



19	ES	11 20	NÚMERO 447716	10	AI
		22	FECHA DE PRESENTACION 7.5.76		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1- $\{\beta$ -Ar- β -(R-oxi) ETIL} IMIDAZOLES. 22 FEB. 1977		
71 SOLICITANTE (S) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Turnhoutsebaan 30, Beerse, Bélgica.		
72 INVENTOR (ES) Marcel A. G. Janssen; Jan Heeres y Henri E.F. D'Haen, todos ellos de nacionalidad belga.		
73 TITULAR (ES) El mismo solicitante.		
74 REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

1 finición de los sustituyentes del grupo arilo, se refiere a
a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, de 1 a unos
6 átomos de carbono, como, por ejemplo, metilo, etilo, propi-
5 lo inferior" empleado en la definición de R como un todo sig-
nifica una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, de 1 a
unos 8 átomos de carbono, como, por ejemplo, metilo, butilo,
sec-pentilo, n-heptilo, n-octilo, etc; y las expresiones
"alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" se refieren a un
10 radical hidrocarbonado insaturado de 3 a unos 5 átomos de car-
bono, donde la insaturación se encuentra, en relación con el
ligando éter, preferiblemente en el átomo de carbono pero
también puede encontrarse en los átomos de carbono γ o δ .

15 La expresión "halo" en las definiciones anteriores
de Ar y R se refiere a un átomo de halógeno con un peso ató-
mico inferior a 127, es decir, cloro, bromo, flúor y yodo.

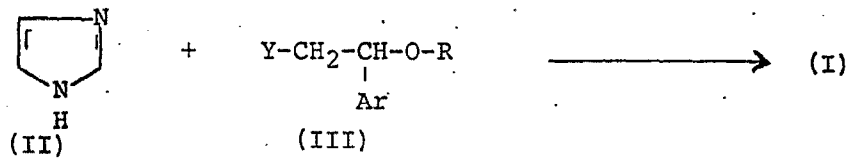
Los compuestos de fórmula (I) son agentes antifún-
gicos y antibacterianos muy potentes. Como tales constituyen
20 el objeto de las patentes estadounidenses 3.717.655 y
3.658.813.

Un miembro especialmente importante de la serie de
compuestos de fórmula (I) es el 1-{2,4-dicloro- β -[(2,4-diclo-
robencil)oxil]fenetil}imidazol, genéricamente denominado mico-
nazol, que es extensamente utilizado como agente antimicro-
25 biano. Otros compuestos muy importantes dentro de la fórmula
(I) son, por ejemplo, el 1-{2,4-dicloro- β -[(p-clorobencil)oxil]
fenetil}imidazol, genéricamente denominado econazol, el nitrato
de 1-{2,4-dicloro- β -[(2,6-diclorobencil)oxil]fenetil}imidazol,
genéricamente denominado isoconazol y el 1-{ β -(aliloxi)-2,4-
30 diclorofenetil}imidazol, genéricamente denominado imazalilo.

1
5
10
15
20
25
30

En las patentes estadounidenses 3.717.655 y 3.658.813 antes mencionadas, se describe un método de preparación de los compuestos de fórmula (I), que consiste esencialmente en la O-alkilación de un α -aril-1H-imidazol-1-etanol apropiado.

Mediante esta invención se proporciona un nuevo método de preparación de los éteres 1-(β -aril)etil-1H-imidazólicos deseados. Ahora se ha encontrado que se obtienen con altos rendimientos y en forma pura mediante la reacción de imidazol (II) con un éster reactivo apropiado de fórmula (III):



donde Ar y R tienen el significado indicado anteriormente e Y es un resto de éster reactivo como, por ejemplo, halógeno, mesilato, tosilato y similares.

La reacción del imidazol (II) con (III) se lleva a cabo en un disolvente orgánico apropiado, inerte frente a la reacción como, por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida, acetonitrilo, benzonitrilo y disolventes similares. Son apropiadas las temperaturas algo elevadas para aumentar la velocidad de la reacción y preferiblemente la reacción se efectúa a la temperatura de reflujo de la mezcla. Cuando el éster reactivo (III) es un bromuro o un cloruro, es conveniente suplementar la mezcla de reacción con una pequeña cantidad de un yoduro, preferiblemente yoduro sódico o potásico. Una vez completada la reacción, el producto se aísla del medio reaccionante y, si es necesario, se purifica todavía más por medios convencionales y, si se desea, se convierte en una de sus sales de adición de ácido por reacción con un ácido apro-

1 piado.

Varios de los ésteres reactivos intermedios de fórmula (III) son compuestos conocidos. Estos compuestos y su preparación están descritos, por ejemplo, en Chim.Thérap., 3 (2), 81-86 (1968).

5 Un método general de preparación de los ésteres reactivos (III) es la siguiente secuencia de reacciones.

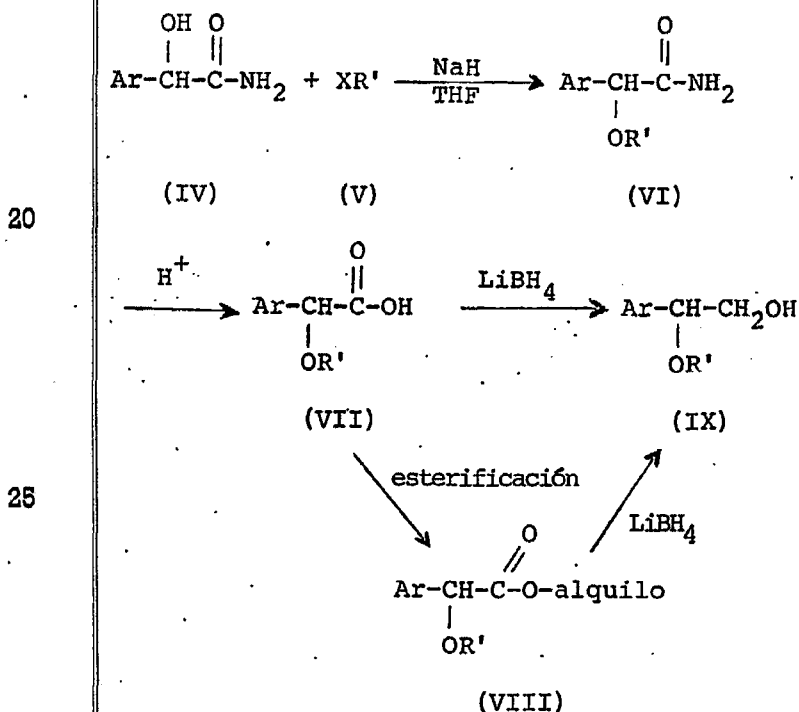
Se hace reaccionar una α -hidroxi-arilacetamida apropiadamente sustituida de fórmula (IV), donde Ar es el definido anteriormente, con un compuesto halogenado de fórmula (V) donde X es halógeno y R' es un miembro del grupo de restos comprendidos por la definición de R, a excepción de mono- y di-aminofenilo. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base apropiada, por ejemplo hidruro sódico, en un disolvente apropiado, por ejemplo tetrahidrofurano (THF). Después la amida resultante (VI) se hidroliza al ácido carboxílico correspondiente (VII) en la forma habitual, por tratamiento con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico. El ácido carboxílico (VII) o un éster alquílico inferior (VIII) derivado del mismo por aplicación de los procedimientos comunes de esterificación, se reduce después con un agente reductor apropiado para obtener un alcohol de fórmula (IX). Los agentes reductores adecuados para los fines de esta reacción son, por ejemplo, borohidruro de litio y borohidruro de sodio en presencia de una sal de litio, preferiblemente yoduro o cloruro de litio. La etapa de reducción se efectúa en un disolvente apropiado como, por ejemplo, acetonitrilo, tetrahidrofurano o una mezcla de ambos disolventes.

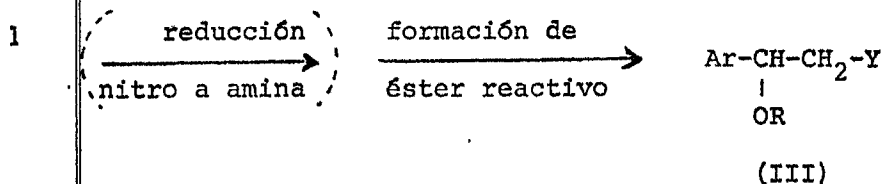
25 El alcohol (IX) es posteriormente convertido en su éster reactivo deseado (III) por métodos generalmente conoci-

1 dos, por ejemplo por reacción del alcohol con cloruro de me-
tanosulfonilo o cloruro de p-toluensulfonilo para obtener un
mesilato o tosilato, respectivamente, o con un agente halo-
genante apropiado para obtener un haluro.

5 Los ésteres reactivos de fórmula (III) donde R es
un radical mono- o di-aminofenilo se obtienen por reducción
de nitro a amina (v.g. empleando hidrógeno y paladio en car-
bón o cinc y ácido acético, etc) de un alcohol apropiado de
10 fórmula (IX) donde R' es mono- o di-nitrofenilo, respectiva-
mente, y después convirtiendo el mono- o di-aminofenoxialco-
hol resultante en el éster reactivo deseado como se ha des-
crito anteriormente.

15 Las reacciones anteriores son ilustradas mejor en
la siguiente representación esquemática:





5

Un número importante de las α -hidroxi-arilaceta-
midas de fórmula (IV) utilizadas como material de partida
en la secuencia de reacción anterior son compuestos conoci-
dos. Se obtienen fácilmente por conversión del ácido α -hidro-
xi-arilacético libre correspondiente en una amida por medios
clásicos. Los ácidos libres precursores son conocidos en ge-
10 neral y pueden ser preparados por los procedimientos descri-
tos en la bibliografía para la preparación de estos compues-
tos conocidos.

15

Varios alcoholes intermedios de fórmula (IX) tam-
bién son compuestos conocidos. Estos alcoholes y su prepara-
ción están descritos, por ejemplo, en C.A. 66, 104.809.

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

20

EJEMPLO 1

25

Se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas
una mezcla de 32 partes de ácido 2,4-dicloromandélico, 240
partes de metanol y 5 partes de ácido sulfúrico. La mezcla de
reacción se vierte en agua y el producto se extrae con cloro-
formo. Este último se lava con solución de hidrógeno-carbona-
to sódico, se seca y evapora, dando como residuo 2,4-dicloro-
mandelato de metilo.

30

Una mezcla de 37 partes de 2,4-dicloromandelato de
metilo en 400 partes de metanol se satura con amoniaco gaseoso
y se deja en reposo durante la noche. Se evapora la mezcla de
reacción y el residuo se cristaliza en éter di-isopropílico,

1 dando 2,4-dicloromandelamida, p.f. 108,2°C.

EJEMPLO 2

5 A una mezcla agitada y a reflujo de una parte de
dispersión de hidruro sódico al 50 % en 45 partes de tetrahi-
drofurano se agrega gota a gota una solución de 4,4 partes de
2,4-dicloromandelamida en 45 partes de tetrahidrofurano, segui-
do de la adición de 4 partes de cloruro de 2,4-diclorobencilo.
Una vez completada la adición, se continúa agitando a reflu-
jo durante 12 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua.
10 Se separa la fase orgánica, se seca, se filtra y evapora. El
residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de
sílice empleando una mezcla de cloroformo y 5 % de metanol co-
mo eluyente. Se recoge la fracción pura y se cristaliza en
éter di-isopropílico dando 2-(2,4-diclorobenciloxi)-2-(2,4-di-
15 clorofenil)acetamida, p.f. 142,3°C.

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche
una mezcla de 6 partes de 2-(2,4-diclorobenciloxi)-2-(2,4-di-
clorofenil)acetamida en 150 partes de solución de ácido clor-
hídrico. El producto se extrae con cloroformo. Este último se
20 seca, se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en una mez-
cla de benceno y n-hexano, dando ácido 2,4-diclorobenciloxi-
2,4-diclorofenilacético, p.f. 119,2°C.

A una mezcla agitada de 2 partes de hidruro de litio
y aluminio y 175 partes de 1,1'-oxi-bis-etano se añaden poco
25 a poco 11 partes de ácido 2,4-diclorobenciloxi-2,4-diclorofe-
nilacético a la temperatura ambiente (reacción exotérmica). Una
vez completada la adición, se continúa agitando durante la no-
che a la temperatura de reflujo. La mezcla de reacción se aci-
dula con una solución diluida de ácido clorhídrico y se sepa-
30 ran las capas. Se seca la fase orgánica, se filtra y evapora.

1 El residuo se cristaliza en una mezcla de metilbenceno y he-
xano. El producto se separa por filtración y se seca, dando
2,4-dicloro- β -(2,4-diclorofenilmetoxi)bencenoetanol, p.f.
89°C (rendimiento: 38 %).

5 A una mezcla agitada y enfriada (baño de hielo) de
7,5 partes de 2,4-dicloro- β -(2,4-diclorofenilmetoxi)benceno-
etanol y 150 partes de piridina se añaden gota a gota 3 par-
tes de cloruro de metanosulfonilo. Una vez completada la adi-
ción, se continúa agitando durante la noche a la temperatu-
10 ra ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua y el
producto se extrae con triclorometano. El extracto se lava
sucesivamente una vez con agua acidulada y dos veces con
agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica
por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando
15 triclorometano como eluyente. Se recogen las fracciones puras
y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en una
mezcla de 2,2'-oxi-bis-propano y éter de petróleo (1:1 en
volumen). Se filtra el producto y se seca, dando metanosul-
fonato de 2,4-dicloro- β -(2,4-diclorofenilmetoxi)bencenoeta-
20 nol, p.f. 68,6°C (rendimiento: 57 %).

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 10,5 partes de 1H-imidazol, 13,3 partes de metano-
sulfonato de 2,4-dicloro- β -(2,4-diclorofenilmetoxi)benceno-
etanol y 180 partes de N,N-dimetilformamida. La mezcla de
25 reacción se deja enfriar a la temperatura ambiente y se vier-
te en agua. El producto se extrae tres veces con 1,1'-oxi-
bis-etano. Los extractos combinados se lavan con agua y se
añade un exceso de una solución de ácido nítrico concentra-
do. El nitrato formado se separa por filtración y se crista-
30 liza en 2-propanol y 2,2'-oxi-bis-propano, dando nitrato de

1 1-(2,4-dicloro- β -(2,4-diclorobenciloxi)fenetil)imidazol,
p.f. 171°C (rendimiento: 73 %).

EJEMPLO 3

5 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 2 a excep-
ción de que el cloruro de 2,4-diclorobencilo utilizado allí
como material de partida se sustituye por una cantidad equi-
valente de un haluro apropiado de fórmula (V) y utilizando
el producto obtenido en cada etapa como material de partida
para la etapa siguiente, se obtienen los siguientes compuestos:

10 nitrato de 1-(2,4-dicloro- β -(p-clorobenciloxi)fenetil)imida-
zol, p.f. 161,5°C

nitrato de 1-(2,4-dicloro- β -(2,6-diclorobenciloxi)fenetil)
imidazol, p.f. 180°C

15 nitrato de 1-(2,4-dicloro- β -(aliloxi)fenetil)imidazol, p.f.
89,1°C

nitrato de 1-(β -butoxi-2,4-diclorofenetil)imidazol, p.f.
127°C

nitrato de 1-(2,4-dicloro- β -(2-propiniloxi)fenetil)imida-
zol, p.f. 126°C

20 nitrato de 1-(2,4-dicloro- β -(p-nitrofenoxi)fenetil)imidazol,
p.f. 166°C

nitrato de 1-(2,4-dicloro- β -(p-metoxibenciloxi)fenetil)imi-
dazol, p.f. 149°C.

EJEMPLO 4

25 Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 2 a excep-
ción de que la 2,4-dicloromandelamida y el cloruro de 2,4-
diclorobencilo utilizados allí como materiales de partida se
sustituyen por una cantidad equivalente de respectivamente una
30 α -hidroxi-arilacetamida apropiada de fórmula (IV) y de un
haluro apropiado de fórmula (V), se obtienen los siguientes

- 1 compuestos de fórmula (I):
nittrato de 1-(p-cloro-β-(2,4-diclorobenciloxi)fenetil}imidazol, p.f. 111°C
nittrato de 1-(p-cloro-β-(p-clorobenciloxi)fenetil}imidazol,
5 p.f. 155,5°C
nittrato de 1-(p-cloro-β-(o-metilbenciloxi)fenetil}imidazol,
p.f. 140°C
nittrato de 1-(p-cloro-β-(2,6-diclorobenciloxi)fenetil}imidazol, p.f. 144°C
10 nittrato de 1-(o-cloro-β-(p-clorobenciloxi)fenetil}imidazol,
p.f. 127,6°C
nittrato de 1-(β-(2,4-diclorobenciloxi)-o-metoxifenetil}imidazol, p.f. 132,5°C y
nittrato de 1-(β-(p-clorobenciloxi)-p-metilfenetil}imidazol,
15 p.f. 122°C.

EJEMPLO 5

Repitiendo el procedimiento del Ejemplo 2 a excepción de que el cloruro de 2,4-diclorobencilo allí utilizado como material de partida se sustituye por una cantidad equivalente de un haluro apropiado de fórmula (V) y empleando el producto obtenido en cada etapa como material de partida para la etapa siguiente, pueden obtenerse los siguientes compuestos:

- 20 hidrocioruro de 1-(2,4-dibromo-β-(benciloxi)fenetil}imidazol
hidrocioruro de 1-(2,4-dibromo-β-(p-cianobenciloxi)fenetil}
25 imidazol
hidrocioruro de 1-(2,4-dibromo-β-(fenetiloxi)fenetil}imidazol
hidrocioruro de 1-(2,4-dibromo-β-(2,4-dimetilfenetiloxi)fenetil}imidazol
30 hidrobromuro de 1-(p-cloro-β-(p-isopropoxifenetiloxi)fenetil}

1 imidazol

hidrobromuro de 1-{p-cloro-β-(p-cianofenilo)fenetil}imidazol

hidrobromuro de 1-{o-metil-β-(p-nitrofenilo)fenetil}imidazol

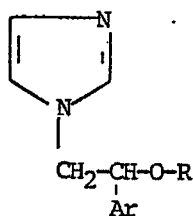
5 hidrobromuro de 1-{o-metil-β-(p-aminofenilo)fenetil}imidazol.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 1-{β-Ar-β-(R-oxi)etil}imidazoles de fórmula:

10



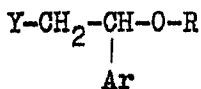
o sales de adición de ácido de los mismos, terapéuticamente activas, donde Ar es un miembro seleccionado entre el grupo formado por mono- y di-halofenilo, alquil(inferior)fenilo y alquil(inferior)oxifenilo y R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por bencilo, mono-, di- y tri-halobencilo, mono- y di-alquil(inferior)bencilo, alquil(inferior)-oxibencilo, cianobencilo, fenetilo, mono-, di- y tri-halofenetilo, mono- y di-alquil(inferior)fenetilo, alquil(inferior)oxifenetilo, cianofenetilo, mono- y di-nitrofenilo, mono- y di-aminofenilo, alquilo inferior, alquenilo inferior y alquilo inferior, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un imidazol de fórmula:

20

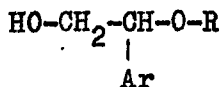
25



1 con un compuesto de fórmula:



5 donde Y es un resto éster reactivo del correspondiente alcohol de fórmula:



10 y Ar y R son los definidos anteriormente, en un disolvente orgánico y, para la sal de adición de ácido terapéuticamente activa, poner en contacto el 1- $\{\beta\text{-Ar-}\beta\text{-(R-oxi)etil}\}$ imidazol con un ácido.

15 2. Un procedimiento para la preparación de 1- $\{2,4\text{-dicloro-}\beta\text{-}[(2,4\text{-diclorobencil)oxi}]\text{fenetil}\}$ imidazol, caracterizado por hacer reaccionar 1H-imidazol con metanosulfonato de 2,4-dicloro- $\beta\text{-(2,4-diclorofenilmetoxi)}$ bencenoetanol.

18 3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
20 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1- $\{\beta\text{-A-Ar-}\beta\text{-(R-oxi)ETIL}\}$ IMIDAZOLES.

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

Madrid, 7 mayo 1.976

BERNARDO UNGRIA

P.D.



30