

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

465981

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
	465.981	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	13.1.78	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los d.e.os que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

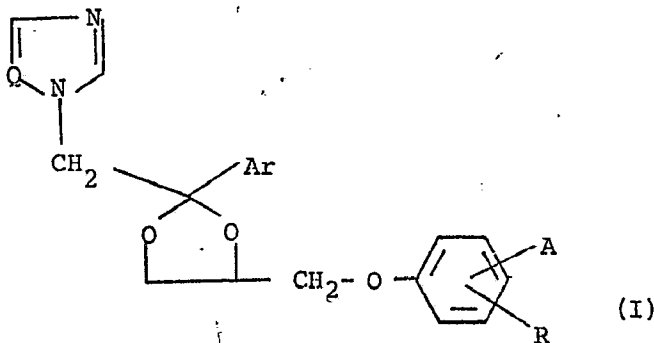
(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
764.263 853.728	31.1.77 21.11.77	ESTADOS UNIDOS " "
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D ; A61K	
(64) TITULO DE LA INVENCION	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL IMIDAZOL.	
(71) SOLICITANTE (S)	JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.	
DOMICILIO DEL SOLICITANTE	Turnhoutsebaan 30 - Beerse - Bélgica -	
(72) INVENTOR (ES)	JAN HEERES, de nacionalidad holandesa y LEO JACOBUS JOZEF BACKX y JOSEPH HECTOR MOSTMANS, ambos de nacionalidad belga. Los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.	
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU	

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En las patentes estadounidenses 3.575.999 y 3.936.470 y en la patente belga n° 835.579 se describen diversos 1-(1,3-dioxolan-2-il-metil)-1H-imidazoles y 1H-1,2,4-triazoles con propiedades antifúngicas y antibacterianas. Los compuestos de esta invención difieren de los anteriores esencialmente en la naturaleza del grupo sustituyente en la posición 4 del radical de dioxolano.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Esta invención se refiere a nuevos derivados de 1H-imidazol y de 1H-1,2,4-triazol que pueden ser representados estructuralmente por la fórmula:



y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables así como sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde

Q es un miembro seleccionado entre el grupo formado por CH y N;

Ar es un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo y fenilo sustituido, siendo dicho fenilo sustituido un grupo fenilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por halo, alquilo inferior y alquilo inferior;

el radical A es un miembro seleccionado entre el grupo for-

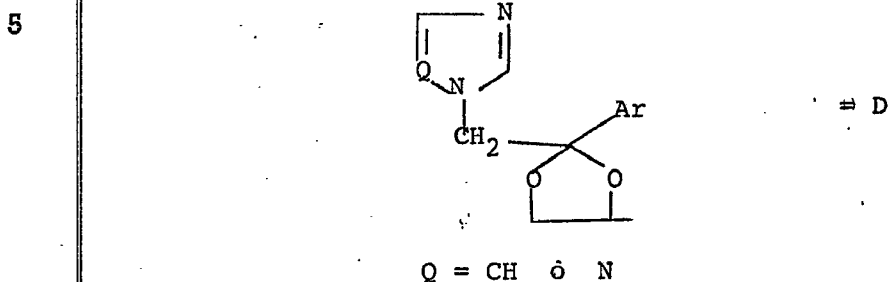
1 tilo, fenoxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquil(infe-
rior)aminocarbonilo, dialquil(inferior)aminocarbonilo,
aminocarbonilmetilo, alquil(inferior)aminocarbonilme-
5 tilo, alquil(inferior)aminotioxometilo, alquiltio(infe-
rior)tioxometilo, fenilo, fenilmetilo, benzoílo y ben-
zoílo sustituido, siendo este último benzoílo con 1 o
2 sustituyentes seleccionados independientemente entre
el grupo formado por h a l o, alquilo inferior y alquil
oxi inferior y R es un miembro seleccionado entre el
10 grupo formado por hidrógeno y nitro, con la condición
de que cuando R es nitro, entonces A es amino.

En el sentido utilizado en esta memoria, el término
"alquilo inferior" se refiere a radicales hidrocarbonados de
cadena lineal y ramificada conteniendo de 1 a 6 átomos de
15 carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, 1-metiletilo, 1,1'
dimetiletilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y similares;
el término "alcanoílo inferior" se refiere a radicales alca-
noílo de cadena lineal y ramificada conteniendo de 1 a 6
átomos de carbono como, por ejemplo, formilo, acetilo, pro-
20 panoílo, 2-metilpropanoílo, butanoílo, pentanoílo, hexanoílo
y similares y el término "halo" es genérico de los halógenos
de peso atómico inferior a 127, es decir, flúor, cloro, bro-
mo y yodo.

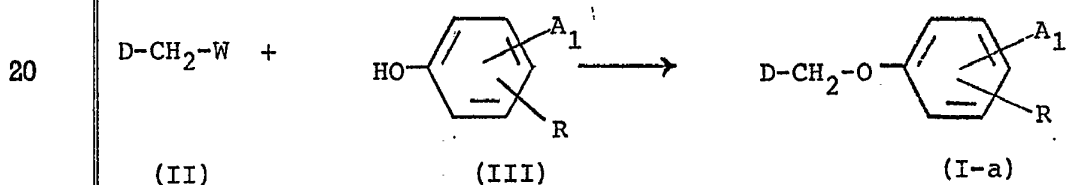
Los compuestos preferidos dentro de la fórmula (I) son
25 aquéllos donde Q es CH y R representa hidrógeno. Son compues-
tos especialmente preferidos aquéllos donde Ar es monohalo-
fenilo o dihalofenilo, todavía mejor 2,4-diclorofenilo.

Para simplificar la representación estructural de los
30 compuestos (I) y de ciertos materiales de partida y produc-
tos intermedios utilizados en su preparación, el grupo 2-Ar-

1 2-(1H-imidazol-1-il-metil o 1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-
dioxolan-4-ilo, donde Ar tiene el significado anteriormente
indicado, será representado en lo que sigue por el símbo-
lo D:



10 Los compuestos de fórmula (I) donde A es un radical
de fórmula (b), un radical de fórmula (c) donde R₃ es distin-
to de hidrógeno cuando m es 1 o un radical de fórmula (d)
donde R₄ es distinto de hidroxialquilo inferior, estando re-
presentado dicho A por A₁ y dichos compuestos por (I-a), pue-
15 den prepararse por reacción de un éster reactivo apropiado
de fórmula (II) con un fenol adecuadamente sustituido de fór-
mula (III):

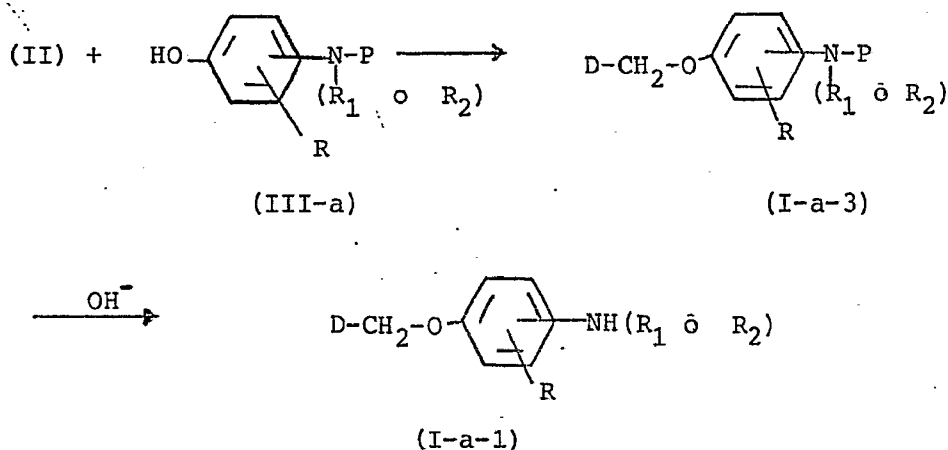


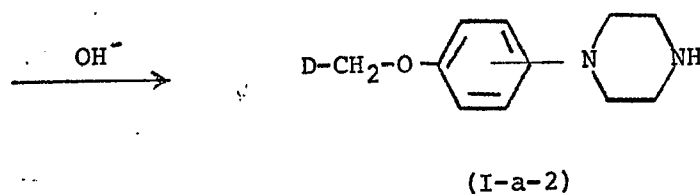
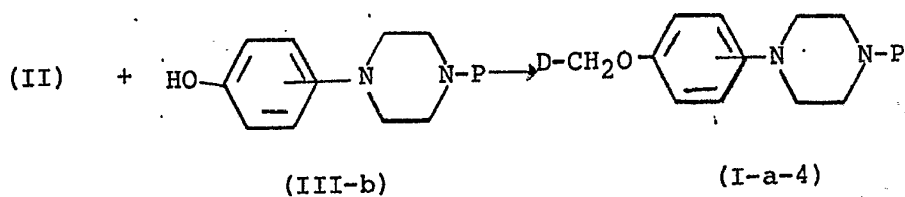
25 En la fórmula (II), W es un resto éster reactivo como,
por ejemplo, halo, metilsulfoniloxi, 4-metilfenilsulfoniloxi
y similares.

30 La reacción de (II) con (III) puede llevarse a cabo si-
guiendo procedimientos habituales de O-alquilación, v.g. agi-
tando una mezcla de las sustancias reaccionantes a tempera-
turas algo elevadas y en presencia de una base apropiada, en
un disolvente orgánico adecuado inerte a la reacción como,

1 por ejemplo, 4-metil-2-pentanona, N,N-dimetilformamida, N,N-
dimetilacetamida, dimetilsulfóxido y similares o mezclas de
estos disolventes con, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos,
v.g. benceno, metilbenceno y similares. Las bases apropiadas
5 que pueden emplearse ventajosamente son los carbonatos, hi-
drógeno-carbonatos e hidruros de metales alcalinos y alcali-
no-térreos y similares, v.g. carbonato sódico, hidrógeno-car-
bonato sódico, carbonato potásico, hidruro sódico y simi-
lares.

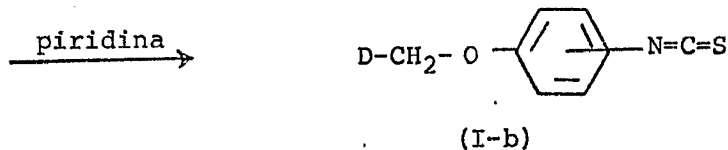
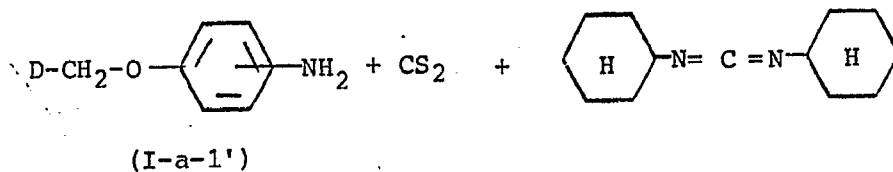
10 Cuando A₁ en (I-a) es un radical amino de fórmula (b)
donde por lo menos uno de los grupos R₁ o R₂ es hidrógeno,
(I-a-1), o un radical 1-piperazinilo no sustituido, (I-a-2),
es apropiado emplear en la preparación anterior un fenol
(III) donde el grupo amino, respectivamente piperazinilo,
15 está protegido con un grupo protector apropiado P (III-a)
y (III-b) respectivamente, con objeto de evitar la N-alqui-
lación y eliminar por medios clásicos el grupo protector del
compuesto (I-a-3) y (I-a-4) por medios clásicos. Los grupos
protectores apropiados son, por ejemplo, grupos alcanofilo
20 inferior y alquilocarbonilo inferior que pueden ser elimi-
nados fácilmente por hidrólisis alcalina.



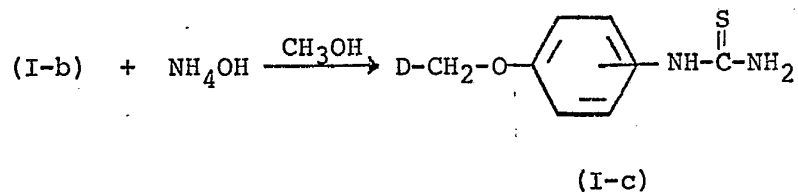


10

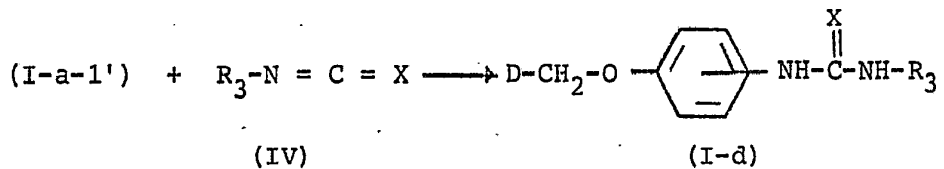
Los compuestos de fórmula (I) donde A es un grupo isotiocianato, es decir, donde A responde a la fórmula (a), estando representados estos compuestos por (I-b), pueden obtenerse fácilmente a partir de un compuesto (I-a-1) donde R₁ o R₂ y R son todos hidrógeno, (I-a-1'), siguiendo métodos conocidos de preparación de isotiocianatos a partir de aminas, v.g. por reacción de (I-a-1') con disulfuro de carbono en presencia de N,N'-metano-tetraetil-bis(ciclohexanamina) en piridina.



1 : Los compuestos de fórmula (I) donde A es un radical
aminotiocarbonilamino, es decir, un radical de fórmula (c)
donde X es S, Y es NH, m es 1 y R₃ es hidrógeno, estando
5 representados estos compuestos por (I-c), pueden ser prepara-
dos haciendo reaccionar el correspondiente compuesto (I-b)
con hidróxido amónico en un disolvente adecuado como, por
ejemplo, un alcohol inferior, v.g. metanol, etanol y simi-
lares.



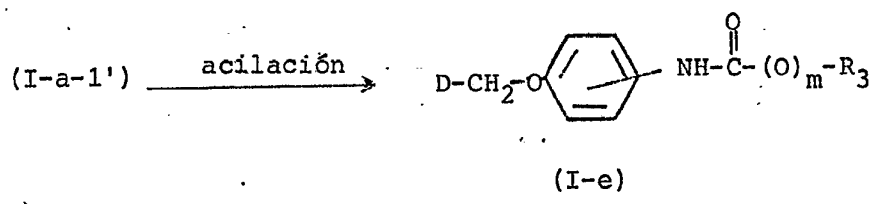
15 Los compuestos de fórmula (I) donde A es de fórmula (c)
donde Y es NH y m es 1 y donde X es O cuando R₃ es hidrógeno,
(I-d), se obtienen convenientemente por reacción de una ami-
na (I-a-1') apropiada con un isocianato o isotiocianato apro-
piado de fórmula (IV):



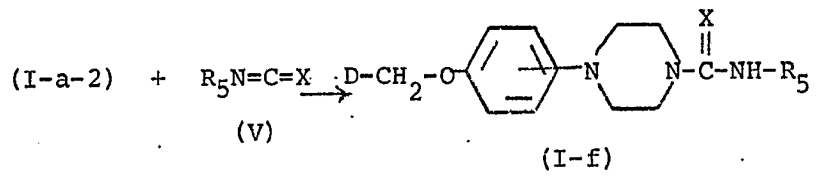
25 La reacción anterior puede llevarse a cabo por métodos
conocidos, v.g. agitando una mezcla de las sustancias reac-
cionantes, preferiblemente con calefacción, en un disolvente
apropiado inerte a la reacción, v.g. 1,4-dioxano. Cuando R₃
es hidrógeno, en cuyo caso (IV) representa ácido hidrocianí-
co, es apropiado emplear un cianato de metal alcalino adecua-
do en un medio acuoso, siendo liberado el ácido libre por
30 adición al mismo de un ácido apropiado, v.g. ácido acético.

Los compuestos de fórmula (I) donde A es de fórmula (c)

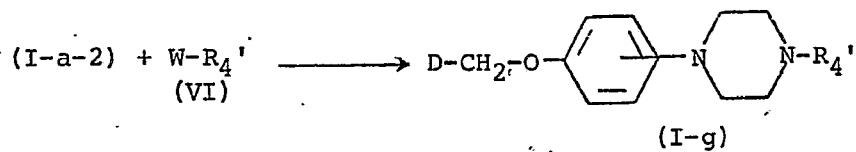
1 donde X e Y son ambos O y R₃ y m son los definidos anterior-
mente (I-e), pueden prepararse por acilación de una amina
apropiada (I-a-1') con un agente acilante apropiado siguien-
do procedimientos corrientes de N-acilación. Los agentes aci-
5 lantes adecuados que pueden utilizarse para preparar los com-
puestos (I-e) donde m es 0 son los haluros de acilo y los
anhídridos derivados del ácido R₃COOH y también el propio
ácido, siendo preferido este último cuando se desea producir
una formilación. Para preparar los compuestos (I-e) donde m
10 es 1, pueden utilizarse carbonohaluratos apropiados, prefe-
riblemente carbonocloruratos y di(R₃)carbonatos.



15 Los compuestos de fórmula (I) donde A es de fórmula (d)
donde Z es N-R₄ y R₄ es aminocarbonilo, alquil(inferior)ami-
nocarbonilo o alquil(inferior)aminotiocarbonilo, estando re-
presentados estos compuestos por la fórmula (I-f) donde R₅
20 es hidrógeno o alquilo inferior, pueden prepararse a partir
de una piperazina apropiada de fórmula (I-a-2) por adición a
la misma de un isocianato o isotiocianato apropiado de fór-
mula (V) donde X es O o S, con la condición de que cuando
R₅ es hidrógeno, entonces X es O, siguiendo procedimientos
25 similares a los descritos antes para la preparación de los
compuestos (I-d) a partir de (I-a-1') y (IV):



1 Los compuestos de fórmula (I) donde A es de fórmula (d)
donde Z es N-R₄ y R₄ está seleccionado entre el grupo forma-
do por alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alquil(infe-
5 rior)oxicarbonilmetilo, aminocarbonilmetilo, alquil(infe-
rior)aminocarbonilmetilo y fenilmetilo, donde R₄ está re-
presentado por R'₄ y dichos compuestos por la fórmula (I-g),
pueden obtenerse a partir de un compuesto (I-a-2) por alqui-
lación de este último con un éster reactivo apropiado de fór-
mula (VI), donde W y R'₄ son los definidos anteriormente,
10 siguiendo procedimientos habituales de N-alquilación cono-
cidos en este campo:



20 Cuando R'₄ en la fórmula (I-g) es un radical hidroxie-
tilo, los mismos compuestos pueden obtenerse también por
reacción de (I-a-2) con oxirano, v.g. haciendo borbotear es-
te último a través de una solución caliente de (I-a-2) en
un disolvente orgánico adecuado tal como un alcohol infe-
rior, v.g. metanol, etanol o 2-propanol.

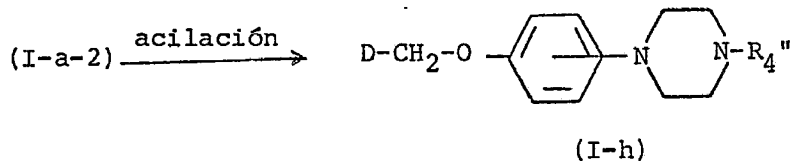
25 Cuando R'₄ en la fórmula (I-g) representa un grupo
alquilo inferior primario o secundario o un grupo fenilmeti-
lo, dichos compuestos también pueden ser preparados a par-
tir de (I-a-2) y un aldehído o cetona apropiados, siguien-
do una reacción de aminación reductiva, por ejemplo por hi-
drogenación de una mezcla de las sustancias reaccionantes en
un disolvente orgánico apropiado, inerte a la reacción, tal
como un alcohol inferior, v.g. metanol o etanol, en presen-
30 cia de un catalizador apropiado como, por ejemplo, paladio

1 en carbón, y una base apropiada como acetato sódico.

Los compuestos de fórmula (I-g) donde R'_4 representa un radical alquil(inferior)aminocarbonilmetilo también pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos (I-g) donde R'_4 es alquil(inferior)oxicarbonilmetilo por reacción de este último con una alcanamina inferior apropiada siguiendo procedimientos conocidos de preparación de amidas a partir de ésteres.

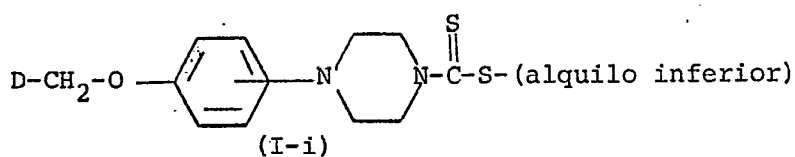
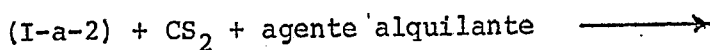
10 Los compuestos de fórmula (I) donde A es de fórmula (d) donde Z es NR_4 y R_4 es un radical acilo seleccionado entre el grupo formado por alcanofilo inferior, alquilsulfonilo inferior, fenilmetilsulfonilo, alquil(inferior)oxicarbonilo, fenoxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquil(inferior)aminocarbonilo, dialquil(inferior)aminocarbonilo, benzoílo y benzoílo sustituido, estando representado R_4 por R''_4 y dichos compuestos por la fórmula (I-h), pueden obtenerse adecuadamente por acilación de un compuesto apropiado (I-a-2) con un agente acilante adecuado, siguiendo procedimientos de N-acilación habituales. En general, esta acilación puede llevarse a cabo por reacción de (I-a-2) con un haluro de acilo apropiado, derivado del correspondiente ácido carboxílico o sulfónico o, cuando el grupo acilo a introducir es alcanofilo inferior, benzoílo o benzoílo sustituido, por reacción con un anhídrido del ácido correspondiente o con el propio ácido, siendo preferido este último cuando se desea producir una formilación. Cuando el grupo acilo a introducir es alquil(inferior)oxicarbonilo o fenoxicarbonilo, también puede utilizarse un dialquil(inferior)carbonato o un difenilcarbonato apropiado como agente acilante:

30



5 Los compuestos de fórmula (I-h) donde R_4'' es alcanoílo inferior pueden reducirse, si se desea, con un agente reductor apropiado como, por ejemplo, hidruro de litio y aluminio, para obtener el correspondiente compuesto de fórmula (I-g) donde R'_4 es un grupo alquilo inferior que no está ramificado en el átomo de carbono α .

10 Los compuestos de fórmula (I) donde A es de fórmula (d) donde Z es N-R_4 y R_4 es un grupo alquiltio (inferior) tioxometilo, (I-i), pueden derivar de (I-a-2) por reacción de este último con disulfuro de carbono y un agente alquilante apropiado para introducir el grupo alquilo inferior, v.g. un sulfato de dialquilo inferior, en un disolvente apropiado como, por ejemplo, una mezcla de un alcohol inferior, v.g. metanol, y agua.



25 Los compuestos de fórmula (I) donde A es de fórmula (d) donde Z es N-R_4 y R_4 es alquiloxi (inferior)-alquilo (inferior) se obtienen fácilmente a partir de los correspondientes compuestos sustituidos con hidroxialquilo inferior por alquilación de estos últimos por procedimientos de O-alquilación conocidos como los anteriormente descritos aquí para la preparación de los compuestos (I-a) a partir de (II) y (III).

30 Los compuestos de fórmulas (I-a-1') y (I-b) así como

1 los compuestos de fórmula (I-e) donde R_3 es fenilo y m es 1
y los compuestos de fórmula (I-e) donde m es 0 y R_3 es alqui
lo inferior también están descritos en nuestra solicitud de
patente estadounidense número de serie 764.265, presentada
5 el 31 de Enero de 1977 y posteriormente presentada como con-
tinuación en parte de la misma fecha que la presente soli-
citud.

Los materiales de partida de fórmula (III) donde Q es
CH y los métodos de preparación de los mismos están descritos
10 en la patente belga n° 837.831. En general, los ésteres reac-
tivos de fórmula (II) pueden prepararse mediante la siguien-
te secuencia de reacción.

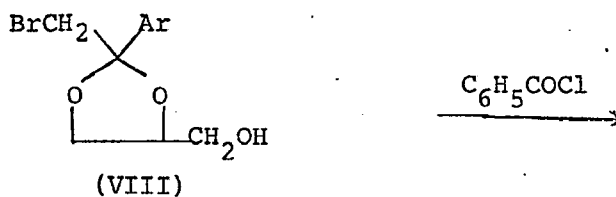
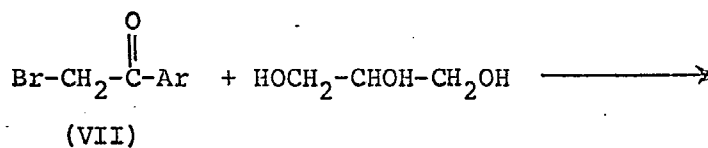
Se somete una 1-Ar-2-bromoetanona apropiada de fórmula
(VII) a una reacción de cetalización con 1,2,3-propanotriol,
15 siguiendo métodos análogos a los descritos en Synthesis,
1974 (I), 23.

En una forma preferida de llevar a cabo la reacción,
ambas sustancias reaccionantes se calientan juntas a refluj-
jo durante varias horas con separación azeotrópica del agua
20 en un disolvente orgánico apropiado, preferiblemente en pre-
sencia de un alcohol sencillo, como, por ejemplo, etanol, pro-
panol, butanol, pentanol y similares y en presencia de un
ácido fuerte apropiado como el ácido 4-metilbencenosulfónico.
Los disolventes orgánicos adecuados son, por ejemplo, hidro-
carburos aromáticos, como benceno, metilbenceno, dimetilben-
ceno y similares e hidrocarburos saturados como ciclohexano.

El dioxolano (VIII) así obtenido se hace reaccionar
después con cloruro de benzofilo para obtener un benzoato de
fórmula (IX) y este último se hace reaccionar posteriormente
25 con 1H-imidazol o 1H-1,2,4-triazol. Esta reacción se lleva a
30

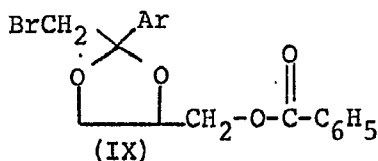
1 cabo preferiblemente agitando y calentando juntas las sustan
cías reaccionantes en un disolvente orgánico adecuado, v.g.
N,N-dimetilformamida, en presencia de una base metálica fuer
te apropiada, v.g. metanolato sódico, para obtener un pro
5 ducto intermedio de fórmula (X). Los ésteres reactivos desea
dos de fórmula (II) se preparan después convenientemente hi
drolizando primero (X) en un medio alcalino y después convir
tiendo el grupo hidroxilo del compuesto (XI) así obtenido en
un éster reactivo del mismo siguiendo métodos generalmente
10 conocidos en este campo. Por ejemplo, los metanosulfonatos y
los 4-metilbencenosulfonatos se preparan convenientemente
por reacción del alcohol con cloruro de metanosulfonilo o
con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo y los haluros pueden
prepararse por reacción del alcohol con un agente halogenan
15 te apropiado como, por ejemplo, cloruro de sulfurilo, penta
cloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo, cloruro de fos
forilo y similares. Cuando el éster reactivo es un yoduro,
se prepara preferiblemente a partir del correspondiente clo
ruro o bromuro sustituyendo el halógeno por yodo.

20 Las reacciones anteriores pueden ser ilustradas como
sigue:

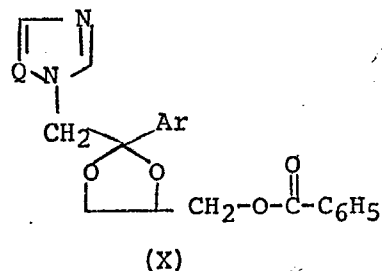
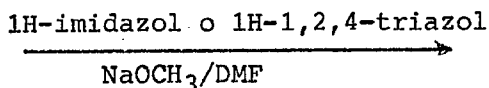


30

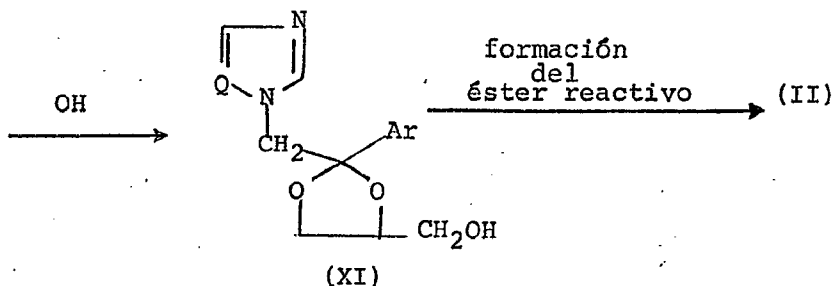
1



5



10



15

Un número importante de materiales de partida de fórmula (III) también son compuestos conocidos y los restantes pueden obtenerse generalmente a partir de aminofenoles y (1-piperazinil)fenoles siguientes procedimientos conocidos como los descritos anteriormente aquí para la preparación de los grupos A requeridos en los compuestos (I) a partir de (I-a-1) y (I-a-2). Cuando el grupo hidroxilo fenólico interfiere con estos procedimientos de síntesis, es adecuado proteger primero dicho grupo con un grupo protector apropiado, siendo separado este último en una fase posterior. Por ejemplo, el fenol protegido puede adoptar la forma de un compuesto metoxi, cuyo grupo metóxi es finalmente transformado en el grupo hidroxilo deseado por tratamiento del primero con un ácido fuerte apropiado, v.g. ácido bromhídrico, o puede ser utilizado un compuesto aciloxi, cuyo grupo acilo puede ser separado por hidrólisis alcalina.

20

25

30

1 Los compuestos de fórmula (I) presentan propiedades bá-
sicas y por lo tanto pueden convertirse en sus sales de adi-
ción de ácido terapéuticamente útiles por reacción con un
ácido apropiado como, por ejemplo, un ácido inorgánico como
5 un ácido halohídrico, v.g. ácido clorhídrico, bromhídrico
o yodhídrico; ácidos sulfúrico, nítrico o tiociánico; un áci-
do fosfórico; y ácidos orgánicos como ácido acético, propa-
noico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxopropanoico,
etanodioico, propanodioico, 1,4-butanodioico, (Z)-2-buten-
10 dioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxi-1,4-butanodioico, 2,3-
dihidroxi-1,4-butanodioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarbo-
xílico, benzoico, 3-fenil-2-propenoico, α -hidroxibencenoacé-
tico, metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfó-
nico, 4-metilbencenosulfónico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-
15 hidroxibenzoico, 2-fenoxibenzoico o 2-acetiloxibenzoico. Las
sales se convierten a su vez en las correspondientes bases
libres en la forma habitual, v.g. por reacción con un álca-
lí como hidróxido sódico o potásico.

20 En la fórmula (I) es evidente que los compuestos de
esta invención contienen como mínimo dos átomos de carbono
asimétricos en sus estructuras, a saber los localizados en
las posiciones 2 y 4 del núcleo de dioxolano y por consiguien-
te pueden existir bajo diferentes formas estereoquímicamente
isoméricas. Las formas estereoquímicamente isoméricas de (I)
25 y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente acepta-
bles están comprendidas dentro de esta invención.

30 Los racetamos diaestereoméricos de (I), representados
en sus formas cis y trans respectivamente, de acuerdo con
las reglas descritas en C.A. 76, Index Guide, sección 4,
pág. 85 (1972), pueden obtenerse independientemente por mé-

1 todos convencionales. Por lo tanto, son métodos apropiados
que pueden utilizarse ventajosamente, por ejemplo, la cristali-
zación selectiva y la separación cromatográfica, v.g. por
cromatografía en columna:

5 Como la configuración estereoquímica ya está fijada
en los intermediarios (II), también es posible separar las
formas cis y trans en esta etapa o incluso en una etapa ante-
rior, con lo que pueden obtenerse las formas correspondien-
tes de (I) a partir de los primeros en la forma anteriormen-
te indicada. La separación de las formas cis y trans de es-
tos intermediarios puede realizarse por métodos convenciona-
les como los descritos anteriormente para la separación de
10 las formas cis y trans de los compuestos (I).

15 Es evidente que los racematos diastereoméricos cis y
trans pueden ser resueltos a continuación en sus isómeros
ópticos, cis(+), cis(-), trans(+), y trans(-) por aplicación
de métodos conocidos por los expertos en este campo.

20 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición
de ácidos farmacéuticamente aceptables son agentes útiles
para combatir los hongos y bacterias. Por ejemplo, estos
compuestos y sus sales de adición de ácido son muy activos
contra una amplia variedad de hongos como, por ejemplo,
Microsporium canis, Ctenomyces mentagrophytes, Trichophyton
rubrum, Phialophora verrucosa, Cryptococcus neoformans,
25 Candida tropicalis, Candida albicans, Especies de Mucor,
Aspergillus fumigatus, Sporotrichum schenckii y especies de
Saprolegnia y contra bacterias como, por ejemplo, Erysipel-
otrix insidiosa, estafilococos como Staphylococcus hemolyti-
cus y estreptococos como Streptococcus pyogenes. En vista
30 de su potente actividad antimicrobiana, tanto local como

1 sistémica, los compuestos de esta invención constituyen una
herramienta útil para la destrucción o prevención del creci-
miento de los hongos y bacterias y más especialmente pueden
ser utilizados eficazmente en el tratamiento de pacientes
5 atacados por estos microorganismos.

La intensa actividad antimicrobiana de los compuestos
(I) se pone claramente en evidencia por los datos obtenidos
en los siguientes experimentos, datos que se incluyen sola-
mente para ilustrar las propiedades antimicrobianas útiles
10 de todos los compuestos (I) y no para limitar la invención
ni con respecto al alcance de los microorganismos suscepti-
bles ni con respecto al alcance de la fórmula (I).

Experimento A: Actividad de los compuestos (I) contra la
candidosis vaginal en ratas

15 Se utilizaron ratas hembra Wistar con un peso corporal
de aproximadamente 100 g. Fueron ovariectomizadas e histerec-
tomizadas y después de 3 semanas de recuperación, recibieron
100 µg de undecilato de estradiol en aceite de sésamo por
vía subcutánea, una vez a la semana durante 3 semanas conse-
20 cutivas. El pseudoestro así inducido fué controlado por
examen microscópico de los frotis vaginales. Los animales
tomaron agua y alimentos a placer.

Se infectaron las ratas intravaginalmente con 8.10^5
25 células de Candida albicans, cultivada sobre caldo de
Sabouraud durante 48 horas a 37°C y diluidas con solución
salina. La fecha de infección varió entre el día +25 y el
día +32 después de la intervención quirúrgica, de acuerdo
con el aspecto de los síntomas de pseudo-estro inducido.

30 Las drogas en estudio se administraron por vía oral
una vez al día durante dos días a partir del día de la infec-

1 ción. Para cada experimento se utilizaron controles trata-
dos con placebo. Los resultados fueron estudiados tomando
frotis vaginales con torundas estériles durante varios días
después de la infección. Las torundas se introdujeron en cal-
5 do de Sabouraud en placas petri y se incubaron durante 48
horas a 37°C. Si no se producía crecimiento de Candida
albicans, es decir, cuando los animales daban resultados ne-
gativos al final del experimento, esto era debido a la admi-
nistración de la droga porque nunca ocurrió en los controles
10 tratados con placebo.

Las Tablas I, II y III dadas a continuación contienen
la dosis oral mínima de la droga en estudio que resultó acti-
va al decimocuarto día después de la infección.

15 Experimento B: Actividad de los compuestos (I) contra la
candidosis del buche en pavos

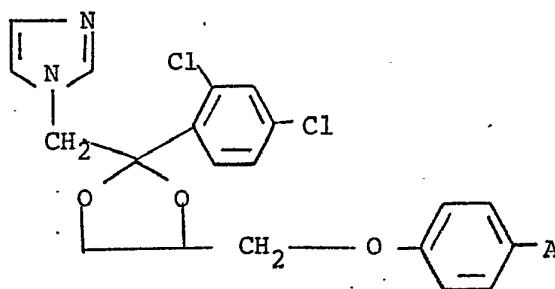
Unos pavos de 14 días se infectaron en el buche con
4.10⁶ células de Candida albicans, cultivadas sobre caldo
de Sabouraud durante 48 horas a 37°C y diluídas con solución
salina. El volumen del inoculum fué de 1 ml. La droga en es-
20 tudio se mezcló previamente con 500 mg de lactona y después
se mezcló con 1000 g de pienso sin ningún aditivo. La concen-
tración de la droga en estudio en el pienso se expresó en
mg/kg.

25 Los animales recibieron el pienso medicamentoso duran-
te 13 días consecutivos a partir del día de la infección.
Al final del experimento se sacrificaron todos los animales.
En la autopsia se extirparon los buches, se vaciaron y se
molieron en una mezcladora ultra-turrax en 15 ml de solución
salina estéril. El recuento de colonias se realizó en agar
30 Sabouraud y los resultados dados en las Tablas I, II y III

1 representan la DE₅₀, es decir, la dosis de la droga con la cual los buches del 50 % de los animales daban un ensayo completamente negativo de Candida albicans.

TABLA I

5



cis

10

15

20

25

30



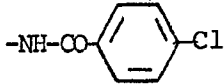
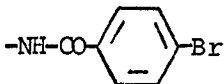
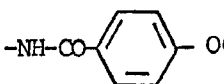
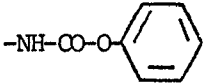




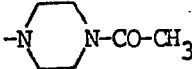
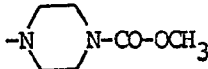
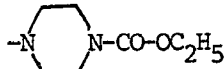
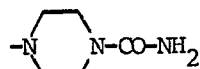
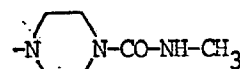
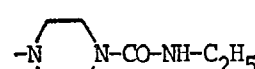
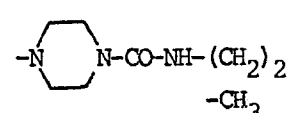
A	Base o sal	Candidosis vaginal en ratas; dosis oral efectiva mínima en mg/kg	Candidosis en buches de pavos DE ₅₀ en mg/kg de pienso
-N=C=S	Base	5	125
-NH ₂	Base	5	125
-N(CH ₃) ₂	2 (COOH) ₂ H ₂ O	10	31
-NH-CHO	Base	2,5	31
-NH-CO-CH ₃	Base	5	31
-NH-CO-C ₂ H ₅	(COOH) ₂	10	31
	(CH ₃) ₂ -CHOH		
-NH-CO-CH(Cl) ₂	Base	10	125
-NH-CO- 	Base	5	63
-NH-CO- 	Base	5	16

TABLA I (continuación)

1	A	Base o sal	Candidosis vaginal en ratas; dosis oral efectiva míni- ma en mg/kg	Candidosis en bu- ches de oavos DE ₅₀ en mg/kg de pienso
5		Base	-	31
10		Base	10	31
15		Base	40	16
	$-NH-CO-OCH_3$	HNO_3	5	31
	$-NH-CO-OC_2H_5$	Base	5	16
20		Base	10	125
	$-NH-CO-NH-CH_3$	Base	10	125
	$-NH-CO-NH-C_2H_5$	Base	10	125
	$-NH-CS-NH_2$	Base	20	-
25	$-NH-CS-NH-CH_3$	Base	10	125
	$-NH-CS-NH-C_2H_5$	Base	5	125
		Base	-	16
30		Base	2,5	16

1

TABLA I (continuación)

	A	Base o sal	Candidosis vaginal en ratas; dosis oral efectiva míni- ma en mg/kg	Candidosis en bu- ches de pavos DE ₅₀ en mg/kg de pienso
5		Base	5	125
		Base	< 10	-
10		Base	2,5	8
		Base	2,5	8
15		Base	2,5	16
		Base	5	125
20		Base.H ₂ O	2,5	16
		Base.H ₂ O	10	125
25		Base.2H ₂ O	2,5	125
30				

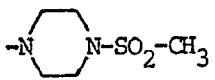
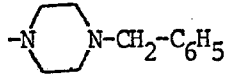
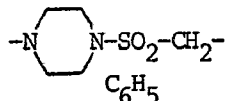
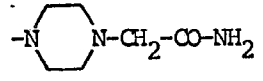
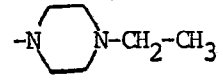
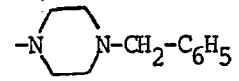
1

TABLA I (continuación)

	A	Base o sal	Candidosis vaginal en ratas; dosis oral efectiva míni- ma en mg/kg	Candidosis en buches de pavos DE ₅₀ en mg/kg de pienso
5		Base.H ₂ O	2,5	125
		2(COOH) ₂	1,25	31
10		2HCl	2,5	8
15		2HCl.1/2H ₂ O	10	31
		2(COOH) ₂ .C ₂ H ₅ OH	2,5	-
20		3HCl.H ₂ O	-	16
		3HCl.CH ₃ -CHOHCH ₃	2,5	-
25		3HCl.H ₂ O	-	31
30		Base.2 1/2 (COOH) ₂	2,5	16

1

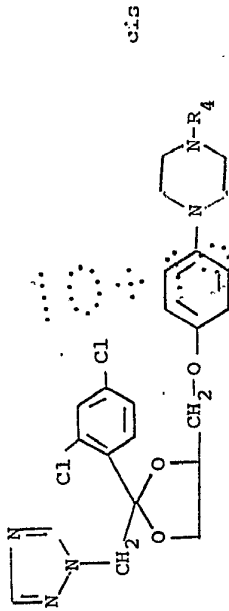
TABLA I (continuación)

	A	Base o sal	Candidosis vaginal en ratas: dosis oral efectiva mínima en mg/kg	Candidosis eritrocitos de pavos DE ₅₀ en mg/kg de pienso
5	-NH-CH ₂ -CH ₃	Base	2,5	31
	-NH-CH ₃	Base	5	-
	 N-SO ₂ -CH ₃	Base.H ₂ O	1,25	31
10	 N-CH ₂ -C ₆ H ₅	3HCl.H ₂ O	2,5	31
15	 N-SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	Base	-	16
	 N-CH ₂ -CO-NH ₂	Base	1,25	-
20	 N-CH ₂ -CH ₃	Base	<2,5	-
	 N-CH ₂ -C ₆ H ₅	Base	1,25	16

25

30

TABLA II

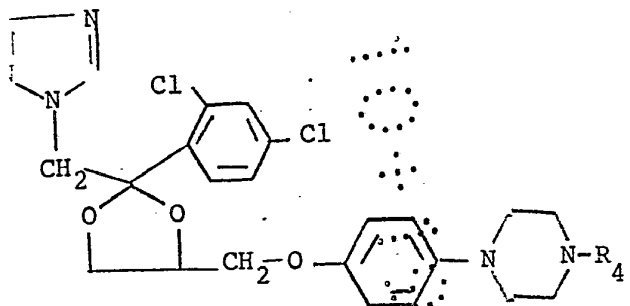


Cándidos vaginal en ratas;
dosis oral efectiva mínima
en mg/kg

Cándidos del buche
en pavos: DP₅₀ en
mg/kg de pienso

	R ₄	Forma básica o salina	Cándidos vaginal en ratas; dosis oral efectiva mínima en mg/kg	Cándidos del buche en pavos: DP ₅₀ en mg/kg de pienso
1	(CH ₂) ₃ -CH ₃	Base	-	16
5	CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	Base	2,5	63
	CO-C ₂ H ₅	2HCl	-	8
10	CO-O-C ₂ H ₅	2HCl	-	8
	CHO	Base	1,25	16
	CO-(CH ₂) ₂ -CH ₃	2HCl	-	16
15	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Base	2,5	31
	CH(CH ₃) ₂	Base	2,5	-
20	CO-O-CH ₃	Base	-	8
	SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	Base.H ₂ O	-	16
	CO-O-C ₆ H ₅	Base	-	16
25	(CH ₂) ₂ -CH ₃	Base	-	16
	CO-CH ₃	Base	1,25	8
	CH ₃	Base	1,25	16
	SO ₂ -CH ₃	Base.1,2H ₂ O	1,25	31
	CO-C ₆ H ₅	Base	1,25	-

TABLA II



cis

Forma básica o salina	Candidosis vaginal en ratas; dosis oral efectiva mínima en mg/kg	Candidosis del buche en pavos: DE ₅₀ en mg/kg de pienso
Base	-	16
Base	2,5	63
2HCl	-	8
2HCl	-	8
Base	1,25	16
2HCl	-	16
Base	2,5	31
Base	2,5	-
Base	-	8
Base.H ₂ O	-	16
Base	-	16
Base	-	16
Base	1,25	8
Base	1,25	16
Base.1,2H ₂ O	1,25	31
Base	1,25	-

TABLA VIII

Compuestos de fórmula (I)

Q	Ar	A	R	Isó- mero	Forma básica o salina	Cardioidosis vaginal en ratas: dosis oral efectiva mf- tima en mg/kg	Cardioidosis del buche en los pa- vos: DE ₅₀ en mg/kg de pienso
CH	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	4 (N-COOC-C ₂ H ₅)	H	-	1/2 (E) HOOC-CH=CH-COOH	2,5	-
CH	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	4 (N-CO-CH ₃)	H	-	Base	-	31
CH	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	3 (-NH-CO-CH ₃)	H	cis	HNO ₂	10	63
CH	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	3 (N-COOC-C ₂ H ₅)	H	cis	Base	2,5	-
CH	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	4-NH ₂	3-NO ₂	cis	Base	5,0	31

1

5

10

15

20

25

30

TABLA III

Compuestos de fórmula (I)

	R	Isó- mero	Forma básica •salina	Candidosis vaginal en ratas: dosis oral efectiva mí- nima en mg/kg	Candidosis del buche en los pa- vos: DE ₅₀ en mg/kg de pienso
OC ₂ H ₅)	H	-	1/2(E)HOOC-CH=CH-COOH	2,5	-
-CH ₃)	H	-	Base	-	31
)	H	cis	HNO ₃	10	63
OC ₂ H ₅)	H	cis	Base	2,5	-
	3-NO ₂	cis	Base	5,0	31

1 En vista de sus propiedades antifúngicas y antibacterianas, esta invención proporciona composiciones valiosas que comprenden los compuestos de fórmula (I) de la misma o sus sales de adición de ácido como ingrediente activo en un disolvente o un diluyente o vehículo sólido, semisólido o líquido
5 y, además, proporciona un método eficaz de combatir el crecimiento fúngico o bacteriano mediante el uso de una cantidad antifúngica o antibacteriana efectiva de dichos compuestos (I) o de sus sales. Las composiciones antifúngicas y antibacterianas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto activo (I), sólo o en combinación con otros ingredientes terapéuticos activos, en mezcla con vehículos adecuados pueden prepararse fácilmente por técnicas farmacéuticas convencionales para las vías habituales de administración.

15 Las composiciones preferidas se encuentran en forma de dosis unitaria, que comprenden por cada dosis una cantidad efectiva de ingrediente activo en mezcla con vehículos adecuados. Aunque la cantidad de ingrediente activo por dosis unitaria puede variar entre límites bastante amplios, se prefieren las dosis unitarias que contienen alrededor de 50 a 500 mg
20 y más especialmente alrededor de 100 a 250 mg del ingrediente activo.

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

EJEMPLO 1

30 Se agita durante la noche a 100°C una mezcla de 2,4 partes de N-(4-hidroxifenil)benzamida, 4,2 partes de metanosulfonato de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo, 2 partes de carbonato potásico y

1 75 partes de dimetilsulfóxido. Se enfría la mezcla de reac-
ción y se vierte en agua. El producto se extrae dos veces
con triclorometano y los extractos combinados se lavan dos
veces con agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo
5 se cristaliza en 1-butanol y el producto se separa por filtra-
ción y se seca, dando 2,7 partes (51 %) de cis-N-[4-{2-(2,4-
diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-
metoxi} fenil]benzamida, p.f. 217,6°C.

EJEMPLO 2

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 y utilizando
una cantidad equivalente de una N-(4-hidroxifenil)benzamida
sustituída apropiada como material de partida, se preparan
los siguientes compuestos:

15 cis-N-[4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil]-4-metoxibenzamida, p.f.
188,7°C

cis-N-[4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil]-4-fluorbenzamida, p.f.
198,2°C

20 cis-[4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-
dioxolan-4-il-metoxi} fenil]carbamato de etilo, p.f. 178,9°C y
cis-4-bromo-N-[4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-
metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil]benzamida, p.f.
217,9°C.

25

EJEMPLO 3

Se agita durante una hora a 40°C una mezcla de 2,8 par-
tes de 4-cloro-N-(4-hidroxifenil)benzamida, 0,4 partes de
una dispersión de hidruro sódico al 78 %, 75 partes de dimetil-
sulfóxido y 18 partes de benceno. Después se añaden 4,2 partes
30 de metanosulfonato de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-

1 1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo y la mezcla se agita
durante la noche a 100°C. Se enfría la mezcla de reacción
y se vierte en agua. El producto se extrae dos veces con ben-
ceno y los extractos combinados se lavan con agua, se secan,
5 se filtran y evaporan. El residuo se cristaliza en n-butanol
y el producto se separa por filtración y se seca, dando 3,2
partes (58 %) de cis-4-cloro-N-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-
(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}ben-
zamida, p.f. 213,3°C.

10

EJEMPLO 4

15

20

Se agita durante una hora a 40°C una mezcla de 1,8 par-
tes de 4-(1-pirrolidinil)fenol, 0,4 partes de dispersión de
hidruro sódico al 78 % y 100 partes de dimetilsulfóxido. Des-
pués se añaden 4,2 partes de metanosulfonato de cis-2-(2,4-
diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-
metilo y se continúa agitando durante la noche a 100°C. Se
enfría la mezcla de reacción y se vierte en agua. El producto
se extrae con 1,1'-oxi-bis-etano. El extracto se lava dos ve-
ces con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se
cristaliza en 1,1'-oxi-bis-butano. El producto se separa por
filtración y se seca dando 2,3 partes (48 %) de cis-1-{2-(2,4-
diclorofenil)-4-{4-(1-pirrolidinil)fenoximetil}-1,3-dioxolan-
2-il-metil}-1H-imidazol, p.f. 149,1°C.

25

EJEMPLO 5

30

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 1,9 partes de 4-(4-morfolinil)fenol, 4,2 partes de
metanosulfonato de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-
il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo, 2 partes de carbonato po-
tásico y 80 partes de 4-metil-2-pentanona. Se enfría la mezcla
de reacción, se añade agua y el producto se extrae dos veces

1 con 1,1'-oxi-bis-etano. Los extractos combinados se secan,
se filtran y evaporan. El residuo se purifica por cromatografía
5 en columna de gel de sílice empleando triclorometano como
eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el
eluyente. El residuo se cristaliza en 1,1'-oxi-bis-butano
dando, después de secar, 2,3 partes (47 %) de cis-4-{4-[2-(2,4-
diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-
metoxi]fenil}morfolina, p.f. 135°C.

EJEMPLO 6

10 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 1,9 partes de hidrocloruro de 4-(dimetilamino)fenol,
4,2 partes de metanosulfonato de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-
(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo, 4 partes
15 de carbonato potásico y 80 partes de 4-metil-2-pentanona. Se
enfria la mezcla de reacción, se agrega agua y el producto
se extrae dos veces con 1,1'-oxi-bis-etano. Los extractos
combinados se lavan con agua, se secan, se filtran y evaporan.
El residuo se convierte en el etanodioato en 2-propanona y
2,2'-oxi-bis-propano. La sal se separa por filtración y se
20 cristaliza en etanol dando 2,4 partes (37 %) de hidrato de
dietanodioato de cis-4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-
1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}-N,N'-dimetilbencenamida,
p.f. 112,5°C.

EJEMPLO 7

25 Se agita y se calienta durante la noche a 100°C una
mezcla de 1,8 partes de N-(4-hidroxifenil)propanamida, 4,2 partes
de metanosulfonato de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-
1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo, 2 partes de carbonato
potásico y 67,5 partes de N,N-dimetilformamida. Se enfria
30 la mezcla de reacción y se vierte sobre agua. El produc-

1 to se extrae dos veces con benceno. Los extractos combina-
dos se lavan con agua, se secan, se filtran y evaporan. El
residuo se convierte en el etanodioato en 4-metil-2-pentano-
na y 2,2'-oxi-bis-propano. La sal se separa por filtración y
5 se cristaliza en 2-propanol. Se filtra el producto y se seca
durante el fin de semana a 80°C dando 2,3 partes (37 %) de
2-propanolato de etanodioato de cis-N-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-
2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}pro-
panamida, p.f. 116,9°C.

10

EJEMPLO 8

15

Se agita durante la noche a 100°C una mezcla de 1,7 par-
tes de N-(4-hidroxifenil)acetamida, 4,2 partes de metanosul-
fonato de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-me-
til)-1,3-dioxolan-4-il-metilo, 2 partes de carbonato potási-
co y 68 partes de N,N-dimetilformamida. Se enfría la mezcla
de reacción y se vierte sobre agua. El producto se extrae
dos veces con triclorometano. Los extractos combinados se la-
van dos veces con agua, se secan, se filtran y evaporan. El
residuo se tritura en una mezcla de 4-metil-2-pentanona y
20 2,2'-oxi-bis-propano. Se filtra el producto y se cristaliza
en 4-metil-2-pentanona dando 2,8 partes (61 %) de cis-N-{4-{2-
(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-
il-metoxi}fenil}acetamida, p.f. 180,5°C.

20

25

30

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 8,9 partes de cis-N-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-
imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}acetamida,
1,5 partes de hidróxido potásico y 80 partes de 1-butanol. Se
evapora la mezcla de reacción y se agrega agua al residuo. El
producto precipitado se separa por filtración y se cristaliza
en metilbenceno dando 6,6 partes (82 %) de cis-4-{2-(2,4-diclo

1 rofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi
bencenamina, p.f. 164,4°C.

EJEMPLO 9

5 Se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas una
mezcla de 0,8 partes de isotiocianatometano, 4,2 partes de
cis-4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-
dioxolan-4-il-metoxi}bencenamina y 100 partes de 1,4-dioxano.
Se evapora el disolvente y el residuo se cristaliza en 4-
metil-2-pentanona. Se separa el producto por filtración y se
10 recrystaliza en acetonitrilo dando 2,7 partes (53 %) de cis-
N-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-
dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-N'-metil-tiourea, p.f. 130,7°C.

EJEMPLO 10

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9 y empleando
una cantidad equivalente de isotiocianatoetano en lugar del
isotiocianatometano allí utilizado, se prepara el siguiente
compuesto:

cis-N-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-
20 dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-N'-etil-tiourea, p.f. 140,4°C.

EJEMPLO 11

25 A una solución agitada de 4,2 partes de cis-4-{2-(2,4-
diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-me-
toxi}bencenamina en 10 partes de ácido acético se añaden 20
partes de agua. Después se agrega una solución de 1 parte
de isocianato potásico en 20 partes de agua y la mezcla se
agita durante una hora a la temperatura ambiente. Después de
añadir 200 partes de agua, la mezcla se neutraliza con carbo-
nato potásico y el producto se extrae con triclorometano. El
30 extracto se seca, se filtra y evapora y el residuo se cristali-
za en 4-metil-2-pentanona. El producto se separa por filtra-

1 ción y se recristaliza en 4-metil-2-pentanona dando 2,9 partes (62 %) de cis-N-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}urea, p.f. 155,1°C.

EJEMPLO 12

5 Se agita durante la noche a la temperatura ambiente una mezcla de 1 parte de isocianatometano, 4,2 partes de cis-4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}bencenammina y 75 partes de 1,4-dioxano. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se cristaliza en
10 4-metil-2-pentanona. Se separa el producto por filtración y se seca dando 3,5 partes (73 %) de cis-N-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-N'-metilurea, p.f. 169°C.

EJEMPLO 13

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 12 y empleando una cantidad equivalente de isocianatoetano e isocianatobenceno respectivamente en lugar del isocianatometano allí utilizado, se preparan:

20 cis-N-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-N'-etilurea, p.f. 154,3°C y
nitrate de cis-N-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-N'-fenilurea, p.f. 127,3°C.

EJEMPLO 14

25 Se agita y se calienta a reflujo durante 48 horas una mezcla de 40 partes de ácido fórmico y 4,2 partes de cis-4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}benzammina. La mezcla de reacción se enfría y evapora y el residuo se disuelve en agua y se neutraliza con hidrógeno-carbonato sódico. El producto se extrae dos veces con
30

1 triclorometano. Los extractos combinados se secan, se fil-
tran y evaporan y el residuo se cristaliza en una mezcla
de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-propano dando 3,8 par-
tes (85 %) de cis-N-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-
5 1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}formamida, p.f.
132,6°C.

EJEMPLO 15

Se agita y se calienta a reflujo durante una hora una
mezcla de 1,8 partes de carbonoclorurato de metilo, 4,2 par-
tes de cis-4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-me-
10 til)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}bencenamina, 2 partes de car-
bonato potásico y 75 partes de 1,4-dioxano. Se enfría la mez-
cla de reacción y se vierte sobre agua. Por adición de 2,2'-
oxi-bis-propano precipita el producto. Se separa por fil-
15 tración y se convierte en el nitrato en 2-propanona y 2,2'-
oxi-bis-propano. Se separa la sal por filtración y se cris-
taliza en acetonitrilo, dando 3,4 partes (63 %) de nitrato
de cis-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}carbamato de metilo, p.f.
20 157,6°C.

EJEMPLO 16

Se agita y se calienta a reflujo durante 4 horas una
mezcla de 1,7 partes de cloruro de dicloroacetilo, 4,2 par-
tes de cis-4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-me-
25 til)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}bencenamina, 2 partes de car-
bonato potásico y 100 partes de 1,4-dioxano. Se enfría la
mezcla de reacción y se vierte en agua. El producto se ex-
trae dos veces con 1,1'-oxi-bis-etano. Se secan los extrac-
tos combinados, se filtran y evaporan. El residuo se crista-
30 liza en 4-metil-2-pentanona y el producto se separa por fil-

1 tración y se seca dando 3,9 partes (73 %) de cis-2,2-dicloro-N-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}acetamida, p.f. 165,6°C.

EJEMPLO 17

5 A una solución agitada y enfriada (baño de hielo) de 8,4 partes de cis-4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}bencenamina en 75 partes de piridina y 112 partes de triclorometano se añaden gota a gota 3,5 partes de carbonoclorurato de fenilo. Una vez completada la adición, se continúa agitando durante 3 horas a la temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción en agua y el producto se extrae dos veces con triclorometano. Los extractos combinados se secan, se filtran y evaporan. El residuo se tritura en una mezcla de 1,1'-oxi-bis-etano y 2,2'-oxi-bis-propano. Se separa el producto por filtración y se cristaliza en 4-metil-2-pentanona dando 8,6 partes de cis-4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}carbamato de fenilo, p.f. 170,6°C.

EJEMPLO 18

20 A una solución agitada y enfriada (baño de hielo y sal) de 13 partes de disulfuro de carbono en 2,1 partes de N,N'-metano-tetrail-bis(ciclohexanamina) en 15 partes de piridina se añade gota a gota una solución de 4,2 partes de cis-4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}bencenamina en 25 partes de piridina, a una temperatura comprendida entre -10°C y -5°C. Una vez completada la adición, se continúa agitando primero entre -10 y -5°C durante 3 horas y después a la temperatura ambiente durante una hora. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se disuelve en 20 partes de ácido acético. Se agita esta solu-

25

30

1 ción y se agregan 50 partes de agua. El precipitado formado
se separa por filtración y el filtrado se neutraliza con
carbonato potásico. El producto se extrae con 1,1'-oxi-bis-
5 etano y el extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo
se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice
empleando triclorometano como eluyente. Se recogen las frac-
ciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se cris-
taliza en una mezcla de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-
propano. Se filtra el producto y se seca dando 3,2 partes
10 (69 %) de cis-1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-(4-isotiocianatofe-
noximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol, p.f. 136°C.

EJEMPLO 19

15 Se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente una
mezcla de 90 partes de hidróxido amónico, 5 partes de cis-1-
{2-(2,4-diclorofenil)-4-(4-isotiocianatofenoximetil)-1,3-dio-
xolan-2-il-metil}-1H-imidazol y 200 partes de metanol. La
mezcla de reacción se vierte en agua y el producto se extrae
con triclorometano. El extracto se lava con agua, se seca,
se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatogra-
20 fía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de tri-
clorometano y metanol (98:2 en volumen) como eluyente. Se re-
cogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El resi-
duo se cristaliza en 4-metil-2-pentanona dando 2,8 partes
(54 %) de cis-N-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-
25 il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}tiourea, p.f.
190,4°C.

EJEMPLO 20

30 A. Se agita y se calienta a reflujo durante 3 días
una mezcla de 33,8 partes de dihidrobromuro de 4-(1-pipera-
zinil)fenol, 11,2 partes de anhídrido acético, 42 partes de

1 carbonato potásico y 300 partes de 1,4-dioxano. Se filtra la
mezcla de reacción y se evapora el filtrado. El residuo sólido se agita en agua y se agrega hidrógeno-carbonato sódico. La mezcla se agita durante 30 minutos y el producto precipitado se separa por filtración y se disuelve en una solución diluída de ácido clorhídrico. La solución se extrae con triclorometano; la fase acuosa ácida se separa y neutraliza con hidróxido amónico. El producto se separa por filtración y se cristaliza en etanol dando 5,7 partes de 1-acetil-4-(4-hidroxifenil)piperazina, p.f. 181,3°C.

5
10
15
20
25
B. Se agita durante una hora a 40°C una mezcla de 2,4 partes de 1-acetil-4-(4-hidroxifenil)piperazina, 0,4 partes de una dispersión de hidruro sódico al 78 %, 75 partes de dimetilsulfóxido y 22,5 partes de benceno. Después se añaden 4,2 partes de metanosulfonato de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo y se continúa agitando durante la noche a 100°C. Se enfría la mezcla de reacción y se diluye con agua. El producto se extrae con 1,1'-oxi-bis-etano. El extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en 4-metil-2-pentanonona. El producto se separa por filtración y se seca dando 3,2 partes (59 %) de cis-1-acetil-4-{4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]fenil}piperazina, p.f. 146°C .

EJEMPLO 21

30 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una mezcla de 21 partes de cis-1-acetil-4-{4[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]fenil}piperazina, 10 partes de hidróxido potásico y 200 partes de 1-butanol. Se enfría la mezcla de reacción y se agrega

1 benceno. La mezcla se lava con agua, se seca, se filtra y
evapora. El residuo se cristaliza en 4-metil-2-pentanona.
Se separa el producto por filtración y se seca dando 13,9
partes (71 %) de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imida-
5 zol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil} piperazina,
p.f. 170,7°C.

EJEMPLO 22

Se agita durante la noche a la temperatura ambiente
una mezcla de 0,9 partes de isotiocianatometano, 4,9 partes
10 de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-me-
til)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil} piperazina y 100 partes
de 1,4-dioxano. El producto precipitado se separa por fil-
tración y se cristaliza en 1,4-dioxano. Se filtra de nuevo
y se recristaliza en 4-metil-2-pentanona dando 2,7 partes
15 (47 %) de monohidrato de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-
(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}-N-
metil-1-piperazincarbotoamida, p.f. 138,2°C.

EJEMPLO 23

Se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente
20 una mezcla de 1 parte de isotiocianatoetano, 4,9 partes de
cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil} piperazina y 130 partes de
diclorometano. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo
se tritura en una mezcla de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-
25 bis-propano. Se separa el producto por filtración y se cris-
taliza en 4-metil-2-pentanona dando 5,2 partes (89 %) de he-
mihidrato de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-
1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}-N-etil-1-pipera-
zincarbotoamida, p.f. 187,9°C.

30

EJEMPLO 24

1 Se agita durante la noche a la temperatura ambiente
una mezcla de 0,7 partes de isocianatometano, 4,9 partes
de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
5 1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}piperazina y 100 partes de
1,4-dioxano. Se evapora el disolvente y el residuo se puri-
fica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando
una mezcla de triclorometano y metanol (98:2 en volumen) co-
mo eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el
10 eluyente. El residuo se cristaliza en 4-metil-2-pentanona.
Se separa el producto por filtración y se seca, dando 2,7
partes (66 %) de monohidrato de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofe-
nil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fe-
nil}-N-metil-1-piperazincarboxamida, p.f. 120,6°C.

EJEMPLO 25

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24 y emplean-
do cantidades equivalentes de isocianatoetano e isocianato-
propano respectivamente en lugar del isocianatometano allí
empleado, se obtienen los siguientes compuestos:

20 monohidrato de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-
1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}-N-etil-1-pi-
perazincarboxamida, p.f. 121,2°C y
dihidrato de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-
1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}-N-propil-1-
25 piperazincarboxamida, p.f. 111,1°C.

EJEMPLO 26

30 Se agita durante la noche a la temperatura ambiente
una mezcla de 1 parte de isocianato potásico, 4,9 partes de
cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}piperazina, 0,6 partes de áci

1 do acético, 50 partes de agua y 50 partes de 1,4-dioxano.
Se evapora el disolvente y el residuo se purifica por cro-
matografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla
de triclorometano y metanol (98:2 en volumen) como eluyente.
5 Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente.
El residuo se cristaliza en 4-metil-2-pentanona. Se separa el
producto por filtración y se seca dando 2 partes (38 %) de
cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1-piperazincarboxamida, p.f.
10 189,8°C.

EJEMPLO 27

Se agita durante la noche a la temperatura ambiente
una mezcla de 1,2 partes de carbonoclorurato de metilo, 4,9
partes de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-
15 metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}piperazina, 2 partes
de hidrógeno-carbonato sódico, 100 partes de 1,4-dioxano y
50 partes de agua. Se agrega agua a la mezcla de reacción
y el producto precipitado se separa por filtración y se
cristaliza en 4-metil-2-pentanona dando 3,8 partes (69 %)
20 de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-me-
til)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1-piperazincarboxilato
de metilo, p.f. 137,5°C.

EJEMPLO 28

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, se prepara
cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1-piperazincarboxilato de
etilo, p.f. 112,2°C, por reacción de carbonoclorurato de
etilo con cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-
30 il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}piperazina.

1

EJEMPLO 29

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una mezcla de 60 partes de ácido fórmico y 4,9 partes de cis-1-[4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil]piperazina. Se enfría la mezcla de reacción, se agrega agua y la mezcla se alcaliniza con una solución de hidróxido sódico al 50 %. El producto se extrae con triclorometano y el extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en 4-metil-2-pentanona dando 5,3 partes (100 %) de cis-4-[4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil]-1-piperazincarboxaldehído, p.f. 153,4°C.

5

10

EJEMPLO 30

Se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente una mezcla de 2 partes de cloruro dimetilcarbámico, 4,9 partes de cis-1-[4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil]piperazina, 4 partes de carbonato potásico, 130 partes de diclorometano y 20 partes de agua. La mezcla de reacción se diluye con agua y esta mezcla se agita durante la noche a la temperatura ambiente. Se separa la fase de diclorometano y se evapora el disolvente. El residuo se tritura en una mezcla de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bis-propano. Se separa el producto por filtración y se recristaliza en 4-metil-2-pentanona, dando 4,8 partes (86 %) de cis-4-[4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil]-N,N-dimetil-1-piperazincarboxamida, p.f. 143,8°C.

15

20

25

EJEMPLO 31

Se agita durante una hora a la temperatura ambiente una mezcla de 1,5 partes de cloruro de benzofilo, 4,9 partes

30

1 de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}piperazina, 3 partes de car-
bonato potásico, 130 partes de diclorometano y 20 partes de
5 la temperatura ambiente. Se separa la fase orgánica, se seca,
se filtra y evapora. El residuo se convierte en el etanodioa-
to en 2-propanona. La sal formada se separa por filtración
y se cristaliza en una mezcla de etanol y 2,2'-oxi-bis-pro-
pano, dando 5,9 partes (80 %) de hemihidrato de etanodioato
10 (2:3) de cis-1-benzoil-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}piperazina,
p.f. 132,9°C.

EJEMPLO 32

15 Primero se agita durante 2 horas una mezcla de 1,5
partes de anhídrido propanoico, 4,9 partes de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-
4-il-metoxi}fenil}piperazina, 2 partes de carbonato potásico
y 130 partes de diclorometano, se agregan 20 partes de agua
y se continúa agitando durante 1 hora a la temperatura ambien-
20 te. Se separan las capas y se evapora la fase orgánica. El
ácido se cristaliza en 4-metil-2-pentanona. El producto se
separa por filtración, se trata con carbonato potásico y se
recristaliza en 4-metil-2-pentanona dando 3,6 partes (66 %)
de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
25 1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-4-(1-oxopropil)piperazina,
p.f. 122,7°C.

EJEMPLO 33

30 Se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente una
mezcla de 10 partes de disulfuro de carbono, 19,6 partes de
cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-

1 1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil} piperazina, 2,4 partes de hidróxido sódico, 80 partes de metanol y 100 partes de agua. Después se añaden 7,5 partes de sulfato de dimetilo y se continúa agitando durante una hora a la temperatura ambiente.

5 Se agrega agua y el producto se extrae con diclorometano. El extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo se tritura en 4-metil-2-pentanona. Se separa el producto por filtración y se cristaliza en etanol, dando 23,1 partes (100 %) de

10 cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1-piperazincarboditioato de metilo, p.f. 132,9°C.

EJEMPLO 34

15 Se agita primero durante 2 horas a la temperatura ambiente una mezcla de 1,7 partes de carbonoclorurato de fenilo, 4,9 partes de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil} piperazina, 2 partes de carbonato potásico y 130 partes de diclorometano y después de añadir 20 partes de agua se continúa agitando

20 durante 1 hora a la misma temperatura. Se separa la fase orgánica de la mezcla de reacción y se evapora. El residuo se tritura en una mezcla de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxi-bispropano. Se filtra el producto y se cristaliza en 4-metil-2-pentanona dando 5,3 partes (87 %) de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1-piperazincarboxilato de fenilo, p.f. 159,5°C.

25

EJEMPLO 35

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20-B y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos:

trans-1-acetil-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-

1 il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}piperazina
1-acetil-4-{4-{2-(4-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}piperazina
1-acetil-4-{4-{2-(4-bromofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
5 1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}piperazina
1-acetil-4-{4-{2-(4-fluorfenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}piperazina
1-acetil-4-{4-{2-(2,6-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}piperazina
10 1-acetil-4-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metilfenil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}piperazina y
1-acetil-4-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-cloro-2-metil-
fenil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}piperazina.

EJEMPLO 36

15 Se agita y se calienta a reflujo durante 20 horas, con
un separador de agua, una mezcla de 174 partes de 2-bromo-1-
(3-clorofenil)etanona, 81 partes de 1,2,3-propanotriol, 7,4
partes de ácido 4-metilbencenosulfónico, 94 partes de 1-bu-
tanol y 528 partes de benceno. La mezcla de reacción se vier-
te sobre una solución diluída de hidróxido sódico y se sepa-
ran las capas. La fase acuosa se extrae dos veces con metil-
benceno. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces
con agua, se secan, se filtran y evaporan, dando 238 partes
20 de cis + trans-2-(bromometil)-2-(3-clorofenil)-1,3-dioxolan-
4-metanol como residuo.

25 Se disuelven 238 partes de cis + trans-2-(bromometil)-
2-(3-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-metanol en una mezcla de
144 partes de piridina y 1135 partes de triclorometano y la
solución se enfría a unos 5°C. Después se añaden gota a gota
30 149 partes de cloruro de benzoílo a una temperatura inferior

1 a 10°C. Una vez completada la adición, se continúa agitando durante 2 horas a la temperatura ambiente. Se vierte la mezcla de reacción en agua y se separan las capas. La fase acuosa se extrae dos veces con triclorometano. Los extractos combinados se lavan dos veces con agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se agita durante algunas horas en hexano. El producto precipitado se separa por filtración y se seca al aire, dando 128 partes de benzoato de cis + trans-{2-(bromometil)-2-(3-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo}.

5
10 Se agita y se calienta a reflujo durante 15 minutos una mezcla de 26 partes de 1H-imidazol y 68,5 partes de una solución de metóxido sódico al 30 %. Se añaden 90 partes de N,N-dimetilformamida y el metanol se separa por destilación hasta que se alcanza una temperatura interna de 130°C. Entonces se añade gota a gota una solución de 102,5 partes de benzoato de cis + trans-{2-(bromometil)-2-(3-clorofenil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo} en 225 partes de N,N-dimetilformamida. Una vez completada la adición, se continúa agitando a reflujo durante 3 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se agrega agua y el producto se extrae tres veces con 4-metil-2-pentanona. Los extractos combinados se lavan dos veces con agua, se secan, se filtran y evaporan, dando 43 partes de benzoato de cis + trans-{2-(3-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo} como residuo.

15
20
25 Se agita y se calienta a reflujo durante una hora una mezcla de 45 partes de benzoato de cis + trans-{2-(3-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo}, 36 partes de solución de hidróxido sódico al 50 %, 600 partes de 1,4-dioxano y 200 partes de agua. Se enfría la mezcla de reacción y se vierte en agua. Se agrega triclorometano, se

30

1 separan las capas y la fase orgánica se lava con agua, se se-
ca, se filtra y evapora. El residuo se convierte en el hidro-
cloruro en 2-propanona y 2-propanol. Después de agitar duran-
te 2 horas en un baño de hielo, se separa la sal por filtra-
5 ción y se seca dando 14 partes de monohidrocloruro de cis +
trans-2-(3-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxo-
lan-4-metanol, p.f. 198,3°C.

Se enfría a 0°C una mezcla de 68 partes de cis + trans
2-(3-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-
10 metanol y 570 partes de piridina. Se retira el baño de hie-
lo y se añaden gota a gota 26,3 partes de cloruro de metano-
sulfonilo (reacción exotérmica: la temperatura asciende a
20°C). Una vez completada la adición, se continúa agitando
15 durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de
reacción se vierte en agua y el producto se extrae con tri-
clorometano. El extracto se seca, se filtra y evapora. El
residuo se convierte en el hidrocloruro en 2-propanona y 2-
propanol. Se separa la sal por filtración y se cristaliza en
2-propanol, dando 32 partes de monohidrocloruro de metanosul-
20 fonato de 2-(3-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-
dioxolan-4-il-metilo.

EJEMPLO 37

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 36 y empleando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-
dos, se preparan los siguientes metanosulfonatos:
metanosulfonato de 2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(3-metilfe-
nil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo y
metanosulfonato de 2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metoxife-
nil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo.

30

EJEMPLO 38

1 Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una
mezcla de 1,6 partes de 1H-1,2,4-triazol, 54 partes de N,N-
5 dimetilformamida y 45 partes de benceno. Después de enfriar
se añaden 0,78 partes de una dispersión de hidruro sódico
al 78 % y la mezcla se agita durante 30 minutos a la tempe-
ratura ambiente. Después se añaden 8,9 partes de benzoato
de cis-2-(bromometil)-2-(2,4-diclorofenil)-1,3-dioxolan-4-
10 il-metilo y se continúa agitando durante la noche a 150°C.
Se enfría la mezcla de reacción y se vierte en agua. El pro-
ducto se extrae tres veces con benceno. Los extractos combi-
nados se lavan dos veces con agua, se secan, se filtran y
evaporan, dando 8,5 partes de benzoato de cis-2-(2,4-diclo-
rofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-
15 metilo como residuo.

Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una
mezcla de 289 partes de benzoato de cis-2-(2,4-diclorofenil)-
2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo ,
20 200 partes de solución de hidróxido sódico al 50 %, 1500 par-
tes de 1,4-dioxano y 300 partes de agua. Se enfría la mezcla
de reacción y se vierte en agua. El producto se extrae con
diclorometano. El extracto se lava con agua, se seca, se fil-
tra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en
25 columna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorome-
tano y metanol (95:5 en volumen) como eluyente. Se recoge la
primera fracción y se evapora el eluyente, dando 89 partes
de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-metanol, p.f. 138,2°C.

30 Se agita a la temperatura ambiente una mezcla de
30,6 partes de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-

1 1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-metanol y 75 partes de piridina
y se añaden gota a gota 17,2 partes de cloruro de metano-
sulfonilo. Una vez completada la adición, se continúa agi-
tando durante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla
5 de reacción se vierte en agua de hielo y el producto se ex-
trae dos veces con diclorometano. Los extractos combinados
se lavan dos veces con una solución diluída de ácido clorhí-
drico y dos veces con agua, se secan, se filtran y evaporan.
El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel
10 de sílice empleando una mezcla de triclorometano y metanol
(95:5 en volumen) como eluyente. Se recoge la primera frac-
ción y se evapora el eluyente, dando 21 partes de metanosul-
fonato de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-
metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo , p.f. 98°C.

15 EJEMPLO 39

Una mezcla de 13,2 partes de dihidrocloruro de 1-(4-
metoxifenil)piperazina, 5,1 partes de 1-butanol, 9 partes
de acetato sódico y 80 partes de metanol se hidrogena a la
presión normal y a la temperatura ambiente con 1 parte de
20 catalizador de paladio en carbón. Después de que se ha absor-
bido la cantidad calculada de hidrógeno, se separa el cata-
lizador por filtración y se evapora el filtrado. Se agrega
agua al residuo y precipita el producto. Este se separa por
filtración, se lava con agua y se convierte en el hidroclo-
25 ruro en etanol y 2-propanol. Por adición de 2,2'-oxi-bis-pro-
pano precipita la sal. Se separa por filtración y se crista-
liza en una mezcla de etanol y 2,2'-oxi-bis-propano, dando
13,1 partes (81 %) de dihidrocloruro de 1-butil-4-(4-metoxi-
fenil)piperazina, p.f. 214,2°C.

EJEMPLO 40

1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 39 y emplean-
do una cantidad equivalente de un aldehído o cetona apropia-
dos en lugar del 1-butanal allí utilizado, se preparan los
5 siguientes compuestos:

dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenil)-4-propilpiperazina, p.f.
214,7°C

dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenil)-4-(1-metilpropil)pipera-
zina, p.f. 223,5°C

10 dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenil)-4-(2-metilpropil)pipera-
zina, p.f. 220,3°C

dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenil)-4-(1-metiletíl)piperazi-
na, p.f. 230,1°C y

15 dihidrocloruro de 1-(4-metoxifenil)-4-(fenilmetil)piperazina,
p.f. 234°C.

EJEMPLO 41

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 12,5 partes de dihidrocloruro de 1-butil-4-(4-me-
toxifenil)piperazina y 150 partes de una solución de ácido
20 bromhídrico al 48 % en ácido acético glacial. Se evapora la
mezcla de reacción y el residuo se tritura con 2-propanona.
El producto se separa por filtración y se cristaliza en agua
dando 13,1 partes (81 %) de monohidrobromuro de 4-(4-butil-
1-piperazinil)fenol, p.f. 281,9°C.

EJEMPLO 42

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 41 y empleando
una cantidad equivalente de una (4-metoxifenil)piperazina
apropiada en lugar del dihidrocloruro de 1-butil-4-(4-metoxi-
fenil)piperazina allí utilizado, se obtienen los siguientes
30 compuestos:

1 sesquihidrobromuro de 4-(4-propil-1-piperazinil)fenol, p.f.
241,8°C

dihidrobromuro de 4-{4-(1-metilpropil)-1-piperazinil}fenol,
p.f. 280,4°C

5 4-{4-(2-metilpropil)-1-piperazinil}fenol, p.f. 179,4°C

4-{4-(1-metiletil)-1-piperazinil}fenol, p.f. 247,4°C y
monohidrobromuro de 4-{4-(fenilmetil)-1-piperazinil}fenol,
p.f. 264,7°C.

EJEMPLO 43

10 Se agita y se calienta a reflujo durante 48 horas una
mezcla de 17 partes de dihidrobromuro de 4-(1-piperazinil)fe-
nol, 7 partes de carbonoclorurato de etilo, 21 partes de car-
bonato potásico y 250 partes de 1,4-dioxano. Se filtra la
mezcla de reacción en caliente y se evapora el filtrado. El
15 residuo sólido se disuelve en una solución diluída de ácido
clorhídrico. La solución se alcaliniza con hidróxido amónico
y el producto se separa por filtración y se seca, dando 3,5
partes de 4-(4-hidroxifenil)-1-piperazincarboxilato de etilo,
p.f. 168,8°C.

EJEMPLO 44

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 43 y utilizan-
do una cantidad equivalente de dihidrobromuro de 2- y 3-(1-
piperazinil)fenol respectivamente en lugar del 4-(1-pipera-
zinil)fenol allí utilizado, se preparan los siguientes com-
25 puestos:

4-(2-hidroxifenil)-1-piperazincarboxilato de etilo, p.f.
141,8°C y

4-(3-hidroxifenil)-1-piperazincarboxilato de etilo, p.f.
123,4°C.

30

1

EJEMPLO 45

5

10

A una solución agitada de 80 partes de dihidrobromuro de 3-(1-piperazinil)fenol en 360 partes de agua y 180 partes de triclorometano se añaden poco a poco 42 partes de hidrógeno-carbonato sódico a 10°C. Después se añaden gota a gota, a lo largo de 15 minutos, 26 partes de anhídrido acético mientras se enfría a 10°C. Una vez completada la adición, se continúa agitando durante 3 horas a la temperatura ambiente. El producto precipitado se separa por filtración, se lava con agua y se cristaliza en 2-propanol, dando 37 partes (70 %) de 1-acetil-4-(3-hidroxifenil)piperazina, p.f. 186,1°C.

EJEMPLO 46

15

20

A una mezcla agitada de 12,9 partes de dihidrobromuro de 4-(1-piperazinil)fenol, 40 partes de etanol y 50 partes de agua se añaden 12,6 partes de hidrógeno-carbonato sódico. Después se añaden gota a gota 6,4 partes de cloruro de metanosulfonilo a 0°C. Una vez completada la adición, se continúa agitando durante la noche. El producto precipitado se separa por filtración y se recoge en agua. La mezcla se alcaliniza con una solución de hidróxido sódico y se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente. Se filtra la mezcla sobre Hyflo y el filtrado se acidula con ácido acético. El producto precipitado se separa por filtración y se seca dando 2,8 partes de 1-(4-hidroxifenil)-4-(metilsulfonil)piperazina, p.f. 204,9°C.

25

EJEMPLO 47

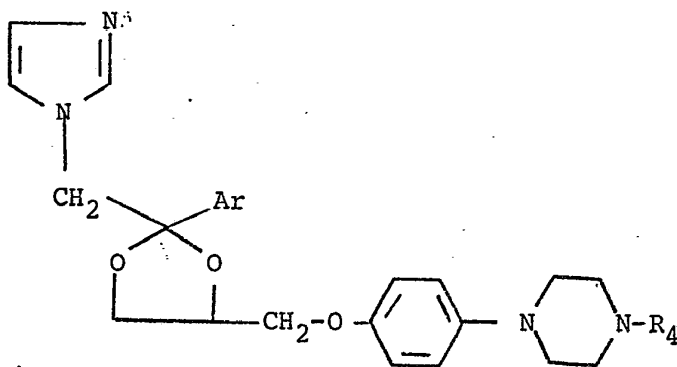
30

A una solución agitada de 3,6 partes de N-(4-hidroxifenil)-N-metilacetamida en 100 partes de dimetilsulfóxido se añaden 0,7 partes de una dispersión de hidruro sódico al 78 %

1 y se continúa agitando hasta que cesa la formación de espuma.
Después se añaden 8,4 partes de metanosulfonato de cis-2-(2,4-
diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-
metilo y la mezcla se agita durante 3 horas a 100°C. Se en-
5 fría la mezcla de reacción y se vierte en agua. El producto
se extrae con diclorometano y el extracto se lava con una
solución diluída de hidróxido sódico, se seca, se filtra y
evapora. El residuo se convierte en el etanodioato en 2-pro-
panol. La sal se separa por filtración y se cristaliza en
10 2-propanol dando 9,2 partes de etanodioato (1:1) de cis-N-
{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi}fenil}-N-metilacetamida, p.f. 110°C.

EJEMPLO 48

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4 y empleando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-
piados, se obtienen los siguientes compuestos en forma de ba-
se libre o en forma de una sal de adición de ácido después
de tratar la base libre con un ácido apropiado:



	Ar	R ₄	Base o. sal	Isómero	P. f.
1	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₃	2 (COOH) ₂ ·C ₂ H ₅ OH	cis	136,7°C
	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	3HCl·H ₂ O	cis	193,6°C
	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	3HCl·H ₂ O	cis	179,8°C
5	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH(CH ₃) ₂	3HCl·CH ₃ -CHOH-CH ₃	cis	192,8°C
	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	3HCl·H ₂ O	cis	178,5°C
	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	2 1/2 (COOH) ₂	cis	171,1°C
	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	3HCl·H ₂ O	cis	212,8°C
10	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	CO-CH ₃	(E)-HOOC-CH=CH-COOH	-	162,7°C
	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	Base	cis	209°C
	3-Cl-C ₆ H ₄	CO-CH ₃	(COOH) ₂	cis	190,9°C

15

20

25

30

	Ar	R ₄	Base or salt
1	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₃	2 (COOH) ₂ , C ₂ H ₅ OH
	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	3HCl.H ₂ O
	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	3HCl.H ₂ O
5	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH(CH ₃) ₂	3HCl.CH ₃ -CHOH-CH ₃
	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	3HCl.H ₂ O
	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	2 1/2 (COOH) ₂
	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	3HCl.H ₂ O
	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	CO-CH ₃	(E)-HOOC-CH=CH-COOH
10	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	Base
	3-Cl-C ₆ H ₄	CO-CH ₃	(COOH) ₂
15			
20			
25			
30			

Base o sal	Isómero	P.f.
$2 (\text{COOH})_2, \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	cis	136,7°C
$3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	cis	193,6°C
$3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	cis	179,8°C
$3\text{HCl} \cdot \text{CH}_3\text{-CHOH-CH}_3$	cis	192,8°C
$3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	cis	178,5°C
$2 \frac{1}{2} (\text{COOH})_2$	cis	171,1°C
$3\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	cis	212,8°C
(E)-HOOC-CH=CH-COOH	-	162,7°C
Base	cis	209°C
$(\text{COOH})_2$	cis	190,9°C

1

EJEMPLO 49

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos:

5

cis-4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}-2-nitrobenzenamina, p.f. 148,1°C

cis-4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}-N-etilbenzenamina, p.f. 143°C y

10

dihidrocloruro de cis-4-{2-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]fenil}-1-piperazincarboxilato de etilo, p.f. 195,4°C.

EJEMPLO 50

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados se preparan los siguientes compuestos:

15

(E)-2-butenodioato (2:1) de 4-[4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil]-1-piperazincarboxilato de etilo, p.f. 159,9°C

20

1-acetil-4-[4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil]piperazina, p.f. 171,4°C

cis-4-{3-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]fenil}-1-piperazincarboxilato de etilo, p.f. 119,5°C y

25

monohidrato de dihidrobromuro de cis-1-acetil-4-{3-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]fenil}piperazina, p.f. 206,5°C.

EJEMPLO 51

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 y utilizando una cantidad equivalente de una N-(hidroxifenil)acetamida apropiada en lugar de la N-(4-hidroxifenil)propanamida allí utiili

30

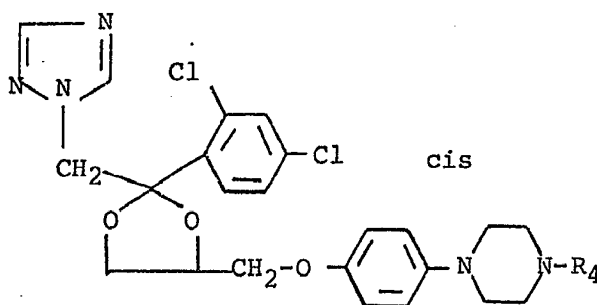
1 zada, se preparan los siguientes compuestos:
nitrate de cis-N-{2-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}acetamida, p.f. 183,6°C y
5 nitrate de cis-N-{3-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}acetamida, p.f. 170,5°C.

EJEMPLO 52

10 Se agita y se calienta a 120°C durante una noche una mezcla de 2,2 partes de N-(5-hidroxi-2-nitrofenil)acetamida, 4,2 partes de metanosulfonato de cis{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo}, 3 partes de carbonato potásico y 90 partes de N,N-dimetilformamida. Se enfría la mezcla de reacción y se vierte en agua. El producto se extrae dos veces con diclorometano. Los extractos combinados se lavan dos veces con una solución de carbonato potásico, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se recoge en 80 partes de metanol y se añaden 2 partes de una solución de metóxido sódico al 30 %. La mezcla se agita y se
15 calienta a reflujo durante una hora y después se vierte en agua y se separan las capas. Se seca la fase orgánica, se filtra y evapora. El residuo se convierte en el hidrocloreuro en 2-propanol. Se separa la sal por filtración y se cristaliza en etanol dando 1,3 partes (25 %) de monohidrocloreuro de cis-
20 5-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}-2-nitrobencenamida, p.f. 242,9°C.

EJEMPLO 53

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 52 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos:



R_4	Base o sal	P.f.
CH_3	Base	126,1°C
C_2H_5	Base	122,2°C
$CH_2-CH_2-CH_3$	Base	115,6°C
$CH(CH_3)_2$	Base	116,3°C
$(CH_2)_3-CH_3$	Base	111,4°C
$CH_2-CH(CH_3)_2$	Base	120,3°C
$CH(CH_3)-CH_2-CH_3$	Base	100,5°C
$CO-CH_3$	Base	176,4°C
SO_2-CH_3	Base. 1/2H ₂ O	152,1°C
$CH_2-C_6H_5$	Base	107,1°C
C_6H_5	Base	134,1°C

EJEMPLO 54

A una mezcla agitada y enfriada (baño de agua) de 25 partes de cis-1-(4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil)piperazina, 27,7 partes de carbonato potásico y 375 partes de triclorometano se añaden gota a gota 5,7 partes de carbonoclorurato de metilo a una temperatura comprendida entre 20 y 23°C. Una vez completada la adición, se continúa agitando durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra sobre Hyflo y se evapora el filtrado. El residuo se convierte en el hidrocioruro en 4-metil-2-pentanona, una pequeña cantidad de metanol y 2-propanol. La

1 sal se separa por filtración y se seca dando 23 partes (74,15%)
de dihidrocloruro de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-
imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1-pipera
zincarboxilato de metilo, p.f. 192,9°C.

5 EJEMPLO 55

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 54 y empleando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-
dos, se preparan los siguientes compuestos:

10 cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-me-
til)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1-piperazincarboxi-
lato de metilo, p.f. 134,7°C

dihidrocloruro de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-
triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1-
piperazincarboxilato de etilo, p.f. 170,4°C

15 hemihidrato de dihidrocloruro de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofe-
nil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-meto-
xi}fenil}-1-piperazincarboxilato de etilo, p.f. 178°C y

20 cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-me-
til)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1-piperazincarboxi-
lato de fenilo, p.f. 112,4°C.

EJEMPLO 56

25 Se agita durante 2 horas a 10°C una mezcla de 1,56 par-
tes de anhídrido propanoico, 4,9 partes de cis-1-{4-{2-(2,4-
diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-
4-il-metoxi}fenil}piperazina, 2 partes de carbonato potásico
y 130 partes de diclorometano. Se agrega agua y se separan
las capas. La fase orgánica se lava con agua, se seca, se
filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en
30 columna sobre gel de sílice empleando una mezcla de tricloro-
metano y metanol (97:3 en volumen) como eluyente. Se recogen

1 las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se
convierte en el hidrocioruro en 2,2'-oxi-bis-propano y 2-pro
panol. La sal se separa por filtración y se cristaliza en
5 una mezcla de 2-propanol y 2,2'-oxi-bis-propano dando 1,2 par
tes de dihidrocioruro de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-
(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-
4-(1-oxopropil)piperazina, p.f. 180,9°C.

EJEMPLO 57

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 56 y utilizan
do una cantidad equivalente de anhídrido butanoico en lugar
del anhídrido propanoico allí utilizado, se prepara el si
guiente compuesto:

15 dihidrocioruro de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-
triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-4-
(1-oxobutil)piperazina, p.f. 177,7°C.

EJEMPLO 58

20 Se agita y se calienta durante una hora a 60°C una
mezcla de 1,34 partes de 2-cloroacetato de etilo, 5 partes
de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}piperazina, 2,75 partes de
carbonato potásico y 45 partes de N,N-dimetilformamida. La
mezcla de reacción se vierte sobre agua de hielo. El produc
to se extrae con diclorometano y el extracto se lava con agu
se seca, se filtra y evapora. El residuo oleoso se purifica
25 por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una
mezcla de metilbenceno y etanol (90:10 en volumen) como elu
yente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el elu
yente. El residuo oleoso se cristaliza en 4-metil-2-pentanona.
30 El producto se separa por filtración y se seca dando 2 partes
de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-

1 1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1-piperazinacetato de etilo,
p.f. 130,7°C.

EJEMPLO 59

5 Se agita durante 60 horas a la temperatura ambiente
una mezcla de 1 parte de 2-cloroacetamida, 5 partes de cis-1-
{ 4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dio-
xolan-4-il-metoxi}fenil}piperazina, 2,76 partes de carbona-
to potásico y 50 partes de dimetilsulfóxido. La mezcla de
10 reacción se vierte en agua y el producto se extrae con di-
clorometano. El extracto se lava con agua, se seca, se filtra
y evapora. El residuo sólido se purifica por cromatografía
en columna de gel de sílice empleando una mezcla de tricloro-
rometano y metanol (95:5 en volumen) como eluyente. Se recogen
15 las fracciones puras y se evapora el eluyente dando 1,5 par-
tes de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-
metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1-piperazinacetami-
da, p.f. 150,2°C.

EJEMPLO 60

20 A una solución agitada de 5 partes de etanamina en
55 partes de 1,2-etanodiol se añaden 4,5 partes de cis-4-(4-
{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi}fenil}-1-piperazinacetato de etilo y la mez-
cla se agita primero durante 5 horas a 40°C y después duran-
te 48 horas a la temperatura ambiente. Se vierte la mezcla
25 de reacción en agua y el producto se extrae con diclorometano.
El extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo
oleoso se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y
2,2'-oxi-bis-propano. El producto se separa por filtración
y se seca dando 3 partes de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-
30 2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-

1 N-etil-1-piperazinacetamida, p.f. 117,2°C.

EJEMPLO 61

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 60 y empleando una cantidad equivalente de metanamina en lugar de la etanamina allí utilizada se prepara el siguiente compuesto: monohidrato de trihidrocloruro de cis-4-{4-{2-(2,4-dicloro-
fenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-N-metil-1-piperazinacetamida, p.f. 212,2°C.

EJEMPLO 62

10 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una mezcla de 20,7 partes de etanodioato (1:1) de cis-N-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-N-metilacetamida, 15 partes de hidróxido potásico y 160 partes de 2-propanol. Se enfría la mezcla de reacción y se vierte en agua. El producto se extrae con diclorometano y el extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se convierte en el etanodioato en etanol. Se separa la sal por filtración y se libera la base libre de forma convencional cristalizándola en 1,1'-
15 oxi-bis-etano para dar 9 partes (57 %) de cis-4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}N-metilbencenammina, p.f. 118,4°C.

EJEMPLO 63

25 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una mezcla de 53,7 partes de cis-1-acetil-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}piperazina, 4,9 partes de hidróxido sódico y 800 partes de 1-butanol. Se enfría la mezcla de reacción y se
30 vierte en agua. El producto se extrae con benceno y el extracto se lava dos veces con agua, se seca, se filtra y evapora.

1 El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel
de sílice dando una mezcla de triclorometano y metanol (95:5
en volumen), saturada de amoniaco, como eluyente. Se recogen
5 las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se
cristaliza en 2,2'-oxi-bis-propano. El producto se separa por
filtración y se seca dando 11,7 partes de cis-1-[4-[2-(2,4-
diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-
4-il-metoxi]fenil]piperazina, p.f. 130,6°C.

EJEMPLO 64

10 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 60 partes de ácido fórmico y 6 partes de cis-1-
{4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi]fenil]piperazina. Se evapora la mez
15 cla de reacción y el residuo se disuelve en agua. La solución
se alcaliniza con hidróxido amónico y el producto se extrae
dos veces con diclorometano. Los extractos combinados se la-
van dos veces con agua, se secan, se filtran y evaporan. El
residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de
20 sílice empleando una mezcla de triclorometano, hexano y me-
tanol (45:45:10 en volumen) como eluyente. Se recogen las
fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se
cristaliza en 4-metil-2-pentanona. El producto se separa por
filtración y se seca dando 2,5 partes de cis-4-[4-[2-(2,4-
diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-
25 4-il-metoxi]fenil]-1-piperazincarboxaldehído, p.f. 137,3°C.

EJEMPLO 65

30 Se agita durante 2 horas a la temperatura ambiente una
mezcla de 2,3 partes de cloruro de benzoílo, 7,35 partes de
cis-1-[4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-me-
til)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]fenil]piperazina, 3 partes de

1 carbonato potásico y 130 partes de diclorometano. La mezcla
de reacción se lava con agua, se seca, se filtra y evapora.
El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel
de sílice empleando una mezcla de triclorometano y metanol
5 (95:5 en volumen) como eluyente. Se recogen las fracciones
puras y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en
2,2'-oxi-bis-propano. El producto se separa por filtración
y se seca dando 1,8 partes de cis-1-benzoil-4-{4-{2-(2,4-di-
10 clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-
il-metoxi}fenil}piperazina, p.f. 140,3°C.

EJEMPLO 66

Se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente
una mezcla de 1,3 partes de cloruro de metanosulfonilo, 4,9
partes de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-
15 il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}piperazina, 3 par-
tes de carbonato potásico y 150 partes de triclorometano.
Después se añaden 100 partes de agua y se continúa agitando
durante una hora a la temperatura ambiente. Se separa la fa-
se orgánica, se seca, se filtra y evapora. El residuo se tri-
20 tura en una mezcla de 4-metil-2-pentanona y 5 gotas de agua.
Por adición de 2,2'-oxi-bis-propano precipita el producto.
Se separa por filtración y se cristaliza en 4-metil-2-penta-
nona dando 5 partes de monohidrato de cis-1-{4-{2-(2,4-di-
25 clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-me-
toxil}fenil}4-(metilsulfonil)piperazina, p.f. 113°C.

EJEMPLO 67

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 66 y empleando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados,
se preparan los siguientes compuestos:
30 cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-

1 1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil} -4-(fenilmetilsulfonil)pi-
perazina, p.f. 188,2°C y
monohidrato de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-
5 triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-4-(fe-
nilmetilsulfonil)piperazina, p.f. 135,1°C.

EJEMPLO 68

10 Durante una hora se hace borbotear oxirano gaseoso a
través de una mezcla agitada de 5 partes de cis-1-{4-{2-(2,4-
diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-
metoxi}fenil}piperazina y 80 partes de metanol a la tempera-
tura de reflujo. Se evapora la mezcla de reacción y el resi-
duo se purifica por cromatografía en columna de gel de síli-
ce empleando una mezcla de triclorometano y metanol (95:5 en
15 volumen) como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se
evapora el eluyente. El residuo oleoso se cristaliza en una
mezcla de benceno y éter de petróleo. El producto se separa
por filtración y se seca dando 2 partes de cis-4-{4-{2-(2,4-
diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-
metoxi}fenil}-1-piperazinetanol, p.f. 146,4°C.

20 Se agita una mezcla de 5,3 partes de cis-4-{4-{2-(2,4-
diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-
metoxi}fenil}-1-piperazinetanol, 50 partes de dimetilsulfóxi-
do y 45 partes de benceno hasta que todo el sólido pasa a
solución. Después se añaden 0,622 partes de una dispersión
25 de hidruro sódico al 76 % y se continúa agitando a la tempe-
ratura ambiente hasta que cesa el desprendimiento de gas. Se
añaden 2,2 partes de bromoetano y la mezcla se agita durante
la noche a la temperatura ambiente. Se agregan otras 2 partes
de bromoetano en dos porciones distintas, cada vez con un
30 intervalo de 2 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre

1 agua de hielo y el producto se extrae con diclorometano. El
extracto se lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El
residuo oleoso se purifica por cromatografía en columna de
5 gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y me-
tanol (95:5 en volumen) como eluyente. Se recogen las frac-
ciones puras y se evapora el eluyente. El residuo oleoso se
cristaliza en 4-metil-2-pentanona. Se separa el producto por
filtración y se seca para dar 2,7 partes de cis-1-{4-{2-(2,4-
10 diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-
metoxi}fenil}-4-(2-etoxietil)piperazina, p.f. 140-145,4°C.

EJEMPLO 69

15 Se agita durante 1 semana a la temperatura ambiente
una mezcla de 5 partes de cis-1-acetil-4-{4-{2-(2,4-diclo-
rofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-meto-
xi}fenil}piperazina, 1 parte de hidruro de litio y aluminio
y 90 partes de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se
descompone mediante sucesivas adiciones de 1 parte de agua,
1,50 partes de solución de hidróxido sódico al 50 % y 3
partes de agua. Se separa el precipitado por filtración y se
20 evapora el filtrado. El residuo se convierte en el etano-
dioato en etanol. Se separa la sal por filtración y se seca,
dando 3,7 partes (56 %) de etanodioato de cis-1-{4-{2-(2,4-
diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-
metoxi}fenil}-4-etilpiperazina, p.f. 169,7°C.

EJEMPLO 70

25 Se calienta a reflujo una mezcla de 60 partes de cis-
1-acetil-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-me-
til)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}piperazina y 400 partes
de 4-metil-2-pentanona y se trata con carbón activo. Este
30 último se separa por filtración y el filtrado se enfría a

1 unos 30°C. Después se añaden lentamente 29 partes de 2-pro-
panol saturado de cloruro de hidrógeno gaseoso y después de
agitar se deja cristalizar el hidrocloreto formado (3 horas).
Se separa por filtración y se recrystaliza dos veces en 2-
5 propanol dando 38 partes de dihidrocloreto de cis-1-acetil-
4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-
dioxolan-4-il-metoxi}fenil}piperazina, p.f. 219,3°C.

EJEMPLO 71

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 36 y empleando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-
dos, se preparan los siguientes metanosulfonatos:

metanosulfonato de 2-(4-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-me-
til)-1,3-dioxolan-4-il-metilo

15 metanosulfonato de 2-(4-bromofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-me-
til)-1,3-dioxolan-4-il-metilo

metanosulfonato de 2-(4-fluorfenil)-2-(1H-imidazol-1-il-me-
til)-1,3-dioxolan-4-il-metilo

metanosulfonato de 2-(2,6-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-
il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo

20 metanosulfonato de 2-(2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metil-
fenil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo y

metanosulfonato de 2-(2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-clo-
ro-2-metilfenil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo.

EJEMPLO 72

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4 y utilizando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-
dos, se preparan los siguientes compuestos de fórmula I:

4-{2-(3-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-
4-il-metoxi}-N-etilbencenamina

30 4-{2-(4-bromofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-

1

4-il-metoxi}-N-etilbencenamina

N-etil-4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(3-metilfenil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}bencenamina

5

N-etil-4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}bencenamina

4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}-N-etilbencenamina

N-{4-{2-(3-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}acetamida

10

N-{4-{2-(4-bromofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}benzamida

4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(3-metilfenil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}carbamato de etilo

15

N-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-4-fluorbenzamida

N-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}acetamida

1-{2-(3-clorofenil)-4-{4-(1-pirrolidinil) fenoximetil}-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol

20

1-{2-(4-bromofenil)-4-{4-(1-piperidinil) fenoximetil}-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol

1-{2-(3-metilfenil)-4-{4-(1-pirrolidinil) fenoximetil}-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol

25

1-{2-(4-metoxifenil)-4-{4-(1-piperidinil) fenoximetil}-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol

1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-{4-(1-pirrolidinil) fenoximetil}-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-triazol

1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-{4-(1-piperidinil) fenoximetil}-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-triazol

30

4-{4-{2-(3-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxo-

1

lan-4-il-metoxi} fenil} morfolina

4-{ 4-{ 2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(3-metilfenil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi} fenil} morfolina

5

4-{ 4-{ 2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dio-
xolan-4-il-metoxi} fenil} morfolina y

4-{ 4-{ 2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil} morfolina.

10

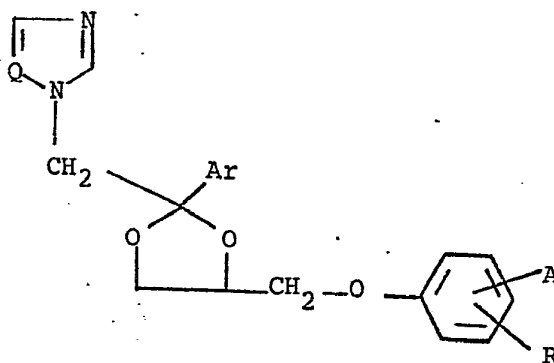
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15

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

20



25

30

y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente acepta-
bles y sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde:

1 Q es un miembro seleccionado entre el grupo formado por CH y N;

5 Ar es un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo y fenilo sustituido, siendo dicho fenilo sustituido un grupo fenilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por halo, alquilo inferior y alquiloxi inferior;

el radical A es un miembro seleccionado entre el grupo formado por:

10 a) un grupo isotiocianato $-N=C=S$;

b) un radical amino de fórmula $-N \begin{matrix} \diagup R_1 \\ \diagdown R_2 \end{matrix}$, donde R_1 y R_2

15 están seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior;

20 c) un radical de fórmula $-NH-\overset{\overset{X}{||}}{C}-(Y)_m-R_3$, donde X está seleccionado entre el grupo formado por O y S, Y está seleccionado entre el grupo formado por O y NH, m es el número entero 0 o 1 y R_3 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, monohaloalquilo inferior, dihaloalquilo inferior, fenilo y fenilo sustituido, conteniendo el fenilo sustituido uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por halo, alquilo inferior y alquiloxi inferior, con la condición de que:

25 i) cuando X es S, entonces Y es NH y m es 1 y

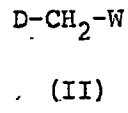
30 ii) cuando Y es O y m es 1, entonces R_3 es distinto de hidrógeno y

d) un radical de fórmula $-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} Z$ donde Z es un miembro seleccionado entre el grupo formado por un enlace directo, CH_2 , O y $N-R_4$, donde R_4 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alquiloxi(inferior)alquilo(inferior), alcanofilo inferior, alquilsulfonilo inferior, fenilmetilsulfonilo, alquil(inferior)oxicarbonilo, alquil(inferior)oxicarbonilmetilo, fenoxicarbonilo, aminocarbonilo, monoalquil(inferior)aminocarbonilo, dialquil(inferior)aminocarbonilo, aminocarbonilmetilo, alquil(inferior)aminocarbonilmetilo, alquil(inferior)aminotioxometilo, alquiltio(inferior)tioxometilo, fenilo, fenilmetilo, benzoílo y benzoílo sustituido, siendo el benzoílo sustituido un grupo benzoílo con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por halo, alquilo inferior y alquiloxi inferior y

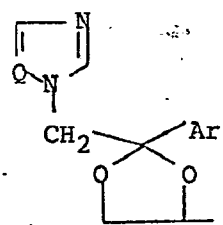
R es un miembro seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y nitro, con la condición de que cuando R es nitro, entonces A es amino;

cuyo procedimiento se caracteriza por:

i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



donde D es

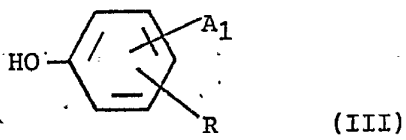


1
5
10
15
20
25
30

1

y W es un resto de un éster reactivo tal como halo, metilsul-
foniloxi o 4-metilfenilsulfoniloxi, con un compuesto de fór-
mula

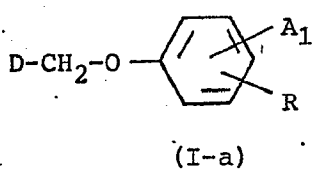
5



10

donde A_1 es un radical de fórmula (b), un radical de fórmu-
la (c) donde R_2 es distinto de hidrógeno cuando m es 1 o un
radical de fórmula (d) donde R_4 es distinto de hidroxialqui-
lo inferior, para preparar un compuesto de fórmula

15

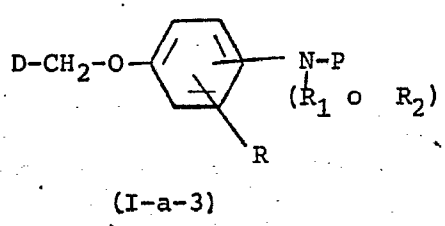


20

llevándose a cabo esta reacción por procedimientos de O-al-
quilación, en un disolvente orgánico adecuado, inerte a la
reacción, preferiblemente en presencia de una base apropiada
a temperaturas elevadas y, en el caso de que A_1 en el com-
puesto (I-a) sea un radical amino de fórmula (b) donde por
lo menos uno de los grupos R_1 y R_2 es hidrógeno o un radical
1-piperazinilo no sustituido, utilizar en la preparación
anterior un fenol (III) donde el grupo amino o piperazinilo
respectivamente está protegido con un grupo protector apropia-
do P para evitar la N-alquilación y después eliminar el gru-
po protector de los compuestos así obtenidos de fórmulas

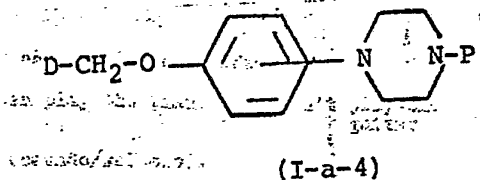
25

30



1

y .

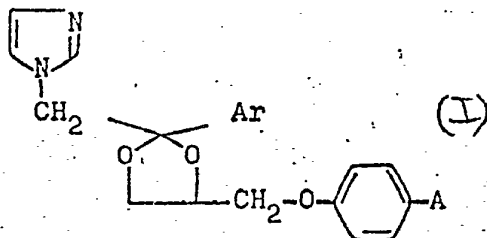


5

respectivamente.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de derivados del imidazol de fórmula:

10



15

y las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde:

Ar es un miembro seleccionado del grupo formado por fenilo y fenilo sustituido, siendo dicho fenilo sustituido un fenilo que tiene de 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halo, alquilo inferior y alquilo inferior; y

20

el radical A es un miembro seleccionado del grupo formado por:

25

a) un radical de fórmula: $-N(R)_2$, donde R está seleccionado del grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior;


b) un radical de fórmula $-NH-\overset{X}{\underset{H}{C}}-(Y)_m-R_1$, donde X está seleccionado del grupo formado por O y S, y está seleccionado del grupo formado por O y NH, m es el número entero 0 ó 1, y R_1 está seleccionado del grupo formado por hidrógeno alquilo inferior, mono- y dihalo-alquilo inferior, fenilo y fenilo sustituido; siendo dicho fenilo sustituido un fenilo

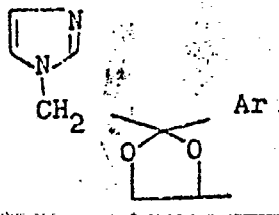
30

1 que tiene de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halo, alquilo inferior y alquiloxi inferior, con la condición de que:

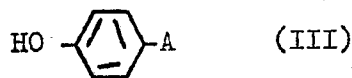
5 i) cuando dicho X es S, entonces dicha Y es NH y dicha m es 1; y

ii) cuando dicha m es 1, entonces dicha R₁ es distinto de hidrógeno; y

10 c) un radical de fórmula: , donde Z es un miembro seleccionado del grupo formado por un enlace directo, CH₂, O y N-R₂, donde dicho R₂ está seleccionado del grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alcanóilo inferior, alquiloxicarbonilo inferior, fenoxicarbonilo, aminocarbonilo, -mono- y dialquil(inferior)aminocarbonilo, alquilaminotioxycarbonilo inferior, alquiltio(inferior)tioxometilo, benzoilo y benzoilo sustituido, siendo dicho benzoilo sustituido un benzoilo que tiene de 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo formado por halo, alquilo inferior y alquiloxi inferior, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula D-CH₂-W (II) donde D es:



25 y W es halo, metilsulfoniloxi o 4-metilfenilsulfoniloxi, con un compuesto de fórmula:



1 3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el compuesto de fórmula (I) es 1-acetil-4- $\{4-\{2-(2,4\text{-dicloro-}$
5 $\text{rofenil})-2-(1\text{H-imidazol-1-il-metil})-1,3\text{-dioxolan-4-il-meto-}$
 $\text{xi}\}$ fenil $\}$ piperazina y sus sales de adición de ácidos farma-
céticamente aceptables y sus formas estereoquímicamente -
isoméricas, el compuesto de fórmula (II) es metanosulfonato
de 2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dio-
xolan-4-il-metilo y el compuesto de fórmula (III) es 1-ace-
til-4-(4-hidroxifenil)piperazina.

10 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el compuesto de fórmula (I) es 4- $\{4-\{2-(2,4\text{-diclorofenil})-2-$
15 $\text{(1H-imidazol-1-il-metil})-1,3\text{-dioxolan-4-il-metoxi}\}$ fenil $\}$ -
morfolina y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamen-
te aceptables y sus formas estereoquímicamente isoméricas,
el compuesto de fórmula (II) es metanosulfonato de 2-(2,4-
diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-
metilo y el compuesto de fórmula (III) es 4-(4-morfolinil)
fenol.

20 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el compuesto de fórmula (I) es 4- $\{4-\{2-(2,4\text{-diclorofenil}) -$
2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi $\}$ fenil $\}$
N-metil-1-piperazincarboxamida y sus sales de adición de -
ácidos farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquí-
micamente isoméricas.

25 6. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el compuesto de fórmula (I) es 4- $\{4-\{2-(2,4\text{-diclorofenil})$
30 $\text{-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}\}$ fenil $\}$
-1-piperazincarboxilato de etilo y sus sales de adición de
ácidos farmacéuticamente aceptables y sus formas estereo-
químicamente isoméricas.

1 7. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el compuesto de fórmula (I) es 4- $\{4\}$ -2-(2,4-diclorofenil-2-
(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi $\}$ fenil $\}$ -1-
5 piperazincarboxilato de metilo y sus sales de adición de áci-
dos farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquími-
camente isoméricas.

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
el compuesto de fórmula (I) es cis-1-acetil-4- $\{4\}$ -2-(2,4-di-
10 clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-me-
toxí $\}$ fenil $\}$ piperazina y sus sales de adición de ácidos far-
macéuticamente aceptables, el compuesto de fórmula (II) es
metanosulfonato de 2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-
metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo y el compuesto de fórmula -
(III) es un acetil-4-(4-hidroxifenil)piperazina.

15 9. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PRO-
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL IMIDAZOL.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la -
presente memoria descriptiva que consta de setenta y cuatro
páginas mecanografiadas.

Madrid, 13 Enero 1.978
BERNARDO UNGRIA
p-p.

25 