



ESPAÑA

6 NOV. 1978
Concedido el Registro de acuerdo
con lo dispuesto que figura en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

10	ES	11	NUMERO	10	AI
21		22	FECHA DE PRESENTACION		
			461979		
			30.8.77		

PATENTE DE INVENCION

COMO DIVISIONAL DE LA PATENTE DE INVENCION No 450.204

20 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
599.618	28.7.75	Estados Unidos
665.023	8.3.76	" "
43 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DEL IMI- DAZOL		
71 SOLICITANTE (S)		
SYNTEX (U.S.A.) INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
3401 Hillview Avenue, Palo Alto, California 94304 Estados Unidos		
72 INVENTOR (ES)		
Keith A.N. 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 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-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 α -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 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 acético, 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 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-

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 alquenilo 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 α -bromo-canfor- η -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,

25 Staphylococcus aureus,
 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 ta-
 les como Tricomonas vaginalis.

10 En general los compuestos objeto de la presente in-
 vención 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 pa-
 rasíticos) 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 anteriormen-
 te, los compuestos objeto se encuentra que son útiles anti-
 microbianos, teniendo no solamente aplicación farmacéutica
 sino también agrícola e industrial.

20 De acuerdo con esto, un aspecto adicional de la pre-
 sente invención se refiere a las composiciones para uso far-
 macéutico agrícola e industrial, cuyas composiciones compren-
 den los compuestos objeto de fórmula (I) en combinación con
 un vehículo adecuado. Un aspecto aún más de la presente in-
 vención 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, bacte-
25 rias o protozoarios, una cantidad efectiva de un compuesto
 de la presente invención o una composición adecuada contienien-
 do el mismo.

30 En las aplicaciones farmacéuticas, las composiciones
 pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas en forma tales co-
 mo 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
5 incluyen fosfato tricálcico, carbonato de calcio, caolín, -
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-
15 terilización y pueden contener excipientes farmacéuticos con-
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 ti-
25 po de imidazoles se ha demostrado que es efectiva en el tra-
tamiento de la micosis sistémica (ver por ejemplo, Drug, 9,
pp, 419-420, 1975, que describe la administración intravenosa
del miconazol, es decir, nitrato de 1-(2,4-dicloro- β -(2',4'-
diclorobenciloxi)fenetil)-imidazol a pacientes con candidia-
30 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.

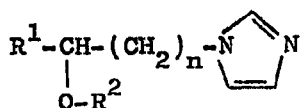
5 El régimen exacto para administración farmacéutica de los compuestos y composiciones aquí expuestos dependerá necesariamente de las necesidades del individuo que está -
siendo tratado, el tipo de tratamiento, v.g., ya sea preven-
tivo o curativo, el tipo de organismo involucrado y, por su
puesto, del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

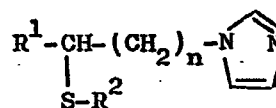
30 En aplicaciones industriales, los compuestos objeto

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
den protegerse por contacto, mezclando e impregnando estos ma
5 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
particularmente importante para los compuestos objeto de la
10 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.

25

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
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 .

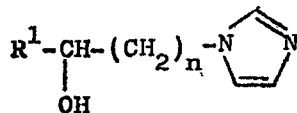
30

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

1 rilo, o fenetilo o estirilo halo (de preferencia cloro) sus-
tituidos, preferiblemente 4-cloro, 4-bromo, 4-fluoro, 2,4-di-
cloro o 3,4-dicloro sustituidos y R² es independientemente fe-
nilo o bencilo o sus derivados halo sustituidos, teniendo de
5 preferencia el sustituyente o sustituyentes halo en las mis-
mas posiciones según se indicó anteriormente para R¹ y, cuan-
do R² es feniltio sustituido, adicionalmente los derivados
2,4,5-tricloro y 2,3,4,5,6-pentacloro sustituidos; o cinami-
lo o 4-halocinamilo.

10 Cuando n es 2 ó 3 un grupo preferido de compuestos
es aquel donde R¹ es fenilo o fenilo halo sustituido, prefe-
riblemente 4-cloro, 4-bromo, 4-fluoro, 2,4-dicloro, 2,4-di-
fluoro o 2,4-dibromo sustituido y R² es independientemente
fenilo o bencilo, o sus derivados halo (preferiblemente clo-
ro) sustituidos teniendo de preferencia los sustituyentes -
15 halo en las mismas posiciones como se indicó para R¹ y, cuan-
do R² es feniltio sustituido, adicionalmente los derivados
2,4,5-tricloro y 2,3,4,5,6-pentacloro sustituidos.

20 Como se mencionó anteriormente, los compuestos de
fórmula (I) pueden prepararse por formación de un éter o -
tioéter a partir de un alcohol adecuado de fórmula (II):



(II)

25 donde R¹ y n son como se definió anteriormente. Los compues-
tos de fórmula (II) pueden prepararse por una variedad de se-
cuencias de reacciones, dependiendo del valor de n.

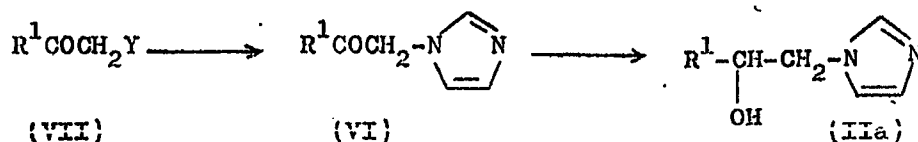
30 Por ejemplo, cuando n es 1, ciertos compuestos de

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 α -halo cetona (VII) con imidazol.

15

Las α -halo cetonas están disponibles generalmente, o pueden prepararse fácilmente, por ejemplo, por halogenación de la metil cetona correspondiente. Cuando R¹ 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 α -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°C., de

25

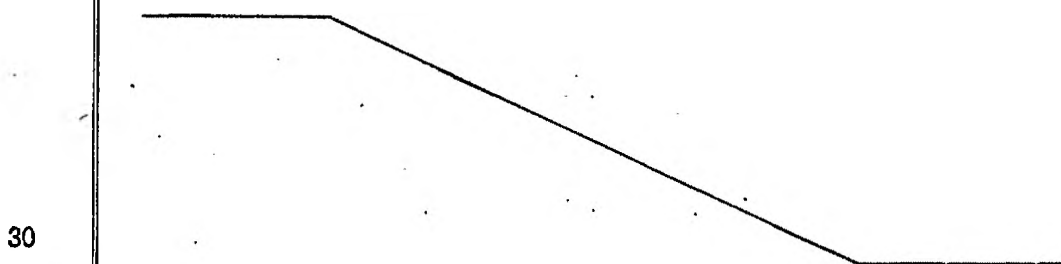
30

1 adición de vinil litio al ácido carboxílico correspondiente;
por la adición de vinil litio al aldehído correspondiente se
guido 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.

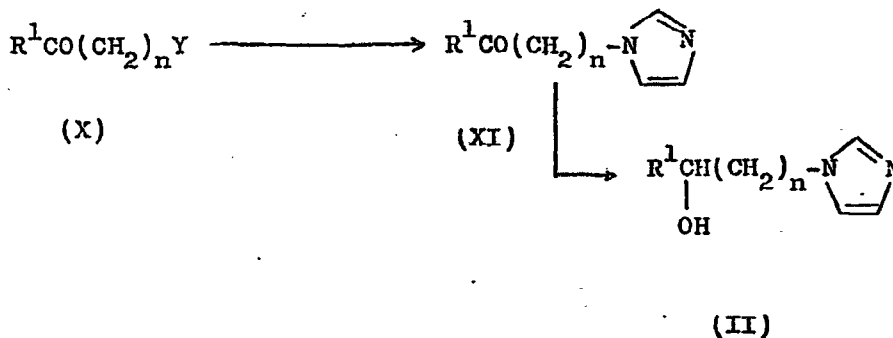
 El primer paso de la conversión, la reacción de la
vinil cetona de fórmula (VIII) al ceto imidazol de fórmula
10 IX, se logra poniendo en contacto la vinil cetona (o una ba
se cuaternaria de Mannich precursora) con imidazol en un di
solvente orgánico inerte. La reacción se lleva a cabo conve
nientemente 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 hidroxil 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).

 Cuando 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.



Esquema de Reacciones D



donde Y es cloro o bromo.

10 En este esquema de reacciones una ω -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).

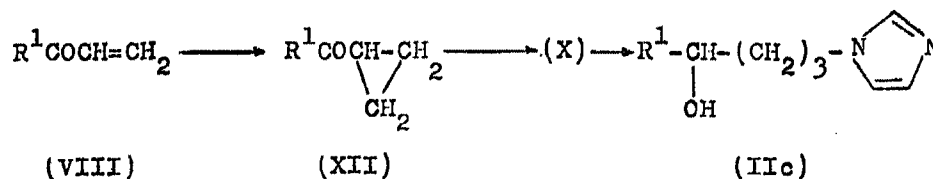
15 Las ω -halo cetonas de partida, en cuanto que no sean conocidas o generalmente disponibles, pueden prepararse en forma adecuada por la reacción de Friedel-Crafts bien conocida que requiere el hidrocarburo aromático R^1H y un haluro de ω -halo acilo.

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).

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

Esquema de Reacciones E

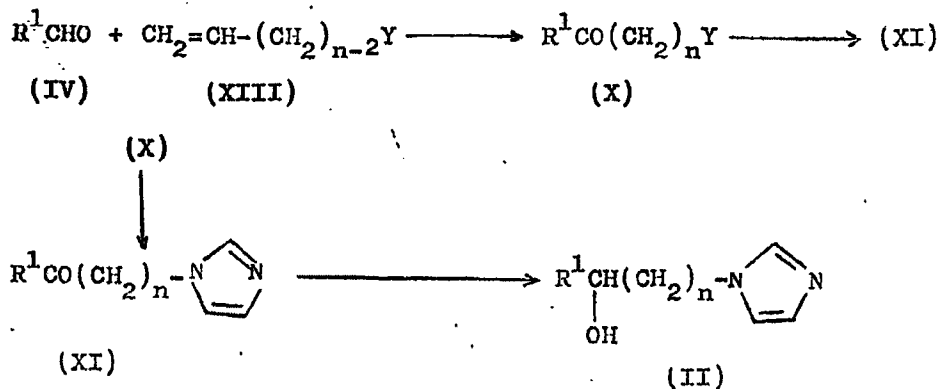


que requiere la conversión de la vinil cetona de la fórmula (VIII), descrita previamente, a la ciclopropil cetona de la fórmula (XII) correspondiente, seguida de conversión a la γ -halo cetona de fórmula (X), $n=3$, y después, como se describió anteriormente, al hidroxí imidazol de fórmula (IIc).

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 γ -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



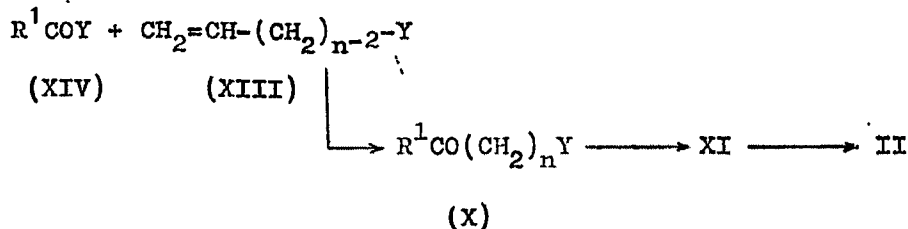
donde Y es cloro o bromo.

Este esquema de reacciones es particularmente útil

1 para preparar los compuestos donde n es 4 o mayor, pero pue-
de usarse también para preparar los compuestos donde n es 2
ó 3. En este esquema el aldehído de fórmula (IV) descrito pre-
viamente, se hace reaccionar con un ω -halo alqueno terminal
5 de fórmula (XIII) preparado fácilmente, por ejemplo, por ha-
logenación del alcohol correspondiente, en una reacción de -
adición de radical libre para dar la halo cetona de fórmula
(X) descrito previamente, la cual se convierte entonces como
se describió previamente a través del ceto imidazol de fór-
10 mula (XI), al hidroxí imidazol de fórmula (II). La conversión
(IV) + (XIII) \longrightarrow (X) se lleva a cabo convenientemente usan-
do una fuente de radical libre tal como, por ejemplo, peróxido
de diacetilo, peróxido de di-ter-butilo, peróxido de diben-
zilo, azobisisobutironitrilo; o fotoquímicamente, a una tem-
15 peratura entre aproximadamente 50 y 150°C., de mayor prefe-
rencia entre aproximadamente 60 y 80°C., usando un exceso del
aldehído como un medio de disolvente.

Ciertos compuestos de fórmula (II) pueden prepararse
también como se demuestra abajo en el esquema de reaccio-
20 nes G,

Esquema de Reacciones G



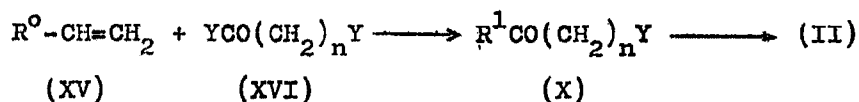
donde Y es cloro o bromo.

Este esquema de reacciones se utiliza convenientemente
cuando se desean compuestos que tengan n igual o mayor
30 que 4.

1 En este esquema de reacciones un haluro de ácido de
fórmula (XIV), preparado fácilmente a partir del ácido carbo-
xilico correspondiente, se hace reaccionar con el ω -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 hidroxí 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 $R^0CH_2CH_2$ e Y es cloro o bromo.

En este esquema la ω -halo cetona de fórmula (X),
descrita anteriormente, se prepara partiendo de una olefina
terminal de fórmula (XV) y un haluro de ω -halo acilo de fór-
mula (XVI), preparado fácilmente, por ejemplo, a partir del
25 hidroxíácido 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,

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 R¹. 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 R² es fe-
nil (insustituido o sustituido) alquilo inferior de cadena -
recta o fenilalqueno inferior de cadena recta, por O-alqui-
lación con el R²Y 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
25 ejemplo, un hidruro de metal alcalino como hidruro de sodio;
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 R²Y preferiblemente en el

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

5 Los compuestos de fórmula (I) en donde R² 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
tomes con una sal metálica del fenol R²OH o tiofenol R²SH 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.

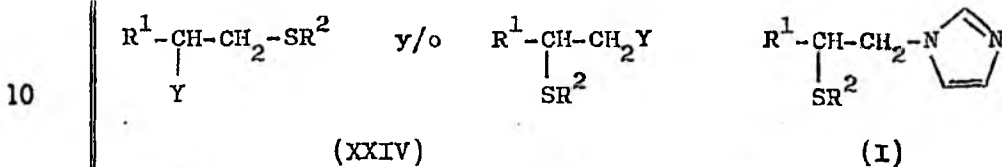
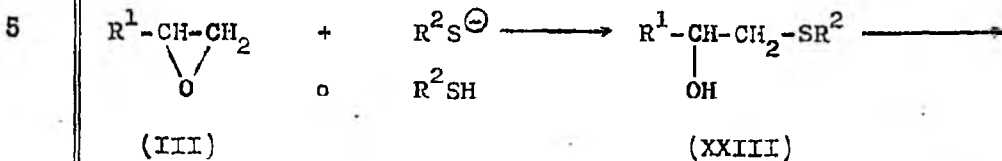
10 El haluro o el éster sulfonato preparados como se describió anteriormente, se trata con una sal metálica, de preferencia una sal de metal alcalino tal como la sal de sodio o potasio, del correspondiente fenol o tiofenol, en presencia de un disolvente orgánico inerte tal como acetona, metanol, etc.,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

15 Los compuestos de fórmula (I) en donde X es S y R² 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 R²SH. 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.

20
25
30 Los compuestos de fórmula (I) en donde n es 1, X es S y R¹ es fenil (insustituido o sustituido) alquilo infe-

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).

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 20 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 hidroxí 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 fórmula 30

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 lécula 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-fenilpropionaldehido, 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
300 ml.). El extracto se lavó con agua (2 x 150 ml.), se se-
30 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.
5 de 2,4-dicloro- β -(1-imidazolil)propiofenona como una goma -
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- β -(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- β -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- β -hidroxi-3-(4-clorofenil)propil/imidazol, p.f.
95-100°C,

30 1- β -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

10 1-/3-hidroxi-3-(2-trifluorometilfenil)propil/imida-
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.

A. Se agitaron a 0°C durante 3 horas, 16,8 g. de
20 β -cloropropiofenona y 35 g. de imidazol en 25 ml. de dimetil-
formamida y vertió en 700 ml. de agua. El producto se filtró
obteniendo 15,9 g. de laminillas ligeramente amarillas y re-
cristalizó de ciclohexano obteniendo laminillas incoloras de
 β -(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 re-
cristalización de acetato de etilo dió el 1-(3-hidroxi-3-fe-
nilpropil)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- γ -clorobutirofenona 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,

1-(4-hidroxi-5-fenilpentil)imidazol,
1-[4-hidroxi-5-(4-clorofenil)pentil]imidazol,
30 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,
10 1-(9-hidroxi-11-fenilundecil)imidazol, y
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-imidazolilacetilmetilntrifenilfosforano, como hojas incoloras, p.f. 154,5-158°C.

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

El material se redujo con borohidruro de sodio siguiendo el procedimiento en la preparación 2 para dar 1-[2-
30 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 catali-
zador de paladio sobre carbón al 10%. Cuando cesó la absor-
ción de hidrógeno, la solución se filtró, y el residuo se re-
cristalizó de benceno-ciclohexano para dar 2,37 g. de micro-
cristales blancos de 1-(2-hidroxi-4-fenilbutil)imidazol, p.f.
10 108-109,5 °C.

Procediendo en forma similar como antes, empleando
el aldehido apropiado en lugar de aquellos indicados, se pue-
den preparar, por ejemplo, los compuestos siguientes de fórmu-
mula (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/imida-
zol,
1-/2-hidroxi-4-(2,4-diclorofenil)butil/imidazol,
20 1-/2-hidroxi-4-(4-ter-butilfenil)but-3-enil/imida-
zol,
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,
25 1-/2-hidroxi-4-(2,4-dimetilfenil)but-3-enil/imida-
zol, y
1-/2-hidroxi-4-(2,4-dimetilfenil)butil/imidazol.

EJEMPLO 1

30 A. Una mezcla de 430 mg. del 1-(2-hidroxi-4-fenilbu-
til)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,
5 la solución se enfrió en un baño de hielo y se le agregó, go
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- $\frac{1}{2}$ -(2,4-
diclorobenciloxi)-4-fenilbutil/imidazol, se convirtió en su
nitrate por tratamiento de la solución etérea con ácido nítri
co concentrado, cuya sal se recristalizó 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- $\frac{1}{2}$ -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 α ,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- $\frac{1}{2}$ -(2,4-diclorobenciloxi)-4-fenilbut-3-enil/imidazol. El
nitrate 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-fenilbutil)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 produjo el clorhidrato de 1-(2-cloro-4-fenilbutil)imidazol como un sólido blanco.

5 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 acuosa de carbonato de potasio, lavando la fase orgánica con agua, secando sobre sulfato de magnesio y evaporando a sequedad.

EJEMPLO 3

15 Se agregaron 600 mg. de clorhidrato de 1-(2-cloro-4-fenilbutil)imidazol a una mezcla completamente reaccionada 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 solución etérea se secó y evaporó para dar 1-2-(3,4-diclorobenciltio)-4-fenilbutilimidazol, como un aceite. Este material 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 etilo para dar 660 mg. de laminillas incoloras, pf. 143,5-146°C.

EJEMPLO 4

20 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 reflujo 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 satu-
rado, secaron y evaporaron para dar el 1- 2-(3,4-diclorofe-
5 se convirtió al oxalato por tratamiento con ácido oxálico en
éter, cuya sal se recristalizó de acetona-acetato de etilo co
mo 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 recrستا-
10 lizó de acetato de etilo, p.f. 99-105°C (descomposición);
LD₅₀ (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
15 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-diclorobencilmer-
captano en 50 ml. de tetrahidrofurano seco.

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

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
25 residuo se trató con 4 g. de imidazol y 15 ml. de acetonitri-
lo 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-di-
30 clorobenciltio)-4-fenilbutil]imidazol como un aceite, que se

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]imi-
dazol, p.f. 116-119°C,
 1-[2-(4-clorofenoxi)-4-(4-clorofenil)butil]imida-
zól,
- 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]imi-
dazol,
- 10 1-[2-(2,4-diclorobenciloxi)-4-(4-clorofenil)butil]
imidazol,
 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-clorofe-
nil)butil]imidazol, p.f. 84-89°C (descomposición),
 1-[2-(3,4-diclorobenciltio)-4-(4-clorofenil)butil]
imidazol,
- 20 1-[2-(2,4,5-triclorofeniltio)-4-(4-clorofenil)bu-
til]imidazol,
 1-[2-cinamiloxi-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,
 nitrato de 1-[2-(2,4-diclorofeniltio)-4-(4-clorofe-
nil)butil]imidazol, p.f. 113,5-115°C,
 1-[2-(4-clorocinamiloxi)-4-(4-clorofenil)butil]imi-
dazol,
- 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 fonil)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
til/imidazol,
- 10 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/
imidazol,
- 15 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/
imidazol,
- 25 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),
nitrato de trans-1-[2-(3,4-diclorobenciltio)-4-fenilbut-3-enil]imidazol, p.f. 138-139°C (espumante),
5 nitrato de trans-1-[2-(2,4-diclorobenciloxi)-4-fenilbut-3-enil]imidazol, p.f. 133,5-134,5°C (espumante),
1-[2-(4-clorobenciltio)-4-fenilbut-3-enil]imidazol,
1-[2-(4-clorofeniltio)-4-fenilbut-3-enil]imidazol,
10 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,
1-[2-(4-clorofeniltio)-4-(4-clorofenil)but-3-enil]
30 imidazol,

1 1- $\left[2-(4\text{-clorobenciloxi})-4-(4\text{-clorofenil})\text{but-3-enil}\right]$
imidazol,

1- $\left[2-(4\text{-clorobenciltio})-4-(4\text{-clorofenil})\text{but-3-enil}\right]$
imidazol,

5 1- $\left[2-(2,4\text{-diclorobenciloxi})-4-(4\text{-clorofenil})\text{but-3-}\right]$
enil/imidazol,

1- $\left[2-(2,4\text{-diclorofeniltio})-4\text{-fenilbutil}\right]$ /imidazol,

1- $\left[2-(4\text{-clorobenciltio})-4\text{-fenilbutil}\right]$ /imidazol,

1- $\left[2-(4\text{-clorobenciloxi})-4\text{-fenilbutil}\right]$ /imidazol,

10 1- $\left[2-(4\text{-clorobenciltio})-4-(4\text{-fluorofenil})\text{butil}\right]$
imidazol,

1- $\left[2-(2,4\text{-diclorobenciltio})-4-(4\text{-fluorofenil})\text{butil}\right]$
imidazol,

15 1- $\left[2-(2,4\text{-diclorofeniltio})-4-(4\text{-fluorofenil})\text{butil}\right]$
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- $\left[3-(4\text{-clorofeniltio})-3-(4\text{-clorofenil})\right]$
propil/imidazol, p.f. 108-112°C,

oxalato de 1- $\left[3-(4\text{-clorobenciltio})-3-(4\text{-clorofenil})\right]$
propil/imidazol, p.f. 115-156°C,

oxalato de 1- $\left[3-(4\text{-clorobenciloxi})-3-(4\text{-clorofenil})\right]$
propil/imidazol, p.f. 105-106°C,

30 nitrato de 1- $\left[3-(4\text{-bromo-3-metilfeniltio})-3-(4\text{-clo-}\right]$
rofenil)propil/imidazol, p.f. 107-108°C (descomposición),

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

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

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

1 1-[3-(4-clorobenciltio)-5-(4-clorofenil)pentil]imidazol,

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

5 1-[3-(4-ter-butilbenciltio)-5-(4-clorofenil)pentil]imidazol,

1-[3-(3,4-diclorofeniltio)-3-(2-trifluorometilfenil)propil]imidazol,

10 1-[3-(3,4-diclorobenciltio)-3-(2-trifluorometilfenil)propil]imidazol,

1-[3-(4-clorofeniltio)-3-(2,4-dibromofenil)propil]imidazol,

1-[3-(4-clorofeniltio)-3-(2,4-difluorofenil)propil]imidazol,

15 1-[3-(4-fluorofeniltio)-3-(2,4-diclorofenil)propil]imidazol,

1-[3-(4-fluorobenciltio)-3-(2,4-diclorofenil)propil]imidazol.

EJEMPLO 8

20 Siguiendo 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 nitrato de 1-[4-(3,4-diclorofeniltio)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol, p.f. 100-104, 5°C, oxalato p.f. 118-123°C (espumante),

30 nitrato de 1-[4-(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,
1-[4-(4-fluorofeniltio)-4-(4-clorofenil)butil]imidazol,
- 10 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-fluorofenil)butil]imidazol, p.f. 49,5-51°C,
oxalato de 1-[4-fenilpropiltio-4-(4-fluorofenil)butil]imidazol, p.f. 97-99°C,
- 5 butil]imidazol, p.f. 97-99°C,
nitrate 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 nitrate de 1-[4-(4-metilbenciltio)-4-(4-bromofenil)butil]imidazol, p.f. 93-95°C (descomposición),
nitrate 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]imidazol,
1-[4-(2,4-diclorobenciltio)-6-(4-clorofenil)hexil]imidazol,
- 30 1-[4-(4-bromobenciloxi)-6-(4-clorofenil)hexil]imidazol,

- 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-butylbenciltio)-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]

- 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

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.

15

20

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.

25

EJEMPLO 10

30

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

1 4-fenilbutil/imidazol 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- $\sqrt{2}$ -(2,4-dicloroben-
ciloxi)-4-fenilbutil/imidazol 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-
trollar hongos, bacterias y protozoarios, utilizando un com-
15 puesto activo tal como una sal de 1- $\sqrt{2}$ -(3,4-diclorofeniltio)-
4-fenilbutil/imidazol.

A. Formulación Tópica

	<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

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 tambor 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 tambor 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-
 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
 5 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
 10 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- β -(4-clorofeniltio)-3-(2,4-diclorofenil)propil/		
	imidazol		
	E.f.	-	0,3
	C.a.2	-	1
5	oxalato de 1- β -(4-ter-butilfeniltio)3-(4-clorofenil)propil/		
	imidazol		
	T.m.	-	1
	C.a.1	-	10
	C.a.2	-	10
10	nitrato de 1- β -(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- β -(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- β -(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- β -(4-clorofeniltio)-4-(4-clorofenil)butil/		
	imidazol		
	M.g.	-	3
	E.f.	-	$\leq 0,1$
	C.a.1	-	3
	C.a.2	-	3
30	nitrato de 1- β -(4-clorofeniltio)-4-(4-clorofenil)butil/		
	imidazol		
	M.g.	-	3
	E.f.	-	$\leq 0,1$
	C.a.1	-	3
	C.a.2	-	3

1

oxalato de 1-[2-(3,4-diclorofeniltio)-4-fenilbutil]imidazol

C.a.1 - 3

C.a.2 - 3

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

5

M.g. - 3

T.m. - 1

nitrato de 1-[4-(4-clorobenciltio)-4-(4-clorofenil)butil]-imidazol

10

C.a.1 - 10

nitrato de 1-4-(2,4-diclorobenciloxi)-4-(4-clorofenil)butil]-imidazol

T.m. - 3

nitrato de 1-4-(4-clorobenciloxi)-4-(2,4-diclorofenil)butil]-imidazol

15

T.m. - 1

nitrato de 1-4-(4-clorobenciltio)-4-(2,4-diclorofenil)butil]-imidazol

C.a.2 - 10

20

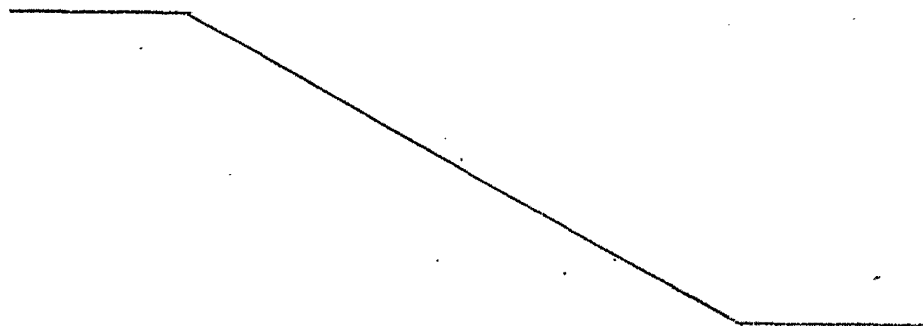
oxalato de 1-4-(4-clorofeniltio)-4-(2,4-diclorofenil)butil]-imidazol

C.a.2 - 10

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

25

30

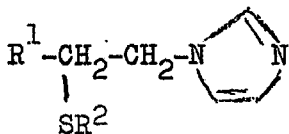


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nue
vos derivados del imidazol de fórmula:

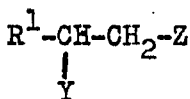
5



10

donde R¹ es fenilalquilo inferior de cadena recta sustitui
do o insustituído y R² es fenilo sustituido o insustituído
fenilalquilo inferior de cadena recta o fenilalqueno inferior de
cadena recta, cuyo procedimiento consiste en a)
hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

15



20

donde Z e Y representan SR² o un grupo saliente, con la con
dición de que cuando Z representa un grupo saliente, Y re
presenta SR² y cuando Z representa SR², Y representa un gru
po saliente y donde R¹ y R² son los anteriormente definidos
con imidazol;

b) opcionalmente, convertir la base libre es su sal de adi
ción de ácido o convertir la sal de adición de ácido en la
base libre correspondiente.

25

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.

30

