

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	445.450	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		23.2.75	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 557.194	10.3.75	estadounidense

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION UN METODO DE PREPARACION DE 1-(1-FENILETIL)-1H-IMIDAZOL-5-CARBOXILATO DE ALQUILLO INFERIOR.
--

71 SOLICITANTE (S) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Belgian Corporate-located at Turnhoutsebaan 30 BEERSE (Bélgica).-
--

72 INVENTOR (ES) Leopoldo Fr. C. Roevens, Josef J. P. Heykants y Walther A.M. Helsen Chemist Todos de nacionalidad belga.

73 TITULAR (ES) El mismo solicitante.
--

74 REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.
--

1

RESUMEN DE LA INVENCION

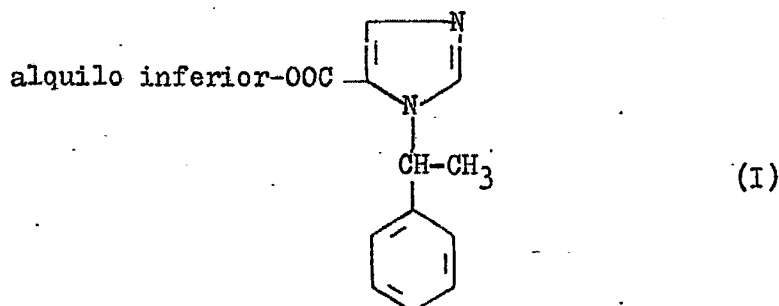
Nuevos métodos de preparación de 1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxilatos de alquilo inferior en forma racémica así como en forma isomérica ópticamente pura.

5

DESCRIPCION DEL INVENTO

Los imidazol-carboxilatos a los que se refiere esta invención son representados en general por la fórmula:

10



15

y sus isómeros ópticos estereoquímicos, donde el término "alquilo inferior" está seleccionado entre el grupo formado por metilo, etilo y propilo. Dentro del alcance de la fórmula (I) están incluidas las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

20

Los compuestos de fórmula (I) en forma racémica y los métodos de preparación de los mismos están descritos en la patente estadounidense nº 3.354.173.

25

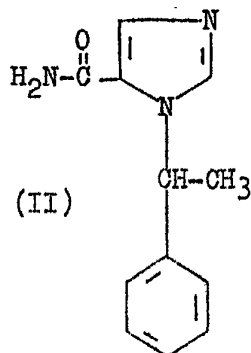
Los compuestos de fórmula (I), y especialmente los isómeros dextrógiros de los mismos, con la configuración R, son muy útiles como agentes hipnóticos de acción corta y algunos de ellos están siendo actualmente utilizados en la práctica o son muy conocidos en la técnica. Son miembros importantes del grupo de compuestos comprendidos dentro de la fórmula

30

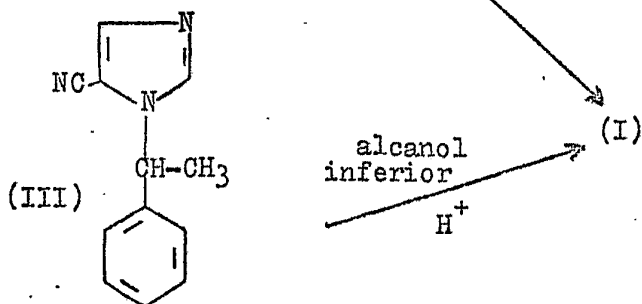
(I), por ejemplo, los siguientes: (+)-1-(1-feniletíl)imidazol-5-carboxilato de metilo, genéricamente denominado metomidato, que es un compuesto comercial en Europa como hipnóti-

1 co inyectable para uso en veterinaria; R-(+)-1-(1-feniletil)-
1H-imidazol-5-carboxilato de etilo, genéricamente denominado
etomidato, del que se encuentran referencias en *Arzneim.-*
5 *Forsch.*, 21 (8), 1234 (1971), *Brit. J. Anaesthesia*, 45, 1097
(1973) y *Anaesthesist*, 23, 150 (1974) y (+)-1-(1-feniletil)-
1H-imidazol-5-carboxilato de propilo, genéricamente denomina-
do propoxato.

De acuerdo con esta invención, los compuestos de fórmula (I) son convenientemente obtenidos por transformación
10 de 1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxamida o de 1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carbonitrilo en un éster alquílico inferior de fórmula (I) como, por ejemplo, calentando, preferiblemente en condiciones de reflujo, 1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxamida (II) o 1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carbonitrilo (III) junto con un alcohol inferior apropiado, en presencia de un ácido adecuado, preferiblemente un ácido mineral fuerte como, por ejemplo, ácido clorhídrico o sulfúrico. Los compuestos así obtenidos de fórmula (I) pueden ser aislados de la mezcla de reacción y además purificados por medios clásicos y, si se desea, transformados en sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables por reacción de los mismos con un ácido apropiado.



alcohol inferior $\xrightarrow{H^+}$



10

Como la configuración estereoquímica en el átomo de carbono asimétrico en (II) o (III) no es alterada durante el transcurso de la reacción, el procedimiento anterior puede ser empleado para preparar la forma racémica de los compuestos (I) y las formas isoméricas ópticamente puras con la configuración R-(+) o S-(-), siempre que se utilice como material de partida la forma correspondiente de los precursores (II) o (III).

15

La 1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxamida (II) y el 1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carbonitrilo (III) aquí utilizados como materiales de partida pueden ser preparados mediante la siguiente secuencia de reacciones:

20

El N-(1-feniletíl)-aminoacetónitrilo (IV) es N-acilado de forma convencional con un agente acilante alifático inferior, por ejemplo con ácido fórmico o con un anhídrido o haluro de ácido alcanoico inferior apropiado, preferiblemente el cloruro, por ejemplo anhídrido acético, cloruro de acetilo, anhídrido propiónico y similares, para producir el correspondiente N-acilaminoacetónitrilo (V). El aminoacetónitrilo N-acilado es después C-formilado empleando un éster alquílico inferior de ácido fórmico, v.g. formiato de metilo con un alcóxido alcalino, v.g. metóxido sódico, en un disolvente inerte como, por ejemplo, un hidrocarburo aromático, v.g. benceno, tolueno, xileno y similares, un éter, v.g.

25

30

1 tetrahidrofurano, dioxano y similares y otros disolventes orgánicos apróticos.

5 El enolato de metal alcalino resultante (VI) puede ser aislado agregando varios volúmenes de éter y filtrando la sal sólida. Alternativamente, no es necesario aislar el enolato de metal alcalino sino que puede ser extraído con agua y la solución acuosa empleada tal como se encuentra más adelante.

10 El N-acil-C-formilaminoacetoneitrilo-enol libre (VII) puede ser obtenido acidulando una solución acuosa de la sal correspondiente (VI). El aislamiento del enol libre (VII) puede ser efectuado con un disolvente no miscible con agua como cloroformo.

15 El enol (VII) es después sometido a una reacción de condensación con tiocianato de hidrógeno en una solución acuosa, empleando cantidades aproximadamente equimoleculares de las sustancias reaccionantes para obtener 2-mercapto-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxamida (VIII). Alternativamente, la condensación puede realizarse con sales metálicas
20 solubles en agua, preferiblemente las sales de metales alcalinos como las sales de sodio y potasio de una o de las dos sustancias reaccionantes, en cuyo caso la reacción se lleva a cabo en presencia de un ácido mineral fuerte no oxidante, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y
25 similares, para producir la forma ácida de las sustancias reaccionantes.

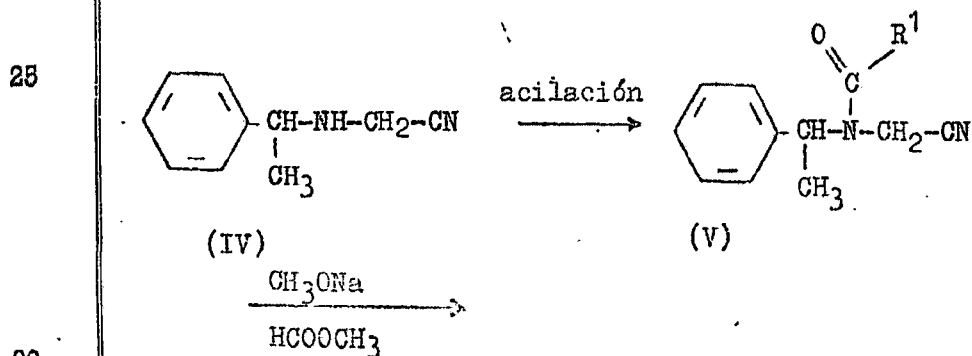
30 El disolvente de condensación es preferiblemente un disolvente acuoso como agua o un alcohol acuoso, que contiene agua suficiente para retener en solución cualquier sal inorgánica que pueda formarse durante el transcurso de la

1 reacción. Aunque puede utilizarse la temperatura ambiente
(20-25°C), empleando temperaturas ligeramente elevadas del
orden de 40-100°C aumenta la velocidad de reacción. Hay que
5 observar que durante la reacción de condensación anterior,
que se produce en medio ácido, el grupo nitrilo de (VII) es
hidrolizado a un grupo carboxamido.

La 1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxamida deseada
de fórmula (II) se obtiene después tratando la amida de fór-
mula (VIII) con níquel Raney. La reacción se lleva a cabo pre-
10 feriblemente en un alcohol inferior, v.g. etanol, al que
se agrega una base apropiada como, por ejemplo, amoníaco,
para solubilizar la sustancia reaccionante (VIII).

El 1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carbonitrilo de fór-
mula (III) es convenientemente preparado por deshidratación
15 de la amida (II), v.g. con un agente deshidratante amida a
nitrilo como, por ejemplo, cloruro de fosforilo, pentóxido
de fósforo, cloruro de tionilo y similares, en un disolvente
apropiado como, por ejemplo, piridina.

Las reacciones anteriores pueden ser ilustradas por la
20 siguiente representación esquemática, donde R¹ es hidrógeno
o alquilo inferior.



1

5

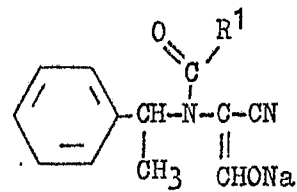
10

15

20

25

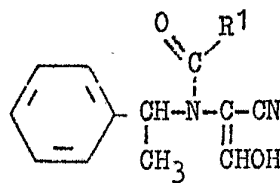
30



(VI)

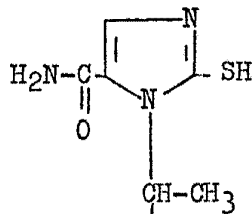
KSCN
HCl

H⁺



(VII)

HSCN



(VIII)

Ra-Ni
EtOH/NH₃

(II)

POCl₃

piridina

(III)

Hay que observar que cuando el precursor (IV), utilizado como material de partida, se encuentra en forma racémica, entonces la amida (II) y el nitrilo (III) resultantes tam-

1 bién están en forma racémica. Cuando (IV) se encuentra en
configuración R o S, esencialmente exenta de la otra, se
obtienen respectivamente las correspondientes formas de (II)
y (III). El precursor de fórmula (IV) en forma racémica así
5 como sus isómeros ópticamente puros están descritos en J.
Org. Chem., 37 (21), 3286-3289 (1972).

La amida de fórmula (II) y el nitrilo de fórmula (III),
en forma racémica y en forma de sus isómeros ópticos cada
uno de ellos esencialmente exento del otro, se consideran
10 nuevos y, como precursores útiles en la preparación de com-
puestos de fórmula (I), constituyen una característica adi-
cional de esta invención.

Mediante esta invención se proporciona también un método
de preparación de los antípodos ópticos esencialmente puros
15 de fórmula (I), prácticamente exentos del otro, a partir de
los precursores racémicos. Este método constituye un objeti-
vo muy interesante ya que hace que la producción de los pro-
ductos finales ópticamente puros dependa en menor grado de
la disponibilidad de precursores ópticamente puros.

20 Un método conveniente de preparación de las formas R y
S esencialmente puras de los compuestos de fórmula (I), de
acuerdo con esta invención, consiste en resolver el ácido
1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico racémico en sus
enantiomorfos ópticamente activos y después convertir cada
25 isómero óptico del ácido en el éster alquílico inferior de-
seado de acuerdo con procedimientos de esterificación cono-
cidos.

La resolución del ácido 1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-
30 carboxílico racémico en sus isómeros ópticos puede llevarse
a cabo por formación de sal con la forma isomérica apropiada

1 de una base ópticamente activa adecuada, separando mecánica-
mente la sal diastereomérica insoluble así formada y liberan-
do el ácido libre correspondiente en la forma habitual, por
ejemplo por tratamiento de la sal de ácido-base con un ácido
5 adecuado, v.g. un ácido mineral fuerte no oxidante, en can-
tidad suficiente para neutralizar al radical básico. Si ha
de ser aislado el ácido imidazol-carboxílico, es adecuado li-
berar primero la base ópticamente activa libre de la sal
diastereomérica por adición de un álcali acuoso hasta pH
10 aproximadamente 11, extraer después dicha base con un disol-
vente orgánico apropiado, no miscible con agua como, por
ejemplo 2,2'-oxi-bis-propano y ajustar el pH de la fase acuo-
sa alcalina restante hasta un valor neutro o ligeramente
ácido empleando un ácido apropiado, preferiblemente un ácido
15 alquilcarboxílico inferior como, por ejemplo, ácido acético,
ácido propiónico y similares, con lo que precipita el ácido
imidazolcarboxílico deseado. De esta forma se recupera la
base ópticamente activa utilizada en la resolución y, por
consiguiente, se reduce al mínimo la necesidad de reactivos
20 ópticamente puros adicionales.

La formación de las sales diastereoméricas antes men-
cionadas se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte
apropiado como, por ejemplo, un alcohol inferior, v.g. eta-
nol, propanol, 2-propanol y similares, preferiblemente a
25 reflujo. Las bases ópticamente activas adecuadas para los
fines de esta invención, son, por ejemplo, las formas dex-
trógira y levógira de 1-feniletilamina, 1-(1-naftil)etil-
amina y 1-(2-naftil)etilamina, siendo preferida la primera.

30 Por ejemplo, cuando se agrega R-(+)-1-feniletilamina
a una solución de ácido 1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-car-

1 boxílico racémico en un disolvente apropiado, precipita una
sal de adición de ácido R-(+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-
5-carboxílico con R-(+)-1-feniletílamina en forma esencial-
5 mente pura, de la que puede obtenerse el ácido libre en for-
ma esencialmente ópticamente pura.

El ácido R-(+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxí-
lico así obtenido o su sal de adición de R-(+)-1-feniletíl-
amina es fácilmente convertido en un R-(+)-1-(1-feniletíl)-
1H-imidazol-5-carboxilato de alquilo inferior, denominado
10 R-(+) (I), por métodos de esterificación convencionales, por
ejemplo calentando a reflujo el ácido o la sal de adición
en un alcohol inferior apropiado, en presencia de un ácido
mineral fuerte no oxidante apropiado como, por ejemplo, áci-
do clorhídrico o sulfúrico. Alternativamente, el ácido R-
15 (+) puede ser transformado en un haluro de acilo por procedi-
mientos convencionales y el haluro de acilo puede reaccionar
con un alcohol inferior apropiado para obtener el éster de-
seado. Por ejemplo, la función hidroxí del ácido puede ser
fácilmente transformada en una función cloro por reacción del
20 ácido con agentes de transferencia de cloro como cloruro de
oxalilo, cloruro de sulfinilo (cloruro de tionilo) que es el
preferido, cloruro de sulfurilo, oxícloruro de fósforo, tri-
cloruro de fósforo y pentacloruro de fósforo. El producto
R-(+) (I) así obtenido puede ser purificado de nuevo por
25 procedimientos conocidos de purificación y, si se desea,
transformado en una sal de adición de ácido farmacéuticamen-
te aceptable por reacción con un ácido apropiado.

El mismo procedimiento puede ser utilizado igualmente
bien, mutatis mutandis, para separar el ácido S-(-)-1-(1-
30 feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico empleando, sin embargo,

1 la otra forma isomérica S-(-) de la base ópticamente activa. Análogamente, por esterificación del ácido S-(-) así obtenido se obtiene la forma S-(-) de los ésteres de fórmula (I), designada por S-(-) (I).

5 Ya se separe la forma R-(+) o S-(-) del ácido carboxílico del medio en forma de sal diastereomérica, el enantiómero respectivo que queda en la solución puede ser recuperado por medios convencionales, por ejemplo por evaporación de las aguas madres de las que se ha obtenido el diastereómero precipitado o por dilución con un disolvente no solubilizante apropiado y, si se desea, puede transformarse en un éster alquílico inferior de fórmula (I) que presenta la configuración correspondiente.

10

15 El ácido 1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico racémico utilizado como material de partida aquí está descrito en la patente estadounidense 3.354.173 y puede ser preparado por los procedimientos allí indicados.

20 Se cree que las formas ópticamente isoméricas esencialmente puras del ácido 1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico y de sus sales de adición con bases ópticamente activas, esencialmente exentas de sus otros enantiómeros respectivos, son nuevas y, como intermediarios útiles aquí, constituyen una característica adicional de esta invención. Además de la formación de sal con bases, las formas dextrógiras y levógiras de los ácidos imidazolcarboxílicos también pueden formar sales de adición con ácido.

25

30 A la vista de las propiedades básicas del anillo de imidazol, es evidente que los isómeros ópticos esencialmente puros de los ésteres de ácido imidazol-5-carboxílicos deseados de fórmula (I) pueden ser obtenidos también por resolu-

1 ción de una mezcla racémica de dichos ésteres con un ácido
fuerte, ópticamente activo, apropiado como, por ejemplo,
5 las formas dextrógira y levógira del ácido 10-canforsulfóni-
co, del ácido 3-bromo-canfor-9-sulfónico y similares, por
aplicación de metodologías conocidas por los expertos en la
técnica.

10 Como una de las formas ópticamente isoméricas, más es-
pecialmente la que presenta la configuración S-(-), de los
compuestos de fórmula (I) es menos preferida como agente
hipnótico, sería económicamente ventajoso que se pudiera uti-
lizar esta forma S-(-) de los compuestos (I), así como del
ácido carboxílico precursor, en la producción de los isóme-
ros dextrógiros deseados R-(+) (I), por ejemplo racemizando
15 primero dichas formas S-(-) y después resolviendo el racema-
to así obtenido como se ha descrito anteriormente. Este ob-
jetivo es también cumplido mediante la presente invención.

20 Así, se ha encontrado que el ácido S-(-)-1-(1-fenil-
etil)-1H-imidazol-5-carboxílico así como los S-(-) 1-(1-fe-
niletíl)-1H-imidazol-5-carboxilatos de alquilo inferior pue-
den ser transformados en sus respectivas formas racémicas
por tratamiento con una cantidad catalítica de una base
fuerte apropiada, preferiblemente en un disolvente adecuado.
25 Las bases adecuadas para este fin son las bases metálicas
alcalinas fuertes como, por ejemplo, hidruros de metales
alcalinos, v.g. hidruro sódico y similares; alcóxidos in-
feriores de metales alcalinos, v.g. terc-butóxido potásico,
metanolato sódico, etanolato sódico y similares; amidas de
metales alcalinos, v.g. sodamida y similares y ciertos com-
puestos organometálicos como, por ejemplo, butil-litio y
30 fenil-litio. Cuando el compuesto sometido a racemización es

1 el ácido S-(-)-1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxílico,
es preferible utilizarlo en forma de una sal metálica, en
cuyo caso se emplea una cantidad menor del catalizador bá-
sico.

5 Los disolventes adecuados para la racemización son los
disolventes orgánicos polares como, por ejemplo, triamida
hexametilfosfórica, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Son
apropiadas unas temperaturas algo elevadas para aumentar la
velocidad de racemización y preferiblemente la reacción se
10 lleva a cabo en atmósfera inerte, a temperaturas de unos
20 a 120°C. Se deja enfriar la mezcla de reacción, después
se diluye con agua y la fase acuosa resultante se separa y
acidula hasta pH aproximadamente neutro para dar el ácido
racémico en forma cristalina.

15 Cuando el compuesto sometido a racemización es un isó-
mero del ácido 1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxílico,
el racemato resultante puede ser obtenido de la mezcla de
reacción por extracción con agua. Por acidulación del extrac-
to acuoso a pH aproximadamente neutro se obtiene el racemato
20 en forma cristalina. La forma racémica que se obtiene puede
ser resuelta a su vez en sus formas dextrógira y levógira
de acuerdo con el procedimiento antes descrito.

25 Cuando se racemiza una forma isomérica de un éster al-
quílico inferior de fórmula (I), el racemato resultante pue-
de ser obtenido de la mezcla de reacción por extracción con
un disolvente orgánico no polar inerte, por ejemplo un hi-
drocarburo aromático como benceno, tolueno, xileno y simila-
res. El éster racémico que se obtiene puede ser hidrolizado
30 para obtener el correspondiente ácido libre que posterior-
mente puede ser sometido a resolución.

1 Aunque se insiste en la racemización de los isómeros
levógiros menos deseados, el mismo procedimiento es aplica-
ble a los isómeros dextrógiros cuando sea conveniente trans-
formar un isómero dextrógiro en una mezcla racémica. Este
5 procedimiento también está comprendido dentro de esta inven-
ción.

Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar y no para
limitar la invención. Salvo indicación en contrario, todas
las partes son en peso y el símbolo $[\alpha]_D^{20}$.

10 EJEMPLO 1

A una mezcla agitada de 104,1 partes de (+)-2-[N-(1-
feniletíl)amino]acetonitrilo y 1440 partes de dimetilbenceno
se añaden gota a gota 66 partes de ácido fórmico (reacción
ligeramente exotérmica). Una vez completada la reacción, se
15 continúa agitando durante 3 horas a la temperatura de refluj-
o (separador de agua). La mezcla de reacción se enfría a
unos 60°C y se lava sucesivamente con agua, una solución de
bicarbonato sódico, una solución diluida de hidróxido sódico
y de nuevo dos veces con agua. Se separa la fase orgánica,
20 se seca, se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en
2,2'-oxi-bis-propano. El producto se separa por filtración,
se lava con 2,2'-oxi-bis-propano y se seca, dando (+)-N-
(cianometil)-N-(1-feniletíl)formamida (41 %), p.f. 78,9°C,
[α] = +60,90° (al 1 % en CH₃OH).

25 A 200 partes de etanol se añaden poco a poco 12,5 par-
tes de sodio. Cuando todo el sodio ha pasado a solución, se
destila el etanol mientras se añaden gota a gota 900 partes
de dimetilbenceno. Una vez completada la adición, la mezcla
se deja enfriar a la temperatura ambiente. Después se añade
30 gota a gota, a una temperatura de unos 15°C, una solución

1 de 50 partes de (+)-N-(cianometil)-N-(1-feniletil)formamida
en 80 partes de formiato de etilo, seguido de la adición de
90 partes de dimetilbenceno. La mezcla se agita durante una
noche (alrededor de 16 horas) a la temperatura ambiente. Se
5 añaden 300 partes de agua y la mezcla se agita de nuevo du-
rante 15 minutos. Se separan las capas y la fase orgánica se
extrae con agua. Se añaden 300 partes de triclorometano a las
fases acuosas combinadas. La mezcla se calienta a 50°C y se
acidula con una solución de ácido clorhídrico. Se separan las
10 capas y la fase acuosa se extrae con triclorometano. Las fa-
ses orgánicas combinadas se secan, se filtran y evaporan dan-
do (+)-N-(1-ciano-2-oxoetil)-N-(1-feniletil)formamida como
residuo.

15 A una mezcla agitada de 66 partes de (+)-N-(1-ciano-
2-oxoetil)-N-(1-feniletil)formamida, 36 partes de solución
de ácido clorhídrico, 200 partes de agua y 160 partes de
etanol se añade gota a gota una solución de 29 partes de tio-
cianato potásico en 50 partes de agua. Una vez completada la
adición, se continúa agitando durante 3 horas a la temperatu-
20 ra de reflujo. Mientras se enfría a la temperatura ambiente,
se deja cristalizar el producto. Se filtra, se lava con una
mezcla de etanol y agua (1:1 en volumen) y se recrystaliza en
etanol dando, después de secar al aire, hidrato de (+)-2-
mercapto-1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxamida, p.f.
25 245,3°C, $[\alpha] = +84,7^\circ$ (c = 1 % en CH₃OH).

30 A 80 partes de etanol, previamente saturado de amonia-
co gaseoso, se añaden 2,3 partes de hidrato de (+)-2-mercapto-
1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxamida y 6 partes de ní-
quel Raney. La mezcla se agita y se calienta a reflujo duran-
te 2 horas y después se deja enfriar a la temperatura ambien-

1 te. El níquel Raney se separa por filtración y la torta del
filtro se lava con etanol. El filtrado se evapora a vacío y
5 el residuo se purifica por cromatografía en columna sobre
gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y 5 %
de metanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y
se evapora el eluyente dando (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-
5-carboxamida esencialmente exenta de su isómero (-), como
residuo.

10 A una solución agitada y enfriada (-10°C) de 3,7 par-
tes de (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxamida en
50 partes de piridina se añaden gota a gota, durante un pe-
riodo de 15 minutos, 3,4 partes de cloruro de fosforilo. Se
deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y después
15 se calienta en un baño de agua a ebullición durante hora y
media. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura am-
biente y se vierte sobre 250 partes de agua de hielo. El pro-
ducto precipitado se separa por filtración, se lava con agua
y se disuelve en triclorometano. La solución se seca, se fil-
tra y evapora. El residuo sólido se cristaliza en una mezcla
20 de 2,2'-oxi-bis-propano y etanol, dando (+)-1-(1-feniletíl)-
1H-imidazol-5-carbonitrilo, p.f. 129,3°C, $[\alpha] = +40,56^{\circ}$
(c = 1 % en CH₃OH).

EJEMPLO 2

25 A. A una mezcla agitada de 110 partes de (-)-2-[N-(1-
feniletíl)amino]acetonitrilo y 1500 partes de dimetilbenceno
se añaden gota a gota 70 partes de ácido fórmico (reacción
ligeramente exotérmica). Una vez completada la adición, se
continúa agitando primero durante 3 horas a la temperatura de
reflujo (separador de agua) y después durante el fin de se-
30 mana (alrededor de 63 horas) a la temperatura ambiente. La

1 mezcla de reacción se calienta a 60°C y se lava sucesivamen-
te con agua, una solución de bicarbonato sódico, una solu-
ción diluida de hidróxido sódico y de nuevo dos veces con
5 agua. La fase orgánica se separa, se seca, se filtra y evapo-
ra. El residuo se cristaliza en una mezcla de 80 partes de
etanol y 108 partes de 2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra el
producto y se seca dando 46,5 % de (-)-N-(cianometil)-N-(1-
feniletíl)formamida, p.f. 78,8°C, $[\alpha] = -70,7^\circ$ (c = 1 % en
10 CH₃OH).

15 A 200 partes de etanol se añaden poco a poco 16 partes
de sodio. Cuando todo el sodio ha pasado a solución, se des-
tilla el etanol mientras se añaden gota a gota 1080 partes de
dimetilbenceno. Una vez completada la adición, la mezcla se
deja enfriar a la temperatura ambiente. Después se añade go-
ta a gota, a una temperatura de unos 15°C, una solución de
20 60 partes de (-)-N-(cianometil)-N-(1-feniletíl)formamida en
96 partes de formiato de etilo, seguido de la adición de 90
partes de dimetilbenceno. La mezcla se agita durante la no-
che a la temperatura ambiente. Se añaden 300 partes de agua
y la mezcla se agita de nuevo durante 15 minutos. Se separan
las capas y la fase orgánica se extrae con agua. Se añaden
300 partes de triclorometano a las fases acuosas combinadas.
La mezcla se calienta a 50°C y se acidula con una solución
de ácido clorhídrico. Se separan las capas y la fase acuosa
25 se extrae con triclorometano. Las fases orgánicas combinadas
se secan, se filtran y evaporan, dando (-)-N-(1-ciano-2-oxo-
etil)-N-(1-feniletíl)formamida como residuo.

30 A una mezcla agitada de 66 partes de (-)-N-(1-ciano-2-
oxoetil)-N-(1-feniletíl)formamida, 36 partes de una solución
de ácido clorhídrico, 200 partes de agua y 160 partes de

1 etanol se añade gota a gota una solución de 29 partes de tio-
cianato potásico en 50 partes de agua. Una vez completada la
5 adición, se continúa agitando durante 3 horas a la temperatu-
ra de reflujo. Mientras se enfría a la temperatura ambiente,
se deja que cristalice el producto. Se separa por filtración,
se lava con una mezcla de etanol y agua (1:1 en volumen) y se
recristaliza en etanol dando, después de secar al aire, hidra-
to de (-)-2-mercapto-1-(2-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxamida,
p.f. 244,8°C, $[\alpha] = -85,8^\circ$ (c = 1 % en CH₃OH).

10 A 80 partes de etanol, previamente saturado de amoníaco
gaseoso, se añaden 2,3 partes de hidrato de (-)-2-mercapto-
1-(2-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxamida y 6 partes de ní-
quel Raney. La mezcla se agita y se calienta a reflujo duran-
te 2 horas y después se deja enfriar a la temperatura ambien-
15 te. El níquel Raney se separa por filtración y la torta del
filtro se lava con etanol. El filtrado se evapora a vacío y
el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel
de sílice utilizando una mezcla de triclorometano y 5 % de me-
tanol como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se
20 evapora el eluyente, dando (-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-
carboxamida como residuo, esencialmente exenta de su isómero
(+).

25 B. A una solución agitada y enfriada (-10°C) de 3,7 par-
tes de (-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxamida en
50 partes de piridina se añaden gota a gota, durante un pe-
riodo de 15 minutos, 3,4 partes de cloruro de fosforilo. Se
deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y después
se calienta en un baño de agua hirviendo durante hora y me-
dia. Se enfría la mezcla de reacción a la temperatura ambien-
30 te y se vierte sobre 250 partes de agua de hielo. El producto

1 precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se
disuelve en triclorometano. Se seca la solución, se filtra y
evapora. El residuo sólido se cristaliza en una mezcla de
2,2'-oxi-bis-propano y etanol, dando (-)-1-(1-feniletil)-1H-
5 imidazol-5-carbonitrilo, p.f. 128,7°C, $[\alpha] = -40,23^\circ$ (c = 1 %
en CH₃OH).

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo II-A y utilizando
do una cantidad equivalente de (+)-2-[N-(1-feniletil)amino]-
acetronitrilo como material de partida, se obtiene (+)-1-(1-
10 feniletil)-1H-imidazol-5-carboxamida, p.f. 136,5-137°C.

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo II-B y utilizando
do una cantidad equivalente de (+)-1-(1-feniletil)-1H-imida-
zol-5-carboxamida en lugar del isómero (-) allí utilizado,
se obtiene (+)-1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carbonitrilo,
15 p.f. 97-99°C.

EJEMPLO 3

A. A una mezcla agitada de 40 partes de etanol y 3 par-
tes de (+)-1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxamida se aña-
den lentamente 10 partes de ácido sulfúrico concentrado. Una
20 vez completada la adición, se continúa agitando a reflujo du-
rante 7 horas. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar la
mezcla a la temperatura ambiente y se vierte sobre hielo ma-
chacado. Se destila el etanol y la fase acuosa se alcaliniza
con hidróxido sódico y se extrae tres veces con triclorometa-
25 no. Los extractos combinados se secan, filtran y evaporan.
El residuo se convierte en la sal sulfato en 2-propanol y
2,2'-oxi-bis-propano. La sal se separa por filtración, se la-
va con 2,2'-oxi-bis-propano y se seca, dando sulfato de
R-(+)-1-(α -metilbencil)-5-imidazolcarboxilato de etilo, p.f.
30 111°C, $[\alpha]_D^{20} = +22,1^\circ$ (c = 1 % en CH₃OH).

1 B. Se repite el procedimiento anterior a excepción de
que la (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxamida allí
utilizada se sustituye por una cantidad equivalente de (-)-
5 1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxamida y se obtiene sul-
fato de (-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxilato de
etilo, $[\alpha] = -22,5^{\circ}$ (c = 1 % en CH₃OH).

EJEMPLO 4

10 A. Se introduce cloruro de hidrógeno gaseoso en 40 par-
tes de etanol hasta saturación mientras se enfría a 0°C. Des-
pués se añaden 2,5 partes de (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-
5-carbonitrilo y la mezcla se agita y se calienta a reflujo
durante 24 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua.
Se alcaliniza con hidróxido sódico y se extrae tres veces con
15 triclorometano. Los extractos combinados se secan, filtran y
evaporan. El residuo se convierte en el sulfato en 2-propanol
y 2,2'-oxi-bis-propano. El sulfato precipitado se separa por
filtración, se lava con 2,2'-oxi-bis-propano y se seca, dando
sulfato de R-(+)-1-(α -metilbencil)-5-imidazolcarboxilato de
etilo, p.f. 111,7°C, $[\alpha]_D^{20} = +22,4^{\circ}$ (c = 1 % en CH₃OH).

20 B. Se repite el procedimiento anterior a excepción de
que el (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carbonitrilo allí
utilizado se sustituye por una cantidad equivalente de (-)-
1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carbonitrilo, dando sulfato de
(-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo, $[\alpha]$
25 = -22,3° (c = 1 % en CH₃OH).

EJEMPLO 5

30 A una mezcla agitada y a reflujo de 13 partes de ácido
(+)-1-(1-fenilotil)-5-imidazolcarboxílico y 200 partes de
2-propanol se añaden 3,6 partes de (-)- α -metilbencenometanami-
na y la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 10 mi-

1 nutos. Se deja enfriar la mezcla de reacción a la temperatura
ambiente. El producto precipitado se separa por filtración
(el filtrado se deja aparte), se lava con 2-propanol y se
cristaliza en 160 partes de 2-propanol. Se filtra y se seca
5 durante el fin de semana a vacío a 60°C, dando la sal de áci-
do (-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico y (-)- α -
metilbencenometanamina, p.f. 194°C, $[\alpha]_D = -51,0^\circ$ (c = 1 %
en agua). Al filtrado (ver el párrafo anterior) se añaden
10 3,6 partes de (+)- α -metilbencenometanamina y la mezcla se
agita y se calienta a reflujo durante 10 minutos. Se deja
enfriar la mezcla de reacción a la temperatura ambiente. El
producto precipitado se filtra, se lava con 2-propanol y se
seca a vacío durante 4 horas a 60°C, dando sal de ácido (+)-1-
15 (1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico y (+)- α -metilbenceno-
metanamina, p.f. 190,3°C $[\alpha]_D = +52,9^\circ$ (c = 1 % en agua).

EJEMPLO 6

Una mezcla agitada de 2,55 partes de sal de (+)- α -
metilbencilamina y ácido R-(+)-1-(α -metilbencil)-5-imidazol-
carboxílico en 24 partes de etanol absoluto seco se satura de
20 cloruro de hidrógeno gaseoso. Una vez terminada la saturación,
se continúa agitando durante 7 horas a la temperatura de re-
flujo mientras se introduce todavía cloruro de hidrógeno ga-
seoso. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se reco-
ge en 30 partes de agua. La solución resultante se ajusta a
25 pH 6 con solución de hidróxido sódico 10 N y el producto se
extrae tres veces con triclorometano. Los extractos combina-
dos se secan, filtran y evaporan. El residuo se recoge en
2,4 partes de 2-propanol y se filtra la solución. El filtra-
do se acidula con ácido sulfúrico y se calienta durante algún
30 tiempo. Se añade 2,2'-oxi-bis-propano hasta casi turbidez y,

1 rascando las paredes, precipita el producto mientras se en-
fría en un baño de hielo. Se filtra, se lava con una mezcla
de 2-propanol y 2,2'-oxi-bis-propano y se seca, dando 80 %
de sulfato de R-(+)-1-(α -metilbencil)-5-imidazolcarboxilato
5 de etilo, $[\alpha] = +22,5^{\circ}$ (c = 0,1 % en H₂O).

EJEMPLO 7

Una mezcla agitada de 2,55 partes de sal de ácido
S-(-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico y (-)- α -
metilbencenometanamina en 24 partes de etanol absoluto seco
10 se satura de cloruro de hidrógeno gaseoso. Una vez terminada
la saturación, se continúa agitando durante 7 horas a la
temperatura de reflujo mientras se introduce todavía cloruro
de hidrógeno gaseoso. Se evapora la mezcla de reacción y el
residuo se recoge en 30 partes de agua. La solución se ajusta
15 a pH 6 con una solución 10 N de hidróxido sódico y el produc-
to se extrae tres veces con triclorometano. Los extractos com-
binados se secan, filtran y evaporan. El residuo se convier-
te en el nitrato en metilbenceno mientras se enfría en un
baño de hielo. Se filtra la sal, se lava con metilbenceno y
20 se seca, dando 52 % de nitrato de S-(-)-1-(α -metilbencil)-
imidazol-5-carboxilato de etilo, $[\alpha] = -31,9^{\circ}$ (c = 0,1 % en
H₂O).

EJEMPLO 8

25 A. Una mezcla de 1 parte de sal de (+)- α -metilbencil-
amina y ácido R-(+)-1-(α -metilbencil)-5-imidazolcarboxílico
en 6 partes de solución 1 N de hidróxido sódico se sacude en
un tubo cerrado hasta que todo el sólido pasa a solución
(pH \approx 11). La solución resultante se sacude cinco veces du-
rante 1 minuto, cada vez después de la adición de 1,4 partes
30

1 de 2,2'-oxi-bis-propano. Se combinan las fases orgánicas,
(la fase acuosa alcalina se deja a un lado) y se evaporan
dando R-(+)- α -metilbencilamina.

5 La fase acuosa alcalina anterior se ajusta a pH 6,2
con ácido acético. Mientras se enfría en un baño de agua de
hielo y rascando las paredes precipita el producto. Se sepa-
ra por filtración y se cristaliza dos veces en 2-propanol dan-
do, después de secar durante 3 horas a vacío a 60°C, ácido
10 R-(+)-1-(α -metilbencil)-5-imidazolcarboxílico, p.f. 155°C,
[α] = +65,9° (c = 1 % en H₂O).

15 B. Repitiendo el procedimiento anterior, a excepción de
que se utiliza una cantidad equivalente de la sal de ácido
(-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico con (-)- α -
metilbencenometanamina, se obtiene ácido (-)-1-(1-feniletíl)-
1H-imidazol-5-carboxílico, p.f. 155,2°C, [α]_D = -67,8°
(c = 0,1 % en H₂O).

EJEMPLO 9

20 A. Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas
una mezcla de 10 partes de ácido R-(+)-1-(α -metilbencil)-5-
imidazolcarboxílico y 105 partes de cloruro de sulfinilo. La
mezcla de reacción se enfría y diluye con 2,2'-oxi-bis-propa-
no. El producto precipitado se separa por filtración, se la-
va con 2,2'-oxi-bis-propano y se seca, dando 90 % de hidro-
25 cloruro de cloruro de (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-car-
bonilo.

30 B. Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una
mezcla de 25,5 partes de ácido (-)-1-(1-feniletíl)-1H-imida-
zol-5-carboxílico y 280 partes de cloruro de sulfinilo. La
mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo. El produc-
to cristaliza por adición de 2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra,

1 se lava con 2,2'-oxi-bis-propano y se seca, dando 94 % de
hidrocloruro de cloruro de (-)-1-(1-feniletil)-1H-imidazol-
5-carbonilo.

EJEMPLO 10

5 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 5,5 partes de hidrocloruro de cloruro de (+)-1-
(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carbonilo y 80 partes de metanol.
La mezcla de reacción se enfría y evapora. El residuo se di-
suelve en 100 partes de agua, se alcaliniza con hidróxido só-
10 dico y el producto se extrae con 2,2'-oxi-bis-propano. El ex-
tracto se seca, se filtra y evapora. El residuo se convierte
en el sulfato en 2-propanol y 2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra
la sal, se lava con 2,2'-oxi-bis-propano y se seca, dando
73 % de sulfato de (+)-1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxi-
15 lato de metilo, p.f. 103,8°C, $[\alpha] = +20,51^{\circ}$ (c = 1 % en
CH₃OH).

EJEMPLO 11

20 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 5,5 partes de hidrocloruro de cloruro de (+)-1-
(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carbonilo y 80 partes de 1-propa-
nol. La mezcla de reacción se enfría y evapora. El residuo
se disuelve en 100 partes de agua y la solución se alcaliniza
con una solución de hidróxido sódico. El producto se extrae
con 2,2'-oxi-bis-propano. El extracto se seca, se filtra y
25 evapora. El residuo se convierte en el sulfato en 2-propanol
y 2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra la sal, se lava con 2,2'-
oxi-bis-propano y se seca, dando 65 % de hidrato de sulfato
de (+)-1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxilato de propilo,
30 p.f. 106°C, $[\alpha] = +22,68^{\circ}$ (c = 1 % en CH₃OH).

EJEMPLO 12

1 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 5,5 partes de hidrocioruro de cloruro de (-)-1-(1-
feniletíl)-1H-imidazol-5-carbonilo y 80 partes de metanol. La
5 mezcla de reacción se enfría y evapora. El residuo se disuel-
ve en agua y la solución se alcaliniza con una solución de
hidróxido sódico al 60 %. El producto se extrae con 2,2'-oxi-
bis-propano. El extracto se seca, se filtra y evapora. El
residuo se convierte en el sulfato en 2-propanol y 2,2'-oxi-
10 bis-propano. La sal se filtra y se seca dando 60 % de sulfato
de (-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo,
p.f. 97,8°C, $[\alpha] = -22,39^\circ$ (c = 1 % en CH₃OH).

EJEMPLO 13

15 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 5,5 partes de hidrocioruro de cloruro de (-)-1-(1-
feniletíl)-1H-imidazol-5-carbonilo y 80 partes de 1-propanol.
La mezcla de reacción se enfría y evapora. El residuo se di-
suelve en agua. La solución se alcaliniza con una solución
de hidróxido sódico al 60 %. El producto se extrae con 2,2'-
20 oxi-bis-propano. El extracto se seca, se filtra y evapora.
El residuo se convierte en el sulfato en 2-propanol y 2,2'-oxi-
bis-propano. Se filtra la sal y se seca, dando 60 % de hidra-
to de sulfato de (-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxila-
to de propilo, p.f. 73,3°C, $[\alpha] = -22,24^\circ$ (c = 1 % en CH₃OH).

EJEMPLO 14

25 Una solución de 47,5 partes de sulfato de (-)-1-(1-
feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo en 500 partes
de agua se alcaliniza con 14 partes de solución de hidróxido
sódico al 50 %. El producto se extrae dos veces con 325 par-
30 tes de diclorometano. Los extractos combinados se secan, se

1 filtran y evaporan a vacío. El residuo se cristaliza en 2,2'-
oxi-bis-propano, dando (-)-1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-
carboxilato de etilo.

5 Se calienta a 100°C una mezcla de 12,21 partes de (-)-
1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo, 1,9 par-
tes de una suspensión al 61,8 % de hidruro sódico en aceite
mineral y 50 partes de triamida hexametilfosfórica mientras
se introduce argon gaseoso y se continúa agitando a esa tem-
10 peratura durante 20 horas. La mezcla se deja enfriar a la
temperatura ambiente y se añaden 110 partes de benceno. La
mezcla se lava tres veces con agua. Se seca la fase orgánica,
se filtra y evapora. El residuo se convierte en el hidroclo-
ruro en 2-propanol. La sal cruda se filtra y se cristaliza
en 2,2'-oxi-bis-propano, dando hidrocloruro de (+)-1-(1-fe-
15 niletil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo, p.f. 139,5°C.

EJEMPLO 15

Se agita y se calienta a reflujo una mezcla de 17,7 par-
tes de ácido (-)-1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxílico,
3,28 partes de hidróxido sódico y 120 partes de 2-propanol
20 hasta que la mezcla de reacción se vuelve homogénea y des-
pués durante 1 hora más. Durante el reflujo, cristaliza parte
del producto. Se deja enfriar la mezcla de reacción a la tem-
peratura ambiente y el producto precipitado se filtra. El pro-
ducto se lava con 2-propanol y se seca a vacío, dando la sal
25 sódica del ácido (-)-1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxíli-
co.

Una mezcla de 14,3 partes de sal sódica del ácido (-)-
1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxílico, 1,9 partes de una
suspensión al 61,8 % de hidruro sódico en aceite mineral y
30 60 partes de triamida hexametilfosfórica se agita durante

1 20 horas a 100°C en atmósfera de argon. La mezcla se deja en-
friar a la temperatura ambiente y se vierte sobre 150 partes
de agua. La mezcla se lava tres veces con 200 partes de diclo-
rometano. Se neutraliza la fase acuosa (pH 7) con ácido acé-
5 tico y se deja cristalizar el producto. Este último se filtra,
se seca y se recrystaliza en etanol, dando ácido (+)-1-(1-fe-
nil-etil)-1H-imidazol-5-carboxílico, p.f. 188°C.

EJEMPLO 16

10 Se disuelven 40 partes de R-(+)-1-(α -metilbencil)imida-
zol-5-carboxilato de etilo en agua y la solución se alcalini-
za con carbonato sódico. Después de extraer con cloroformo,
este último se seca y evapora. El residuo se disuelve en éter
di-isopropílico y la solución se acidula con cloruro de hi-
15 drógeno gaseoso: precipita un aceite. Se disuelve en agua,
se alcaliniza con hidróxido amónico y la base libre se ex-
trae con cloroformo. El extracto se seca y evapora. Al resi-
duo se añaden algunas partes de éter di-isopropílico y la
mezcla se siembra con un cristal de dl-1-(α -metilbencil)-imida-
zol-5-carboxilato de etilo. Después de enfriar durante
20 4 horas a -20°C, el producto precipitado se separa por fil-
tración y se seca dando 20 partes de R-(+)-1-(α -metilbencil)-
imidazol-5-carboxilato de etilo, p.f. 67°C, $[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$
(c = 1 % en etanol).

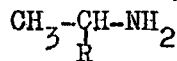
25 En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-
berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un método de preparación de 1-(1-fenil-etil)-1H-
imidazol-5-carboxilato de alquilo inferior ópticamente ac-
tivos, que consiste en:

a) hacer reaccionar el ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-imida

1 zol-5-carboxílico racémico con uno de los isómeros óptica-
mente activos de una etilamina de fórmula:




5 donde R significa fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo, separar la
sal insoluble resultante, tratarla con un ácido mineral fuer-
te no oxidante y, opcionalmente, transformar el ácido resul-
tante en un derivado reactivo del mismo;

10 b) hacer reaccionar el ácido 1-(1-fenil-etil)-1H-
imidazol-5-carboxílico ópticamente activo obtenido en la eta-
pa anterior u, opcionalmente, un derivado reactivo del mismo
con un agente esterificante que contiene un grupo alquilo in-
ferior.

15 2. Un método según la reivindicación 1, que consis-
te en

20 a) resolver el ácido (+)-1-(1-fenilitil)-1H-imida-
zol-5-carboxílico haciendo reaccionar dicho ácido con el isó-
mero (-), esencialmente exento del isómero (+), de una base
seleccionada entre el grupo formado por 1-feniletilamina, 1-
(1-naftil)etilamina y 1-(2-naftil)etilamina en un disolvente
orgánico inerte, separar mecánicamente la sal insoluble de
ácido (-)-1-(1-feniletil)-1H-imidazol-5-carboxílico y base
(-), tratar dicha sal de ácido (-) y base (-) con un ácido
25 mineral no oxidante fuerte y

30 b) esterificar el ácido (-)-1-(1-feniletil)-1H-
imidazol-5-carboxílico así obtenido con un agente esterifi-
cante alquílico inferior para dar (-)-1-(1-feniletil)-1H-im-
dazol-5-carboxilato de alquilo inferior esencialmente exento
del isómero (+).



30

1

3. Un método según la reivindicación 1, que consiste en

5

a) resolver el ácido (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico haciendo reaccionar dicho ácido con (-)-1-feniletilamina, esencialmente exenta del isómero (+), en un disolvente alcohólico inferior, separar mecánicamente la sal insoluble de ácido (-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico y (-)-1-feniletilamina, tratar dicha sal de ácido (-) y base (-) con un ácido mineral fuerte no oxidante y

10

b) esterificar el ácido (-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico así obtenido para dar (-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo esencialmente exento del isómero (+).

15

4. Un método según la reivindicación 1, que consiste en

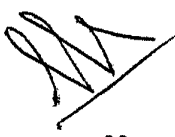
20

a) resolver el ácido (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico haciendo reaccionar dicho ácido con el isómero (+), esencialmente exento del isómero (-), de una base seleccionada entre el grupo formado por 1-feniletilamina 1-(1-naftil)etilamina y 1-(2-naftil)etilamina en un disolvente orgánico inerte, separar mecánicamente la sal insoluble de ácido (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico y base (+), tratar dicha sal de ácido (+) y base (+) con un ácido mineral fuerte no oxidante y

25

b) esterificar el ácido (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico así obtenido con un agente esterificante alquílico inferior para dar (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxilato de alquilo inferior esencialmente exento del isómero (-).

30



1 5- Un método según la reivindicación 1, que consiste en

5 a) resolver el ácido (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico haciendo reaccionar dicho ácido con el isómero (-), esencialmente exento del isómero (+), de una base seleccionada entre el grupo formado por 1-feniletílamina, 1-(1-naftil)etilamina y 1-(2-naftil)etilamina en un disolvente orgánico inerte, separar mecánicamente la sal insoluble de ácido (-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico y base
10 (-), tratar dicha sal de ácido (-) y base (-) con un ácido mineral fuerte no oxidante, transformar la función hidroxil del ácido (-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico así obtenido en una función cloro y

15 b) tratar el cloruro de (-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxilato resultante con un alcohol inferior para dar (-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxilato de alquilo inferior esencialmente exento del isómero (+).

20 6. Un método según la reivindicación 1. que consiste en

25 a) resolver el ácido (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico haciendo reaccionar dicho ácido con (-)-1-feniletílamina, esencialmente exenta del isómero (+), en un disolvente alcohólico inferior, separar mecánicamente la sal insoluble de ácido (-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico y (-)-1-feniletílamina, tratar dicha sal de ácido (-) y base (-) con un ácido mineral fuerte no oxidante, transformar la función hidroxil del ácido (-)-1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico así obtenido en una función cloro por reacción de dicho ácido con cloruro de tionilo y

1 b) tratar de cloruro de (-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carbonilo resultante con etanol para dar (-)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo esencialmente exento del isómero (+).

5 7. Un método según la reivindicación 1 que consiste en

10 a) resolver el ácido (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico haciendo reaccionar dicho ácido con el isómero (+), esencialmente exento del isómero (-), de una base seleccionada entre el grupo formado por 1-feniletilamina, 1-(1-naftil)etilamina y 1-(2-naftil)etilamina en un disolvente orgánico inerte, separar mecánicamente la sal insoluble de ácido (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico y base (+) tratar dicha sal de ácido (+) y base (+) con un ácido mineral fuerte no oxidante, transformar la función hidroxil del ácido (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico así obtenido en una función cloro y

15 b) tratar el cloruro de (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carbonilo resultante con un alcohol inferior para dar el (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxilato de alcohol inferior esencialmente exento del isómero (-).

20 8. Un método según la reivindicación 1, que consiste en

25 a) resolver el ácido (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico haciendo reaccionar dicho ácido con (+)-1-feniletilamina, esencialmente exenta del isómero (-), en un disolvente alcohólico inferior, separar mecánicamente la sal insoluble del ácido (+)-1-(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxílico y (+)-1-feniletilamina, tratar dicha sal de ácido

1 (+) y base (+) con un ácido mineral fuerte no oxidante, trans
formar la función hidroxil del ácido (+)-1-(1-feniletíl)-1H-
imidazol-5-carboxílico así obtenido en una función cloro por
reacción de dicho ácido con cloruro de tionilo y

5 b) tratar el cloruro de (+)-1-(1-feniletíl)-1H-
imidazol-5-carbonilo resultante con etanol para dar (+)-1-
(1-feniletíl)-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo esencialmen
te exento del isómero (-).

10 9. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN METODO DE PREPARACION DE 1-(1-FENILETIL)-1H-IMIDAZOL-5-
CARBOXILATO DE ALQUILLO INFERIOR.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de treinta y dos pá
ginas mecanografiadas.

Madrid, 23 Febrero 1976

BERNARDO UNGRIA

P.P.



20

25

30

