

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

10	ES	11	NUMERO	10	AI
		21	450.204		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			37.7.76		

450.204

CONCEDIDA  
21 SET. 1977

30	PRIORIDADES	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	599.618		28.7.75		Estados Unidos
	665.023		8.3.76		" "

40	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	42	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A61K		

64	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL IMIDAZOL.

71	SOLICITANTE (S)
	SYNTEX (USA) INC.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	3401 Hillview Avenue, Palo Alto California 94304, Estados Unidos.

72	INVENTOR (ES)
	Keith A.M. Walker, británico.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU



1 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo inferiores son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, pentilo, n-hexilo y n-octilo. El término "alquenilo inferior" se refiere a un sustituyente monovalente de cadena -

5 recta o ramificada que consiste solamente de carbono o hidrógeno conteniendo insaturación mono-olefínica y teniendo de 2 a 8 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenilo inferiores son etenilo, prop-1-enilo, prop-2-enilo, but-1-enilo, but-2-enilo, pent-1-enilo, pent-3-enilo, hex-1-enilo, hex-3-

10 enilo, hex-5-enilo, hept-1-enilo, hept-4-enilo, hept-6-enilo, oct-1-enilo, oct-5-enilo y oct-7-enilo. El término "estirilo" se refiere a  $\alpha$ -estirilo. El término "halo" se refiere a - fluor, cloro y bromo. "Sales de adición de ácidos antimicrobianas" de las bases objeto, se refiere a aquellas sales que

15 retienen las propiedades antimicrobianas de las bases libres y que no son ni biológicamente o de otro modo indeseables, formadas, v.g., con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico; o ácidos inorgánicos tales como ácido acéti-

20 co, ácido propionico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, - ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluen-

25 sulfónico, ácido salicílico y similares.

Todos los compuestos de fórmula I poseen por lo menos un centro quiral, es decir, el átomo de carbono al cual están unidas las fracciones  $R^1$ , X,  $(CH_2)_n$  y H. De acuerdo con esto, los compuestos de la presente invención pueden prepararse en cualquier forma, ópticamente activa o como una mez-

30

1           cla racémica. A menos que se especifique lo contrario, to-  
dos los compuestos aquí descritos están en la forma racémi-  
ca. Sin embargo, el alcance de la invención no debe conside-  
5           rarse limitada a la forma racémica sino que abarca los isó-  
meros ópticos individuales de los compuestos objeto. Adicio-  
nalmente, aquellos compuestos que poseen un fenilo insusti-  
tuido o sustituido por un grupo alqueno inferior de cade-  
na recta pueden tener isómeros geométricos (cis y trans) al  
10           rededor del doble enlace. Ambos isómeros así como también -  
mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de  
la presente invención.

Si se desea, los productos intermediarios racémicos  
o productos finales aquí preparados pueden resolverse en sus  
15           antípodos ópticos por métodos de resolución convencionales  
de por sí conocidos, por ejemplo, por separación (v.g., cris-  
talización fraccionada) de las sales diastereoméricas forma-  
das por reacción de, v.g., compuestos racémicos de fórmula -  
(I), con un ácido ópticamente activo, o por la separación de  
las sales diastereoméricas o ésteres formados por reacción -  
20           de los compuestos racémicos de fórmula (II) inferior, con un  
ácido ópticamente activo. Ejemplos de tales ácidos ópticamen-  
te activos son las formas ópticamente activas de ácido can-  
for-10-sulfónico, ácido  $\alpha$ -bromo-canfor- $\pi$ -sulfónico, ácido  
canfórico, ácido metoxi-acético, ácido tartárico, ácido máli-  
25           co, ácido diacetiltartárico, ácido pirrolidon-carboxílico,  
y similares. Las sales diastereoméricas puras separadas o és-  
teres pueden entonces hidrolizarse por medios standard para  
dar los isómeros ópticos respectivos de los compuestos de -  
fórmula (I) o (II).

30           Los compuestos objeto de fórmula (I) exhiben acti-

1 vidad contra hongos, antibacteriana y antiprotozoarios, por ejemplo, los compuestos de la presente invención exhiben actividad contra hongos patógenos en humanos y animales, tales como,

- 5                   Microsporium audouini,  
                  Microsporium gypseum,  
                  Microsporium gypseum - canis,  
                  Epidermophyton floccosum,  
                  Trichophyton mentagrophytes,  
10                   Trichophyton rubrum,  
                  Trichophyton tonsurans  
                  Candida albicans, y  
                  Cryptococcus neoformans.

15                   Los compuestos de la presente invención exhiben también actividad contra hongos para los siguientes hongos, principalmente de importancia agrícola:

- Aspérgillus flavus,                   Aspérgillus niger  
                  Cladosporium herbarum,                   Penicillium oxalicum,  
                  Fusarium graminearum,                   Penicillium spinulosum,  
20                   Penicillium notatum, y                   Pithomyces chartarum.

Además los compuestos de la presente invención exhiben actividad antibacteriana contra patógenos de humanos y animales, tales como,

- Staphylococcus aureus,  
25                   Streptococcus faecalis,  
                  Corynebacterium acnes,  
                  Erysipelothrix insidiosa,  
                  Escherichia coli,  
                  Proteus vulgaris,  
30                   Salmonella choleraesuis,

1

*Pasteurella multocida*, y

*Pseudomonas aeruginosa*.

5

También, los compuestos de la presente invención exhiben actividad antiprotozoarios, contra protozoarios tales como *Tricomonas vaginalis*.

10

En general los compuestos objeto de la presente invención exhiben un bajo nivel de toxicidad. Además, estos compuestos demuestran buena solubilidad en el estrato córneo. Puesto que las infecciones de dermatofitos (i.e., hongos parásitos) se localizan usualmente en el tejido muerto del estrato córneo, la solubilidad de los agentes contra hongos en este tejido mejora significativamente su efectividad.

15

En vista de las actividades mencionadas anteriormente, los compuestos objeto se encuentra que son útiles antimicrobianos, teniendo no solamente aplicación farmacéutica sino también agrícola e industrial.

20

De acuerdo con esto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a las composiciones para uso farmacéutico agrícola e industrial, cuyas composiciones comprenden los compuestos objeto de fórmula (I) en combinación con un vehículo adecuado. Un aspecto aún más de la presente invención se refiere a los métodos para inhibir el crecimiento de hongos, bacterias y protozoarios aplicando a un paciente que contiene o a un sujeto que es atacado por hongos, bacterias o protozoarios, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención o una composición adecuada conteniendo el mismo.

25

30

En las aplicaciones farmacéuticas, las composiciones pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas en forma tales como tabletas, cápsulas, polvos, supositorios, soluciones lí-

1 quidas, suspensiones, cremas, lociones, ungüentos y simila-  
res. Vehículos no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, o  
excipientes normalmente empleados para formulaciones sólidas  
incluyen fosfato tricálcico, carbonato de calcio, caolín, -  
5 bentonita, talco, gelatina, lactosa, almidón y similares; -  
para formulaciones semisólidas se pueden mencionar, por ejem  
plo, poli-alquilenglicoles, vaselina y otras bases para cre-  
mas; para formulaciones líquidas se pueden mencionar por ejem  
10 plo, agua, aceites de origen vegetal y disolventes de bajo -  
punto de ebullición tales como isopropanol, naftalenos hidro  
genados y similares. Las composiciones farmacéuticas que con  
tienen los compuestos de la presente invención pueden some-  
terse a métodos farmacéuticos convencionales tales como, es-  
terilización y pueden contener excipientes farmacéuticos con  
15 vencionales tales como preservativos, agentes estabilizantes,  
agentes emulsificantes, sales para el ajuste de presión osmó  
tica y reguladores. Las composiciones pueden contener tam-  
bién otros materiales terapéuticamente activos.

20 En las aplicaciones farmacéuticas, los compuestos -  
objeto y composiciones pueden administrarse a humanos y ani  
males por métodos convencionales, v.g., por vía tópica, oral,  
parenteral y similares. La administración parenteral incluye  
la administración intramuscular así como también subcutánea  
e intravenosa. La inyección intravenosa de antihongos del tí  
25 po de imidazoles se ha demostrado que es efectiva en el tra-  
tamiento de la micosis sistémica (ver por ejemplo, Drug, 2,  
pp, 419-420, 1975, que describe la administración intravenosa  
del miconazol, es decir, nitrato de 1-(2,4-dicloro- $\beta$ -(2',4'  
30 diclorobenciloxi)fenetil)-imidazol a pacientes con candidia-  
sis sistémica). La aplicación tópica es el método preferido

1 de administración para aplicaciones farmacéuticas. Para tal  
tratamiento, un área que tiene un crecimiento existente de  
hongos, bacterias o protozoarios o que va a protegerse con-  
tra el ataque de hongos, bacterias o protozoarios, puede tra-  
5 tarse con los compuestos objeto o composiciones por, por -  
ejemplo, espolvoreadura, rociadura, pulverización, enjuagues,  
pinceladas, inmersión, embarradura, revestimiento, impregna-  
ción y parecidos. Las composiciones farmacéuticas tópicas -  
que contienen los compuestos de la presente invención exhi-  
10 ben actividad contra hongos, antibacteriana, y antiprotozoa-  
ria en una extensa gama de concentración, por ejemplo, de -  
aproximadamente 0,1 a 10,0% en peso de la composición. En -  
cualquier caso, la composición para administrarse contendrá  
una cantidad del compuesto objeto en una cantidad efectiva -  
15 para aliviar o prevenir del padecimiento específico que es-  
tá siendo tratado.

Las composiciones farmacéuticas de estos comprenden  
típicamente uno o más compuestos objeto de fórmula (I) y un  
vehículo no tóxico, farmacéuticamente aceptable y se formula  
20 de preferencia en dosis unitarias para facilitar la adminis-  
tración (siendo la dosis unitaria la cantidad del ingredien-  
te activo administrado en una ocasión).

En general, para administración sistémica (v.g., -  
oral o parenteral) se recurre a administrar el ingrediente  
25 activo en cantidades entre aproximadamente 1 y 100 mg./kg. de  
peso corporal por día, preferiblemente entre aproximadamente  
5 y 50 mg./kg. de peso corporal por día, preferiblemente ad-  
ministrado en varias aplicaciones (v.g., en tres dosis indi-  
viduales), para lograr mayores resultados efectivos. Sin em-  
30 bargo, para administración localizada, (v.g., tópica) se re-

1 quiere proporcionalmente menos del ingrediente activo.

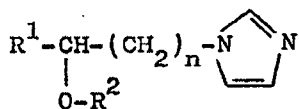
5 El régimen exacto para administración farmacéutica de los compuestos y composiciones aquí expuestos dependerá necesariamente de las necesidades del individuo que está -  
siendo tratado, el tipo de tratamiento, v.g., ya sea preven-  
tivo o curativo, el tipo de organismo involucrado y, por su  
puesto, del juicio del técnico que lo atiende.

10 En aplicaciones agrícolas, los compuestos objeto pueden aplicarse directamente a plantas (v.g., semillas, follaje) o al suelo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden aplicarse a semillas, solos o en mezcla con un vehículo sólido en polvo. Los vehículos en polvo típicos son los diversos silicatos minerales, v.g., mica, talco, pirofilita y arcillas. Los compuestos objeto pueden -  
15 también aplicarse a las semillas en mezcla con un agente humectante tensioactivo con o sin vehículo sólido adicional. Agentes humectantes tensioactivos que pueden usarse son cualquiera de los tipos convencionales aniónicos, no aniónicos o catiónicos. Como un tratamiento de suelo para hongos y parecido,  
20 los compuestos objeto pueden aplicarse como un polvo en mezcla con arena, tierra o un vehículo sólido en polvo tal como un silicato mineral sin o con agente tensioactivo adicional, o los compuestos objeto pueden aplicarse como un -  
25 spray acuoso conteniendo opcionalmente un agente de dispersión tensioactivo y un vehículo sólido en polvo. Como un tratamiento de follaje, los compuestos objeto pueden aplicarse a plantas en crecimiento como un spray acuoso que contiene -  
un agente de dispersión tensioactivo con o sin un vehículo sólido en polvo y disolventes hidrocarbonados.

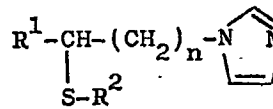
30 En aplicaciones industriales, los compuestos objeto

1 pueden usarse para controlar bacterias y hongos por contacto  
de los patógenos con los compuestos en cualquier forma conoci  
da. Los materiales capaces de soportar bacterias y hongos pue  
5 den protegerse por contacto, mezclando e impregnando estos ma  
teriales con los compuestos objeto. Para incrementar su efec  
to, los compuestos objeto pueden combinarse con otros agentes  
de control pesticidas tales como fungicidas, bactericidas, in  
secticidas, miticidas y similares. Un uso industrial/agrícola  
10 particularmente importante para los compuestos objeto de la  
presente invención es como un preservativo alimenticio contra  
bacterias y hongos que causan deterioración y destrucción de  
alimentos.

Los compuestos de fórmula (I) puede considerarse  
que consisten de dos subclases, aquellos de fórmulas (Ia y Ib)  
15 mostradas abajo:



(Ia)



(Ib)

20 donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $n$  son como se definió anteriormente.

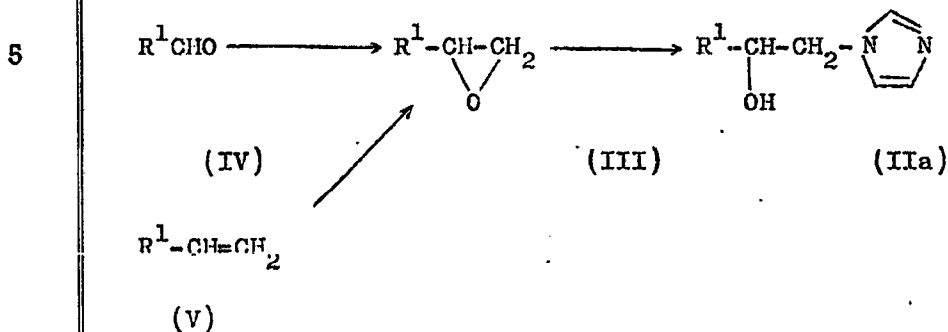
Ambos grupos de compuestos pueden prepararse a par  
tir de intermediarios comunes que tienen un grupo oxhidrilo  
libre el cual se convierte al éter o tioéter, según pueda ser  
25 el caso, y que puede prepararse por una variedad de métodos,  
dependiendo de la longitud de la cadena  $(CH_2)_n$ , es decir, el  
valor de  $n$ .

Un subgénero preferido de compuestos de fórmula (I)  
son aquellos donde  $n$  es 1, 2 ó 3. Cuando  $n$  es 1, un grupo pre  
30 ferido de compuestos son aquellos donde  $R^1$  es fenetilo, esti-



1 fórmula (IIa) pueden prepararse por el esquema de reacciones  
A mostrado abajo.

Esquema de Reacciones A



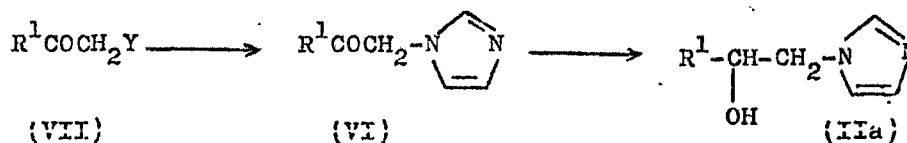
10 En este esquema de reacciones el alcohol del imidazol de fórmula (IIa) se forma abriendo el epóxido terminal de fórmula (III) con imidazol. Esta reacción se lleva a cabo generalmente usando por lo menos un mol y de preferencia un exceso de imidazol con relación al epóxido. La reacción puede  
15 llevarse a cabo ya sea en ausencia de disolvente o, preferiblemente, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo, un disolvente tal como dimetilformamida, hexametilfosforamida, acetonitrilo, etc. La temperatura empleada normalmente para tal apertura del epóxido está comprendida en la gama de aproximadamente -20 a aproximadamente 100°C., de mayor preferencia, a aproximadamente de 20 a aproximadamente 60°C.

20 Los epóxidos de fórmula (III), en cuanto a que puedan no ser conocidos o fácilmente disponibles, pueden prepararse por una variedad de métodos bien conocidos, por ejemplo  
25 epoxidación de una olefina terminal (v.g., (V)) con, por ejemplo, un perácido, o por reacción de un aldehído teniendo un número de carbono más bajo (v.g., (IV)), con el iluro preparado a partir de yoduro de trimetilsulfoxonio como se describe, por ejemplo, en J. Am. Chem. Soc., 84, p. 867 (1962); ibid.,  
30

1 87, p. 1353 (1965).

Otro esquema de reacciones para preparar ciertos compuestos de fórmula (IIa) es mostrado en el esquema de reacciones B presentado abajo:

5 Esquema de Reacciones B



10 donde Y es cloro o bromo.

En este esquema de reacciones el hidroxil compuesto de fórmula (IIa) se prepara por reducción de la cetona correspondiente (VI), la cual a su vez se prepara por reacción de una  $\alpha$ -halo cetona (VII) con imidazol.

15 Las  $\alpha$ -halo cetonas están disponibles generalmente, o pueden prepararse fácilmente, por ejemplo, por halogenación de la metil cetona correspondiente. Cuando  $R^1$  es estirilo o estirilo sustituido, un método de bromación particularmente útil es el descrito en Tetrahedron, 29, p. 1625 (1973) y Can. J. Chem. 47, p. 706 (1969).

20 La  $\alpha$ -halo cetona se pone en contacto con imidazol en un disolvente orgánico inerte para dar la cetona-imidazol de fórmula (VI). La reacción se lleva a cabo utilizando por lo menos una cantidad molar y, de preferencia un exceso del imidazol en relación con la halo cetona. La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de disolvente o, preferiblemente, en un disolvente orgánico inerte, tal como por ejemplo, dimetilformamida, hexametilfosforamida, acetonitrilo y similares. La reacción se lleva a cabo en forma adecuada a una temperatura inicialmente entre aproximadamente  $-10$  y  $100^\circ C.$ , de

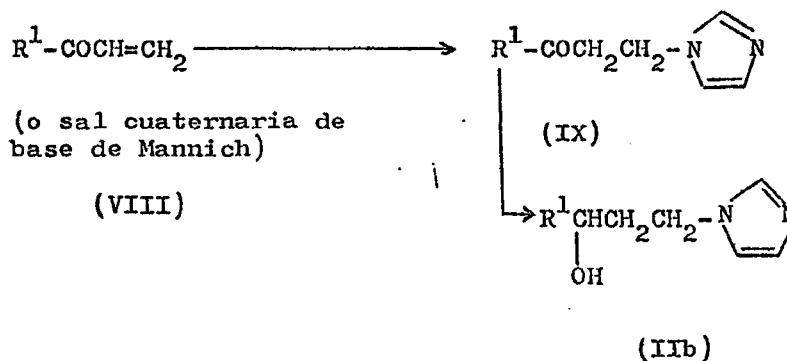
25

30

1 mayor preferencia entre aproximadamente 0 y 25°C.

5 En el siguiente paso la cetona-imidazol de fórmula (VI) se reduce al hidroxí imidazol de fórmula (IIa) utilizando un hidruro de metal convencional como agente de reducción tal como, por ejemplo, borohidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo adecuadamente en un disolvente alcohólico tal como, por ejemplo, metanol o etanol a una temperatura reducida, por ejemplo, entre aproximadamente -10 y +25°C., de mayor preferencia alrededor de 0°C. Cuando n es 2, los compuestos de fórmula (IIb) pueden prepararse de acuerdo con una variedad de métodos sintéticos. Un método conveniente para la preparación de ciertos compuestos de fórmula (IIb) se muestra en el esquema de reacciones C presentada abajo.

10 Esquema de Reacciones C



25 Este esquema requiere la reacción del imidazol con una vinil cetona de fórmula (VIII) (o intermediario cuaternario de una base de Mannich) seguido de reducción del ceto imidazol de fórmula (IX) resultante al hidroxí imidazol de fórmula (IIb).

30 Las vinil cetonas de fórmula (VIII), en cuanto a que no pueden ser conocidas o generalmente disponibles, pueden prepararse por una variedad de métodos bien conocidos en la materia de química orgánica sintética, por ejemplo, por la

1 adición de vinil litio al ácido carboxílico correspondiente;  
por la adición de vinil litio al aldehído correspondiente se  
seguido de oxidación del alcohol alílico así producido a la vi  
nil cetona (v.g., J. Chem. Soc. (C), 1966, p. 1972; J. Chem.  
5 Soc. (Londres), 1956, p. 3070); o por la reacción de Mannich  
de la correspondiente metil cetona, cuaternización y elimina  
ción.

El primer paso de la conversión, la reacción de la  
vinil cetona de fórmula (VIII) al ceto imidazol de fórmula  
10 IX, se logra poniendo en contacto la vinil cetona (o una ba  
se cuaternaria de Mannich precursora) con imidazol en un di-  
solvente orgánico inerte. La reacción se lleva a cabo conve-  
nientemente utilizando por lo menos una cantidad molar, y de  
preferencia un exceso, de imidazol en relación con la vinil  
15 cetona o base cuaternaria de Mannich en un disolvente orgáni-  
co inerte, por ejemplo, éter dietílico, diclorometano o di-  
metilformamida a una temperatura entre aproximadamente 0 y  
40°C., de preferencia alrededor de la temperatura ambiente.

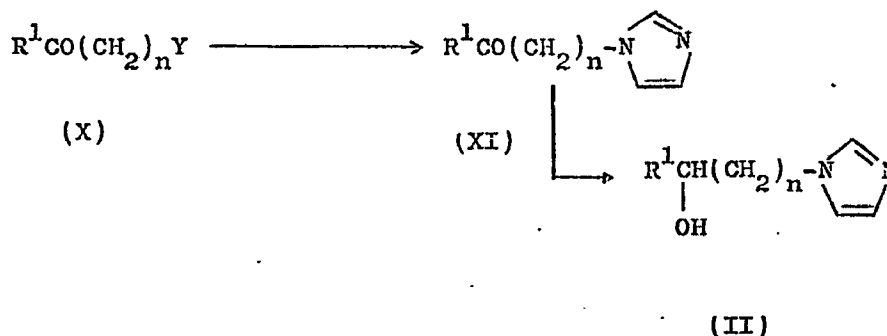
La reducción del ceto imidazol de fórmula (IX) al  
20 hidroxí imidazol de fórmula (IIb) se lleva a cabo en la mis-  
ma forma como se describió anteriormente para la conversión  
del compuesto de fórmula (VI) a aquel de fórmula (IIa).

Quando n es 2 (o mayor) ciertos compuestos de fór-  
mula (II) se preparan convenientemente como se ilustra en el  
25 esquema de reacciones D presentado abajo.

30



Esquema de Reacciones D



donde Y es cloro o bromo.

10 En este esquema de reacciones una  $\omega$ -halo (preferiblemente cloro) cetona de la fórmula (X), se convierte al ceto imidazol correspondiente de fórmula (XI) y después al hidroxí imidazol de fórmula (II).

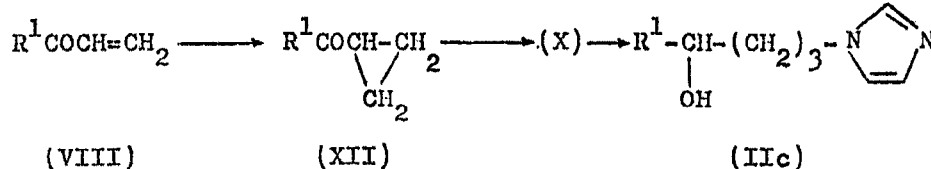
15 Las  $\omega$ -halo cetonas de partida, en cuanto que no sean conocidas o generalmente disponibles, pueden prepararse en forma adecuada por la reacción de Friedel-Crafts bien conocida que requiere el hidrocarburo aromático  $R^1H$  y un haluro de  $\omega$ -halo acilo.

20 La conversión del compuesto (X) al compuesto (XI) se lleva a cabo usando el imidazol en la misma forma como se describió anteriormente para la conversión de (VII)  $\longrightarrow$  (VI). Cuando n es 3 o mayor, la temperatura de reacción es entre aproximadamente 0 y 100°C., preferiblemente entre 25 y 80°C.

25 La reducción del ceto imidazol de fórmula (XI) al hidroxí imidazol de fórmula (II) se lleva a cabo como se describió para la conversión de (VI)  $\longrightarrow$  (IIa).

Ciertos compuestos de fórmula (IIc) pueden prepararse también por un procedimiento alternativo ilustrado en el esquema de reacciones E.

Esquema de Reacciones E

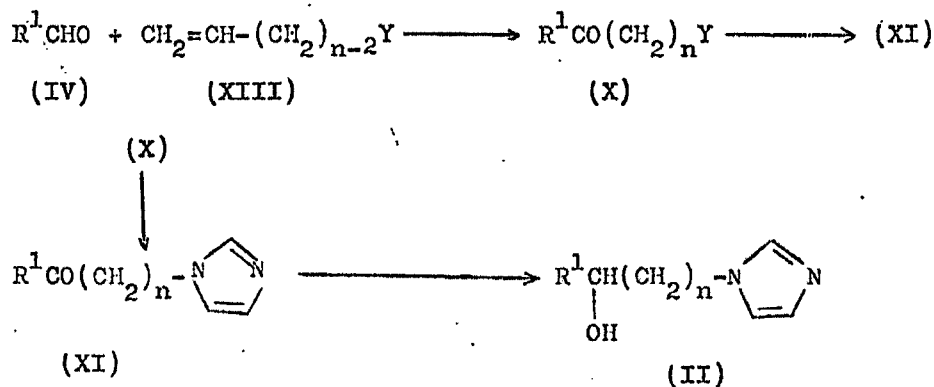


que requiere la conversión de la vinil cetona de la fórmula (VIII), descrita previamente, a la ciclopropil cetona de la fórmula (XII) correspondiente, seguida de conversión a la  $\gamma$ -halo cetona de fórmula (X), n=3, y después, como se describió anteriormente, al hidroximidazol de fórmula (IIc).

La ciclopropanación de la vinil cetona de fórmula (VIII) puede lograrse por métodos de por sí conocidos, por ejemplo, como se publica en J. Am. Chem. Soc., 87, p. 1353 (1965). La ciclopropil cetona resultante se abre entonces para dar la  $\gamma$ -halo cetona por tratamiento con un ácido halohídrico tal como, por ejemplo, ácido bromhídrico.

Ciertos compuestos de fórmula (II) pueden también prepararse de acuerdo con el esquema de reacciones F inferior,

Esquema de Reacciones F



donde Y es cloro o bromo.

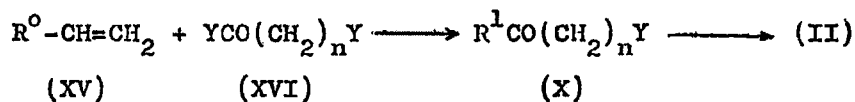
Este esquema de reacciones es particularmente útil



1                   . En este esquema de reacciones un haluro de ácido de  
fórmula (XIV), preparado fácilmente a partir del ácido carbo-  
xílico correspondiente, se hace reaccionar con el  $\omega$ -halo al-  
queno terminal de fórmula (XIII), descrito previamente, para  
5                   dar la halo cetona de fórmula (X), la cual se convierte enton-  
ces, como se muestra anteriormente, al hidroxil imidazol de -  
fórmula (II). La reacción de adición entre los compuestos de  
fórmula (XIV) y (XIII) se lleva a cabo convenientemente bajo  
condiciones que se describen en G. Olah, "Friedel Crafts and  
10                   Related Reactions", Vol. 3, Parte 2, Interscience Publishers,  
Nueva York, (1964).

                  Aún en otra secuencia de reacciones, ciertos com-  
puestos de fórmula (II) en donde n es 1 o mayor pueden ser  
preparados. Esta se ilustra abajo en el esquema de reacciones  
15                   H,

Esquema de Reacciones H

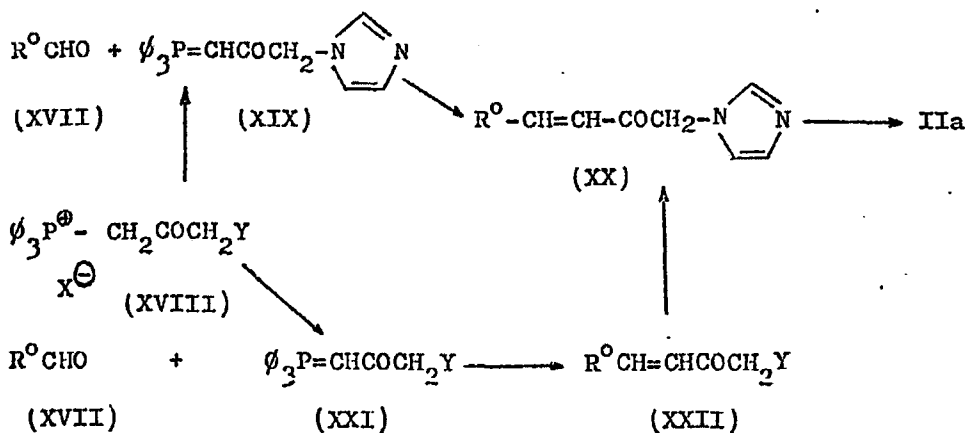


20                   donde  $R^1$  es  $R^OCH_2CH_2$  e Y es cloro o bromo.

                  En este esquema la  $\omega$ -halo cetona de fórmula (X),  
descrita anteriormente, se prepara partiendo de una olefina  
terminal de fórmula (XV) y un haluro de  $\omega$ -halo acilo de fór-  
mula (XVI), preparado fácilmente, por ejemplo, a partir del  
25                   hidroxiácido correspondiente. Esta reacción se lleva a cabo  
bajo las condiciones descritas anteriormente para el esquema  
de reacciones G.

                  En el esquema de reacciones I mostrado abajo se  
ilustran métodos alternativos para preparar ciertos compues-  
30                   tos de fórmula (II) donde n es 1,

Esquema de Reacciones I



10  $\text{R}^1$  es  $\text{R}^{\circ}-\text{CH}=\text{CH}-$  o  $\text{R}^{\circ}\text{CH}_2\text{CH}_2-$  e Y es cloro o bromo.

15 En este esquema un aldehído de fórmula (XVII) se hace reaccionar, en una reacción de Wittig, con un iluro de fórmula (XIX) para dar la olefina de fórmula (XX) o (XXII) correspondiente. El iluro (XXI) se forma, de acuerdo con los métodos de por sí conocidos, a partir de la sal de fosfonio (XVIII) correspondiente, preparada a su vez, a partir de la trifenilfosfina y la dihalo acetona correspondiente. Para formar el iluro de fórmula (XIX), la sal de fosfonio se hace reaccionar con un exceso de imidazol, en un disolvente orgánico inerte tal como acetonitrilo, dimetilformamida a una temperatura entre aproximadamente 25 y 100°C., de preferencia entre aproximadamente 50 y 80°C., produciendo así el imidazoliluro sustituido de fórmula (XIX) que, por reacción con el aldehído de fórmula (XVII) bajo condiciones standard de Wittig (v.g., en acetonitrilo a 80°C) se produce el ceto imidazol insaturado de fórmula (XX).

25 Alternativamente, la reacción del aldehído de fórmula (XVII) con el iluro de fórmula (XXI), preparado en la forma normal a partir de la sal de fosfonio (XVIII) por tratamiento con una base tal como un carbonato de metal alcalino,

30

1 produce la halocetona insaturada de fórmula (XXII). Este com-  
puesto puede convertirse entonces al derivado de imidazol co-  
rrespondiente de fórmula (XX) por tratamiento con imidazol -  
como se describió anteriormente para la conversión -  
5 (VII)  $\longrightarrow$  (VI). La reducción del grupo cetónico del compues-  
to (XX) produce el hidroxí imidazol de fórmula (IIa). El do-  
ble enlace adyacente a la fracción hidroxí puede hidrogenarse  
para dar un compuesto de fórmula (IIa) teniendo una fracción  
fenilalquilo inferior o fenil(sustituido)alquilo inferior co-  
10 mo  $R^1$ . Dicha hidrogenación puede llevarse a cabo usando con-  
diciones standard, por ejemplo, usando un catalizador de pa-  
ladio sobre cartón en un disolvente tal como metanol. Alter-  
nativamente, la hidrogenación puede efectuarse antes de la  
reducción de la cetona.

15 Los compuestos de fórmula (II) se convierten en los  
productos finales de fórmula (I) en donde X es O y  $R^2$  es fe-  
nil (insustituido o sustituido) alquilo inferior de cadena -  
recta o fenilalqueno inferior de cadena recta, por O-alqui-  
lación con el  $R^2Y$  apropiado en donde Y es un grupo de partida  
20 tal como haluro (cloruro, bromuro o yoduro) o sulfonato (v.g.,  
p-toluensulfonato o metansulfonato).

La alquilación se lleva a cabo convirtiendo el gru-  
po hidroxí del compuesto de fórmula (II) a su sal de metal -  
alcalino por tratamiento con una base fuerte tal como, por  
ejemplo, un hidruro de metal alcalino como hidruro de sodio;  
25 y amida de metal alcalino tal como amida sódica o amida potá-  
sica; y similares. Esto se hace de preferencia en un disolven-  
te orgánico inerte tal como, por ejemplo, dimetilformamida,  
hexametilfosforamida, tetrahidrofurano, etc. La sal de metal  
30 alcalino se pone en contacto con el  $R^2Y$  preferiblemente en el

1 mismo sistema de disolvente, a una temperatura entre aproxi-  
madamente 0 y 80°C., de mayor preferencia entre aproximadamen-  
te 0 y 60°C.

5 Los compuestos de fórmula (I) en donde R<sup>2</sup> es fenilo  
insustituido o sustituido (i.e., éteres fenólicos o tioéte-  
res), pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula  
(II) por una secuencia de dos pasos que requiere la conversión  
del grupo oxhidrilo a un grupo de partida adecuado, tal como  
10 un haluro (v.g., un cloruro o bromuro) o un sulfonato (v.g.,  
metansulfonato o p-toluensulfonato) que se hace reaccionar en  
tones con una sal metálica del fenol R<sup>2</sup>OH o tiofenol R<sup>2</sup>SH co-  
rrespondiente.

15 La conversión a partir del alcohol al haluro o sul-  
fonato se lleva a cabo por medios bien conocidos en la mate-  
ria. Por ejemplo, el alcohol puede halogenarse usando un agen-  
te de halogenación tal como cloruro de tionilo o bromuro de  
tionilo, ya sea solo o en un disolvente orgánico inerte tal  
como diclorometano o cloroformo, a una temperatura entre apro-  
ximadamente 0 y 80°C., de preferencia entre aproximadamente  
20 20 y 80°C. La reacción de halogenación puede llevarse a cabo  
en presencia de un equivalente molar de una base (v.g., piri-  
dina) si se desea. Los procedimientos de halogenación alterna-  
tivos, por ejemplo, el uso de trifenilfosfina ya sea con tetra-  
cloruro de carbono, tetrabromuro de carbono o N-cloro(o N-bro-  
25 mo)succinimida. En el caso de utilizar cloruro de tionilo o  
bromuro de tionilo sin adición de una base, se produce la sal,  
clorhidrato o bromhidrato, del halo compuesto correspondiente.  
Esta sal puede neutralizarse (v.g., con carbonato de potasio)  
antes de su uso en el paso de alquilación, o la sal puede -  
30 usarse directamente si se utiliza exceso de sal de fenol o -

1 tiofenol.

5 Los ésteres sulfonato pueden prepararse por el procedimiento standard que consiste en tratar el alcohol con un exceso de, por ejemplo, cloruro de metansulfonilo o p-toluen-sulfonilo, en presencia de una base, por ejemplo, piridina, o trietilamina. Esta reacción se lleva a cabo a una temperatura aproximadamente de -20 a +50°C., preferiblemente entre aproximadamente 0 y 20°C.

10 El haluro o el éster sulfonato preparados como se describió anteriormente, se trata con una sal metálica, de preferencia una sal de metal alcalino tal como la sal de sodio o potasio, del correspondiente fenol o tiofenol, en presencia de un disolvente orgánico inerte tal como acetona, metanol, etc., a una temperatura aproximadamente de 20 a aproximadamente 80°C. Si se desea, la sal metálica del fenol o

15 tiofenol puede efectuarse antes de la adición del haluro.

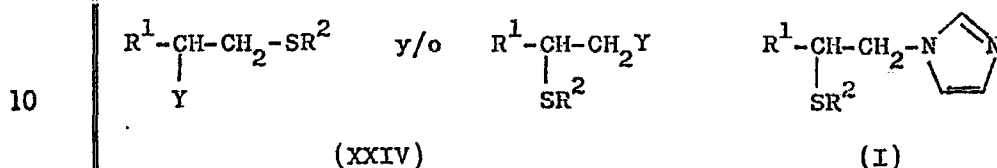
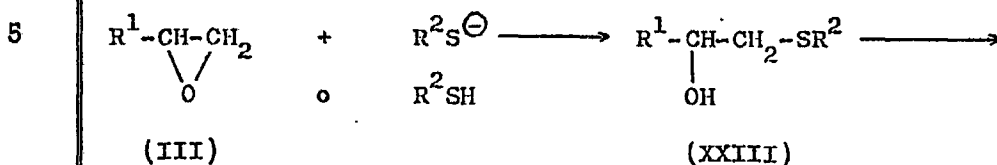
20 Los compuestos de fórmula (I) en donde X es S y R<sup>2</sup> es fenil (insustituido o sustituido) alquilo inferior de cadena recta o fenilalqueno inferior de cadena recta, pueden prepararse por reacción del haluro o éster sulfonato mencionados anteriormente con la sal metálica, de preferencia una sal de metal alcalino tal como la sal de sodio o potasio, de un tiol R<sup>2</sup>SH. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, éter dietílico, metanol y similares. La sal se forma con una base fuerte tal como por ejemplo, hidruro de sodio, amida sódica, metóxido de sodio y similares, a una temperatura entre aproximadamente 20 y 80°C.

25

30 Los compuestos de fórmula (I) en donde n es 1, X es S y R<sup>1</sup> es fenil (insustituido o sustituido) alquilo infe-

1 rior de cadena recta pueden prepararse también según se ilustra en el esquema de reacciones J inferior,

Esquema de Reacciones J



donde Y es un grupo de partida.

15 En este esquema el epóxido de fórmula (III) descrito anteriormente, se abre con un tiol o tiofenol o una sal metálica del mismo, para dar el compuesto de fórmula (XXIII).

20 Esta reacción se lleva a cabo utilizando, preferiblemente, una sal de metal alcalino del tiol o tiofenol, de mayor preferencia la sal de sodio, en un disolvente orgánico inerte, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o acetona a una temperatura de entre aproximadamente 0 y 67°C, o usando el tiol o tiofenol libre en presencia de un catalizador ácido, v.g., ácido perclórico, bajo condiciones similares.

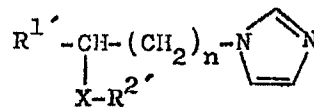
25 En el siguiente paso el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (XXIII) se convierte en un grupo de partida tal como un haluro (v.g., cloro o bromo) o éster sulfonato (v.g., p-toluensulfonato o metansulfonato) por tratamiento con, v.g., un agente de halogenación tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo, puro o de preferencia en un disolvente inerte tal como diclorometano, o con, por ejemplo, cloruro de p-toluensulfonilo en un disolvente tal como piridina. El producto de fór-

30

1 mula (XXIV) puede existir en cualquiera o en ambas formas  
ilustradas y puede ser interconvertible a través de un inter-  
mediario de episulfonio.

5 En el paso final, el compuesto de fórmula (XXIV)  
se convierte al producto final de fórmula (I) por tratamien-  
to con imidazol. Esta reacción se lleva a cabo en un disol-  
vente orgánico inerte tal como, por ejemplo, acetonitrilo,  
dimetilformamida y similares, a una temperatura de aproxima-  
damente 0 a aproximadamente 80°C.

10 Alternativamente, ciertos compuestos de fórmula -  
(I) pueden formarse en un paso final, por hidrogenación de  
un compuesto de la fórmula:



o una sal de adición de ácido del mismo donde  $R^{1'}$  y  $R^{2'}$  son  
idénticos que  $R^1$  y  $R^2$ , respectivamente, excepto que  $R^{1'}$  y/o  
 $R^{2'}$  contiene insaturación olefínica alifática, es decir, en  
donde  $R^{1'}$  y/o  $R^{2'}$  es un grupo fenilalquenilo inferior insus-  
tituido o sustituido. Tal hidrogenación puede llevarse a cabo  
20 usando condiciones bien conocidas en la materia. Por ejemplo,  
la hidrogenación puede llevarse a cabo aproximadamente a la  
presión atmosférica o a presión más alta y a temperaturas de  
aproximadamente 0 a aproximadamente 100°C., en presencia de  
25 un catalizador metálico soluble soportado o no soportado ade-  
cuado tal como paladio, platino o tris(trifenilfosfina)cloro  
rodio, en un disolvente inerte tal como benceno, acetona, me-  
tanol y similares, por un tiempo suficiente para permitir la  
absorción de la cantidad requerida de hidrógeno.

30 Los compuestos objeto de la presente invención pue-

1 den aislarse como bases libres; sin embargo, puesto que mu-  
chos de los compuestos en forma de base son aceites, es más  
conveniente aislar y caracterizar los compuestos como sales  
de adición de ácidos. Estas sales se preparan en la forma -  
5 usual, es decir, por reacción del compuesto básico con un -  
ácido inorgánico u orgánico adecuado, descrito anteriormente.  
Las sales formadas con ácidos dibásicos (v.g., ácido oxáli-  
co) pueden contener una o dos moléculas de base por molécula  
de ácido. Todos los oxalatos aquí descritos contienen una mo-  
10 lécua de ácido oxálico por molécula de la base imidazol. Si  
se desea, las sales pueden convertirse fácilmente en la for-  
ma básica libre por tratamiento con alcali, tal como carbona-  
to de potasio, carbonato de sodio o hidróxido de sodio o po-  
tasio.

15 Los ejemplos específicos siguientes son ilustrati-  
vos de la presente invención y no deben considerarse como li-  
mitativos de la misma en ninguna forma.

#### PREPARACION 1

20 Esta preparación ilustra el proceso en el esquema  
de reacciones A.

Se agregan 26,8 g. de 3-fenilpropionaldehído, bajo  
nitrógeno, al iluro preparado a partir de 48,4 g. de yoduro  
de trimetilsulfoxonio y 9,6 g. (dispersión al 55% en aceite)  
de hidruro de sodio en sulfóxido de dimetilo seco (200 ml.),  
25 de acuerdo con el procedimiento en el Journal of the American  
Chemical Society, Vol. 84, página 867 (1962) y Vol. 87, pági-  
na 1353 (1965). Después de una hora, la solución se vertió  
en un litro de agua y el producto se extrajo con éter (3 x  
30 300 ml.). El extracto se lavó con agua (2 x 150 ml.), se se-  
có sobre sulfato de magnesio y evaporó para dar un aceite, -

1 1,2-epoxi-4-fenilbutano, usado directamente en el paso siguiente.

5 El aceite anterior en 50 ml. de dimetilformamida se trató con 70 g. de imidazol y la mezcla se agitó a 40°C., durante la noche. La solución resultante se vertió en una mezcla de 700 ml. de agua y 200 ml. de hexano, se agitó hasta que la cristalización fue completa y el producto se filtró como gránulos ligeramente amarillos (28.2 g.). La recristalización de acetato de etilo dió el 1-(2-hidroxi-4-fenilbutil)imidazol como cristales incoloros, p.f. 106-107°C.

10 Procediendo en forma similar como anteriormente, empleando el aldehído apropiado en lugar de 3-fenilpropionaldehído, se pueden preparar, por ejemplo, los compuestos siguientes de fórmula (IIa):

15 1-[2-hidroxi-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,  
1-[2-hidroxi-4-(2,4-diclorofenil)butil]imidazol,  
1-[2-hidroxi-4-(4-ter-butilfenil)butil]imidazol,  
1-[2-hidroxi-4-(4-fluorofenil)butil]imidazol, y  
1-[2-hidroxi-4-(2,4-dimetilfenil)butil]imidazol.

20 PREPARACION 2

Esta preparación ilustra el proceso en el esquema de reacciones B.

25 Se agregaron, gota a gota, a una solución enfriada en hielo, bien agitada, de 35 g. de imidazol en 25 ml. de dimetilformamida conservando la temperatura abajo de 13°C., - 22,5 g. de bromometil estiril cetona (referencia Tetrahedron, Vol. 29, página 1625-8, 1973) en algunos mililitros de dimetilformamida. La mezcla se agitó durante 3 horas a 0°C., después durante la noche a 25°C., y se vertió en un litro de -  
30 agua. La solución se extrajo sucesivamente con 600 ml. de ben

1 ceno y 600 ml. de éter y los extractos combinados se secaron  
sobre sulfato de magnesio y evaporaron. La adición de bence-  
no al residuo dió 12 g. de gránulos amarillo limón. El tra-  
tamiento de una solución de este producto en metanol con áci-  
5 do clorhídrico etéreo, eliminación del disolvente y tritura-  
ción del residuo con 100 ml. de acetato de etilo dió 5,75 g.  
del clorhidrato de 1-(4-fenilbut-3-en-2-onil)imidazol como un  
sólido blanco, p.f. 208-210°C.

10 Se trataron 5,50 g. de la cetona anterior en 50 ml.  
de metanol a 0°C., con agitación, con un exceso de borohidru-  
ro de sodio. Cuando la reacción fue completa, el disolvente  
se evaporó y el residuo se trató con 10 ml. de agua enfriada  
en hielo. La filtración y lavado con una pequeña cantidad de  
15 agua helada dió un polvo blanco (5,40 g.), recristalizado de  
benceno dió 5,20 g. del 1-(2-hidroxi-4-fenilbut-3-enil)imida-  
zol, p.f. 125-127,5°C.

20 Procediendo en forma similar como anteriormente em-  
pleando la halo cetona apropiada en lugar de la bromometil  
estiril cetona, se pueden preparar, por ejemplo, los compues-  
tos siguientes de fórmula (IIa):

1-(2-hidroxi-3-fenilpropil)imidazol,  
1-/2-hidroxi-3-(4-clorofenil)propil/imidazol, y  
1-/2-hidroxi-4-(4-clorofenil)but-3-enil/imidazol.

### PREPARACION 3

25 Esta preparación ilustra el proceso en el esquema  
de reacciones C.

30 A. Siete gramos de 2,4-diclorofenil vinil cetona  
(preparada por la oxidación de Jones de 2,4-diclorofenil vi-  
nil carbinol usando el método general descrito en J. Chem.  
Soc. (C), 1966, p. 1972) en 350 ml. de éter anhidro se trata

1 ron con 3,5 g. de imidazol, la solución se agitó durante la  
noche y después se lavó con agua (3 x 30 ml.). La solución  
se secó sobre sulfato de magnesio y evaporó para dar 8,65 g.  
de 2,4-dicloro- $\beta$ -(1-imidazolil)propiofenona como una goma -  
5 ámbar. El clorhidrato puede precipitarse de éter y recrista-  
lizarse de metanol-acetona como barras incoloras, p.f. 105,5-  
110°C.

10 B. Una mezcla de 13,1 g. de yoduro de 2,4-dicloro-  
benzoiletíl trimetilamonio (preparado por la reacción de -  
Mannich de 2,4-dicloroacetofenona con paraformaldehído y -  
clorhidrato de dimetilamina, seguido de cuaternización con  
yoduro de metilo en éter) y 12 g. de imidazol en 50 ml. de  
dimetilformamida se agitó durante la noche a temperatura am-  
biente y vertió en 500 ml. de agua. El producto se extrajo  
15 con éter 3 x 300 ml.), los extractos se lavaron con agua -  
(3 x 75 ml.) y secaron. La adición de ácido clorhídrico eté-  
reo precipitó el clorhidrato de 2,4-dicloro- $\beta$ -(1-imidazolil)  
propiofenona, que se recristalizó de metanol-acetona, p.f.  
105-109°C.

20 C. La cetona preparada en la parte A o parte B an-  
terior puede reducirse al alcohol correspondiente, 1- $\beta$ -hidro-  
xi-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol, p.f. 112-114.5°C.,  
siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 2.

25 D. Procediendo en forma similar como anteriormente  
la vinil cetona apropiada o sal cuaternaria de Mannich para  
aquellos indicados en la Parte A o B, pueden prepararse, por  
ejemplo, los compuestos siguientes de fórmula (IIb):

1- $\beta$ -hidroxi-3-(4-clorofenil)propil/imidazol, p.f.  
95-100°C,

30 1- $\beta$ -hidroxi-3-(4-ter-butilfenil)propil/imidazol,

1 p.f. 139.5-140.5°C,

1-/3-hidroxi-3-(4-fluorofenil)propil/imidazol, p.f.  
104.5-110°C,

5

1-/3-hidroxi-3-(2,4-dimetilfenil)propil/imidazol,

1-(3-hidroxi-4-fenilbutil)imidazol,

1-/3-hidroxi-4-(4-clorofenil)butil/imidazol,

1-/3-hidroxi-4-(4-metilfenil)butil/imidazol,

1-/3-hidroxi-5-(4-clorofenil)pentil/imidazol, y

1-/3-hidroxi-3-(2-trifluorometilfenil)propil/imida-

10

zol,

1-/3-hidroxi-3-(2,4-dibromofenil)propil/imidazol,

1-/3-hidroxi-3-(2,4-difluorofenil)propil)imidazol,

#### PREPARACION 4

15

Esta preparación ilustra el proceso del esquema de  
reacciones D.

20

A. Se agitaron a 0°C durante 3 horas, 16,8 g. de  $\beta$ -cloropropiofenona y 35 g. de imidazol en 25 ml. de dimetilformamida y vertió en 700 ml. de agua. El producto se filtró obteniendo 15,9 g. de laminillas ligeramente amarillas y recristalizó de ciclohexano obteniendo laminillas incoloras de  $\beta$ -(1-imidazolil)propiofenona, p.f. 96-99,5°C.

25

El material anterior (5,60 g.) en 70 ml. de metanol se trató a 0°C con exceso de borohidruro de sodio. Cuando la reacción fue completa, el disolvente se evaporó, se agregaron 100 ml. de agua y se filtraron 4,90 g. del producto. La recristalización de acetato de etilo dió el 1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)imidazol como barras incoloras, p.f. 106,5-108°C.

30

B. A una suspensión espesa de 8,24 g. de imidazol en 15 ml. de dimetilformamida seca se le agregaron a 0°C, - 5,79 g. de p-t-butil- $\gamma$ -clorcbutirofenona y la mezcla se agitó

1 durante la noche a temperatura ambiente, después, un día a  
60°C. La solución anterior se vertió en 400 ml. de agua y ex-  
trajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combina-  
dos se lavaron con agua, secaron sobre sulfato de magnesio y  
5 el disolvente se evaporó para dar 5,25 g. del 1-[4-(4-t-butil-  
fenil)butan-4-onil]imidazol como un aceite dorado.

A una solución de 5,0 g. de la cetona anterior en  
150 ml. de metanol se le agregó a 0°C un exceso de borohidru-  
ro de sodio y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después se  
10 eliminó el disolvente y se agregó una pequeña cantidad de -  
agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extrac-  
tos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y evapo-  
raron para dar 1-[4-hidroxi-4-(4-t-butilfenil)butil]imidazol  
que se convirtió al oxalato y recristalizó de acetato de eti-  
15 lo-etanol, p.f. 205-207°C (haciendo espuma).

Similarmente, procediendo como antes, empleando la  
halo cetona apropiada para aquellos indicados en la parte A  
o B, se pueden preparar, por ejemplo, los primeros cuatro com-  
puestos de fórmula (IIb) enumerados en la preparación 3, así  
20 como también los compuestos siguientes de fórmula (II):

1-[4-hidroxi-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,  
1-[4-hidroxi-4-(2,4-diclorofenil)butil]imidazol,  
1-[4-hidroxi-4-(4-fluorofenil)butil]imidazol, p.f.  
91,5-94°C,

25 1-[4-hidroxi-4-(2,4-dimetilfenil)butil]imidazol,  
1-[4-hidroxi-4-(4-bromofenil)butil]imidazol, p.f.  
113,5-115°C,

30 1-(4-hidroxi-5-fenilpentil)imidazol,  
1-[4-hidroxi-5-(4-clorofenil)pentil]imidazol,  
1-[4-hidroxi-6-(4-clorofenil)hexil]imidazol,

- 1 1-(6-hidroxi-6-fenilhexil)imidazol,  
1-[6-hidroxi-6-(4-clorofenil)hexil]imidazol,  
1-[6-hidroxi-7-(4-clorofenil)heptil]imidazol,  
1-(6-hidroxi-8-feniloctil)imidazol,  
5 1-(6-hidroxi-10-fenildecil)imidazol,  
1-(9-hidroxi-9-fenilnonil)imidazol,  
1-[9-hidroxi-9-(4-clorofenil)nonil]imidazol,  
1-[9-hidroxi-10-(4-clorofenil)decil]imidazol,  
1-(9-hidroxi-11-fenilundecil)imidazol, y  
10 1-(9-hidroxi-13-feniltridecil)imidazol.

PREPARACION 5

Esta preparación ilustra el proceso del esquema de reacciones I.

- 15 Se agitaron y calentaron a 80°C., durante dos días, 7,3 g. de cloruro de cloroacetilmetil trifenilfosfonio y 7,3 g. de imidazol en 60 ml. de acetonitrilo. La solución resultante se evaporó y el residuo se trató con agua, extrajo con benceno y el extracto se lavó con agua, secó sobre sulfato de magnesio y evaporó. La recristalización de acetato de etilo  
20 ciclohexano dió 1-imidazolilacetilmetilentrifenilfosforano, como hojas incoloras, p.f. 154,5-158°C.

- 25 Los 3,85 g. de fosforano anterior y 2,4 g. de p-tolualdehido se agitaron en 30 ml. de acetonitrilo y reflujaaron durante la noche. Después de evaporación a sequedad, el residuo se cromatografío sobre gel de sílice eluyendo con acetona-diclorometano para dar 1-[4-(4-metilfenil)but-3-en-2-onil]  
imidazol como un sólido incoloro.

- 30 El material se redujo con borohidruro de sodio siguiendo el procedimiento en la preparación 2 para dar 1-[2-hidroxi-4-(4-metilfenil)but-3-enil]imidazol.

1                   Sustituyendo en forma similar el p-tolualdehido por el benzaldehido, se preparó el 1-(2-hidroxi-4-fenilbut-3-enil)imidazol, p.f. 125-127,5 °C.

5                   Se hidrogenaron 2,5 g. de este material en 30 ml. de metanol, a temperatura ambiente y presión sobre un catalizador de paladio sobre carbón al 10%. Cuando cesó la absorción de hidrógeno, la solución se filtró, y el residuo se recristalizó de benceno-ciclohexano para dar 2,37 g. de microcristales blancos de 1-(2-hidroxi-4-fenilbutil)imidazol, p.f. 108-109,5 °C.

10                   Procediendo en forma similar como antes, empleando el aldehido apropiado en lugar de aquellos indicados, se pueden preparar, por ejemplo, los compuestos siguientes de fórmula (Ia):

15                   1-/2-hidroxi-4-(4-clorofenil)but-3-enil/imidazol,  
1-/2-hidroxi-4-(4-clorofenil)butil/imidazol,  
1-/2-hidroxi-4-(2,4-diclorofenil)but-3-enil/imidazol,  
20                   1-/2-hidroxi-4-(2,4-diclorofenil)butil/imidazol,  
1-/2-hidroxi-4-(4-ter-butilfenil)but-3-enil/imidazol,  
25                   1-/2-hidroxi-4-(4-ter-butilfenil)butil/imidazol,  
1-/2-hidroxi-4-(4-fluorofenil)but-3-enil/imidazol,  
1-/2-hidroxi-4-(4-fluorofenil)butil/imidazol,  
1-/2-hidroxi-4-(2,4-dimetilfenil)but-3-enil/imidazol, y  
1-/2-hidroxi-4-(2,4-dimetilfenil)butil/imidazol.

EJEMPLO 1

30                   A. Una mezcla de 430 mg. del 1-(2-hidroxi-4-fenilbutil)imidazol y 96 mg. de hidruro de sodio (dispersión al 56%

1 en aceite mineral) en 3 ml. de hexametilfosforamida seca se  
agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora y  
a 45°C durante 1 hora. Cuando cesó la evolución de hidrógeno,  
la solución se enfrió en un baño de hielo y se le agregó, go  
5 ta a gota, una solución de 430 mg. de cloruro de 2,4-dicloro  
bencilo en 2 ml. de hexametilfosforamida conservando la tem  
peratura por debajo de 10°C. La solución se agitó durante 1  
hora a temperatura ambiente, 2 horas a 45°C y se dejó reposar  
durante la noche. La mezcla resultante se vertió entonces en  
10 agua, extrajo con éter, los extractos etéreos se lavaron con  
agua, secaron y evaporaron. El producto aceitoso, 1-[2-(2,4-  
diclorobenciloxi)-4-fenilbutil]imidazol, se convirtió en su  
nitrato por tratamiento de la solución etérea con ácido nítri  
co concentrado, cuya sal se recrystalizó de acetato de etilo,  
15 produciendo laminillas largas incoloras, p.f. 121-124°C.

B. Se trataron, bajo nitrógeno y con agitación, -  
430 mg. del trans-1-[2-hidroxi-4-fenilbut-3-enil]imidazol en  
5 ml. de tetrahidrofurano seco, con 96 mg. de hidruro de so  
dio (dispersión al 56% en aceite mineral) y la mezcla se ca  
20 lentó bajo reflujo durante 30 minutos. Después de enfriamien  
to en un baño de hielo la mezcla se trató con agitación con 430  
mg. de 2,4-triclorotolueno en 5 ml. de tetrahidrofurano,  
por 30 minutos a 0°C, 1 hora a 25°C y durante la noche bajo  
reflujo. La mezcla resultante se evaporó a sequedad, se le -  
25 agregaron 150 ml. de éter y el extracto etéreo se lavó con -  
agua, secó sobre sulfato de magnesio y evaporó para dar trans-  
1-[2-(2,4-diclorobenciloxi)-4-fenilbut-3-enil]imidazol. El  
nitrato se precipitó de éter y se cristalizó de acetato de  
etilo, p.f. 133,5-134,5°C. (espumante).

30

EJEMPLO 2

1 Una solución de 1,00 g. del 1-(2-hidroxi-4-fenilbu-  
til)imidazol en 40 ml. de diclorometano se trató con 1 ml. de  
cloruro de tionilo con agitación y la solución se calentó a  
reflujo suave durante 1 hora. La evaporación a sequedad pro-  
5 dujo el clorhidrato de 1-(2-cloro-4-fenilbutil)imidazol como  
un sólido blanco.

La base libre puede obtenerse usando en los pasos  
subsecuentes de alquilación, si se desea, por agitación del -  
clorhidrato en diclorometano con un exceso de solución acuo-  
10 sa de carbonato de potasio, lavando la fase orgánica con agua,  
secando sobre sulfato de magnesio y evaporando a sequedad.

#### EJEMPLO 3

Se agregaron 600 mg. de clorhidrato de 1-(2-cloro-  
4-fenilbutil)imidazol a una mezcla completamente reaccionada  
15 de 1:1 g. de 3,4-diclorobencilmercaptano y 400 mg. de hidruro  
de sodio al 56%, dispersión en aceite mineral, en 30 ml. de  
tetrahidrofurano. Después de agitar bajo reflujo durante 12  
horas el disolvente se evaporó al vacío y se agregaron 150 ml.  
de éter. La mezcla resultante se lavó dos veces con agua y la  
20 solución etérea se secó y evaporó para dar 1- 2-(3,4-dicloro-  
benciltio)-4-fenilbutil/imidazol, como un aceite. Este mate-  
rial se convirtió al oxalato por tratamiento de una solución  
etérea con ácido oxálico en éter hasta que la precipitación  
fue completa, cuya sal se recristalizó de acetona acetato de  
25 etilo para dar 660 mg. de laminillas incoloras, pf. 143,5-146°C.

#### EJEMPLO 4

Una mezcla de 600 mg. del clorhidrato de 1-(2-cloro-  
4-fenilbutil)imidazol, 1,2 g. de 3,4-diclorotiofenol y 800 mg.  
de carbonato de potasio en 40 ml. de acetona se agitó y reflu-  
30 jó por 4 horas. El disolvente se evaporó al vacío y se agrega

1 ron 50 ml. de agua. La mezcla resultante se extrajo con éter  
y los extractos etéreos se lavaron con cloruro de sodio saturado,  
5 secaron y evaporaron para dar el 1-2-(3,4-diclorofeniltio)-4-fenilbutilimidazol como un aceite. Este material se convirtió al oxalato por tratamiento con ácido oxálico en éter, cuya sal se recrystalizó de acetona-acetato de etilo como laminillas incoloras (850 mg.), p.f. 145-147°C.

La base libre se convirtió también al nitrato por tratamiento con ácido nítrico en éter, dicha sal se recrystalizó de acetato de etilo, p.f. 99-105°C (descomposición);  
10 LD<sub>50</sub> (ratón, oral, aguda) > 1000 mg./kg.

EJEMPLO 5

Se agregaron 1,48 g. de 1,2-epoxi-4-fenilbutano en 10 ml. de tetrahidrofurano seco a la solución clara obtenida de la reacción de 50 mg. de la dispersión de hidruro de sodio al 56% en aceite mineral con 2,25 g. de 3,4-diclorobencilmercaptano en 50 ml. de tetrahidrofurano seco.  
15

Después de agitar durante 4 horas a 60°C el disolvente se eliminó, el residuo se trató con agua y extrajo con éter. El extracto etéreo se secó y evaporó para dar un aceite incoloro.  
20

El aceite anterior en 30 ml. de diclorometano, se trató con 2 ml. de cloruro de tionilo a temperatura ambiente durante 30 minutos y la solución se evaporó a sequedad. El residuo se trató con 4 g. de imidazol y 15 ml. de acetonitrilo y agitó durante la noche a temperatura ambiente y por un día a 50°C. El disolvente se evaporó y después de la adición de 50 ml. de agua el residuo se extrajo con éter. El extracto etéreo se lavó con agua, secó y evaporó para dar 1-2-(3,4-diclorobenciltio)-4-fenilbutilimidazol como un aceite, que se  
25  
30

1 caracterizó además como su oxalato, p.f. 143,5-146°C.

EJEMPLO 6

5 Siguiendo los procedimientos en las Preparaciones 1, 2 ó 5, y Ejemplos 1; 2,3; 2,4; ó 5 usando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se pueden obtener los compuestos siguientes. Donde se indica, los compuestos pueden caracterizarse además por conversión a la sal de adición del ácido indicado.

10 1-/2-(3,4-diclorobenciltio)-3-fenilpropil/imidazol  
1-/2-(4-clorofeniltio)-3-fenilpropil/imidazol,  
1-/2-(2,4-diclorofenoxi)-3-fenilpropil/imidazol,  
1-/2-(3,4,5-triclorofeniltio)-3-fenilpropil/imidazol,

15 1-/2-(2,4-diclorobenciltio)-3-(4-clorofenil)propil/  
imidazol,

1-/2-(4-fluorofeniltio)-3-(4-clorofenil)propil/imidazol,

1-/2-(4-ter-butilfenoxi)-3-(4-clorofenil)propil/  
imidazol,

20 1-/2-(3,4-diclorofeniltio)-3-(4-clorofenil)propil/  
imidazol,

1-/2-(2,4-diclorobenciltio)-4-fenilbutil/imidazol,

1-/2-(3,4-diclorobenciloxi)-4-fenilbutil/imidazol,

1-/2-(3,4-diclorofenoxi)-4-fenilbutil/imidazol,

25 1-/2-(2,3,4,5,6-pentaclorofeniltio)-4-fenilbutyl/  
imidazol,

1-/2-(4-bromobenciltio)-4-fenilbutil/imidazol,

1-/2-(4-fluorofenoxi)-4-fenilbutil/imidazol,

1-/2-(4-metilfeniltio)-4-fenilbutyl/imidazol,

30 1-/2-cinamiloxi-4-fenilbutil/imidazol,

- 1      nitrato de 1-[2-(4-clorofeniltio)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol, p.f. 116-119°C,  
          1-[2-(4-clorofenoxi)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,
- 5      oxalato de 1-[2-(4-clorobenciltio)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol, p.f. 143-144°C,  
          1-[2-(4-clorobenciloxi)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,  
          1-[2-(2,4-diclorobenciloxi)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,
- 10     1-[2-(2,4-diclorobenciltio)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,  
          1-[2-(3,4-diclorobenciloxi)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,
- 15     nitrato de 1-[2-(3,4-diclorofeniltio)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol, p.f. 84-89°C (descomposición),  
          1-[2-(3,4-diclorobenciltio)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,  
          1-[2-(2,4,5-triclorofeniltio)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,
- 20     1-[2-cinamiloxi-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,  
          nitrato de 1-[2-(2,4-diclorofeniltio)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol, p.f. 113,5-115°C,  
          1-[2-(4-clorocinamiloxi)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,
- 25     1-[2-(4-fluorocinamiltio)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,  
          1-[2-(4-trifluorometilfeniltio)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,
- 30     1-[2-(4-cloro-3-trifluorometilfeniltio)-4-(4-cloro

- 1      fenil)butil/imidazol,  
          1-[2-(4-trifluorometilbenciloxi)-4-(4-clorofenil)  
butil/imidazol,  
          1-[2-(benciltio)-4-(2,4-diclorofenil)butil/imidazol,  
5      1-[2-(4-clorobenciloxi)-4-(2,4-diclorofenil)butil/  
imidazol,  
          1-[2-(2,4-diclorobenciltio)-4-(2,4-diclorofenil)bu  
til/imidazol,  
          1-[2-(3,4-diclorobenciltio)-4-(2,4-diclorofenil)bu  
10     til/imidazol,  
          1-[2-(4-ter-butilbenciloxi)-4-(2,4-diclorofenil)bu  
til/imidazol,  
          1-[2-cinamiloxi-4-(2,4-diclorofenil)butil/imidazol,  
          1-[2-(4-clorocinamiltio)-4-(2,4-diclorofenil)butil/  
15     imidazol,  
          1-[2-(4-fenilbutiltio)-4-(2,4-diclorofenil)butil/  
imidazol,  
          1-[2-(4-clorofeniltio)-4-(4-ter-butilfenil)butil/  
imidazol,  
20     1-[2-(2,4-diclorobenciloxi)-4-(4-ter-butilfenil)bu  
til/imidazol,  
          1-[2-(3,4-diclorofeniltio)-4-(4-fluorofenil)butil/  
imidazol,  
          1-[2-(2,4-diclorobenciloxi)-4-(4-fluorofenil)butil/  
25     imidazol,  
          1-[2-(3,4-diclorobenciltio)-4-(4-fluorofenil)butil/  
imidazol,  
          1-[2-(3,4-diclorobenciltio)-4-(2,4-dimetilfenil)bu  
til/imidazol,  
30     1-[2-(4-clorofenoxi)-4-(2,4-dimetilfenil)butil/imi-

1

dazol,

oxalato de trans-1-[2-(3,4-diclorofeniltio)-4-fenilbut-3-enil]imidazol, p.f. 171,5-175,5°C (descomposición),

5

nitrato de trans-1-[2-(3,4-diclorobenciltio)-4-fenilbut-3-enil]imidazol, p.f. 138-139°C (espumante),

nitrato de trans-1-[2-(2,4-diclorobenciloxi)-4-fenilbut-3-enil]imidazol, p.f. 133,5-134,5°C (espumante),

10

1-[2-(4-clorobenciltio)-4-fenilbut-3-enil]imidazol,

1-[2-(4-clorofeniltio)-4-fenilbut-3-enil]imidazol,

1-[2-(4-clorofenoxi)-4-fenilbut-3-enil]imidazol,

1-[2-(4-bromobenciltio)-4-fenilbut-3-enil]imidazol,

1-[2-(4-fluorofenoxi)-4-fenilbut-3-enil]imidazol,

1-[2-(3-fenilpropiloxi)-4-fenilbut-3-enil]imidazol,

1-[2-cinamiloxi-4-fenilbut-3-enil]imidazol,

15

1-[2-(4-clorocinamiloxi)-4-fenilbut-3-enil]imidazol,

1-[2-(4-fenilbutiltio)-4-fenilbut-3-enil]imidazol,

1-[2-(3,4-diclorofeniltio)-4-(4-clorofenil)but-3-

enil]imidazol,

1-[2-(4-clorofenoxi)-4-(4-clorofenil)but-3-enil]

20

imidazol,

1-[2-(2,4,5-triclorofeniltio)-4-(4-clorofenil)but-3-enil]imidazol,

1-[2-(2,3,4,5,6-pentaclorofeniltio)-4-(4-clorofenil)but-3-enil]imidazol,

25

1-[2-(cinamiltio)-4-(4-clorofenil)but-3-enil]imidazol,

1-[2-(4-clorocinamiloxi)-4-(4-clorofenil)but-3-enil]imidazol,

30

imidazol,

1-[2-(4-clorofeniltio)-4-(4-clorofenil)but-3-enil]

1 1-[2-(4-clorobenciloxi)-4-(4-clorofenil)but-3-enil]/  
imidazol,

1-[2-(4-clorobenciltio)-4-(4-clorofenil)but-3-enil]/  
imidazol,

5 1-[2-(2,4-diclorobenciloxi)-4-(4-clorofenil)but-3-  
enil]/imidazol,

1-[2-(2,4-diclorofeniltio)-4-fenilbutil]/imidazol,

1-[2-(4-clorobenciltio)-4-fenilbutil]/imidazol,

1-[2-(4-clorobenciloxi)-4-fenilbutil]/imidazol,

10 1-[2-(4-clorobenciltio)-4-(4-fluorofenil)butil]/  
imidazol,

1-[2-(2,4-diclorobenciltio)-4-(4-fluorofenil)butil]/  
imidazol,

15 1-[2-(2,4-diclorofeniltio)-4-(4-fluorofenil)butil]/  
imidazol.

EJEMPLO 7

20 Siguiendo los procedimientos en las Preparaciones  
3 ó 4 y Ejemplos 1; 2,3; ó 2,4, usando cantidades equivalen-  
tes de los materiales de partida apropiados, se pueden obte-  
ner los compuestos siguientes. Donde se indica, los compues-  
tos pueden caracterizarse además por la conversión a la sal  
del ácido indicado.

25 oxalato de 1-[3-(4-clorofeniltio)-3-(4-clorofenil)  
propil]/imidazol, p.f. 108-112°C,

oxalato de 1-[3-(4-clorobenciltio)-3-(4-clorofenil)  
propil]/imidazol, p.f. 115-156°C,

oxalato de 1-[3-(4-clorobenciloxi)-3-(4-clorofenil)  
propil]/imidazol, p.f. 105-106°C,

30 nitrato de 1-[3-(4-bromo-3-metilfeniltio)-3-(4-clo  
rofenil)propil]/imidazol, p.f. 107-108°C (descomposición),

- 1 oxalato de 1- $\beta$ -(4-ter-butilfeniltio)-3-(4-clorofenil)propil/imidazol, p.f. 127,5-129°C (descomposición),  
1- $\beta$ -(4-fluorofeniltio)-3-(4-clorofenil)propil/imidazol,
- 5 1- $\beta$ -(4-bromobenciloxi)-3-(4-clorofenil)propil/imidazol,  
1- $\beta$ -(2,4-diclorofeniltio)-3-(4-clorofenil)propil/imidazol,  
1- $\beta$ -(3,4-diclorofeniltio)-3-(4-clorofenil)propil/imidazol,
- 10 1- $\beta$ -(4-trifluorometilfeniltio)-3-(4-clorofenil)propil/imidazol,  
1- $\beta$ -(4-trifluorometilbenciloxi)-3-(4-clorofenil)propil/imidazol,
- 15 1- $\beta$ -(4-clorocinamiloxi)-3-(4-clorofenil)propil/imidazol,  
1- $\beta$ -(2,4-diclorocinamiltio)-3-(4-clorofenil)propil/imidazol,  
1- $\beta$ -(4-fenilbutiloxi)-3-(4-clorofenil)propil/imidazol,
- 20 nitrato de 1- $\beta$ -(4-metilbenciltio)-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol, p.f. 69,5-75°C (descomposición),  
nitrato de 1- $\beta$ -(4-clorobenciltio)-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol, p.f. 63-66,5°C (descomposición),
- 25 nitrato de 1- $\beta$ -(4-clorofeniltio)-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol, p.f. 123,5-125,5°C (descomposición),  
1- $\beta$ -(2,4-diclorofeniltio)-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol,
- 30 1- $\beta$ -(3,4-diclorofeniltio)-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol,

- 1 1- $\beta$ -(4-trifluorometilfeniltio)-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol,
- 1- $\beta$ -(4-trifluorometilbenciloxi)-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol,
- 5 1- $\beta$ -(4-ter-butilfeniltio)-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol,
- 1- $\beta$ -(4-metilbenciloxi)-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol,
- 10 1- $\beta$ -(4-clorocinamiloxi)-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol,
- 1- $\beta$ -(3,4-diclorobenciloxi)-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol,
- 1- $\beta$ -(2,4,5-triclorofeniltio)-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol,
- 15 1- $\beta$ -(4-fenilbutiltio)-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol,
- 1- $\beta$ -(4-clorobenciloxi)-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol,
- 20 1- $\beta$ -(2,4-diclorobenciloxi)-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol,
- 1- $\beta$ -(4-clorofeniltio)-3-(4-ter-butilfenil)propil/imidazol,
- 1- $\beta$ -(2,4-diclorobenciltio)-3-(4-ter-butilfenil)propil/imidazol,
- 25 oxalato de 1- $\beta$ -(2,4,5-triclorofeniltio)-3-(4-fluorofenil)propil/imidazol, se contrae a 76°C y funde a 99°C,
- 1- $\beta$ -(4-clorobenciltio)-3-(4-fluorofenil)propil/imidazol,
- 30 1- $\beta$ -(4-ter-butilfeniltio)-3-(4-fluorofenil)propil/imidazol,

- 1 1- $\beta$ -(4-clorocinamiloxi)-3-(4-fluorofenil)propil/  
imidazol,
- 1- $\beta$ -(4-clorocinamiloxi)-3-(2,4-dimetilfenil)pro-  
pil/imidazol,
- 5 1- $\beta$ -(2,4-diclorobenciltio)-3-(2,4-dimetilfenil)-  
propil/imidazol,
- 1- $\beta$ -(4-bromofeniltio)-3-(2,4-dimetilfenil)propil/  
imidazol,
- 10 nitrato de 1- $\beta$ -(4-metilbenciltio)-3-(4-ter-butilfe-  
nil)propil/imidazol, p.f. 132-134°C (descomposición),
- 1- $\beta$ -cinamiloxi-3-(4-ter-butilfenil)propil/imida-  
zol,
- 1- $\beta$ -(4-clorofeniltio)-4-fenilbutil/imidazol,
- 1- $\beta$ -(2,4-diclorobenciltio)-4-fenilbutil/imidazol,
- 15 1- $\beta$ -(4-ter-butilfeniltio)-4-feniltubil/imidazol,
- 1- $\beta$ -(4-clorocinamiloxi)-4-fenilbutil/imidazol,
- 1- $\beta$ -(2,4-diclorofeniltio)-4-(4-clorofenil)butil/  
imidazol,
- 1- $\beta$ -(4-metilbenciltio)-4-(4-clorofenil)butil/imi-  
dazol,
- 20 1- $\beta$ -(4-clorobenciltio)-4-(4-metilfenil)butil/imi-  
dazol,
- 1- $\beta$ -(2,4-diclorofenoxi)-4-(4-metilfenil)butil/imi-  
dazol,
- 25 1- $\beta$ -(4-clorocinamiloxi)-4-(4-metilfenil)butil/imi-  
dazol,
- 1- $\beta$ -(2,4-diclorobenciltio)-5-(4-clorofenil)pentil/  
imidazol,
- 30 1- $\beta$ -(4-bromobenciloxi)-5-(4-clorofenil)pentil/imi-  
dazol,

1

1- $\beta$ -(4-clorobenciltio)-5-(4-clorofenil)pentil/imidazol,

1- $\beta$ -(2,4,5-triclorofeniltio)-5-(4-clorofenil)pentil/imidazol,

5

1- $\beta$ -(4-ter-butilbenciltio)-5-(4-clorofenil)pentil/imidazol,

1- $\beta$ -(3,4-diclorofeniltio)-3-(2-trifluorometilfenil)propil/imidazol,

10

1- $\beta$ -(3,4-diclorobenciltio)-3-(2-trifluorometilfenil)propil/imidazol,

1- $\beta$ -(4-clorofeniltio)-3-(2,4-dibromofenil)propil/imidazol,

1- $\beta$ -(4-clorofeniltio)-3-(2,4-difluorofenil)propil/imidazol,

15

1- $\beta$ -(4-fluorofeniltio)-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol,

1- $\beta$ -(4-fluorobenciltio)-3-(2,4-diclorofenil)propil/imidazol.

EJEMPLO 8

20

Seguendo los procedimientos en la Preparación 4, y Ejemplos 1; 2,3; ó 2,4, usando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se pueden obtener los compuestos siguientes. Donde se indica, los compuestos pueden caracterizarse además por la conversión a la sal de adición del ácido indicado.

25

nitrate de 1- $\beta$ -(3,4-diclorofeniltio)-4-(4-clorofenil)butil/imidazol, p.f. 100-104,5°C, oxalato p.f. 118-123°C (espumante),

30

nitrate de 1- $\beta$ -(3,4-diclorofenoxi)-4-(4-clorofenil)butil/imidazol, p.f. 128-130,5°C,

- 1                    nitrato de 1-[4-(4-clorobenciltio)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol, p.f. 123-125°C (espumante),  
                      nitrato de 1-[4-(2,4-diclorobenciloxi)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol, p.f. 91-114°C,
- 5                    1-[4-(3,4-diclorobenciloxi)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,  
                      1-[4-(4-bromobenciltio)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,
- 10                   1-[4-(4-fluorofeniltio)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,  
                      1-[4-(4-metilbenciloxi)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,  
                      oxalato de 1-[4-(4-clorofeniltio)-4-(2,4-diclorofenil)butil]imidazol, p.f. 69-75°C (espumante),
- 15                   1-[4-(4-metilfeniltio)-4-(2,4-diclorofenil)butil]imidazol,  
                      oxalato de 1-[4-(4-clorobenciltio)-4-(2,4-diclorofenil)butil]imidazol, p.f. 62,5-65°C (espumante),  
                      1-[4-benciltio-4-(2,4-diclorofenil)butil]imidazol,
- 20                   1-[4-(2,4-diclorobenciloxi)-4-(2,4-diclorofenil)butil]imidazol,  
                      1-[4-(4-clorobenciloxi)-4-(2,4-diclorofenil)butil]imidazol, se contae a 98,5°C, y funde a 108°C,  
                      1-[4-(4-fenilbutiltio)-4-(2,4-diclorofenil)butil]imidazol,
- 25                   oxalato de 1-[4-(4-fluorobenciltio)-4-(2,4-diclorofenil)butil]imidazol, p.f. 95-101,5°C,  
                      1-[4-(4-ter-butilfeniltio)-4-(4-fluorofenil)butil]imidazol,
- 30                   1-[4-(3,4-diclorofeniltio)-4-(4-fluorofenil)butil]

- 1 imidazol,  
oxalato de 1-[4-(4-ter-butilbenciloxi)-4-(4-fluoro  
fenil)butil]imidazol, p.f. 49,5-51°C,  
oxalato de 1-[4-fenilpropiltio-4-(4-fluorofenil)  
5 butil]imidazol, p.f. 97-99°C,  
nitrato de 1-[4-feniltio-4-(4-ter-butilfenil)butil]  
imidazol, p.f. 121,5-123,5°C (descomposición),  
1-[4-(4-clorofeniltio)-4-(4-ter-butilfenil)butil]  
imidazol,  
10 1-[4-(2,4-diclorobenciltio)-4-(4-ter-butilfenil)  
butil]imidazol,  
1-[4-(4-fluorofeniltio)-4-(2,4-dimetilfenil)butil]  
imidazol,  
1-[4-cinamiloxi-4-(2,4-dimetilfenil)butil]imidazol,  
15 nitrato de 1-[4-(4-metilbenciltio)-4-(4-bromofenil)  
butil]imidazol, p.f. 93-95°C (descomposición),  
nitrato de 1-[4-(4-bromobenciloxi)-4-(4-bromofenil)  
butil]imidazol, p.f. 117-123,5°C,  
1-[4-(4-clorofeniltio)-5-fenilpentil]imidazol,  
20 1-[4-(2,4-diclorobenciltio)-5-fenilpentil]imidazol,  
1-[4-(4-ter-butilfenoxi)-5-fenilpentil]imidazol,  
1-[4-(4-clorocinamiloxi)-5-fenilpentil]imidazol,  
1-[4-(2,4-diclorofeniltio)-5-(4-clorofenil)pentil]  
imidazol,  
25 1-[4-(4-metilbenciltio)-5-(4-clorofenil)pentil]imi  
dazol,  
1-[4-(2,4-diclorobenciltio)-6-(4-clorofenil)hexil]  
imidazol,  
1-[4-(4-bromobenciloxi)-6-(4-clorofenil)hexil]imi  
30 dazol,

- 1 1-[4-(4-clorobenciltio)-6-(4-clorofenil)hexil]/imidazol,
- 1-[4-(2,4,5-triclorofeniltio)-6-(4-clorofenil)hexil]/imidazol,
- 5 1-[4-(4-ter-butilbenciltio)-6-(4-clorofenil)hexil]/imidazol,
- 1-[4-(4-trifluorometilfeniltio)-6-(4-clorofenil)hexil]/imidazol,
- 10 1-[4-(4-trifluorometilbenciloxi)-6-(4-clorofenil)hexil]/imidazol,
- 1-[6-(2,4-diclorobenciloxi)-6-fenilhexil]/imidazol,
- 1-[6-(4-clorobenciltio)-6-fenilhexil]/imidazol,
- 1-[6-(4-metilfeniltio)-6-fenilhexil]/imidazol,
- 1-[6-(4-clorofeniltio)-6-fenilhexil]/imidazol,
- 15 1-[6-(4-clorobenciloxi)-6-(4-clorofenil)hexil]/imidazol,
- 1-[6-benciltio-6-(4-clorofenil)hexil]/imidazol,
- 1-[6-(4-fluorobenciltio)-6-(4-clorofenil)hexil]/imidazol,
- 20 1-[6-(3,4-diclorobenciloxi)-6-(4-clorofenil)hexil]/imidazol,
- 1-[6-cinamiloxi-6-(4-clorofenil)hexil]/imidazol,
- 1-[6-(2,4-diclorobenciloxi)-7-(4-clorofenil)heptil]/imidazol,
- 25 1-[6-(2,4-diclorobenciltio)-8-feniloctil]/imidazol,
- 1-[6-(4-clorobenciloxi)-10-fenildecil]/imidazol,
- 1-(9-benciloxi-9-fenilnonil)/imidazol,
- 1-[9-(4-fluorofeniltio)-9-fenilnonil]/imidazol,
- 1-[9-fenoxi-9-(4-clorofenil)nonil]/imidazol,
- 30 1-[9-(2,4,5-triclorobenciltio)-9-(4-clorofenil)nonil]/imidazol,

- 1 imidazol,  
1-[9-cinamiloxi-9-(4-clorofenil)nonil]imidazol,  
1-[9-(2,4-diclorobenciloxi)-10-(4-clorofenil)decil]  
imidazol,  
5 1-[9-(2,4-diclorobenciltio)-11-fenilundecil]imida-  
zol,  
1-[9-(4-clorobenciloxi)-13-feniltridecil]imidazol,  
1-[4-(4-fluorofeniltio)-4-(2,4-diclorofenil)butil]  
imidazol.

10

EJEMPLO 9

15

Se agregó, gota a gota, ácido nítrico (70%; d = 1,42) a una solución agitada de 2,0 g. del 1-[2-(2,4-diclorobenciloxi)-4-fenilbutil]imidazol en 30 ml. de éter anhidro hasta que la precipitación fue completa. El producto se filtró, se lavó con éter, se secó al aire, y recristalizó de acetato de etilo para dar el nitrato de 1-[2-(2,4-diclorobenciloxi)-4-fenilbutil]imidazol, p.f. 121-124°C.

20

25

En forma similar, todos los compuestos de Fórmula (I) en forma básica, pueden convertirse a sus sales de adición de ácidos antimicrobianas por tratamiento con el ácido apropiado, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluen sulfónico o ácido salicílico.

30

EJEMPLO 10

Dos gramos de nitrato de 1-[2-(2,4-diclorobenciloxi)-

1 4-fenilbutilimidazol en 100 ml. de diclorometano se agita-  
ron con exceso de solución diluida de carbonato de potasio  
hasta que la sal se disolvió completamente. La fase orgánica  
se separó entonces, lavó dos veces con agua, secó sobre sul-  
5 fato de magnesio y evaporó para dar el 1-[2-(2,4-dicloroben-  
ciloxi)-4-fenilbutilimidazol como un aceite.

En forma semejante, las sales de adición de ácidos  
antimicrobianas de todos los compuestos de fórmula (I) pueden  
convertirse a los derivados correspondientes en forma de ba-  
10 se.

EJEMPLO 11

Lo siguiente ilustra la preparación de formulacio-  
nes farmacéuticas representativas que pueden usarse para con-  
15 trolar hongos, bacterias y protozoarios, utilizando un com-  
puesto activo tal como una sal de 1-[2-(3,4-diclorofeniltio)-  
4-fenilbutilimidazol.

A. <u>Formulación Tópica</u>	<u>gramos</u>
Compuesto Activo	0,2 - 2
Span 60	2
20 Tween 60	2
Aceite mineral	5
Petrolato	10
Metilparabén	0,15
Propilparabén	0,05
25 BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Agua	qs 100

Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua,  
se combinan y calientan a 60°C con agitación. Se agrega enton-  
ces una cantidad suficiente de agua a 60°C, con agitación vi-  
30 gorosa para proporcionar 100 g. de la formulación de crema -

1 que se enfría después a temperatura ambiente.

B. Formulación I.V.

	Compuesto activo	0,5 g.
	Propilenglicol	20 g.
5	Polietilenglicol 400	20 g.
	Tween 80	1 g.
	Solución salina al 0.9% qs	100 ml.

10 El compuesto activo se disuelve en propilenglicol, polietilenglicol 400 y Tween 80. Se agrega entonces una cantidad suficiente de solución salina al 0.9% con agitación para proporcionar 100 ml. de la solución I.V. que se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micrones y empaca bajo condiciones estériles.

C. Formulación oral partes en peso

15	Compuesto activo	200
	Estearato de magnesio	3
	Almidón	30
	Lactosa	116
	PVP (polivinilpirrolidona)	3

20 Los ingredientes anteriores se combinan y granulan usando metanol como el disolvente. La formulación se seca entonces y forma en tabletas (conteniendo 200 mg. de compuesto activo) con una máquina de tableteo apropiada.

EJEMPLO 12

25 La actividad contra hongos de ciertos compuestos de la presente invención se ilustra por el procedimiento del ensayo siguiente:

Los organismos de prueba fueron:

1. Candida albicans (ATCC 10231) - C.a.1.
- 30 2. Candida albicans (ATCC 14053) - C.a.2

1

3. Epidermophyton Floccosum (ATCC 15693) - E.f.

4. Trichophyton mentagrophytes (ATCC 11481) - T.m.

5. Microsporum gypseum (ATCC 14683) - M.g.

5

Los organismos 1 y 2 se clasificaron generalmente como organismos semejantes a las levaduras y los 3, 4 y 5 son dermatofitos. Debido a sus diferentes características hubo algunas discrepancias en la forma de su manipulación.

10

La incubación de todos los organismos se hizo en tubos en tabor de cilindros conteniendo 5 ml. del medio, incubados a 25°C.

15

Los compuestos de prueba se disolvieron en 0,6 ml. de sulfóxido de dimetilo-etanol o agua destilada estéril y a esas soluciones se les agregaron 30 ml. del medio estéril de Sabouraud Dextrose Broth para producir el primer nivel del compuesto deseado. Las alícuotas de esas soluciones patrón se diluyeron apropiadamente con medio estéril de Sabouraud Dextrose Broth (Difco). Las diluciones fueron generalmente en progresiones geométricas, v.g., 300, 100, 30, 10, 3 y 1 µg/ml. Se agregaron aproximadamente 5 ml. de cada dilución a cada uno de los tubos de prueba estériles (16 mm.) y los tubos se inocularon con 2 gotas de inóculo. Los tubos se incubaron bajo condiciones aeróbicas por agitación del tabor de cilindros a 25°C.

20

25

Para inocular, las levaduras se transfirieron del medio inclinado de Sabouraud Dextrosa Agar (Difco) al medio de Sabouraud Dextrosa Broth y se incubaron a 25°C durante la noche. Dos gotas de diluciones de 1-10 de estos cultivos de 16 horas, se usaron como inóculo para cada tubo. Se inocularon patrones de hongos dermatofíticos en medio de Sabouraud Dextrosa Agar o medio inclinado de Neutral Wort Agar que ha-

30

1 bían sido incubados a 25°C por lo menos durante cuatro sema-  
 5 nas. Se agregaron aproximadamente 10 ml. de solución de cloro  
 ro de sodio al 0,7% a los medios de cultivo de agar y las -  
 suspensiones se hicieron raspando la superficie de agar y re-  
 10 molineando las suspensiones. Estas suspensiones se filtraron  
 a través de dos capas de embudos de acero inoxidable estéri-  
 les (malla de 40 x 40 y de 100 x 100). Este procedimiento se  
 paró partículas de agar de micelios de hongos en el agar de  
 las esporas que se requirieron para el ensayo. Después del -  
 examen microscópico para adaptabilidad del inóculo, se agrega-  
 ron dos gotas de esas suspensiones a varias diluciones de -  
 los compuestos de prueba en el medio de Sabouraud Dextrose -  
 Broth.

15 Las determinaciones finales fungistáticas, esto es  
 las concentraciones a las que se evitó el crecimiento, se de-  
 terminaron por visualización y reportaron como concentracio-  
 nes inhibitorias mínimas (MIC) en µg./ml. Las lecturas de -  
 las levaduras se hicieron después de incubación de tres días,  
 las determinaciones finales con los hongos 4 y 5 se definie-  
 20 ron después de incubación de 5 días y con el organismo 3, las  
 determinaciones se hicieron después de incubación de 7 días.

MIC (µg/ml)

Nitrato de 1-[3-(4-clorobenciltio)-3-(2,4-diclorofenil)propil]-  
 imidazol

25	E.F.	-	≤ 0,1
	C.a.2.	-	1

nittrato de 1-[3-(4-metilbenciltio)-3-(2,4-diclorofenil)propil]-  
 imidazol

30	E.F.	-	≤ 0,1
	C.a.2.	-	1

1

nitrato de 1-[3-(4-clorofeniltio)-3-(2,4-diclorofenil)propil]-

imidazol

E.f. - 0,3

C.a.2 - 1

5

oxalato de 1-[3-(4-ter-butilfeniltio)3-(4-clorofenil)propil]-

imidazol

T.m. - 1

C.a.1 - 10

C.a.2 - 10

10

nitrato de 1-[3-(4-bromo-3-metilfeniltio)-3-(4-clorofenil)pro-

pil/imidazol

T.m. - 1

C.a.1 - 10

C.a.2 - 10

15

oxalato de 1-[2-(4-clorobenciltio)-4-(4-clorofenil)butil]-

imidazol

M.g. - 3

E.F. -  $\leq 0,1$

C.a.1 - 3

C.a.2 - 3

20

nitrato de 1-[2-(3,4-diclorofeniltio)-4-(4-clorofenil)butil]-

imidazol

M.g. - 3

E.f. -  $\leq 0,1$

C.a.1 - 3

C.a.2 - 3

25

nitrato de 1-[2-(4-clorofeniltio)-4-(4-clorofenil)butil]-

imidazol

M.g. - 3

E.f. -  $\leq 0,1$

C.a.1 - 3

C.a.2 - 3

30

1 oxalato de 1-2-(3,4-diclorofeniltio)-4-fenilbutilimidazol  
C.a.1 - 3  
C.a.2 - 3

5 nitrato de 1-4-(3,4-diclorofeniltio)-4-(4-clorofenil)butilimidazol  
M.g. - 3  
T.m. - 1

10 nitrato de 1-4-(4-clorobenciltio)-4-(4-clorofenil)butilimidazol  
C.a.1 - 10

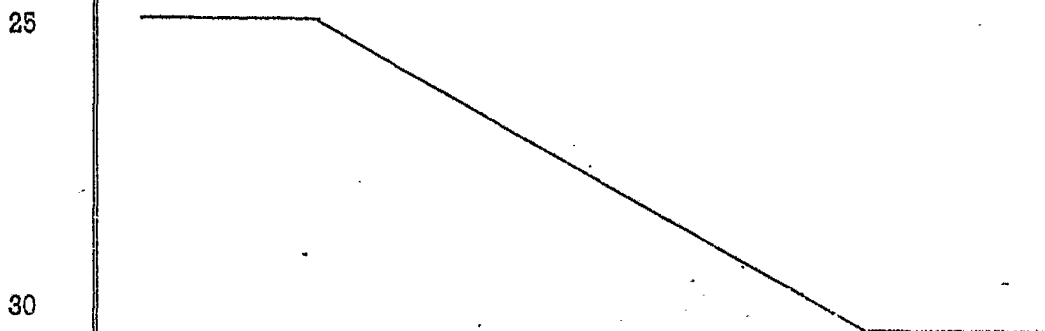
nittrato de 1-4-(2,4-diclorobenciloxi)-4-(4-clorofenil)butilimidazol  
T.m. - 3

15 nittrato de 1-4-(4-clorobenciloxi)-4-(2,4-diclorofenil)butilimidazol  
T.m. - 1

20 oxalato de 1-4-(4-clorofeniltio)-4-(2,4-diclorofenil)butilimidazol  
C.a.2 - 10

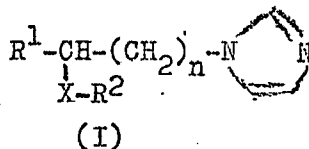
25 oxalato de 1-4-(4-clorofeniltio)-4-(2,4-diclorofenil)butilimidazol  
C.a.2 - 10

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



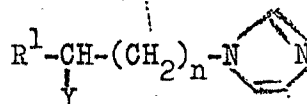
REIVINDICACIONES

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



donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente fenilo, fenilalquilo inferior de cadena recta, o fenilalquileno inferior de cadena recta; o uno de los anteriores sustituido en el anillo fenilo por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, halo y trifluormetilo; X es oxígeno o azufre; n es un número de 1 a 8 con la condición de que n no es 1 cuando R<sup>1</sup> es fenilo o fenilo sustituido; o una sal de adición de ácido del mismo antimicrobiana, cuyo procedimiento consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



o una sal de adición de ácido del mismo, donde R<sup>1</sup> y n son los anteriormente definidos e Y es hidroxilo o un grupo saliente, con un compuesto de fórmula R<sup>2</sup>-W, donde W es -OH, -SH o un grupo saliente, con las siguientes condiciones:

25 (i) cuando Y representa hidroxilo, W representa un grupo saliente; y

(ii) cuando Y representa un grupo saliente, W representa OH ó -SH,

y R<sup>2</sup> es el anteriormente definido, en presencia de una base

1 para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (I); y  
(b) opcionalmente. convertir la base libre en su  
sal de adición de ácido o convertir la sal de adición de áci  
do en la base libre correspondiente.

5 2. 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 DEL  
IMIDAZOL.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y  
siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 27 de Julio de 1976  
BERNARDO UNGRIA

P. P.



15

20

25

30