodioato de A + B-1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-[(4-me-  
tilfenil)metil]-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol, p.f.  
123,1°C
- 15      dietanodioato de A + B-1-[4-(4-bromofenilmetil)-2-(2,4-diclo-  
rofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f.  
128,8°C  
hemihidrato de sesquitanodioato de A + B-1-{4-[2-([1,1'-bi-  
fenil]-4-il-etil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-  
metil]-1H-imidazol, p.f. 143,9°C y
- 20      hemihidrato de sesquitanodioato de A + B-1-{2-(2,4-dicloro-  
fenil)-4-[2-(fenilmetil)fenoximetil]-1,3-dioxolan-2-il-me-  
til}-1H-imidazol, p.f. 113°C.

EJEMPLO 99

25

Se agita y se calienta a reflujo durante una semana,  
con un separador de agua, una mezcla de 13,8 partes de hidro-  
cloruro de 1-(2-cloro-4-fluorfenil)-2-(1H-imidazol-1-il)etano-  
na, 14,6 partes de 3-([1,1'-bifenil]-4-il-oxi)-1,2-propano-  
diol, 16 partes de ácido 4-metilbencenosulfónico, 40 partes  
de butanol y 225 partes de dimetilbenceno. Después de enfriar,

30



1 se añade 1,1'-oxi-bis-etano y la mezcla se lava sucesivamente  
con una solución diluída de hidróxido sódico y agua, se seca,  
se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía  
5 en columna sobre gel de sílice empleando triclorometano como  
eluyente. Se recoge la primera fracción, (isómero A) y se eva-  
pora el eluyente. El residuo se convierte en el nitrato en  
4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra el pro-  
ducto y se cristaliza en una mezcla de acetonitrilo y 2,2'-  
oxi-bis-propano, dando 5 partes de nitrato de cis-1-[4-([1,1'-  
10 bifenil]-4-il-oximetil)-2-(2-cloro-4-fluorfenil)-1,3-dioxo-  
lan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 185,7°C.

Se recoge la segunda fracción (isómero B) y se evapora  
el eluyente. El residuo se convierte en el nitrato en 4-me-  
til-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra la sal y  
15 se cristaliza en una mezcla de acetonitrilo y 2,2'-oxi-bis-  
propano, dando 5,9 partes de nitrato de trans-1-[4-([1,1'-bi-  
fenil]-4-il-oximetil)-2-(2-cloro-4-fluorfenil)-1,3-dioxolan-  
2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 156,9°C.

EJEMPLO 100

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 99 y utilizan-  
do cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-  
piados, se preparan los siguientes imidazoles y sales de adi-  
ción de ácido de imidazol. Cuando solo se cita un isómero, no  
se ha obtenido ninguna segunda fracción en la cromatografía.  
25 cis-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(2-tienil)-1,3-dio-  
xolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 149,5°C  
trans-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(2-tienil)-1,3-  
dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. > 300°C  
30 nitrato de cis-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(2,4-di-  
bromofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f.



1

174,4°C

nitrato de trans-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(2,4-dibromofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f.

141,8°C y

5

nitrato de cis-1-[4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(5-cloro-2-tienil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f.

170°C.

EJEMPLO 101

10

A una mezcla agitada de 1,1 partes de 3-cloro-1-propino, 4 partes de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-metanol y 90 partes de N,N-dimetilformamida, se añaden 0,5 partes de dispersión de hidruro sódico al 78 %. Se continúa agitando durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua y el producto se extrae dos veces con 1,1'-oxi-bis-etano. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y metanol 98:2 como eluyente. Se recogen las fracciones puras y el eluyente se evapora. El residuo se convierte en el etano-dioato en 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra la sal y se cristaliza en 4-metil-2-pentanona, dando 3,6 partes (55 %) de dietanodioato de cis-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(2-propiniloximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol, p.f. 145,6°C.

15

20

25

EJEMPLO 102

Se agita y se calienta a reflujo durante 3 días una mezcla de 17 partes de 1H-imidazol, 16 partes de A+B-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-etenil-1,3-dioxolano y 225 partes de N,N-dimetilformamida. Se enfría la mezcla de reacción, se

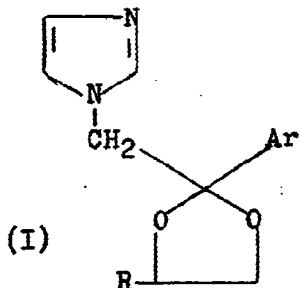
30

1 vierte en agua y se extrae el producto dos veces con 1,1'-oxi-  
bis-etano. Los extractos combinados se lavan con agua, se se-  
can, se filtran y evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando triclorometano  
5 como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se convierte en el nitrato en 4-metil-  
2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra la sal y se cristaliza en 4-metil-2-pentanona, dando 2,4 partes (13 %) de nitrato de A+B-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-etenil-1,3-dioxolan-2-  
10 il-metil]-1H-imidazol, p.f. 150,9°C.

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

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazol de fórmula:



20 o sales de adición de ácidos terapéuticamente aceptables y formas isoméricas ópticas estereoquímicas del mismo, donde Ar es fenilo, fenilo sustituido, tienilo, halotienilo o nafti-  
25 lo y donde dicho fenilo sustituido significa un grupo fenilo que contiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, alquilo inferior, alquil(inferior)oxi, nitro o ciano y  
30 R es alquilo de 2 a 10 átomos de carbono, alquinoximetilo donde el grupo alquilo contiene de 1 a 10 átomos de carbono, alquenilo, alqueniloximetilo donde el grupo alquenilo con-

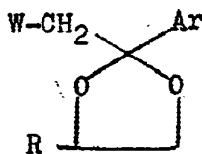
1 tiene de 2 a 10 átomos de carbono, 2-propiniloximetilo, hi-  
droximetilo, halometilo, arilo, arilalquilo(inferior), aril-  
oximetilo, ariltiometano o arilmetoximetilo, donde dicho  
5 arilo es un miembro seleccionado entre el grupo formado por  
fenilo, fenilo sustituido, naftilo, monohalonaftilo y diha-  
lonaftilo y donde dicho fenilo sustituido significa un gru-  
po fenilo que contiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados  
independientemente entre el grupo formado por halógeno, al-  
quilo inferior, alquil(inferior)oxi, ciano, nitro, fenilo,  
10 fenilmetilo, benzofilo, halobenzofilo, alquil(inferior)carbo-  
nilo, alquil(inferior)oxicarbonilo o trifluormetilo, con  
la condición de que cuando hay más de un sustituyente, so-  
lamente uno de ellos puede estar seleccionado entre el gru-  
po formado por fenilo, fenilmetilo, benzofilo y halobenzofilo;  
15 cuyo procedimiento se caracteriza por

a) hacer reaccionar, preferiblemente a temperaturas ele-  
vadas, un compuesto de fórmula



II

o una sal metálica de dicho compuesto II con un compuesto  
de fórmula



III

25 donde W es una función éster reactiva, en un disolvente orgá-  
nico apropiado, preferiblemente en presencia de un yoduro me-  
tálico y, cuando el compuesto II se utiliza en la reacción  
sin formación previa de sal, empleando preferiblemente un ex-  
30 ceso de imidazol o agregando una base apropiada para combi-

1 nar el ácido que se libera;

b) opcionalmente preparar sales de adición de ácidos del producto obtenido en la etapa anterior, terapéuticamente útiles, por reacción con un ácido apropiado y además, si se desea, preparar las formas isoméricas ópticas esteroquímicas del producto obtenido en la etapa anterior.

5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto químico constituido por cis-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(4-fluorfenoximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-imidazol o sus sales de adición de ácido terapéuticamente aceptables, caracterizado por hacer reaccionar imidazol o una sal metálica del mismo con 2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(p-fluorfenoximetil)-1,3-dioxolano y, si se desea, preparar una sal de adición de ácido terapéuticamente aceptable del producto obtenido.

10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto químico constituido por 1-[4-(4-bromofenoximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-imidazol o sales de adición de ácido terapéuticamente aceptables del mismo, caracterizado por hacer reaccionar imidazol o una sal metálica del mismo con 2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(p-bromofenoximetil)-1,3-dioxolano y, si se desea, preparar una sal de adición de ácido terapéuticamente aceptable del producto obtenido.

15 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto químico constituido por cis-1-[2-(2,4-diclorofenil)-4-(4-metoxifenoximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil]-imidazol o sales de adición de ácido terapéuticamente aceptables del mismo, caracterizado por hacer reaccionar imidazol o una sal metálica del mismo con 2-(bromome-

20

25

30

1 til)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(p-metoxifenoximetil)1,3-dioxo-  
lano y, si se desea, preparar una sal de ácido terapéutica-  
te aceptable del producto obtenido.

5 5. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la  
preparación de un compuesto químico constituido por cis-1-  
[2-(2,4-diclorofenil)-4-(2-fluorfenoximetil)-1,3-dioxolan-2-  
11-metil]-1H-imidazol o sales de adición de ácido terapéuti-  
camente aceptables del mismo, caracterizado por hacer reaccio-  
nar 1H-imidazol o una sal metálica del mismo con 2-(bromome-  
10 til)-2-(2,4-diclorofenil)-4-(0-fluorfenoximetil)-1,3-dioxo-  
lano y, si se desea, preparar una sal de adición de ácido te-  
rapéuticamente aceptable del producto obtenido.

15 6. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la  
preparación de un compuesto químico constituido por 1-[4-(4-  
bromofenoximetil)-2-(4-clorofenil)-1,3-diosolan-2-11-metil]-  
1H-imidazol o sales de adición de ácido terapéuticamente  
aceptables del mismo, caracterizado por hacer reaccionar 1H-  
imidazol o una sal metálica del mismo con 2-(bromometil)-2-  
20 (4-clorofenil)-4-(p-bromofenoximetil)-1,3-diosolano y, si se  
desea; preparar una sal de adición de ácido terapéuticamente  
aceptable del producto obtenido.

25 7. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la  
preparación de un compuesto químico constituido por 1-[4-  
([1,1'-bifenil]-4-11-oximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dio-  
xolan-2-11-metil]-1H-imidazol o sales de adición de ácido te-  
rapéuticamente aceptables del mismo, caracterizado por hacer  
reaccionar 1H-imidazol o una sal metálica del mismo con 4-  
30 ([1,1'-bifenil]-4-11-oximetil)-2-(bromometil)-2-(2,4-dicloro-  
fenil)-1,3-dioxolano y, si se desea, preparar una sal de adi-  
ción de ácido terapéuticamente aceptable del producto obtenido.

1 8. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la  
preparación de un compuesto químico constituido por 1-[2-(2,4-  
diclorofenil)-4-etil-1,3 dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol o  
sales de adición de ácido terapéuticamente aceptables del  
5 mismo, caracterizado por hacer reaccionar 1H-imidazol o una  
sal metálica del mismo con 2-(2,4-diclorofenil)-2-(bromometil)-  
4-etil-1,3-dioxolano y, si se desea, prepara una sal de adi-  
ción de ácido terapéuticamente aceptable del producto obte-  
nido.

10 9. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la  
preparación de un compuesto químico constituido por cis-1-  
[4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-  
dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol o sales de adición de ácido  
terapéuticamente aceptables del mismo, caracterizado por ha-  
cer reaccionar 1H-imidazol o una sal metálica del mismo con  
15 4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(bromometil)-2-(2,4-diclo-  
rofenil)-1,3-dioxolano y, si se desea, preparar una sal de  
adición terapéuticamente aceptable del producto obtenido.

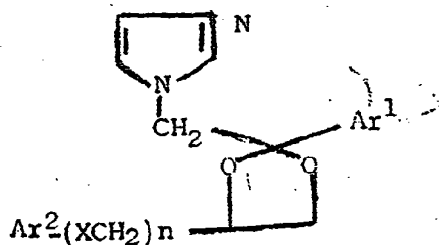
20 10. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la  
preparación de un compuesto químico constituido por 1-[2-(2-  
cloro-4-fluorfenil)-4-etil-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imida-  
zol o sales de adición de ácido terapéuticamente aceptables  
del mismo, caracterizado por hacer reaccionar 1H-imidazol o  
una sal metálica del mismo con 2-(2--cloro-4-fluorfenil)2-  
25 (bromometil)-4-etil-1,3-dioxolano y, si se desea, preparar  
una sal de adición de ácido terapéuticamente aceptable del  
producto obtenido.

30 11. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la  
preparación de un compuesto químico constituido por 1-[2-(4-  
bromo-2-clorofenil)-4-etil-1,3-dioxolan-2-il-metil]-1H-imida-

1 zol o sales de adición de ácido terapéuticamente aceptables  
del mismo, caracterizado por hacer reaccionar 1H-imidazol o  
una sal metálica del mismo con 2-(4-bromo-2-clorofenil)2-  
(bromometil-4-etil-1,3-dioxolano y, si se desea, preparar una  
5 sal de adición de ácido terapéuticamente aceptable del pro-  
ducto obtenido.

12. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la  
preparación de un compuesto químico constituido por cis-1-  
[4-([1,1'-bifenil]-4-il-oximetil)-2-(cloro-4-fluorfenil)-1,3-  
10 dioxolan-2-il-metil]-1H-imidazol o sales de adición de ácido  
terapéuticamente aceptables del mismo, caracterizado por sepa-  
rar la forma cis de la correspondiente forma racémica.

13. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la  
preparación de un compuesto químico seleccionado del grupo  
15 formado por un derivado imidazol de fórmula:



20 y las sales de adición de ácidos terapéuticamente activos y  
formas isoméricas ópticas estereoquímicas del mismo,  
donde

25 Ar<sup>2</sup> es un miembro seleccionado del grupo formado por  
fenilo, mono-di- y trihalofenilo, fenilalquilo inferior y fe-  
nil alcosi inferior;

30 Ar<sup>2</sup> es un miembro seleccionado del grup formado por  
fenilo, fenilo sustituido, naftilo y halonaftilo y donde el  
fenilo sustituido tiene el significado de un grupo fenilo,

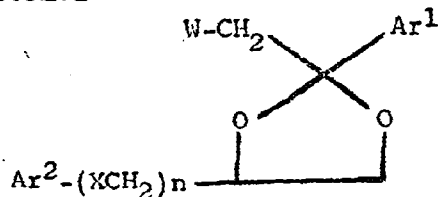
1 que posee de 1 a 3 sustituyentes, independientemente seleccionado del grupo formado por halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, ciano, fenilo y benzilo;

5 X es un miembro seleccionado del grupo formado por O, S y CH<sub>2</sub>; y n es un número entero 0 a 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



(II)

10 o una sal metálica de dicho compuesto (II) con un compuesto de fórmula :



(III)

15 donde W es una función ester reactiva, en un disolvente orgánico apropiado, u en el caso donde el compuesto(II) se utiliza en la reacción sin formación de sal previa, preferiblemente utilizando un exceso de imidazol o agregando una base apropiada para combinar el ácido que se libera.

20 14. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE IMIDAZOL.

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ciento once páginas mecanografiadas.

Madrid, 27 de Enero de 1.976  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.