

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

(11) NUMERO	466.483
(22) FECHA DE PRESENTACION	30-1-78

(10) A1

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 764,265 853,726	(32) FECHA 31-1-77 21-11-77	(33) PAIS Estados Unidos. Estados Unidos.
--	-----------------------------------	---

(4) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
-------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AZOL.

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Turnhoutsebaan 30, Beerse, Bélgica.

(72) INVENTOR (ES)
Jan Heeres, de nacionalidad holandesa; Leo Jacobus Jozef Backx y Joseph Hector Mostmans, ambos de nacionalidad belga.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

RESUMEN DE LA INVENCION

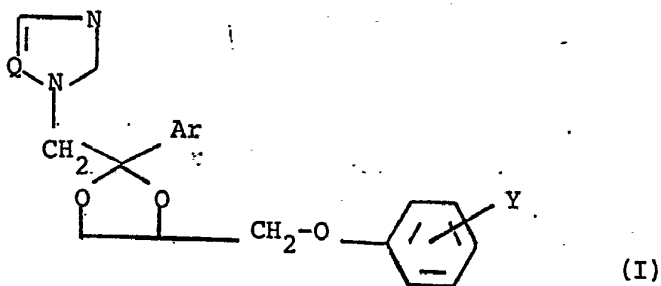
Nuevos derivados heterocíclicos de 1-(1,3-dioxolan-2-il-metil)-1H-imidazoles y 1H-1,2,4-triazoles, útiles como agentes antifúngicos y antibacterianos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En las patentes estadounidenses 3.575.999 y 3.936.470 y en la patente belga 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 complejo presente en la posición 4 del radical 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 ácidos farmacéuticamente aceptables y 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, conteniendo el fenilo sustituido

de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por halo, alquilo inferior y alquil

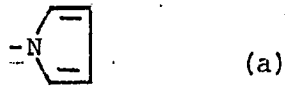
1

oxi inferior y

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

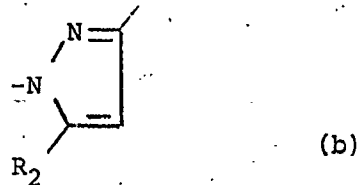
5

un radical 1H-pirrol-1-ilo de fórmula:



10

un radical 1H-pirazol-1-ilo de fórmula:

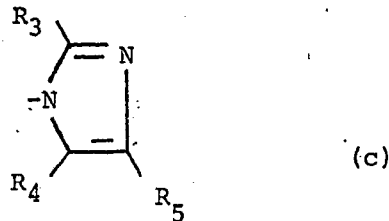


15

donde R_1 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquiltio inferior y fenilo y R_2 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y fenilo;

20

un radical 1H-imidazol-1-ilo de fórmula:

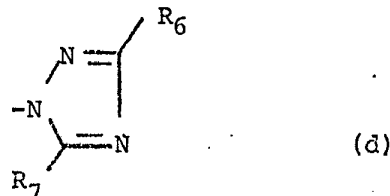


25

donde R_3 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior y alquilsulfonilo inferior; R_4 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y fenilo y R_5 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y fenilo;

30

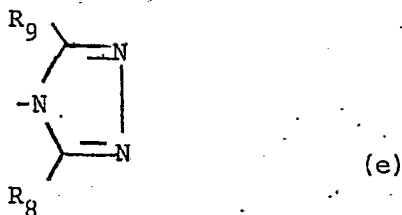
un radical 1H-1,2,4-triazol-1-ilo de fórmula:



1

donde R₆ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquiltio inferior y R₇ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y fenilo un radical 4H-1,2,4-triazol-4-ilo de fórmula:

5

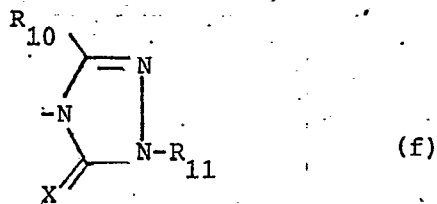


10

donde R₈ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior y alquilsulfonilo inferior y R₉ está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior;

15

un radical 2,3-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-ilo de fórmula:

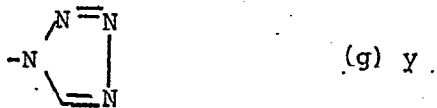


20

donde X está seleccionado entre el grupo formado por O y S y R₁₀ y R₁₁ están seleccionados cada uno de ellos independientemente entre el grupo formado por hidrógeno y alquilo inferior, con la condición de que cuando X es S, entonces R₁₁ es hidrógeno;

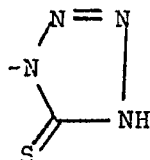
25

un radical 1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo de fórmula:



30

un radical 4,5-dihidro-5-tioxo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo de fórmula:



(h).

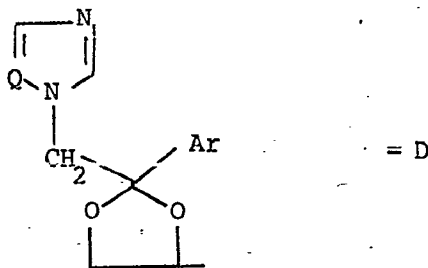
Se sobreentiende que los radicales de fórmula (f) donde R_{11} es hidrógeno, así como el radical de fórmula (h), también pueden existir en sus formas tautoméricas enólica y respectivamente tienólica. Estas formas enólica y tienólica, aunque no estrictamente indicadas en las estructuras anteriores, están naturalmente comprendidas dentro de la fórmula (I).

En el sentido utilizado aquí, el término "alquilo inferior" se refiere a radicales hidrocarbonados de cadena lineal y ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, 1-metiletilo, 1,1-dimetiletilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo y similares y el término "halo" es genérico de los halógenos de peso atómico inferior a 127, es decir, flúor, cloro, bromo y yodo.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos donde Q es CH y donde el sustituyente Y está situado en la posición del núcleo bencénico que es para con respecto al grupo dioxolanilmetoxi. Son especialmente preferidos los compuestos donde Ar representa un radical halofenilo o dihalofenilo, siendo el más preferido el 2,4-diclorofenilo.

Para simplificar la representación estructural de los compuestos (I) y de ciertos materiales de partida y productos intermedios utilizados en su preparación, el grupo 2-Ar-2-(1H-imidazol-1-il-metil o 1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-ilo, donde Ar es el definido anteriormente, será representado en lo que sigue por el símbolo D:

1



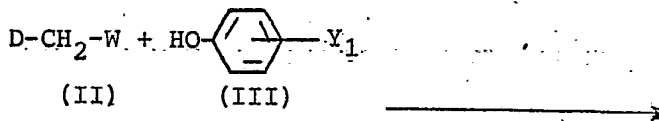
5

Q es CH o N.

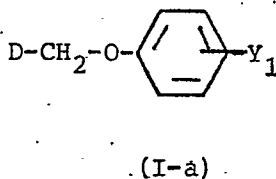
Los compuestos de fórmula (I) donde Y es el definido anteriormente pero distinto de un radical de fórmula (f) donde R₁₁ es hidrógeno y distinto de un radical de fórmula (h), estando representado Y por Y₁ y dichos compuestos por la fórmula (I-a), pueden prepararse por reacción de un éster reactivo apropiado de fórmula (II) con un fenol apropiadamente sustituido de fórmula (III):

10

15



20



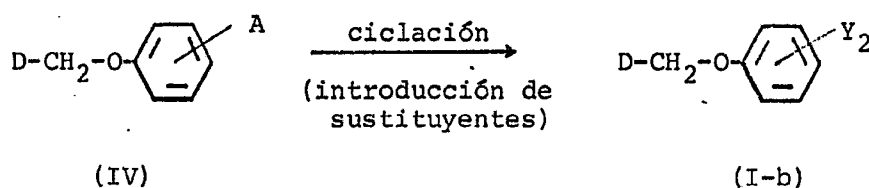
25

30

En la fórmula (II), W representa un resto de un éster reactivo como, por ejemplo, halo, metilsulfoniloxi, 4-metilfenilsulfoniloxi y similares. La reacción de (II) con (III) se lleva a cabo en las conocidas condiciones de realización de O-alkilaciones con ésteres reactivos. La reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico apropiado, inerte a la reacción, como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexametilfosfórica, dime-

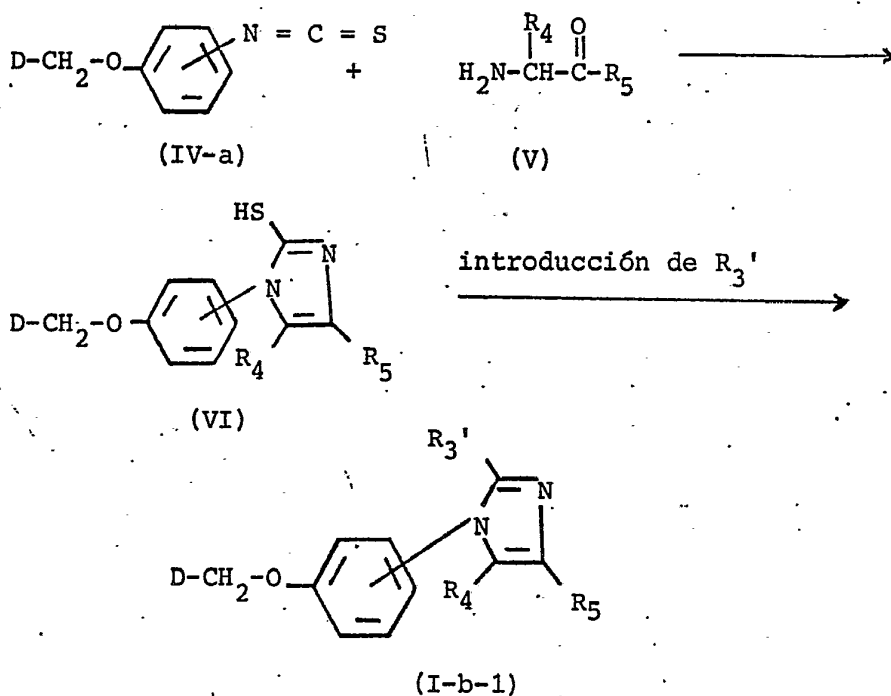
1 tilsulfóxido, 4-metil-2-pentanona y similares, opcionalmente
en mezcla con otros disolventes inertes a la reacción como,
por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, v.g. benceno, metil-
5 benceno, dimetilbenceno y similares. Además es conveniente
agregar a la mezcla de reacción una base apropiada como, por
ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, para aumen-
tar la velocidad de reacción. Por lo demás, puede ser ventajoso
10 convertir primero el fenol sustituido (III) en una sal
metálica del mismo, preferiblemente la sal sódica, en la forma
habitual, v.g. por reacción de (III) con bases metálicas
como hidruro sódico, hidróxido sódico y similares y utilizar
después dicha sal metálica en la reacción con (II). Son apropiadas
15 las temperaturas algo elevadas para aumentar la velocidad de
reacción y todavía mejor la reacción se lleva a cabo entre 80°C y
unos 130°C.

Los compuestos de fórmula (I) donde Y es de fórmula
(c) donde R₄ y R₅ son los definidos anteriormente y R₃ es
hidrógeno, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior o
20 alquilsulfonilo inferior o de fórmula (e), (f), (g) o (h),
donde Y está representado por Y₂ y dichos compuestos por la
fórmula (I-b), también pueden prepararse por ciclación de
un producto intermedio (IV) apropiado donde A es un grupo
amino o un derivado del mismo, con un agente de ciclación
25 apropiado y, si se desea, introducción de sustituyentes adecuados
en los compuestos heterocíclicos así obtenidos.



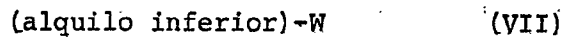
1 . La naturaleza de A en la fórmula (IV), así como la
naturaleza del agente ciclante a utilizar en la etapa de
ciclación, depende del significado de Y_2 en los compuestos
(I-b) deseados, como se explicará más adelante.

5 Los compuestos de fórmula (I-b) donde Y_2 es de fór-
mula (c) donde R_4 y R_5 tienen el significado indicado ante-
riormente y R_3 es hidrógeno, alquiltio inferior, alquilsulfu-
nilo inferior o alquilsulfonilo inferior, estando represen-
tado R_3 por R'_3 y dichos compuestos por (I-b-1), pueden ob-
10 tenerse a partir de un isotiocianato apropiado de fórmula
(IV-a) por ciclación de este último con una aminoetanona o
(IV-a) por ciclación de este último con una aminoetanona o
un aminoacetaldehído apropiados de fórmula (V) y después
introducción de los sustituyentes apropiados en el 1H-imida-
zol-2-tiol de fórmula (VI) así obtenido, por procedimientos
15 conocidos:



1 La reacción de (IV-a) con (V) para producir (VI) se
efectúa convenientemente agitando, preferiblemente con cale-
facción, una mezcla de las sustancias reaccionantes en un
5 disolvente orgánico adecuado, como un alcohol inferior, v.g.
2-propanol, en presencia de una base apropiada como, por
ejemplo, un carbonato o hidrógeno-carbonato de metal alcali-
no o alcalino-térreo. La introducción de los sustituyentes
R'₃ deseados en (VI) puede realizarse por procedimientos co-
nocidos en general, como los siguientes.

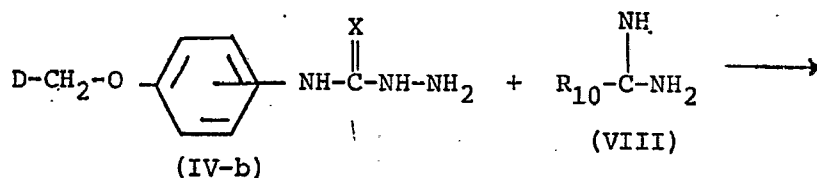
10 Cuando R'₃ es hidrógeno, los compuestos (I-b-1) se
obtienen fácilmente por desulfuración de (VI) en la forma
habitual, v.g. por tratamiento de este último con níquel
Raney o con ácido nítrico diluido. Cuando R'₃ es alquiltio
15 inferior, los compuestos (I-b-1) pueden obtenerse sometiendo
(VI) a una S-alquilación convencional con un éster reactivo
adecuado de fórmula (VII):



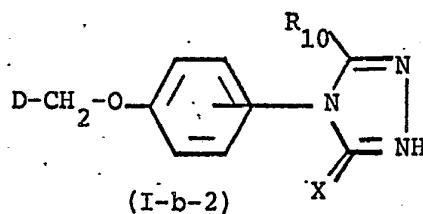
20 donde W es el definido anteriormente, o con un sulfato de
dialquilo inferior. Cuando R'₃ es un grupo alquilsulfinilo
inferior o alquilsulfonilo inferior, los compuestos (I-b-1)
se obtienen sometiendo los correspondientes compuestos, donde
R'₃ es alquiltio inferior a una reacción de oxidación con un
agente oxidante apropiado. Por lo tanto, los agentes oxidan-
25 tes apropiados para uso en esta reacción son, por ejemplo,
peróxido de hidrógeno, ácidos bencenoperoxoicos opcionalmente
sustituídos, v.g. ácido 3-clorobenzenoperoxoico y sales de
permanganato como permanganato potásico. El grado de oxida-
ción, es decir, respectivamente al nivel de sulfóxido o sul-
fona, viene determinado por la relación de las sustancias
30 reaccionantes. Cuando se desea preparar sulfóxidos, se utili-

1 zan alrededor de 2 equivalentes del agente oxidante por mol
de sulfuro mientras que son necesarios por lo menos cuatro
5 equivalentes para producir sulfonas. Las oxidaciones con per
óxido de hidrógeno y permanganatos se realizan preferiblemen
te en un medio acuoso ácido mientras que las oxidaciones con
ácidos bencenoperoxoicos se realizan preferiblemente en un
disolvente orgánico apropiado, inerte a la reacción, v.g.
un hidrocarburo halogenado como diclorometano.

10 Los compuestos de fórmula (I-b) donde Y_2 es de fórmu
la (f) donde R_{11} es hidrógeno, (I-b-2), se obtienen convenien
temente a partir de un intermediario apropiado de fórmula
(IV-b) donde X es el definido anteriormente, empleando como
agente ciclante una alcanimidamida apropiada de fórmula (VIII)
15 donde R_{10} tiene el significado dado anteriormente, o una sal
de adición de ácido de la misma:



20



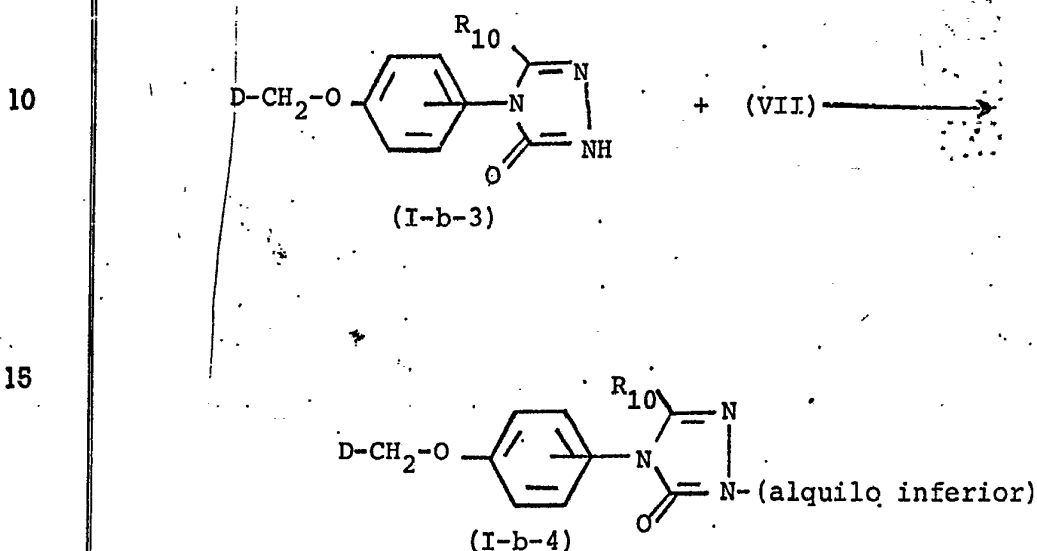
25

30 La reacción de ciclación puede llevarse a cabo por
métodos conocidos en este campo, por ejemplo mezclando y fun
diendo las sustancias reaccionantes, si se desea en presencia
de un líquido orgánico apropiado, inerte a la reacción, con

30

1 un punto de ebullición relativamente alto, por ejemplo 1,1'-
oxi-bis(2-metoxietano).

5 Los compuestos de fórmula (I-b) donde Y_2 es de fórmula (f) donde X es O y R_{11} es alquilo inferior, (I-b-4),
pueden prepararse por N-alkilación de un compuesto de fórmula (I-b-2) donde X es O, (I-b-3), con un éster reactivo
apropiado de fórmula (VII):

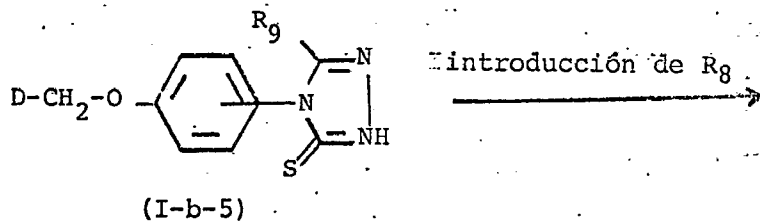


20 Dicha N-alkilación puede llevarse a cabo en la forma habitual, v.g. agitando una mezcla de las sustancias reaccionantes, preferiblemente a temperaturas algo elevadas, con un disolvente orgánico apropiado como, por ejemplo, dimetil-sulfóxido, en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino.

25 Los compuestos de fórmula (I-b) donde Y_2 es de fórmula (e), (I-b-6), pueden prepararse por introducción del grupo R_8 en un compuesto apropiado (I-b-2) donde X es S y R_{10} tiene el significado de R_9 definido anteriormente, estando representados estos compuestos de partida por la fórmula (I-b-5).

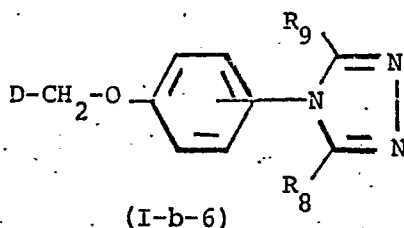
30

1



5

10



15

20

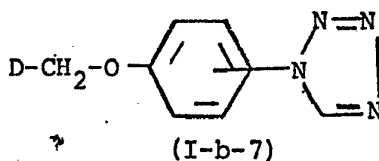
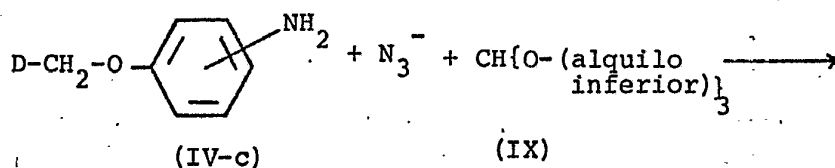
25

30

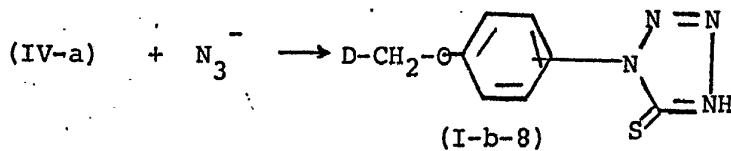
Los compuestos de fórmula (I-b-6) donde R_8 es hidrógeno, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior o alquilsulfonilo inferior se obtienen a partir de (I-b-5) siguiendo procedimientos similares al descrito anteriormente para la preparación de los compuestos (I-b-1) a partir de (VI). Los compuestos de fórmula (I-b-6) donde R_8 es alquiloxi inferior pueden obtenerse a partir de los correspondientes compuestos sustituidos con alquilsulfonilo inferior, por reacción de estos últimos con un alcohol inferior apropiado para sustituir el grupo alquilsulfonilo inferior por un grupo alquiloxi inferior. La reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas ligeramente elevadas, en un disolvente orgánico relativamente polar apropiado, como dimetilsulfóxido, en presencia de una base metálica fuerte como, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino o alcalino-térreo.

Los compuestos de fórmula (I-b) donde Y_2 es un radical de fórmula (g), (I-b-7), pueden prepararse por reacción de un compuesto intermedio de fórmula (IV) donde A es un grupo amino, (IV-c), con una azida, preferiblemente una

1 azida de metal alcalino, v.g. azida sódica, y un 1,1',1"-
metilidin-tri(oxi)tri(alcano inferior) de fórmula (IX) en
5 un medio ácido apropiado, v.g. ácido acético, preferible-
mente calentando.



15 Los compuestos de fórmula (I-b) donde Y_2 es de fór-
mula (h), (I-b-8), pueden obtenerse por reacción de un iso-
tiocianato de fórmula (IV-a) con una azida apropiada, prefe-
20 riblemente azida sódica, en un disolvente orgánico apropia-
do, v.g. un alcohol inferior como metanol, etanol, 2-propa-
nol y similares, en presencia de un álcali:



30 Esta reacción de ciclación también puede llevarse
a cabo agitando (IV-a) con la azida en presencia de una sal
de amonio cuaternario apropiada, preferiblemente cloruro de
 N,N,N -triethylbencenometanaminio, en un sistema disolvente

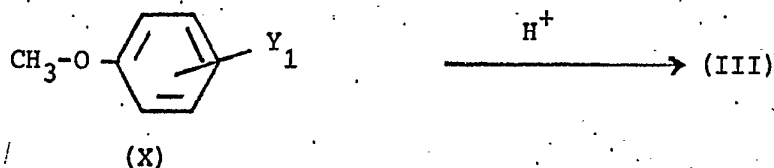
1 adecuado como, por ejemplo, agua, preferiblemente en mezcla
con un disolvente orgánico apropiado como, por ejemplo, 1,4-
dioxano, para solubilizar mejor las sustancias reaccionantes.

5 Los derivados de imidazol de fórmula (I), obtenidos
en forma básica en las preparaciones anteriores, pueden con-
vertirse en sus sales de adición de ácidos terapéuticamente
útiles por reacción con un ácido apropiado como, por ejemplo,
10 un ácido inorgánico como un ácido halohídrico, es decir, clo-
hídrico, bromhídrico o yodhídrico; ácido sulfúrico, nítrico
o tiociánico; un ácido fosfórico; un ácido orgánico como acé-
tico, propanoico, hidroxiacético, 2-hidroxiopropanoico, 2-oxo-
propanoico, etanodioico, propanodioico, 1,4-butanodioico,
15 (Z)-2-butenodioico, (E)-2-butenodioico, 2-hidroxi-1,4-buta-
nodioico, 2,3-dihidroxi-1,4-butanodioico, 2-hidroxi-1,2,3-
propanotricarboxílico, benzoico, 3-fenil-2-propenoico, α -hi-
droxibencenacético, metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidro-
xietanosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, 2-hidroxi benzoico,
20 4-amino-2-hidroxi benzoico, 2-fenoxibenzoico o 2-acetiloxiben-
zoico. Las sales se convierten a su vez en las correspondien-
tes bases libres en la forma habitual, v.g. por reacción con
un álcali como hidróxido sódico o potásico.

25 Diversos compuestos intermedios y materiales de par-
tida utilizados en las preparaciones anteriores son compues-
tos conocidos; otros pueden ser preparados por métodos cono-
cidos de preparación de compuestos similares y algunos de
ellos son nuevos y por consiguiente su preparación será des-
crita más adelante.

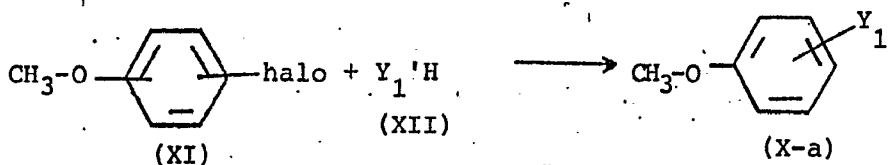
30 Los materiales de partida de fórmula (III) pueden ob-
tenerse en general a partir de los correspondientes compues-
tos metoxi-sustituídos de fórmula (X) por conversión del gru-

1 po metoxi de estos últimos en un grupo hidroxil por hidrólisis
ácida, utilizando un ácido mineral fuerte no oxidante como,
por ejemplo, ácido bromhídrico en ácido acético:



10 Los productos intermedios de fórmula (X), utilizados
como materiales de partida aquí, pueden obtenerse por diver-
sos métodos que dependen de la naturaleza de Y_1 en la fór-
mula (X).

15 Los intermediarios de fórmula (X) donde Y_1 es de fór-
mula (a), (b), (c) o (d), donde Y_1 está representado por Y'_1
y los intermediarios por (X-a), pueden prepararse convenientemente
por reacción de un halo-metoxibenceno apropiado de fór-
mula (XI) con un azol apropiado de fórmula (XII):

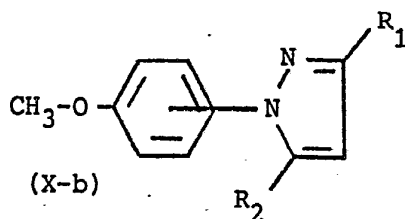
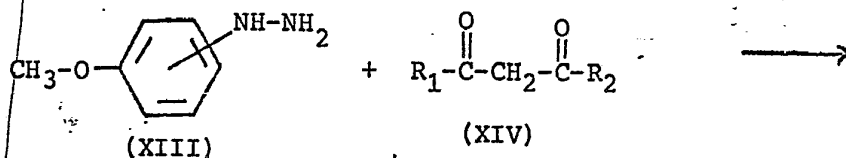


25 La reacción de (XI) con (XII) se lleva a cabo por
procedimientos conocidos, por ejemplo agitando una mezcla de
las sustancias reaccionantes durante varias horas a varios
días, en un disolvente orgánico apropiado como, por ejemplo,
N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, triamida hexame-
tilfosfórica, dimetilsulfóxido y similares, más preferiblemen-
te en presencia de una sal de cobre(I) apropiada, v.g. el clo-
ruro o el bromuro, para aumentar la velocidad de reacción.

30 Los intermediarios de fórmula (X) donde Y_1 es de fór-

1 mula (a), así como los correspondientes fenoles de fórmula (III), también pueden prepararse por el método descrito en Ber. 95, 2270 (1962).

5 Los intermediarios de fórmula (X) donde Y_1 es de fórmula (b); (X-b), también pueden prepararse por reacción de una (metoxifenil)hidrazina apropiada de fórmula (XIII), que habitualmente se emplea en forma de sal de adición de ácido, con una diona apropiada de fórmula (XIV) donde R_1 y R_2 son los definidos anteriormente:



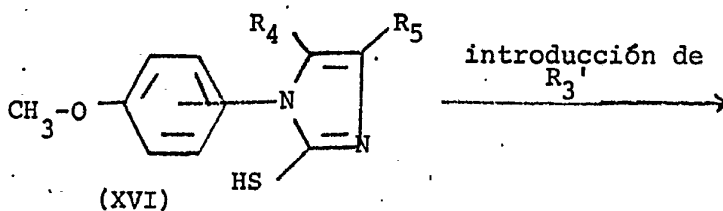
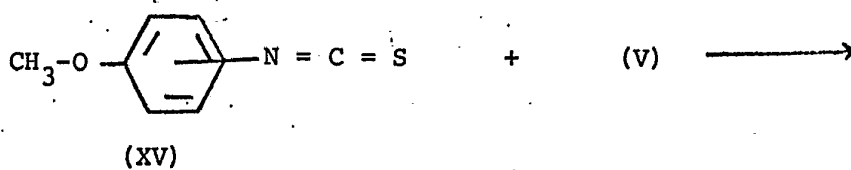
20 La reacción de (XIII) con (XIV) se lleva a cabo convenientemente agitando y calentando a reflujo las sustancias reaccionantes en un disolvente orgánico apropiado, v.g. un alcohol inferior como etanol, preferible pero no necesariamente en presencia de una base apropiada como, por ejemplo, un carbonato de metal alcalino, v.g. carbonato potásico. Cuando R_1 es hidrógeno, el grupo carbonilo adyacente de (XIV) es preferiblemente cetalizado antes de hacer reaccionar dicho compuesto (XIV) con (XIII) para obtener un derivado de pirazol donde R_2 está situado sin ambigüedad en la po-

25

30

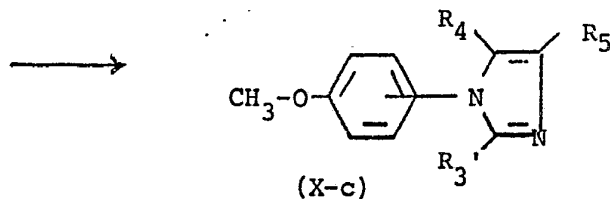
1 sición 5. Las mezclas de isómeros de posición que de otra
forma pueden obtenerse cuando se utilizan aldehidos o ceto-
nas no cetelizados de fórmula (XIV) pueden ser sometidas a
5 procedimientos convencionales de aislamiento y purificación
para separar los constituyentes puros entre sí.

Los intermediarios de fórmula (X) donde Y_1 es un ra-
dical de fórmula (c) donde R_3 tiene el significado de R'_3
definido anteriormente, (X-c), también pueden obtenerse a
10 partir de un isotiocianato apropiado de fórmula (XV) por
ciclación de este último con una aminoetanona apropiada de
fórmula (V) y después introducción de los sustituyentes R'_3
deseados en el compuesto (XVI) así obtenido, siguiendo pro-
cedimientos similares a los descritos anteriormente aquí pa-
ra la preparación de los compuestos (I-b-1) a partir de
15 (IV-a):



30

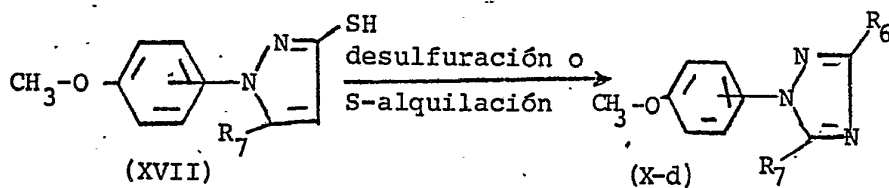
1



5

Los intermediarios de fórmula (X) donde Y_1 es un radical de fórmula (d), (X-d), también pueden prepararse a partir de un 1-(metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-tiol apropiado de fórmula (XVII) por desulfuración o S-alquilación de este último en la forma habitual para obtener (X-d), donde R_6 es hidrógeno o alquiltio inferior.

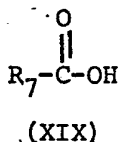
10



15

Los 1H-1,2,4-triazol-3-tioles de fórmula (XVII) utilizados como materiales de partida aquí pueden obtenerse a partir de una 2-(metoxifenil)hidrazincarbotoamida apropiada de fórmula (XVIII) por ciclación de esta última con un ácido carboxílico apropiado de fórmula:

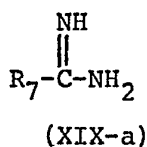
20



25

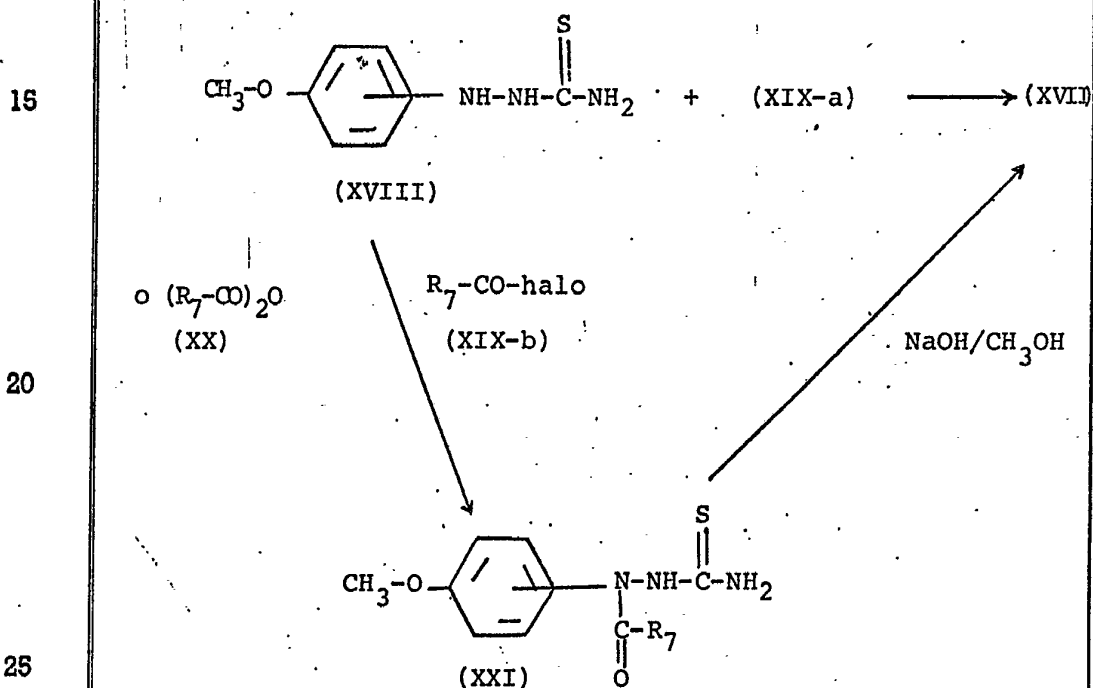
o un derivado funcional del mismo como, por ejemplo, un haluro de acilo, un éster o preferiblemente una imidamida de fórmula:

30



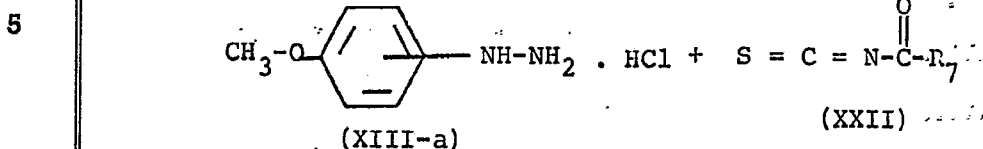
1 La reacción se lleva a cabo convenientemente agitan-
do y calentando una mezcla de las sustancias reaccionantes
en un disolvente orgánico apropiado, v.g. un alcohol infe-
rior como, por ejemplo, 2-propanol, butanol y similares.

5 Alternativamente, los mismos compuestos (XVII) pue-
den obtenerse acilando primero el compuesto (XVIII) con un
anhídrido apropiado (XX) o un haluro de acilo apropiado
(XIX-b) derivado de un ácido de fórmula (XIX), para obtener
10 un intermediario de fórmula (XXI) y después ciclar este últi-
mo agitando y calentando (XXI) en un álcali alcohólico. La
reacción anterior está representada esquemáticamente a con-
tinuación:



30 Todavía otro método de preparación de los compuestos
de fórmula (XVII) es la reacción de un hidrocloreto de hidra-
zina de fórmula (XIII-a) con un isotiocianato de acilo de
fórmula (XXII) en N,N-dietiletanamina, lavar la mezcla de

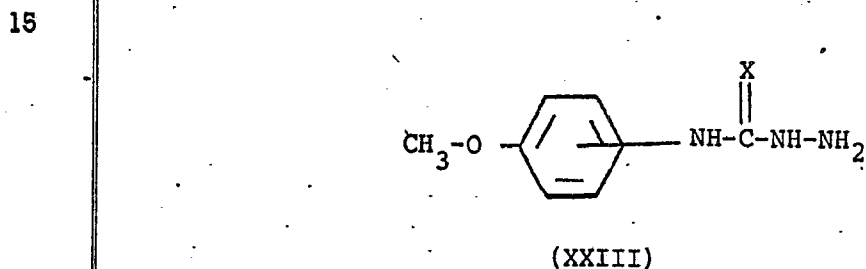
1 reacción con agua, evaporar el disolvente y después agitar
y calentar el residuo en una mezcla de diclorometano y etanol en presencia de un álcali:



N,N-dietiletanamina
-----> (XVII)

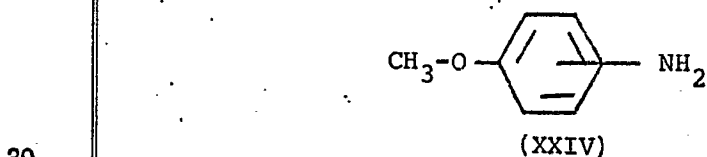
10 NaOH
diclorometano
etanol

Los intermediarios de fórmula (X) donde Y₁ es un radical de fórmula (e) o (f) pueden obtenerse fácilmente a partir de una N-(metoxifenil)hidrazincarbonxamida o carbottioamida de fórmula:



20 por aplicación de procedimientos similares a los descritos anteriormente aquí para la preparación de los compuestos (I-b-2), (I-b-4) y (I-b-6) a partir de (IV-b).

Los intermediarios de fórmula (X) donde Y₁ es un radical de fórmula (g) pueden obtenerse a partir de una metoxibencenamina de fórmula:



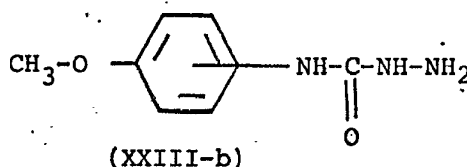
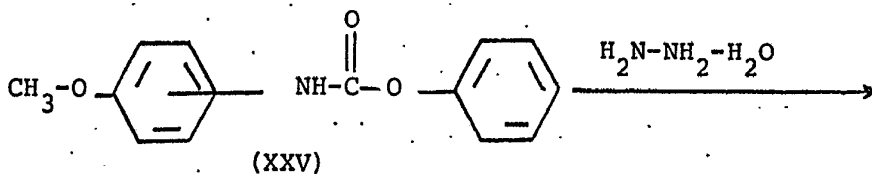
siguiendo los procedimientos aquí descritos para la preparación de los compuestos (I-b-7) a partir de (IV-c).

Los materiales precursores de fórmulas (XIII), (XV) y (XXIV) son conocidos en general y pueden prepararse siguiendo métodos descritos en la bibliografía.

Los materiales precursores de fórmula (XVIII) se preparan fácilmente por reacción del correspondiente hidrocloreto de hidrazina con isotiocianato potásico, de acuerdo con el procedimiento descrito en C.A., 59, 8651 b (1963) donde se describe específicamente el análogo 4-sustituido.

Los materiales precursores de fórmula (XXIII) donde X es S, (XXIII-a) están descritos en C.A., 18, 378⁸ (1924); C.A., 47, 3342 i (1953); C.A., 56, P 3681a (1962); C.A., 51, 12.106h (1957) y J.Am.Chem.Soc., 70, 3439 (1948).

Los materiales precursores de fórmula (XXIII) donde X es O, (XXIII-b), se obtienen fácilmente por reacción de un (metoxifenil)carbamato de fenilo (XXV) con hidrato de hidrazina:



1 Los carbamatos de fórmula (XXV) se preparan conve-
nientemente por reacción de una bencenamina de fórmula (XXIV)
con carbonoclorurato de fenilo. El compuesto de fórmula
5 (XXIII-b) donde el grupo metoxi está situado en la posición
para está descrito en C.A. 31, 3891⁸ (1937).

Los materiales de partida de fórmula (II) donde Q
es CH y los métodos para su preparación están descritos en
la patente belga n° 837.831. En general, los ésteres reacti-
vos de fórmula (II) pueden prepararse mediante la siguiente
10 secuencia de reacciones.

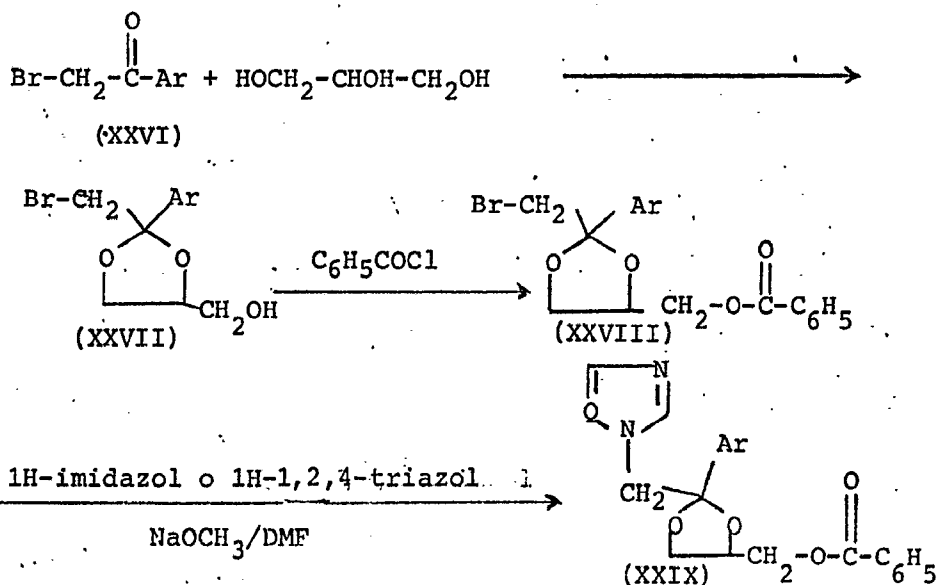
Una 1-Ar-2-bromoetanolona apropiada de fórmula (XXVI)
se somete a una reacción de acetilación con 1,2,3-propano-
triol, siguiendo métodos análogos a los descritos en Synthe-
sis, 1974 (I), 23.

15 En una forma preferida de llevar a cabo la reacción,
ambas sustancias reaccionantes se calientan juntas a reflujo
durante varias horas, con separación azeotrópica del agua en
un disolvente orgánico apropiado, preferiblemente en presen-
20 cia de un alcohol sencillo como, por ejemplo, etanol, propa-
nol, butanol, pentanol y similares y en presencia de un áci-
do fuerte apropiado como ácido 4-metilbencenosulfónico. Los
disolventes orgánicos adecuados son, por ejemplo, hidrocar-
buros aromáticos como benceno, metilbenceno, dimetilbenceno
y similares e hidrocarburos saturados como ciclohexano.

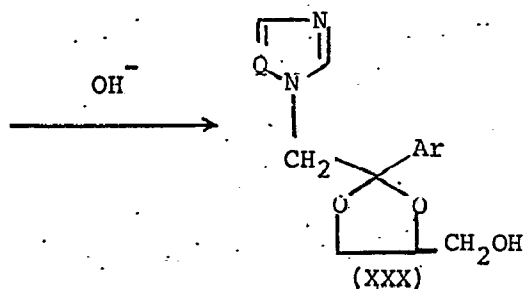
25 El dioxolano (XXVII) así obtenido se hace reaccionar
después con cloruro de benzóilo para obtener un benzoato de
fórmula (XXVIII) y este último se hace reaccionar posterior-
mente con 1H-imidazol o 1H-1,2,4-triazol. Esta reacción se
30 lleva a cabo preferiblemente agitando y calentando una mezcla
de las sustancias reaccionantes en un disolvente orgánico ade

1 cuado, v.g. N,N-dimetilformamida, en presencia de una base
metálica fuerte apropiada, v.g. metanolato sódico, para ob-
tener un compuesto intermedio de fórmula (XXIX). Los éste-
res reactivos deseados de fórmula (II) se preparan después
5 convenientemente hidrolizando primero el compuesto (XXIX) en
un medio alcalino y después convirtiendo el grupo hidroxil
del compuesto (XXX) así obtenido en un éster reactivo del
mismo, siguiendo métodos conocidos en general en este campo.
Por ejemplo, los metanosulfonatos y los 4-metilbencenosulfo-
natos se preparan convenientemente por reacción del alcohol
con cloruro de metanosulfonilo o cloruro de 4-metilbenceno-
sulfonilo y los haluros pueden prepararse por reacción del
10 alcohol con un agente halogenante apropiado como, por ejemplo,
cloruro de sulfurilo, pentacloruro de fósforo, pentabromuro de
fósforo, cloruro de fosforilo y similares. Cuando el éster
reactivo es un yoduro, se prepara preferiblemente a partir
del correspondiente cloruro o bromuro por sustitución de ese
15 halógeno por yodo.

20 Las reacciones anteriores pueden ser ilustradas como
sigue::



1



5

(XXX)

formación de éster reactivo

(II)

10

Los intermediarios de fórmula (IV) pueden obtenerse mediante la siguiente secuencia de reacción.

15

Un éster reactivo apropiado de fórmula (II) se hace reaccionar en la forma habitual con una N-(hidroxifenil)acetamida, (XXXI), para obtener un compuesto intermedio de fórmula (XXXII) cuyo grupo amido se somete a hidrólisis alcalina, v.g. con un álcali alcanólico, para obtener la correspondiente amina (IV-c).

20

Los intermediarios de fórmula (IV) donde A es isotiocianato, (IV-a), se obtienen fácilmente a partir de aquéllos por aplicación de métodos conocidos de preparación de isotiocianatos a partir de aminas, v.g. por reacción de (IV-c) con disulfuro de carbono y N,N'-metanotetraetil-bis(ciclohexanamina) en piridina.

25

Los intermediarios (IV) donde A es un grupo hidrazincarbotoamido, (IV-b-1), pueden obtenerse a partir de (IV-a) por reacción de los mismos con hidrato de hidrazina.

30

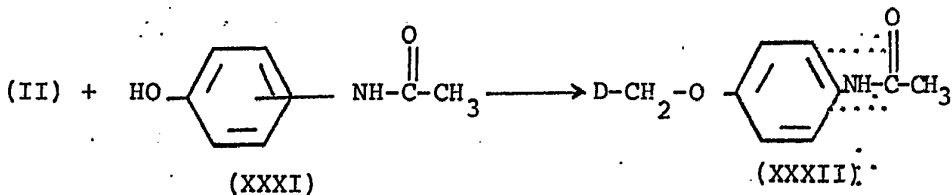
Los intermediarios (IV) donde A es un grupo hidrazincarboxamido, (IV-b-2), pueden prepararse convirtiendo primero (IV-c) en un carbamato de fenilo (XXXIII) por reacción del primero con carbonoclorurato de fenilo y posterior reac-

1

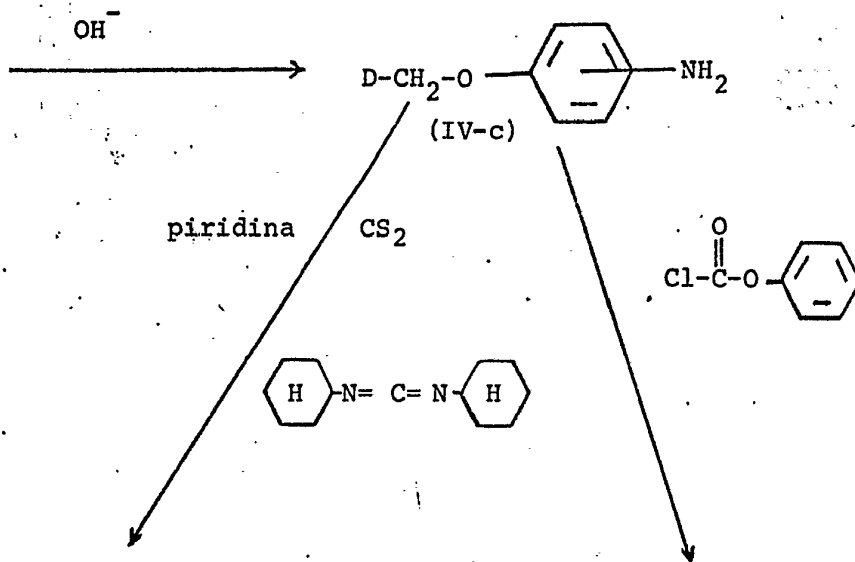
ción de (XXXIII) con hidrato de hidrazina.

Las reacciones anteriores están ilustradas esquemáticamente a continuación:

5

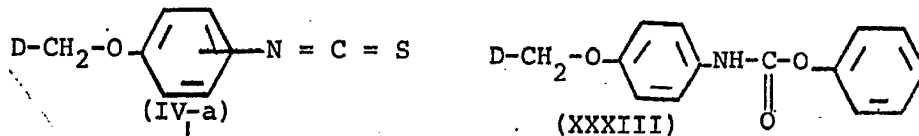


10

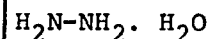
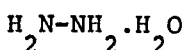


15

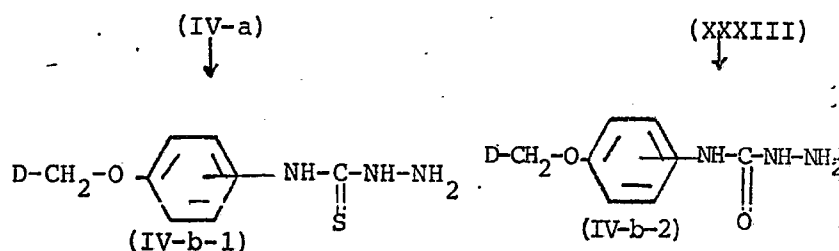
20



25



30



5

Los intermediarios de fórmulas (IV-b-1) y (IV-b-2) y las formas estereoquímicamente isoméricas de los mismos se consideran nuevos y, como útiles intermediarios en esta invención, constituyen una característica adicional de la misma. Los intermediarios de fórmulas (IV-a), (XXXII), (IV-c) y (XXXIII) también se consideran nuevos y, aparte de su utilidad como intermediarios aquí, presentan por sí mismos propiedades antifúngicas y antibacterianas y como tales están descritos y reivindicados en nuestra solicitud de patente estadounidense número de serie 764.263, presentada el 31 de Enero de 1977 y posteriormente presentada como solicitud continuación en parte en la misma fecha que ésta.

10

15

En la fórmula (I) resulta evidente que los compuestos de esta invención contienen como mínimo 2 átomos de carbono asimétricos en sus estructuras, a saber, los situados en las posiciones 2 y 4 del núcleo de dioxolano y, por consiguiente, pueden existir bajo diferentes formas estereoquímicamente isoméricas. Las formas estereoquímicamente isoméricas de (I) y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables están comprendidas dentro de esta invención.

20

25

Los racematos diastereoméricos de (I), denotados como formas cis y trans respectivamente, de acuerdo con las reglas descritas en C.A., 76, Index Guide, sección IV, pág. 85 (1972), pueden obtenerse independientemente por métodos convencionales. Los métodos apropiados que pueden emplearse ventajosamente son, por lo tanto, por ejemplo, la cristalización

30

1 selectiva y la separación cromatográfica, v.g. cromatografía
en columna.

5 Como la configuración estereoquímica ya está fijada
en los intermediarios (II) y (IV), también es posible separar las formas cis y trans en ésta o incluso en una etapa más temprana, después de lo cual pueden obtenerse las correspondientes formas de (I) en la forma anteriormente indicada. La separación de las formas cis y trans de estos intermediarios puede realizarse por métodos convencionales como los descritos anteriormente para la separación de las formas cis y trans de los compuestos (I).

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

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables son útiles agentes para combatir los hongos y bacterias. Por ejemplo, estos compuestos y sus sales de adición de ácidos son muy activos contra una amplia variedad de hongos como, por ejemplo, Microsporum canis, Ctenomyces mentagrophytes, Trichophyton rubrum, Phialophora verrucosa, Cryptococcus neoformans, Candida tropicalis, Candida albicans, especies de Mucor, Aspergillus fumigatus, Sporotrichum schenckii y especies de Saprolegnia y contra bacterias como, por ejemplo, Erysipelotrix insidiosa, estafilococos como Staphylococcus hemolyticus y estreptococos como Streptococcus pyogenes. En vista de su intensa actividad antimicrobiana, tanto local como sistémica, los compuestos de esta invención constituyen una herramienta útil para la destrucción o prevención del crecimiento

20

25

30

1 de hongos y bacterias y más especialmente pueden ser utilizados eficazmente en el tratamiento de pacientes que sufren de tales microorganismos.

5 La intensa actividad antimicrobiana de los compuestos (I) se pone claramente en evidencia con los datos obtenidos en los siguientes experimentos, que se incluyen solamente para ilustrar las útiles propiedades antimicrobianas de todos los compuestos (I) y no para limitar la invención ni en cuanto al alcance de los microorganismos susceptibles ni en cuanto al alcance de la fórmula (I).

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

15 Se utilizaron unas ratas hembra Wistar con un peso corporal de 100 g aproximadamente. Fueron ovariectomizadas e histerectomizadas y al cabo de 3 semanas de recuperación, se les administró subcutáneamente 100 µg de undecilato de estradiol en aceite de sésamo, una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas. El pseudo-estro así inducido fué controlado por examen microscópico de frotis vaginales. Los animales tomaron agua y alimento a placer.

20 Las ratas se infectaron intravaginalmente con 8.10^5 células de Candida albicans, cultivadas en caldo de Sabouraud durante 48 horas a 37°C y diluidas con solución salina. La fecha de infección varió del día +25 al día +32 después de la intervención quirúrgica, de acuerdo con la aparición de síntomas de pseudo-estro inducido.

25 Las drogas bajo investigación fueron administradas por vía oral una vez al día durante 2 días a partir del día de la infección. Para cada experimento se utilizaron también controles tratados con placebo. Los resultados se obtuvieron

30

1 tomando frotis vaginales con hilas estériles durante varios
días después de la infección. Las hilas se introdujeron en
caldo de Sabouraud en placas Petri y se incubaron durante
48 horas a 37°C. Si no se producía crecimiento de Candida
5 albicans, es decir, cuando los animales daban resultados
negativos al final del experimento, esto era debido a la ad-
ministración de la droga porque nunca ocurrió en los contro-
les tratados con placebo.

10 Las Tablas I y II dadas a continuación contienen la
dosis oral mínima de la droga bajo investigación que resultó
activa al decimocuarto día después de la infección.

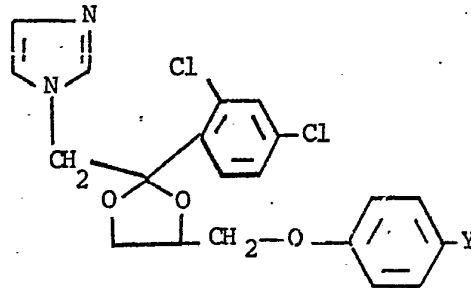
Experimento B: Actividad de los compuestos (I) contra la can-
didosis del buche en pavos

15 Unos pavos de 14 días de edad se infectaron en el
buche con 4.10^6 células de Candida albicans, cultivadas en
caldo de Sabouraud durante 48 horas a 37°C y diluidas con
solución salina. El volumen del inoculum era de 1 ml. La dro-
ga en investigación se mezcló previamente con 500 mg de lac-
20 tona y después se mezcló con 1000 g de pienso sin ningún
aditivo. La concentración de la droga bajo investigación en
el pienso se expresa en mg/kg.

25 Los animales recibieron el pienso medicinal durante
13 días consecutivos a partir del día de la infección. Al fi-
nal del experimento se sacrificaron todos los animales. En
la autopsia se extirparon los buches, se vaciaron y molieron
en una mezcladora ultra-turrax en 15 ml de solución salina
estéril. El recuento de colonias se realizó en agar Sabouraud
y los resultados dados en las Tablas I y II representan la
30 DE_{50} , es decir, la dosis de la droga con la cual los buches
del 50 % de los animales daban resultados completamente nega-

1 tipos de Candida albicans.

TABLA I



cis

10

Y	Base o sal	Candidosis vaginal en ratas: dosis efectiva mínima en mg/kg	Candidosis del buche en pavos: DE ₅₀ en mg/kg de pienso
---	------------	---	--

7003a-1

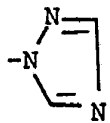


base

1,25

8

15

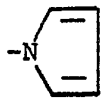


base

1,25

16

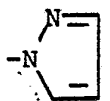
20



base

2,50

125

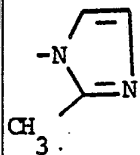


base

2,50

16

25

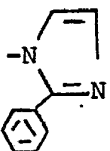


base

10

125

30



2.HNO₃

5

125

TABLA I (continuación)

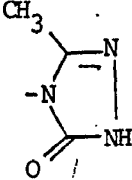
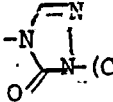
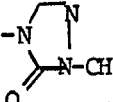
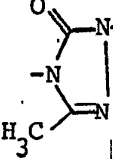
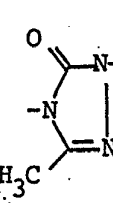
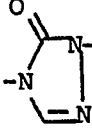
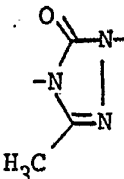
1	Y	Base o sal	Candidosis vaginal en ratas: dosis efectiva mínima en mg/kg	Candidosis del buche en pavos: DE ⁵⁰ en mg/kg de pienso	
5			base	<10	
10			base	<10	
			base	<10	
15			HNO ₃	1,25	
20			base	5	
25			base	5	31
30			base	2,5	

TABLA I (continuación)

1

5

10

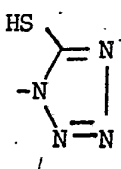
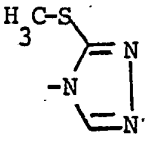
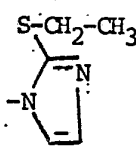
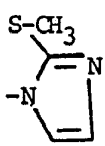
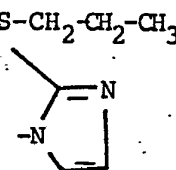
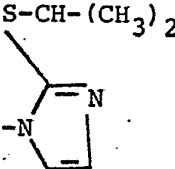
ácido

15

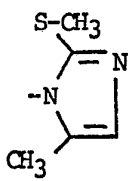
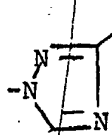
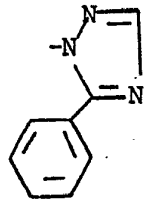
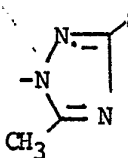
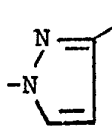
20

25

30

Y	Base o sal	Candidosis vaginal en ratas: dosis efectiva mínima en mg/kg	Candidosis del buche en pavos: DE ₅₀ en mg/kg de pienso
	base	2,5	-
	base	10	8
	2HNO ₃	5	-
	2HNO ₃	5	31
	2HNO ₃	5	31
	2HNO ₃	-	31

1 TABLA I (continuación)

5	Y	Base o sal	Candidosis vaginal en ratas: dosis efectiva mínima en mg/kg	Candidosis del buche en pavos: D.E. 50 en mg/kg de pienso
10		2HNO ₃	-	31
15		2HNO ₃	1,25	16
20		HNO ₃ ·H ₂ O	10	-
25		HNO ₃	2,5	-
30		HNO ₃	2,5	-

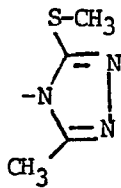
1

TABLA I (continuación)

5

Y	Base o sal	Candidosis vaginal en ratas: dosis efectiva mínima en mg/kg	Candidosis del buche en pavos: DE ₅₀ en mg/kg de pienso
---	------------	---	--

10

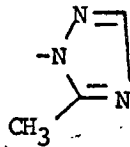


2HNO₃

2,5

-

15

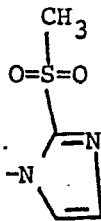


2HNO₃

1,25

8

20

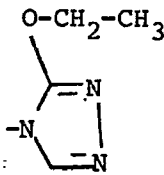


base.H₂O

5

-

25

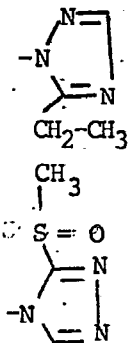


2(COOH)₂

2,5

31

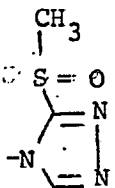
30



2HNO₃

5

8



11/2(COOH)₂

2,5

-

1

TABLA I (continuación)

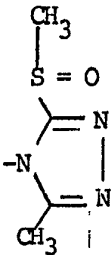
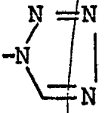
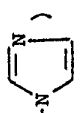

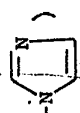
5	Y	Base o sal	Candidosis vaginal en ratas: dosis efectiva mínima en mg/kg	Candidosis del buche en pavos: DE ₅₀ en mg/kg de pienso
10		$(COOH)_2$ $1/2CH_3-CH(OH)-CH_3$	10	16
15		base	-	31
20				
25				
30				

TABLA II
Compuestos de fórmula I

	Q	Ar	Y	Base o sal	Cándidos vaginal en ratas: dosis efectiva mínima en mg/kg	Cándidos del buche en pavos: DE ₅₀ en mg/kg de pienso
1	CH	4-O-CH ₃ -C ₆ H ₄		base5	-
5	CH	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃		2 (COOH) 22,5	-
10	N	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃		base1,25	8

1

5

10

15

20

25

50

TABLA II

fórmula I

<u>Base o sal</u>	<u>Cándidosis vaginal en ratas: dosis efectiva mínima en mg/kg</u>	<u>Candidosis del buche en pavos: DE₅₀ en mg/kg de pienso</u>
	
base5	
	
	
2 (COOH) ₂2,5	
	
base	1,25	8

1 En vista de sus propiedades antifúngicas y antibacte-
rianas, esta invención proporciona valiosas composiciones
que contienen los compuestos de fórmula (I) o sus sales de
5 adición de ácidos como ingrediente activo, en un disolvente
o un diluyente o vehículo sólido, semisólido o líquido y,
además, proporciona un método eficaz de combatir el crecimen-
to fúngico o bacteriano mediante el uso de una cantidad anti-
fúngica o antibacteriana efectiva de dichos compuestos (I) o
10 de sus sales. Las composiciones antifúngicas y antibacteria-
nas que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto
activo (I), sólo o en combinación con otros ingredientes te-
rapéuticos activos, en mezcla con vehículos adecuados pueden
prepararse fácilmente por técnicas farmacéuticas convenciona-
les para las vías habituales de administración.

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

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

EJEMPLO 1

30 Se agita y se calienta a reflujo durante una semana una
mezcla de 16,4 partes de 2-metil-1H-imidazol, 37,4 partes de
1-bromo-4-metoxibenceno, 1 parte de bromuro de cobre(I), 20
partes de carbonato potásico y 270 partes de N,N-dimetilfor-
mamida. Se enfría la mezcla de reacción, se vierte en agua y

1 la mezcla se extrae con 2,2'-oxibispropano. El extracto se
lava dos veces con una solución diluída de ácido clorhídri-
co. La fase acuosa ácida se separa y se alcaliniza con hi-
dróxido sódico. El producto se extrae dos veces con 2,2'-oxi-
5 bispropano. Los extractos combinados se secan, se filtran y
evaporan, dando como residuo 4 partes (41 %) de 1-(4-metoxi-
fenil)-2-metil-1H-imidazol.

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 4 partes de 1-(4-metoxifenil)-2-metil-1H-imidazol
10 y 37,5 partes de una solución de ácido bromhídrico al 48 %.
Después de enfriar, se evapora la mezcla de reacción. El re-
siduo se tritura en una mezcla de 2-propanona y 2,2'-oxibis-
propano. El producto se separa por filtración y se cristaliza
en una mezcla de etanol y 2,2'-oxibispropano, dando 3,8 par-
15 tes (69 %) de monohidrobromuro de 4-(2-metil-1H-imidazol-
1-il)fenol, p.f. 181-205°C.

EJEMPLO 2

Se agita y se calienta a reflujo durante 1 semana una
mezcla de 19,2 partes de 2-etil-1H-imidazol, 37,4 partes de
20 1-bromo-4-metoxibenceno, 1 parte de yoduro de cobre(I), 20
partes de yoduro potásico y 180 partes de N,N-dimetilaceta-
mida. Se enfría la mezcla de reacción, se diluye con agua y
el producto se extrae con 2,2'-oxibispropano. Después de fil-
trar sobre hyflo, el extracto se separa de la fase acuosa y
25 se acidula con una solución concentrada de ácido nítrico. El
nitrato formado se separa por filtración y se cristaliza en
una mezcla de etanol y 2,2'-oxibispropano, dando 6,2 partes
(12 %) de mononitrato de 2-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-imidazol,
p.f. 132,6°C.

30 Una mezcla de 5,2 partes de 2-etil-1-(4-metoxifenil)-

1 1H-imidazol y 75 partes de una solución de ácido bromhídri-
co al 48. % en ácido acético glacial se agita y se calienta a
reflujo durante la noche. Se evapora el disolvente y el re-
siduo se tritura en 2-propanona. El producto se separa por
5 filtración y se seca dando 6,1 partes (100 %) de monohidro-
bromuro de 4-(2-etil-1H-imidazol-1-il)fenol.

EJEMPLO 3

10 Se agita durante 1 semana a la temperatura de reflujo
una mezcla de 28,8 partes de 2-fenil-1H-imidazol, 37,4 par-
tes de 1-bromo-4-metoxibenceno, 20 partes de carbonato potá-
sico y 180 partes de N,N-dimetilacetamida. Se enfría la mez-
cla de reacción, se vierte en agua y el producto se extrae
dos veces con 2,2'-oxibispropano. Los extractos combinados
se secan, se filtran y evaporan, dando 10 partes (25 %) de
15 1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-imidazol como residuo.

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 10 partes de 1-(4-metoxifenil)-2-fenil-1H-imidazol
y 150 partes de una solución de ácido bromhídrico al 48. %. Se
separa el disolvente a vacío y el residuo se disuelve en me-
tanol. La solución se satura con un pequeño exceso de hidró-
xido sódico. Después de agregar 2,2'-oxibispropano, precipita
el producto. Se separa por filtración y se seca, dando 7,9
20 partes (76 %) de 4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)fenolato sódico.

EJEMPLO 4

25 Se agita y se calienta a reflujo durante 2 días una mez-
cla de 13,8 partes de 1H-1,2,4-triazol, 18,7 partes de 1-bro-
mo-4-metoxibenceno, 5 partes de carbonato potásico, 0,5 par-
tes de cloruro de cobre(I) y 90 partes de N,N-dimetilformami-
da. Se enfría la mezcla de reacción y se vierte en agua. El
30 producto se extrae dos veces con benceno. Los extractos com-

1 binados se lavan con agua, se secan, se filtran y evaporan.
El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel
de sílice empleando triclorometano como eluyente. Se recogen
5 las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se
tritura en 2,2'-oxibispropano. El producto se separa por fil-
tración y se seca, dando 7,8 partes (44,5 %) de 1-(4-metoxi-
fenil)-1H-1,2,4-triazol, p.f. 99,4°C.

Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 8 partes de 1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol y
10 150 partes de una solución de ácido bromhídrico al 48 %. Se
evapora la mezcla de reacción y el residuo se tritura en 2-
propanona. El producto se separa por filtración y se crista-
liza en etanol, dando 5,5 partes (74 %) de 4-(1H-1,2,4-tria-
zol-1-il)fenol, p.f. 255,4°C.

15

EJEMPLO 5

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-
20 til)-1,3-dioxolan-4-il-metilo, 2 partes de carbonato potásico
y 68 partes de N,N-dimetilformamida. Se enfría la mezcla de
reacción y se vierte en agua. El producto se extrae dos veces
con triclorometano. Los extractos combinados se lavan dos ve-
ces con agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se
25 tritura en una mezcla de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxibis-
propano. El producto se separa por filtración 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.

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-

1 imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}aceta-
mida, 1,5 partes de hidróxido potásico y 80 partes de 1-bu-
tanol. Se evapora la mezcla de reacción y se agrega agua al
residuo. El producto precipitado se separa por filtración y
5 se cristaliza en metilbenceno, dando 6,6 partes (82%) de
cis-4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-
dioxolan-4-il-metoxi} bencenamina, p.f. 164,4°C.

EJEMPLO 6

10 A una solución agitada y enfriada con un baño de hie-
lo de 8,4 partes de cis-4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imida-
zol-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 ho-
15 ras a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vier-
te en agua y el producto se extrae dos veces con triclorome-
tano. Los extractos combinados se secan, se filtran y evapo-
ran. El residuo se tritura en una mezcla de 1,1'-oxibisetano
y 2,2'-oxibispropano. El producto se separa por filtración
20 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.

25 Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una
mezcla de 50 partes de hidrato de hidrazina, 6 partes de cis-
{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dio-
xolan-4-il-metoxi} fenil} carbamato de fenilo y 100 partes de
1,4-dioxano. Se enfría la mezcla de reacción, se vierte en
agua y se agita hasta que precipita el producto. Se separa
30 por filtración y se cristaliza en etanol, dando 4,8 partes

1 (91 %) de hemihidrato de cis-N-[4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil} hidrazincarboxamida, p. f. 187,5°C.

EJEMPLO 7

5 A una solución agitada y enfriada en un baño de hielo y sal de 13 partes de disulfuro de carbono y 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
10 cis-4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}bencenammina en 25 partes de piridina, a una temperatura comprendida entre -10°C y -5°C. Una vez terminada la adición, se continúa agitando primero entre
15 -10 y -5°C durante 3 horas y después a la temperatura ambiente durante 1 hora. Se evapora la mezcla de reacción y el residuo se disuelve en 20 partes de ácido acético. Se agita la solución y se añaden 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'-oxibisetano. El extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo se
20 purifica por cromatografía 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 una mezcla de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxibispropano. El producto se separa por filtración y se seca, dando 3,2 partes
25 (69 %) de cis-1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-(4-isotiocianatofenoximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol, p.f. 136°C.

30 A una solución agitada de 14 partes de cis-1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-(4-isotiocianatofenoximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol en 160 partes de metanol se añaden 7,5 partes de hidrato de hidrazina. Se continúa agitando durante

1 2 horas a la temperatura ambiente. El producto precipitado
se separa por filtración, se lava con metanol, se seca y se
cristaliza en etanol, dando 10,7 partes de cis-N-[4-{2-(2,4-
diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-
5 metoxi}fenil}hidrazincarbotoamida, p.f. 167,3°C.

EJEMPLO 8

Se agita durante la noche a 100°C una mezcla de 1,8 par-
tes de 4-(1H-imidazol-1-il)fenol, 4,2 partes de metanosulfo-
nato de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
10 1,3-dioxolan-4-il-metilo, 2 partes de carbonato potásico y
68 partes de N,N-dimetilformamida. Se enfría la mezcla de
reacción y se vierte en agua. El producto se extrae dos ve-
ces con benceno. Los extractos combinados se lavan con agua,
se secan, se filtran y evaporan. El residuo se convierte en
15 el nitrato en 2-propanona. Se filtra la sal y se cristaliza
en metanol, dando 3,5 partes (59 %) de nitrato de cis-1-{4-
{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi}fenil}-1H-imidazol, p.f. 191,1°C.

EJEMPLO 9

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 y empleando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-
dos, se obtienen los siguientes compuestos en forma de base
libre o en forma de sal de adición de ácido después de hacer
reaccionar la base libre con un ácido apropiado:
25 cis-1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-{4-(1H-pirrol-1-il)fenoximetil}-
1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol, p.f. 149,8°C
cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1H-pirazol, p.f. 135,6°C y
30 cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1H-1,2,4-triazol, p.f. 140,1°C.

1

EJEMPLO 10

5

10

15

20

25

30

Se agita durante la noche a 100°C una mezcla de 2,8 partes de 4-(2-fenil-1H-imidazol-1-il) fenolato sódico, 4,2 partes de metanosulfonato de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo y 100 partes de dimetilsulfóxido. Se enfría la mezcla de reacción y se vierte en agua. El producto se extrae dos veces con benceno. Los extractos combinados se secan, se filtran y evaporan. El residuo se convierte en el nitrato en 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxibispropano. Se filtra la sal y se cristaliza en una mezcla de etanol y 2,2'-oxibispropano, dando 3,7 partes (55%) de dinitrato de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}-2-fenil-1H-imidazol, p.f. 191,8°C.

EJEMPLO 11

A una suspensión agitada de 1,6 partes de una dispersión de hidruro sódico al 78 % en 200 partes de dimetilsulfóxido y 45 partes de benceno se añaden 7,6 partes de 4-(1H-imidazol-1-il)fenol y se continúa agitando durante 1 hora a 50°C. Después se añaden 16,8 partes de metanosulfonato de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo. Después de agitar durante 6 horas a 100°C, se enfría la mezcla de reacción, se vierte en agua y el producto se extrae con benceno. El extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo se tritura en 4-metil-2-pentanona. El producto se separa por filtración y se cristaliza en 4-metil-2-pentanona, dando 14,7 partes (78 %) de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}-1H-imidazol, p.f. 142,9°C.

EJEMPLO 12

1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11 se prepara
dinitrato de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-
1-il metil)-1,3-dioxolan-4-il metoxi} fenil}-2-metil-1H-imida-
5 zol, p.f. 183,9°C, por reacción de monohidrobromuro de 4-(2-
metil-1H-imidazol-1-il)fenol con metanosulfonato de cis-2-
(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-
il-metilo y etanodioato de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-
(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}-2-
10 etil-1H-imidazol (1:2), p.f. 185,6°C, por reacción de aquel
último con 4-(2-etil-1H-imidazol-1-il)fenol.

EJEMPLO 13

15 Se funde en un baño de aceite a 160°C, durante 30 minu-
tos, una mezcla de 4 partes de hidrocioruro de etanimidamida,
5 partes de hemihidrato de cis-N-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-
(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}hi-
drazincarboxamida y 4 partes de acetato sódico. La masa fun-
dida se disuelve en triclorometano. La solución se lava con
agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica
20 por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando una
mezcla de triclorometano y metanol (95:5 en volumen) como
eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el
eluyente. El residuo se cristaliza en 2-propanol, dando 2
partes (39 %) de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imida-
25 zol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}-2,4-dihidro-
5-metil-3H-1,2,4-triazol-3-ona, p.f. 223,8°C.

EJEMPLO 14

30 Se mezclan 6 partes de hemihidrato de cis-N-{4-{2-(2,4-
diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-
metoxi} fenil}hidrazincarboxamida y 5 partes de acetato de me-

1 tanimidamida y la mezcla se funde por radiación infrarroja.
La masa fundida se enfría y se disuelve en triclorometano.
La solución se lava con agua y se trata con carbón activo.
Este último se separa por filtración y el filtrado se evapora.
5 El residuo se tritura en una mezcla de 2-propanol y 1,1'-oxibisetano. El producto se separa por filtración y se cristaliza en 2-propanol, dando 3,6 partes (60 %) de cis-4-{4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona, p.f. 212,8°C.

EJEMPLO 15

A una solución agitada de 1,2 partes de 1-bromopropano y 4 partes de cis-4-{4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona en 50 partes de dimetilsulfóxido se añaden 0,32 partes de dispersión de hidruro sódico al 78 %. Se continúa agitando primero durante una hora a la temperatura ambiente y después durante una hora a 50°C. La mezcla de reacción se vierte en agua y el producto se extrae dos veces con 1,1'-oxibisetano. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan, se filtran y evaporan, El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando una mezcla de triclorometano y metanol (98:2 en volumen) como eluyente. Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en una mezcla de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxibispropano, dando 3 partes (70 %) de cis-4-{4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]fenil}-2,4-dihidro-2-propil-3H-1,2,4-triazol-3-ona, p.f. 143,3°C.

EJEMPLO 16

1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 15, se prepara
cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-2,4-dihidro-2-(1-metiletil)-
5 3H-1,2,4-triazol-3-ona, p.f. 145,7°C, por reacción de cis-4-
{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dio-
xolan-4-il-metoxi}fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona
con 2-bromopropano; cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imi-
dazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-2,4-dihí-
10 dro-2-metil-3H-1,2,4-triazol-3-ona, p.f. 144,2°C, por reac-
ción del primero con yodometano y mononitrato de cis-4-{4-{2-
(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-
il-metoxi}fenil}-2,4-dihidro-5-metil-2-propil-3H-1,2,4-tria-
zol-3-ona, p.f.*180,2°C, por reacción de cis-4-{4-{2-(2,4-
15 diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-
metoxi}fenil}-2,4-dihidro-5-metil-3H-1,2,4-triazol-3-ona,
con 1-bromopropano.

EJEMPLO 17

20 Se mezclan íntimamente en un mortero 5 partes de aceta-
to de metanimidamida y 5 partes de cis-N-{4-{2-(2,4-diclorofe-
nil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fe-
nil}hidrazincarbotoamida y después se calientan durante unos
30 minutos a 160°C. Se enfría la mezcla de reacción, se agre-
ga agua y el producto se extrae con triclorometano. El extrac-
25 to se seca, se filtra y evapora. El residuo se cristaliza en
2-propanol, dando 2,5 partes (50 %) de cis-4-{4-{2-(2,4-di-
clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-me-
toxi}fenil}-4H-1,2,4-triazol-3-tiol, p.f. 235,3°C.

EJEMPLO 18

30 Se agita y se calienta a reflujo durante una hora una

1 mezcla de 5 partes de *cis*-4-{4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-
imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi]fenil}-4H-1,2,
4-triazol-3-tiol, 5 partes de catalizador de níquel Raney
5 y 200 partes de metanol. La solución se decanta todavía ca-
liente. Se añaden 450 partes de triclorometano y después la
fase orgánica se seca, se filtra y evapora. El residuo se
cristaliza en 4-metil-2-pentanona. El producto se separa por
filtración y se seca, dando 2 partes (42 %) de *cis*-4-{4-[2-
10 (2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-
4-il-metoxi]fenil}-4H-1,2,4-triazol, p.f. 153,4°C.

EJEMPLO 19

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 11 y empleando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-
dos, se obtienen los siguientes compuestos:

15 *trans*-1-{4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi]fenil}-1H-imidazol
trans-1-{4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi]fenil}-1H-1,2,4-triazol
20 *trans*-1-{4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi]fenil}-1H-pirazol
1-{4-[2-(4-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi]fenil}-1H-imidazol
1-{4-[2-(4-bromofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi]fenil}-1H-imidazol
25 1-{4-[2-(4-fluorfenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi]fenil}-1H-imidazol
1-{4-[2-(2,6-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-
dioxolan-4-il-metoxi]fenil}-1H-imidazol
30 1-{4-[2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metilfenil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi]fenil}-1H-imidazol

- 1 1-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi} fenil}-1H-imidazol
- 1-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(2-metil-4-clorofenil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}-1H-imidazol
- 5 1-{4-{2-(4-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi} fenil}-1H-pirazol
- 1-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metilfenil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi} fenil}-1H-pirazol
- 10 1-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi} fenil}-1H-pirazol
- 1-{4-{2-(4-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi} fenil}-1H-1,2,4-triazol
- 1-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metilfenil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi} fenil}-1H-1,2,4-triazol y
- 15 1-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi} fenil}-1H-1,2,4-triazol.

EJEMPLO 20

Se agita y se calienta a reflujo durante 20 horas una
mezcla de 8,7 partes de hidrocioruro de (4-metoxifenil)hidra-
zina, 8,1 partes de 1-fenil-1,3-butanodiona, 7 partes de car-
bonato potásico y 160 partes de etanol. Se enfría la mezcla
de reacción y se vierte en agua. El producto se extrae dos
veces con 2,2'-oxibispropano. Los extractos combinados se la-
van con agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se
cristaliza dos veces en éter de petróleo. El producto se se-
para por filtración y se seca, dando 7 partes (53 %) de
1-(4-metoxifenil)-3-metil-5-fenil-1H-pirazol, p.f. 110°C.

EJEMPLO 21

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 20 y empleando
una cantidad equivalente de 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptano-

1 diona; 2,4-pentanodiona o 1,3-difenil-1,3-propanodiona res-
pectivamente en lugar de la 1-fenil-1,3-butanodiona emplea-
da en dicho ejemplo, se obtienen los siguientes pirazoles:
3,5-bis(1,1-dimetiletil)-1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol, p.f.

5 122,6°C

monohidrocloruro de 1-(4-metoxifenil)-3,5-dimetil-1H-pira-
zol, p.f. 131-136°C

1-(4-metoxifenil)-3,5-difenil-1H-pirazol, p.f. 119,4°C.

EJEMPLO 22

10 Una mezcla de 17,5 partes de hidrocloruro de 2-amino-1-
feniletanona, 16,5 partes de 1-isotiocianato-4-metoxibence-
no, 10 partes de hidrógeno-carbonato sódico y 200 partes de
2-propanol se agita primero durante 30 minutos a la tempera-
tura ambiente y después durante 2 horas a la temperatura de
15 reflujo. La mezcla de reacción se vierte en 500 partes de
agua. El producto se separa por filtración y se agita y ca-
lienta a reflujo durante una hora con 240 partes de solución
de ácido clorhídrico al 10 %. Después de enfriar, se filtra
el producto, se lava con agua y 2-propanol y se seca, dando
20 25,3 partes (90 %) de 1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-imidazol-
2-tiol, p.f. 267,4°C.

EJEMPLO 23

25 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una
mezcla de 12 partes de 1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-imida-
zol-2-tiol, 10 partes de catalizador de níquel Raney, 160
partes de etanol, 180 partes de acetato de etilo y 36 partes
de hidróxido amónico. Se decanta la solución y el níquel Ra-
ney residual se hierve de nuevo en una mezcla de 160 partes
de etanol y 180 partes de acetato de etilo. Se decanta el
30 disolvente. Las fases combinadas de etanol y acetato de eti-

1 lo se evaporan y el residuo se cristaliza en una mezcla de
2-propanol y agua. Se separa el producto por filtración y
se seca, dando 6,5 partes (61 %) de 1-(4-metoxifenil)-5-fe-
nil-1H-imidazol, p.f. 105,7°C.

5

EJEMPLO 24

10

A una solución agitada de 17 partes de 1-(4-metoxife-
nil)-1H-imidazol-2-tiol y 10,15 partes de bromoetano en 200
partes de dimetilsulfóxido se añaden 2,9 partes de una dis-
persión de hidruro sódico al 78 %. La mezcla se agita duran-
te 2 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción
se vierte en agua y el producto se extrae dos veces con 2,2'-
oxibispropano. Los extractos combinados se lavan con agua,
se secan, se filtran y se acidulan con 2-propanol, previamen-
te saturado de cloruro de hidrógeno gaseoso. El hidrocloru-
ro formado se separa por filtración y se cristaliza en 2-pro-
panol. El producto se separa por filtración y se seca, dando
18 partes (81 %) de monohidrocloruro de 2-(etiltio)-1-(4-me-
toxifenil)-1H-imidazol, p.f. 175°C.

15

EJEMPLO 25

20

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 24 y utilizando
una cantidad equivalente de un bromoalcano apropiado en lu-
gar del bromoetano allí utilizado, se preparan:
monohidrocloruro de 1-(4-metoxifenil)-2-(propiltio)-1H-im-
dazol, p.f. 136,8°C y
monohidrocloruro de 1-(4-metoxifenil)-2-((1-metiletil)tio)-
1H-imidazol, p.f. 172,6°C.

25

EJEMPLO 26

30

A una solución agitada de 11 partes de 1-(4-metoxife-
nil)-1H-imidazol-2-tiol en 100 partes de dimetilsulfóxido se
añaden 1,6 partes de una dispersión de hidruro sódico al 78 %

1 Después de agitar durante una hora a la temperatura ambiente,
se agregan 6,65 partes de sulfato de dimetilo y la mezcla se
continúa agitando durante una hora a la temperatura ambiente.
La mezcla de reacción se vierte en agua y el producto se ex-
5 trae dos veces con 1,1'-oxibisetano. Los extractos combinados
se lavan con agua, se secan, se filtran y el filtrado se aci-
dula con 2-propanol, previamente saturado de cloruro de hidró-
geno gaseoso. El hidrocioruro formado se separa por filtra-
ción y se cristaliza en 2-propanol, dando 7,8 partes (50 %)
10 de monohidrocioruro de 1-(4-metoxifenil)-2-(metiltio)-1H-imidazol, p.f. 178°C.

EJEMPLO 27

15 A una solución agitada de 2,2 partes de 1-(4-metoxife-
nil)-5-metil-1H-imidazol-2-tiol y 0,8 partes de hidróxido
sódico en 80 partes de metanol se añaden 1,33 partes de sul-
fato de dimetilo. La mezcla se agita durante una hora a la
temperatura ambiente y se vierte en agua. El producto se ex-
trae con 1,1'-oxibisetano. El extracto se seca y se filtra
y el filtrado se acidula con 2-propanol, previamente satura-
20 do de cloruro de hidrógeno gaseoso. El hidrocioruro formado
se separa por filtración y se cristaliza en 2-propanol, dan-
do 1,8 partes (66 %) de monohidrocioruro de 1-(4-metoxifenil)-
5-metil-2-(metiltio)-1H-imidazol, p.f. 218,3°C.

EJEMPLO 28

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 27, se prepara
1-(4-metoxifenil)-2-(metiltio)-5-fenil-1H-imidazol, p.f.
159°C, por reacción de 1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-imidazol-
2-tiol con sulfato de dimetilo.

EJEMPLO 29

30 Se agita y se calienta a reflujo durante una hora una

1 mezcla de 13,5 partes de N-(4-metoxifenil)hidrazincarbotoamida,
da, 15 partes de hidrocloreuro de etanimidamida, 15 partes
de acetato sódico y 120 partes de 1-butanol. Se enfría la
mezcla de reacción y se añaden 100 partes de agua seguido de
5 la adición de 140 partes de éter de petróleo. El producto
precipitado se separa por filtración y se seca, dando 12,5
partes (83 %) de 4-(4-metoxifenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-
3-tiol, p.f. 214,2°C.

EJEMPLO 30

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 29 y empleando
una cantidad equivalente de un hidrocloreuro de alcanimidami-
da apropiado en lugar de la etanimidamida allí utilizada, se
preparan:
15 5-etil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol, p.f. 191,5°C y
4-(4-metoxifenil)-5-propil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol, p.f.
165,4°C.

EJEMPLO 31

20 Se agita y se calienta a reflujo durante 4 horas una
mezcla de 10,5 partes de 4-(4-metoxifenil)-5-metil-4H-1,2,4-
triazol-3-tiol, 10 partes de catalizador de níquel Raney,
18 partes de hidróxido amónico y 200 partes de metanol. La
mezcla de reacción se decanta todavía caliente y el cataliza-
dor de níquel Raney se hierve en 160 partes de metanol. Se
25 decanta este último y las fases metanólicas combinadas se
evaporan. El residuo se cristaliza en una mezcla de 4-metil-
2-pentanona y 2,2'-oxibispropano. El producto se separa por
filtración y se seca, dando 4,2 partes de 4-(4-metoxifenil)-
3-metil-4H-1,2,4-triazol, p.f. 111,9°C.

EJEMPLO 32

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 31 se obtienen

1 los siguientes 4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazoles por desulfuración de los correspondientes 4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tioles:

5 monohidrocloruro de 3-etil-4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol, p.f. 221,2°C y

monohidrocloruro de 4-(4-metoxifenil)-3-propil-4H-1,2,4-triazol.

EJEMPLO 33

10 A una solución agitada de 2,1 partes de 4-(4-metoxifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-tiol y 0,8 partes de hidróxido sódico en 40 partes de metanol, se añaden 1,33 partes de sulfato de dimetilo y se continúa agitando durante una hora a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua y el producto se extrae tres veces con diclorometano. Los
15 extractos combinados se lavan con una solución saturada de cloruro sódico, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se convierte en el hidrocloruro en 2-propanol y 2,2'-oxibispropano. La sal se separa por filtración y se cristaliza en 2-propanol. El producto se separa por filtración y se seca,
20 dando 1,8 partes (70 %) de monohidrocloruro de 4-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-4H-1,2,4-triazol, p.f. 171,5°C.

EJEMPLO 34

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 33, se prepara monohidrocloruro de 4-(4-metoxifenil)-3-metil-5-(metiltio)-4H-1,2,4-triazol, p.f. 165,1°C, por reacción de 4-(4-metoxifenil)-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol con sulfato de dimetilo.

EJEMPLO 35

30 A una solución agitada de 35,7 partes de monohidrocloruro de 4-(4-metoxifenil)-3-(metiltio)-4H-1,2,4-triazol en 100 partes de ácido acético y 300 partes de agua se añaden

1 poco a poco 44 partes de permanganato potásico mientras se
mantiene la temperatura a unos 30°C. Una vez completada la
adición, se continúa agitando durante 2 horas a la tempera-
5 tura ambiente. La mezcla de reacción se decolora con una so-
lución de sulfito sódico y se neutraliza con hidrógeno-car-
bonato sódico. Se filtra la mezcla y la torta del filtro se
hierve primero dos veces en 320 partes de metanol y después
dos veces en 360 partes de acetato de etilo, filtrando la
mezcla cada vez. Se evaporan los filtrados combinados y el
10 residuo se tritura en 200 partes de agua. El producto se se-
para por filtración, se lava con agua y 2-propanol y se seca
dando 28 partes (80 %) de 4-(4-metoxifenil)-3-(metilsulfo-
nil)-4H-1,2,4-triazol, p.f. 191,1°C.

EJEMPLO 36

15 Se agita durante una hora a la temperatura ambiente
una mezcla de 17 partes de hidrocioruro de (4-metoxifenil)-
hidrazina, 16,3 partes de isotiocianato de benzofilo, 10 par-
tes de N,N-dietiletanamina y 130 partes de diclorometano. La
mezcla se lava con agua y se evapora el disolvente. Después
20 se agregan al residuo 45 partes de solución de hidróxido só-
dico al 50 % y 80 partes de etanol y la mezcla se agita y
se calienta a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se neutra-
liza con ácido clorhídrico concentrado y se diluye con agua.
El producto precipitado se separa por filtración y se cris-
25 taliza en 1-butanol, dando 13 partes (46 %) de 1-(4-metoxi-
fenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol-3-tiol, p.f. 260°C.

EJEMPLO 37

30 Se agita y se calienta a reflujo durante una hora una
mezcla de 10 partes de 2-(4-metoxifenil)hidrazincarbotoami-
da, 10,6 partes de acetato de metanimidamida y 80 partes de

1 1-butanol. Después de enfriar, se añaden agua y 2,2'-oxibispropano con lo que precipita el producto. Se separa por filtración y se seca, dando 7,6 partes (73 %) de 1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-tiol.

5 EJEMPLO 38

Se agita y se calienta a reflujo durante una hora una mezcla de 17,5 partes de 2-(4-metoxifenil)hidrazincarbetoamida, 10 partes de anhídrido acético y 90 partes de dimetilbenzeno. La mezcla de reacción se deja enfriar a la temperatura ambiente y se añaden 2,2'-oxibispropano y agua. El producto precipitado se separa por filtración y se seca, dando 14,5 partes (89 %) de 2-(aminotioxometil)-1-(4-metoxifenil)hidrazida de ácido acético.

15 Se agita y se calienta a reflujo durante 30 minutos una mezcla de 14,5 partes de la 2-(aminotioxometil)-1-(4-metoxifenil)hidrazida de ácido acético, 5 partes de hidróxido sódico y 80 partes de metanol. Se enfría la mezcla de reacción y se agrega agua. La mezcla se ajusta a pH 5 con una solución de ácido clorhídrico. El producto precipitado se separa por filtración y se seca, dando 12,3 partes (91 %) de 1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-tiol.

20 EJEMPLO 39

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 38 y empleando una cantidad equivalente de anhídrido propanoico en lugar del anhídrido acético allí utilizado, se prepara 5-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-3-tiol.

EJEMPLO 40

30 Se agita y se calienta a reflujo durante la noche una mezcla de 4,5 partes de 1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-tiol, 16 partes de catalizador de níquel Raney, 80 partes de metanol y

1 27 partes de hidróxido amónico. Se filtra la mezcla de reac-
ción y se evapora el filtrado. El residuo se convierte en el
hidrobromuro con una solución de ácido bromhídrico al 48 %
5 en ácido acético glacal. Se evapora el disolvente y el re-
siduo se tritura en 2-propanona. Se separa la sal por fil-
tración y se seca, dando 4,9 partes (90 %) de monohidrobromu-
ro de 1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol, p.f. 185,8°C.

EJEMPLO 41

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 40, se obtienen
los siguientes 1H-1,2,4-triazoles y sus sales de adición de
ácido, por desulfuración de los correspondientes 1H-1,2,4-
triazol-3-tioles:

15 etanodioato de 5-etil-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol
(1:1) y
1-(4-metoxifenil)-5-fenil-1H-1,2,4-triazol, p.f. 98,1°C.

EJEMPLO 42

20 Se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente
una mezcla de 8 partes de 1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol-
3-tiol, 3,1 partes de hidróxido sódico y 40 partes de meta-
nol. Después se añaden 4,9 partes de sulfato de dimetilo y
se continúa agitando a la temperatura ambiente durante 3 ho-
ras. Se agrega agua a la mezcla de reacción y el producto se
25 extrae dos veces con 1,1'-oxibisetano. Los extractos combina-
dos se secan, se filtran y evaporan. El residuo se purifica
por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando tri-
clorometano como eluyente. Se recogen las fracciones puras
y se evapora el eluyente. El residuo se cristaliza en 2,2'-
oxibispropano, dando 5,6 partes (65 %) de 1-(4-metoxifenil)-
3-(metiltio)-1H-1,2,4-triazol, p.f. 54,9°C.

30

EJEMPLO 43

1 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 42, se prepara
monohidrocioruro de 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-(metiltio)-
1H-1,2,4-triazol, p.f. 179,3°C, por reacción de 1-(4-metoxi-
5 fenil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-tiol con sulfato de dimetilo.

EJEMPLO 44

10 Se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente
una mezcla de 6 partes de 1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-1,2,4-
triazol-3-tiol, 2,2 partes de hidróxido sódico y 60 partes
de metanol. Después se añaden 4,4 partes de bromoetano y se
continúa agitando durante 3 horas. Se agrega agua y el pro-
ducto se extrae con 2,2'-oxibispropano. El extracto se seca,
se filtra y evapora. El residuo se convierte en el hidroclo-
15 ruro en 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxibispropano. La sal se
separa por filtración y se cristaliza en una mezcla de 2-pro-
panol y 2,2'-oxibispropano, dando 3 partes (38 %) de monohi-
drocloruro de 3-(etiltio)-1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-1,2,4-
triazol, p.f. 149,2°C.

EJEMPLO 45

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 44 y empleando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-
dos, se preparan:
3-(etiltio)-1-(4-metoxifenil)-1H-1,2,4-triazol como residuo y
monohidrocioruro de 5-etil-3-(etiltio)-1-(4-metoxifenil)-1H-
25 1,2,4-triazol, p.f. 123,4°C.

EJEMPLO 46

30 Se agita y se calienta a reflujo durante 3 horas una
mezcla de 14 partes de monohidrocioruro de 2-(etiltio)-1-(4-
metilfenil)-1H-imidazol y 113 partes de una solución de áci-
do bromhídrico al 48 % en ácido acético glacial. Se evapora

1 la mezcla de reacción y el residuo se disuelve en agua. La
solución se neutraliza con hidrógeno-carbonato sódico. El
producto precipitado se separa por filtración y se cristali-
za en 2-propanol, dando 8,3 partes (72,5 %) de 4-{2-(etil-
5 tio)-1H-imidazol-1-il}fenol, p.f. 165,2°C.

EJEMPLO 47

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 46, se preparan
los siguientes fenoles a partir de los correspondientes com-
puestos metoxi-sustituídos:

- 10 4-{2-(metiltio)-1H-imidazol-1-il} fenol, p.f. 204°C
4-{2-(propiltio)-1H-imidazol-1-il} fenol, p.f. 118,1°C
4-{2-[(1-metiletil) tio]-1H-imidazol-1-il}fenol, p.f. 162,9°C
4-(5-metil-1H-imidazol-1-il)fenol, p.f. 245,2°C
4-{5-metil-2-(metiltio)-1H-imidazol-1-il} fenol, p.f. 255,5°C
15 4-{2-(metiltio)-5-fenil-1H-imidazol-1-il} fenol, p.f. 236,3°C
4-(5-fenil-1H-imidazol-1-il)fenol, p.f. 301-310°C
4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenol, p.f. 163,3°C
2-propanolato de 4-(3,5-difenil-1H-pirazol-1-il)fenol (2:1)
p.f. 215,6°C
20 4-{3,5-bis(1,1-dimetiletil)-1H-pirazol-1-il}fenol, p.f.
268,7°C
4-(3-metil-5-fenil-1H-pirazol-1-il)fenol, p.f. 209,7°C
4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)fenol
4-{3-(etiltio)-1H-1,2,4-triazol-1-il} fenol, p.f. 166,6°C
25 4-{3-(metiltio)-1H-1,2,4-triazol-1-il}fenol, p.f. 170°C
monohidrobromuro de 4-{5-etil-3-(etiltio)-1H-1,2,4-triazol-
1-il} fenol, p.f. 171,2°C
monohidrobromuro de 4-{5-metil-3-(metiltio)-1H-1,2,4-triazol-
1-il}fenol, p.f. 239,2°C
30 monohidrobromuro de 4-{3-(etiltio)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-

- 1 1-il} fenol
monohidrobromuro de 4-(5-fenil-1H-1,2,4-triazol-1-il) fenol,
p.f. 261,6°C
- 5 monohidrobromuro de 4-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il) fenol,
p.f. 262,4°C
- 4-(5-etil-1H-1,2,4-triazol-1-il) fenol, p.f. 136,7°C...
- 4-(3-metil-4H-1,2,4-triazol-4-il) fenol, p.f. 289,5°C...
- 4-(3-etil-4H-1,2,4-triazol-4-il) fenol, p.f. 239,9°C...
- 4-{3-metil-5-(metiltio)-4H-1,2,4-triazol-4-il} fenol, p.f.
10 261,3°C
- 4-{3-(metilsulfonil)-4H-1,2,4-triazol-4-il} fenol, p.f. 211,5°C
- 4-(3-propil-4H-1,2,4-triazol-4-il) fenol y
- 4-{3-(metiltio)-4H-1,2,4-triazol-4-il} fenol, p.f. 176,2°C.

EJEMPLO 48

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-
20 te en una solución diluída de hidróxido sódico y se separan
las capas. La fase acuosa se extrae dos veces con metilben-
ceno. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con
agua, se secan, se filtran y evaporan, dando como residuo
25 238 partes de cis + trans-2-(bromometil)-2-(3-clorofenil)-
1,3-dioxolan-4-metanol.

30 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 se
enfria la solución a unos 5°C. Después se añaden gota a gota
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. La mezcla de reac-
ción se vierte en agua y se separan las capas. La fase acuo-
sa se extrae dos veces con triclorometano. Los extractos com-
5 binados se lavan dos veces con agua, se secan, se filtran y
evaporan. El residuo se agita durante algunas horas en hexa-
no. 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.

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 al 30 % de metanolato sódico. Se agregan 90 partes
de N,N-dimetilformamida y el metanol se separa por destila-
ción hasta llegar a una temperatura interna de 130°C. Después
15 se añade gota a gota una solución de 1025 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 duran-
te 3 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se agrega agua
20 y el producto se extrae tres veces con 4-metil-2-pentanona.
Los extractos combinados se lavan dos veces con agua, se se-
can, se filtran y evaporan, dando como residuo 43 partes de
benzoato de cis + trans-2-(3-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-
il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo.

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

1 tano y se separan las capas. La fase orgánica se lava con
agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se convierte
5 en el hidrocloreto en 2-propanona y 2-propanol. Después de
agitar durante 2 horas en un baño de hielo, se separa la sal
por filtración y se seca, dando 14 partes de monohidrocloreto
de cis + trans-2-(3-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-metil-
1,3-dioxolan-4-metanol, p.f. 198,3°C.

10 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-
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
15 20°C). Una vez completada la adición, se continúa agitando
durante 3 horas a la temperatura ambiente. Se vierte la mez-
cla de reacción en agua y el producto se extrae con tricloro-
rometano. El extracto se seca, se filtra y evapora. El re-
siduo se convierte en el hidrocloreto en 2-propanona y 2-
propanol. La sal se separa por filtración y se cristaliza en
20 2-propanol, dando 32 partes de monohidrocloreto de metanosul-
fonato de 2-(3-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il)-metil-1,3-
dioxolan-4-il-metilo.

EJEMPLO 49

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 48 y empleando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-
piados, se prepara metanosulfonato de 2-(1H-imidazol-1-il)-me-
til)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo.

EJEMPLO 50

30 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-
dimetilformamida y 45 partes de benceno. Después de enfriar

1 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-
5 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-
10 rofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-
metilo como residuo.

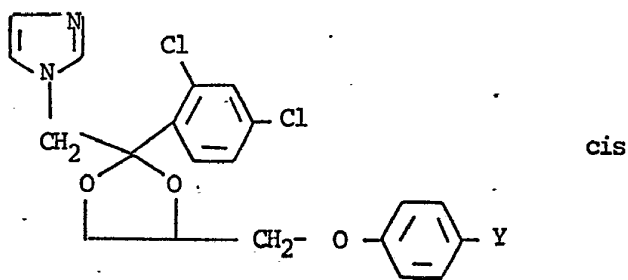
Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una
mezcla de 289 partes de benzoato de cis-2-(2,4-diclorofenil)-
2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo,
15 200 partes de una solución de hidróxido sódico al 50 %, 1500
partes de 1,4-dioxano y 300 partes de agua. La mezcla de
reacción se enfría y se vierte en agua. El producto se extrae
con diclorometano. El extracto se lava con agua, se seca, se
filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía
20 en columna de gel de sílice, empleando una mezcla de tricloro-
rometano y metanol (95:5 en volumen) como eluyente. Se reco-
ge 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.

25 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-il-
metil)-1,3-dioxolan-4-metanol y 75 partes de piridina y se
añaden gota a gota 17,2 partes de cloruro de metanosulfoni-
lo. Una vez completada la adición, se continúa agitando du-
30 rante la noche a la temperatura ambiente. La mezcla de reac-

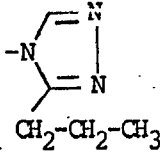
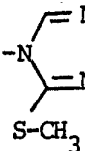
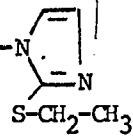
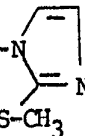
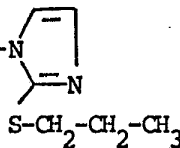
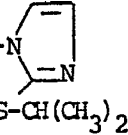
1 ción se vierte en agua de hielo y el producto se extrae
 5 dos veces con diclorometano. Los extractos combinados se la-
 van dos veces con una solución diluída de ácido clorhídrico
 y dos veces con agua, se secan, se filtran y evaporan. El
 10 residuo se purifica por cromatografía en columna de gel 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.

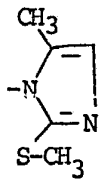
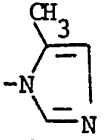
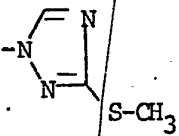
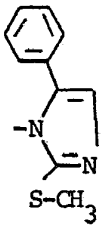
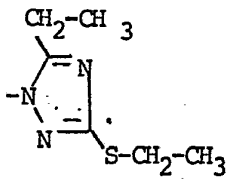
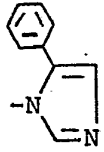
EJEMPLO 51

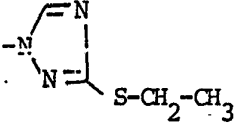
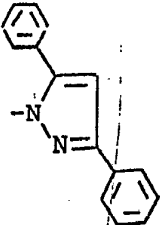
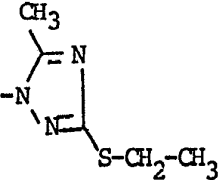
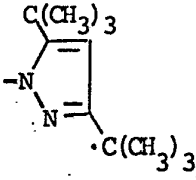
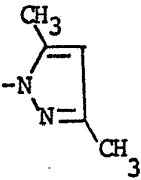
15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 y empleando
 cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-
 dos se preparan los siguientes compuestos de fórmula I en
 configuración cis y sus sales de adición de ácido:

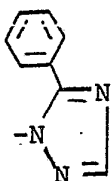
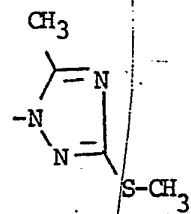
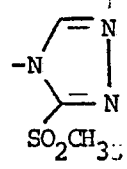
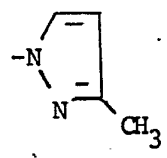
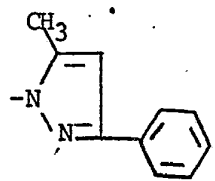


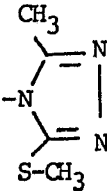
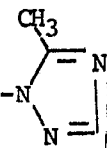
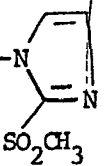
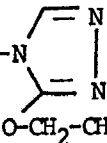
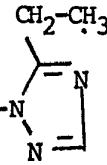
Y	Forma básica o salina	P.f. °C
	2HNO ₃	191,9
	2HNO ₃	166,4

1	Y	Forma básica o salina	P.f. °C
5	 <chem>CCCC1=NC=NC1=S</chem>	2HNO ₃	172,3
10	 <chem>CSC1=NC=NC1=S</chem>	base	135,4
15	 <chem>CCSC1=NC=NC1=S</chem>	2HNO ₃	156,9
20	 <chem>CSC1=NC=NC1=S</chem>	2HNO ₃	137,8
25	 <chem>CCCC1=NC=NC1=S</chem>	2HNO ₃	148,6
30	 <chem>CSC(C)C1=NC=NC1=S</chem>	2HNO ₃	143,7

1	Y	Forma básica o salina	P.f. °C
5		2HNO ₃	166,6
10		2HNO ₃	192,1
15		2HNO ₃	152,2
20		base	160,1
25		HNO ₃	161,4
30		2HNO ₃	164,9

1	<u>Y</u>	<u>Forma básica o salina</u>	<u>P.f. °C</u>
5		HNO ₃	157,2
10		base	138,3
15		base	167,1
20		base	192,1
25		2HCl	196,2
30			

1	Y	Forma básica o salina	P.f. °C
5		$\text{HNO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	162,1
10		HNO_3	162,3
15		base. $1/2\text{H}_2\text{O}$	123,5
20		HNO_3	187,3
25		HCl	209,9
30			

1	Y	Forma básica o salina	P.f. °C
5	 <chem>CN1C(S)N(C)C=N1</chem>	2HNO ₃	151,3
10	 <chem>CN1CNC(C)C=N1</chem>	2HNO ₃	157
15	 <chem>CN1CNC(C)C=N1S(=O)(=O)C</chem>	base.H ₂ O	126
20	 <chem>CN1CNC(C)C=N1OCC</chem>	2(COOH) ₂	148,7
25	 <chem>CN1CNC(C)C=N1CC</chem>	2HNO ₃	177,4

EJEMPLO 52

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-

1 piados, se preparan los siguientes compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido:

5 etanodioato de cis o trans-1-4-{2-(3-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1H-imidazol (1:2), p.f. 175,8°C

cis-1-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1H-imidazol, p.f. 120,4°C

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

etanodioato de cis-1-{2-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1H-imidazol (1:2), p.f. 172,4°C.

EJEMPLO 53

15 A una solución agitada y enfriada en un baño de hielo de 4 partes de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-3-(metiltio)-4H-1,2,4-triazol en 130 partes de diclorometano se añaden 1,5 partes de ácido 3-clorobencenoperoxoico y se continúa agitando durante 2 horas. La mezcla de reacción se lava con una solución de hidrógeno-carbonato sódico, se seca, se filtra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de triclorometano y metanol (98:2 en volumen). Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se convierte en el etanodioato en 2-propanol. La sal se separa por filtración y se cristaliza en etanol absoluto, dando 2,7 partes (52 %) de etanodioato de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-3-(metilsulfinil)-4H-1,2,4-triazol (2:3), p.f. 142,7°C.

20

25

30

1

EJEMPLO 54

5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 53, se prepara 2-propanolato (2:1) de etanodioato (1:1) de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-3-metil-5-(metilsulfinil)-4H-1,2,4-triazol, p.f. 116,4°C, por reacción de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-3-metil-5-(metiltio)-4H-1,2,4-triazol con ácido 3-clorobencenoperoxoico.

10

EJEMPLO 55

15

20

25

A una solución agitada de 1,35 partes de 1-bromopropano y 5 partes de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-4H-1,2,4-triazol-3-tiol en 100 partes de dimetilsulfóxido se añaden 0,32 partes de una dispersión de hidruro sódico al 78 %. La mezcla se agita durante 3 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en agua y el producto se extrae dos veces con triclorometano. Los extractos combinados se lavan con agua, se secan, se filtran y evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de triclorometano y metanol (98:2 en volumen). Se recogen las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo se convierte en el etanodioato en 2-propanol y 2,2'-oxibispropano. Se separa la sal por filtración y se cristaliza en 2-propanona, dando 3,1 partes (42 %) de etanodioato de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-3-(propiltio)-4H-1,2,4-triazol (1:2), p.f. 146,9°C.

30

EJEMPLO 56

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 55, se prepara

1 etanodioato de cis-4-[4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil]-3-((1-metil-
5 etil)tio)-4H-1,2,4-triazol (1:2), p.f. 140,2°C, por reacción
de cis-4-[4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-tiol con
2-bromopropano.

EJEMPLO 57

10 A una solución agitada de 1,33 partes de sulfato de
dimetilo en 100 partes de dimetilsulfóxido se añaden 0,32 par-
tes de una dispersión de hidruro sódico al 78 %. Después de
agitar durante una hora a unos 50°C, se añaden 4,3 partes
de cis-4-[4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil]-2,4-dihidro-5-metil-3H-1,2,-
15 4-triazol-3-ona. La mezcla se agita durante una hora a la
temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte en
agua y el producto se extrae dos veces con triclorometano.
Los extractos combinados se lavan con agua, se secan, se
filtran y evaporan. El residuo se convierte en el nitrato
20 en 2-propanol y 1,1'-oxibisetano. La sal se separa por fil-
tración y se cristaliza en etanol, dando 2,6 partes (53 %)
de mononitrato de cis-4-[4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil]-2,4-dihidro-
2,5-dimetil-3H-1,2,4-triazol-3-ona, p.f. 208,6°C.

EJEMPLO 58

25 A una solución agitada de 1,74 partes de bromoetano
y 6 partes de cis-4-[4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-
1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil]-2,4-dihidro-3H-
1,2,4-triazol-3-ona en 100 partes de dimetilsulfóxido se añaden
30 0,5 partes de una dispersión de hidruro sódico al 78 %
y la mezcla se agita durante 2 horas a unos 40°C. Se vierte

1 en agua la mezcla de reacción y el producto se extrae con
triclorometano. El extracto se lava con agua, se seca, se fi
tra y evapora. El residuo se purifica por cromatografía en
5 de triclorometano y metanol (98:2 en volumen). Se recogen
las fracciones puras y se evapora el eluyente. El residuo
se cristaliza en una mezcla de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-
oxibispropano. El producto se separa por filtración y se
seca, dando 4,1 partes (66 %) de cis-4-{4-{2-(2,4-dicloro-
10 fenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}
fenil}-2-etil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona, p.f. 112°C.

EJEMPLO 59

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 58 y empleando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia
dos se preparan:

20 cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-2,4-dihidro-5-metil-2-
(1-metiletil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona, p.f. 170,7°C, por
reacción de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imida-
zol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-2,4-di-
hidro-5-metil-3H-1,2,4-triazol-3-ona con 2-bromopropano y
25 cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-2-etil-2,4-dihidro-5-me-
til-3H-1,2,4-triazol-3-ona, p.f. 154,5°C, por reacción
de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-
metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-2,4-dihidro-5-me-
til-3H-1,2,4-triazol-3-ona, con bromoetano.

EJEMPLO 60

30 Se agita y se calienta durante 4 horas a 70°C una mez-
cla de 1 parte de azida sódica, 2 partes de 1,1',1"-{metili-

1 den-tri(oxi)} tri-etano, 4,2 partes de cis-4-{2-(2,4-dicloro-
fenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}
bencenamína y 50 partes de ácido acético. Se enfría la mez-
5 cla de reacción, se vierte en agua y se neutraliza con car-
bonato potásico. El producto se extrae con diclorometano.
El extracto se seca, se filtra y evapora. El residuo se cris-
taliza en una mezcla de 4-metil-2-pentanona y 2,2'-oxibispro-
pano. El producto se separa por filtración y se recristaliza
10 en 4-metil-2-pentanona, dando 2,9 partes (61 %) de cis-1-{4-
{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi}fenil}-1H-tetrazol, p.f. 132,6°C.

EJEMPLO 61

15 Se agita y se calienta a reflujo durante una hora una
mezcla de 1,3 partes de azida sódica, 4,6 partes de cis-1-
{2-(2,4-diclorofenil)-4-(4-isotiocianatofenoximetil)-1,3-
dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol y 80 partes de metanol. Des-
pues se añade 1 parte de hidróxido sódico y se continúa agi-
tando a reflujo durante una hora. Se enfría la mezcla de
20 reacción, se vierte en agua y se lava con 1,1'-oxibisetano.
La fase acuosa se acidula con ácido clorhídrico hasta pH 4.
El producto precipitado se separa por filtración y se cris-
taliza en 1-butanol, dando 2,8 partes (55 %) de cis-1-{4-{2-
(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-
4-il-metoxi}fenil}-1H-tetrazol-5-tiol, p.f. 211,7°C.

EJEMPLO 62

25 Se agita y se calienta a reflujo durante 30 minutos
una mezcla de 5 partes de hidrocloreuro de etanimidamida,
5 partes de cis-N-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-
1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-hidrazincarboto-
30 amida, 5 partes de acetato sódico y 60 partes de 1-butanol.

1 Se enfría la mezcla de reacción, se añaden 100 partes de
agua y 210 partes de 2,2'-oxibispropano y la mezcla se agita
durante 30 minutos a la temperatura ambiente. El producto
precipitado se separa por filtración, se lava con agua y
5 con 2-propanol y se cristaliza en 1-butanol. El producto
se separa por filtración y se hierve en 80 partes de metanol.
Después de enfriar, se filtra de nuevo y se seca durante 2
días a 80°C, dando 3 partes de cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofe-
nil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fe-
10 nil}-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol, p.f. 247,6°C.

EJEMPLO 63

Se agita y se calienta a reflujo hasta que todo el sólido ha pasado a solución una mezcla de 60 partes de cis-1-
15 {4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi}fenil}-1H-imidazol y 900 partes de acetato
de etilo. Después de enfriar a unos 50°C, se añaden gota a
gota 45 partes de 2-propanol, previamente saturado de cloru-
ro de hidrógeno. Después de agitar durante la noche a la
20 temperatura ambiente, se separa por filtración el hidroclo-
ruro formado y se seca a vacío a 45°C, dando 57 partes (81 %
de dihidrocloruro de cis-1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-
imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1H-imi-
dazol, p.f. 238,7°C.

EJEMPLO 64

25 A una mezcla agitada de 3,2 partes de 4-(1H-imidazol-1-
il)fenol y 100 partes de dimetilsulfóxido se añaden 0,7 par-
tes de una dispersión de hidruro sódico al 76,5 % y la mez-
cla se agita durante 30 minutos a la temperatura ambiente.
Después se añaden 8,2 partes de metanosulfonato de cis-2-
30 (2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxo

1 lan-4-il-metilo y se continúa agitando durante 3 horas a
130°C. Se enfría la mezcla de reacción, se vierte en agua
y el producto se extrae con diclorometano. El extracto se
5 lava con agua, se seca, se filtra y evapora. El residuo se
purifica por cromatografía en columna de gel de sílice em-
pleando como eluyente una mezcla de triclorometano y metanol
(97:3 en volumen). Se recogen las fracciones puras y se eva-
pora el eluyente. El residuo se cristaliza en 4-metil-2-pen-
tanona. El producto se separa por filtración y se seca, dan-
10 do 4,4 partes de cis-1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-{4-(1H-imida-
zol-1-il)fenoximetil}-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-tri-
azol, p.f. 128,8°C.

EJEMPLO 65

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 64 y empleando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-
dos, se preparan los siguientes compuestos:

cis-1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-{4-{2-(metiltio)-1H-imidazol-
1-il}fenoximetil}-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-
20 triazol, p.f. 185,6°C

cis-4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-me-
til)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-3-(metiltio)-4H-
1,2,4-triazol, p.f. 184,7°C y

dinitrato de cis-1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-{4-{2-(etiltio)-
1H-imidazol-1-il}fenoximetil}-1,3-dioxolan-2-il-metil}-
25 1H-1,2,4-triazol, p.f. 149,6-150,8°C.

EJEMPLO 66

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 48 y empleando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-
dos, se preparan los siguientes metanosulfonatos:

metanosulfonato de 2-(4-metoxifenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-

1 il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo
metanosulfonato de 2-fenil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metilo
metanosulfonato de 2-(4-clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-
5 il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo
metanosulfonato de 2-(4-bromofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-
il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo
metanosulfonato de 2-(4-fluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-
il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo
10 metanosulfonato de 2-(4-metilfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-
il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo y
metanosulfonato de 2-(4-metoxifenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-
il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo.

EJEMPLO 67

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8 y empleando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-
piados, se preparan los siguientes compuestos de fórmula(I):
1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-{2-(1H-pirrol-1-il)fenoximetil}-
1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol
20 1-{2-(3-clorofenil)-4-{4-(1H-pirrol-1-il)fenoximetil}-1,3-
dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol
1-{2-(4-metoxifenil)-4-{4-(1H-pirrol-1-il)fenoximetil}-1,3-
dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol
25 1-{2-(4-metilfenil)-4-{4-(1H-pirrol-1-il)fenoximetil}-1,3-
dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol
1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-{4-(1H-pirrol-1-il)fenoximetil}-
1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-triazol
1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-{2-(1H-pirrol-1-il)fenoximetil}-
1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-triazol
30 1-{2-(4-metoxifenil)-4-{4-(1H-pirrol-1-il)fenoximetil}-1,3-

- 1 dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-triazol
1-{2-(4-metilfenil)-4-{4-(1H-pirrol-1-il) fenoximetil}-1,3-
dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-triazol
1-{3-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxo
5 lan-4-il-metoxi}fenil}-1H-pirazol
1-{2-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-
dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1H-pirazol
1-{4-{2-(3-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,2-dioxo
lan-4-il-metoxi}fenil}-1H-pirazol
10 1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-{4-(1H-pirazol-1-il) fenoximetil}-
1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-triazol
1-{2-(4-metilfenil)-4-{4-(1H-pirazol-1-il) fenoximetil}-1,3-
dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-triazol
1-{3-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-
15 dioxolan-4-il-metoxi}fenil}1H-1,2,4-triazol
1-{2-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-
dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1H-1,2,4-triazol
1-{4-{2-(3-clorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi}fenil}-1H-1,2,4-triazol
20 1-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metilfenil)-1,3-dioxo-
lan-4-il-metoxi}fenil}-1H-1,2,4-triazol
1-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dio-
xolan-4-il-metoxi}fenil}-1H-1,2,4-triazol
1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-{4-(1H-imidazol-1-il) fenoximetil}-
25 1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-triazol
1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-{3-(1H-imidazol-1-il) fenoximetil}-
1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-triazol
1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-{2-(1H-imidazol-1-il) fenoximetil}-
1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-triazol
30 1-{4-{4-(1H-imidazol-1-il) fenoximetil}-2-(4-metilfenil)-1,3-

- 1 dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-triazol
- 1- {4- {4- (1H-imidazol-1-il) fenoximetil}-2- (4-metoxifenil)-
- 1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-triazol
- 4- {3- {2- (2,4-diclorofenil)-2- (1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-
- 5 dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-4H-1,2,4-triazol
- 4- {2- {2- (2,4-diclorofenil)-2- (1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-
- dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-4H-1,2,4-triazol
- 4- {4- {2- (1H-imidazol-1-il-metil)-2- (4-metilfenil)-1,3-dioxo-
- lan-4-il-metoxi}fenil}-4H-1,2,4-triazol
- 10 4- {4- {2- (1H-imidazol-1-il-metil)-2- (4-metoxifenil)-1,3-dioxo
- lan-4-il-metoxi}fenil}-4H-1,2,4-triazol
- 1- {2- (2,4-diclorofenil)-4- {2- (4H-1,2,4-triazol-4-il) fenoxime
- til}-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-triazol
- 1- {2- (4-metilfenil)-4- {4- (4H-1,2,4-triazol-4-il) fenoximetil}-
- 15 1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-triazol y
- 1- {2- (4-metoxifenil)-4- {4- (4H-1,2,4-triazol-4-il) fenoxime-
- til}-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-triazol.

EJEMPLO 68

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos:

- 3- {2- (2,4-diclorofenil)-2- (1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dio-
- xolan-4-il-metoxi} bencenamina
- 2- {2- (2,4-diclorofenil)-2- (1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dio-
- 25 xolan-4-il-metoxi} bencenamina
- 4- {2- (2,4-diclorofenil)-2- (1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-
- dioxolan-4-il-metoxi} bencenamina
- 4- {2- (1H-imidazol-1-il-metil)-2- (4-metilfenil)-1,3-dioxo-
- lan-4-il-metoxi} bencenamina y
- 30 4- {2- (1H-imidazol-1-il-metil)-2- (4-metoxifenil)-1,3-dioxo-

1 lan-4-il-metoxi} bencenamína.

EJEMPLO 69

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 60 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos:

1- {3- {2- (2,4-diclorofenil)-2- (1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}-1H-tetrazol

1- {2- {2- (2,4-diclorofenil)-2- (1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}-1H-tetrazol

10 1- {4- {2- (2,4-diclorofenil)-2- (1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}-1H-tetrazol

1- {4- {2- (1H-imidazol-1-il-metil)-2- (4-metilfenil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}-1H-tetrazol y

15 1- {4- {2- (1H-imidazol-1-il-metil)-2- (4-metoxifenil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil}-1H-tetrazol.

EJEMPLO 70

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos:

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

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

25 N- {4- {2- (1H-imidazol-1-il-metil)-2- (4-metilfenil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi} fenil} hidrazincarboxamida y

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

EJEMPLO 71

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 14 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados,

1 dos, se preparan los siguientes compuestos:

4-{3-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

5 4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona

4-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metilfenil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona y

10 4-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

EJEMPLO 72

15 Siguiendo el procedimiento de la primera etapa del Ejemplo 7 y utilizando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos:

1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-(3-isotiocianatofenoximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-imidazol

20 1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-(4-isotiocianatofenoximetil)-1,3-dioxolan-2-il-metil}-1H-1,2,4-triazol

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

25 1-{4-(4-isotiocianatofenoximetil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxolan-4-il-metil}-1H-imidazol.

EJEMPLO 73

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 61 y empleando cantidades equivalentes de los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos:

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

- 1 dioxolan-4-il-metoxi }fenil}-1H-tetrazol-5-tiol
1-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-1H-tetrazol-5-tiol
1-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metilfenil)-1,3-dio-
5 xolan-4-il-metoxi}fenil}-1H-tetrazol-5-tiol y
1-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dio-
xolan-4-il-metoxi}fenil}-1H-tetrazol-5-tiol.

EJEMPLO 74

10 Siguiendo el procedimiento de la segunda etapa del
Ejemplo 7 y empleando cantidades equivalentes de los materia-
les de partida apropiados, se preparan los siguientes com-
puestos:

- N-{3-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-
15 dioxolan-4-il-metoxi}fenil}hidrazincarbotoamida
N-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}hidrazincarbotoamida
N-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metilfenil)-1,3-dio-
xolan-4-il-metoxi}fenil}hidrazincarbotoamida y
20 N-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metoxifenil)-1,3-dio-
xolan-4-il-metoxi}fenil}hidrazincarbotoamida.

EJEMPLO 75

25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 17 y empleando
cantidades equivalentes de los materiales de partida apropia-
dos, se preparan los siguientes compuestos:

- 4-{3-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-
30 dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-4H-1,2,4-triazol-3-tiol
4-{4-{2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-
1,3-dioxolan-4-il-metoxi}fenil}-4H-1,3,4-triazol-3-tiol
4-{4-{2-(1H-imidazol-1-il-metil)-2-(4-metilfenil)-1,3-dio-
xolan-4-il-metoxi}fenil}-4H-1,2,4-triazol-3-tiol y

1 4- {4- {2- (1H-imidazol-1-il-metil)-2- (4-metoxifenil)-1,3-dioxo
lan-4-il-metoxi} fenil}-4H-1,2,4-triazol-3-tiol.

EJEMPLO 76

5 Se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas una
mezcla de 17 partes de hidrocloruro de (4-metoxifenil)hidra-
zina, 14 partes de 4,4-dimetoxi-2-butanona, 14 partes de car-
bonato potásico y 240 partes de etanol. Se evapora la mezcla
de reacción y el residuo se agita y se calienta a reflujo
10 durante una hora con 200 partes de una solución de ácido
clorhídrico al 10 %. Se evapora el disolvente y el residuo
se neutraliza con hidróxido amónico. El producto se extrae
tres veces con 2,2'-oxibispropano. Los extractos combinados
se lavan con agua, se secan, se filtran y evaporan. El resi-
duo se purifica por cromatografía en gel de sílice empleando
15 triclorometano como eluyente. Se recogen las fracciones puras
y se evapora el disolvente. El residuo se cristaliza en hexa-
no. El producto se separa por filtración y se seca, dando
2,4 partes de 1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol.

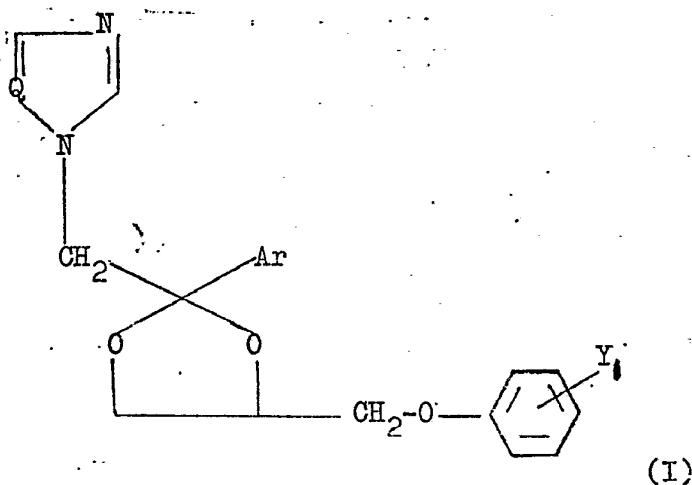
EJEMPLO 77

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 64 y utilizan-
do cantidades equivalentes de los materiales de partida apro-
piados, se prepara cis-1-{2-(2,4-diclorofenil)-4-{4-(3-me-
til-1H-pirazol-1-il)-fenoximetil}-1,3-dioxolan-2-il-metil}-
1H-1,2,4-triazol, p.f. 148,6°C.

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

REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de azol de fórmula:



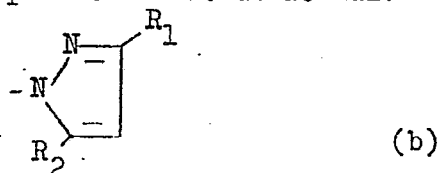
y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquímicamente isoméricas, donde: Q es un miembro seleccionado entre el grupo formado por CH y N;

Ar es un miembro seleccionado entre el grupo formado por fenilo y fenilo sustituido, donde dicho fenilo sustituido contiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo formado por halo, alquilo inferior y alquilo inferior y el radical Y₁ es un miembro seleccionado entre el grupo formado por:

un radical 1H-pirrol-1-ilo de fórmula



un radical 1H-pirazol-1-ilo de fórmula

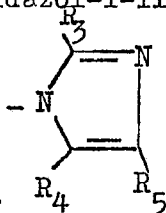


1

donde R_1 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquiltio inferior y fenilo y R_2 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y fenilo;

5

un radical 1H-imidazol-1-ilo de fórmula



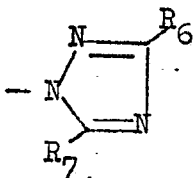
(c)

10

donde R_3 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, fenilo, alquiltio inferior, alquilsulfinilo inferior y alquilsulfonilo inferior; R_4 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y fenilo y R_5 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y fenilo;

15

un radical 1H-1,2,4-triazol-1-ilo de fórmula



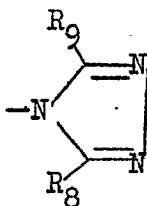
(d)

20

donde R_6 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno y alquiltio inferior y R_7 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y fenilo;

25

un radical 4H-1,2,4-triazol-4-ilo de fórmula



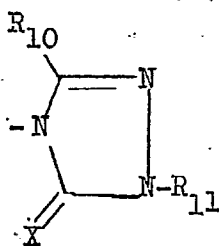
(e)

30

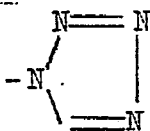
donde R_8 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior, alquiltio-in

1 ferior, alquilsulfinilo inferior y alquilsulfonilo inferior
y R_9 está seleccionado entre el grupo formado por hidrógeno
y alquilo inferior;

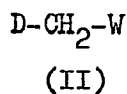
5 un radical 2,3-dihidro-4H-1,2,4-triazol-4-ilo de fórmula



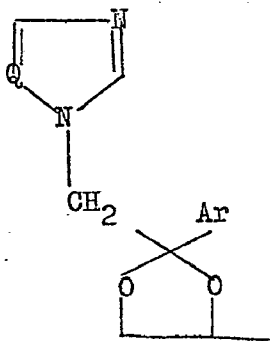
10 donde R_{10} está seleccionado independientemente entre el gru
po formado por hidrógeno y alquilo inferior y R_{11} es alqui
lo inferior y un radical 1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo de fór
mula



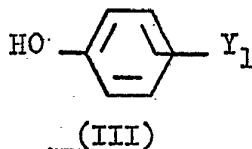
15 cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto
de fórmula



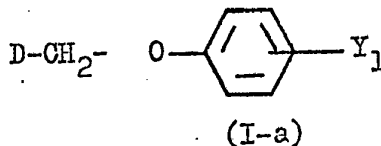
20 donde D es



1 y W es un resto de un éster reactivo como halo, metilsulfoni
loxi o 4-metilfenilsulfoniloxi, con un compuesto de fórmula



donde Y₁ es el definido anteriormente, para preparar un
compuesto de fórmula



15 en un disolvente orgánico inerte a la reacción, preferible-
mente en presencia de una base apropiada y a temperaturas
elevadas y opcionalmente, convertir el fenol sustituido III
en una sal metálica del mismo antes de hacerlo reaccionar
con el compuesto II, y si se desea, preparar las sales
de adición de ácidos terapéuticamente útiles de los compues-
tos anteriores que se obtienen en forma básica.

20 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el nombre del compuesto obtenido es 1- {4- {2-(2,4-
diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-
il-metoxi} fenil} -1H-imidazol y sus sales de adición de
25 ácidos farmacéuticamente aceptables y sus formas stereo-
químicamente isoméricas, el compuesto de fórmula II es me-
tanosulfonato de 2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-
metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo y el fenol de fórmula III
es 4-(1H-imidazol-1-il)fenol.

30 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el nombre del compuesto obtenido es 1- {4- {2-(2,4-

1 diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-
il-metoxi } fenil } -1H-1,2,4-triazol y sus sales de adición
de ácidos farmacéuticamente aceptables y sus formas estereo-
químicamente isoméricas, el compuesto de fórmula II es me-
5 tanosulfonato de 2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-
metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo y el fenol de fórmula III es
4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenol.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el nombre del compuesto obtenido es 1-{4- {2-(2,4-
10 diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-
metoxi } fenil } -1H-pirazol y sus sales de adición de ácidos
farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquímicamente
isoméricas, el compuesto de fórmula II es 2-(2,4-diclorofe-
nil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo y
15 el fenol de fórmula III es 4-(1H-pirazol-1-il)fenol.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el nombre del compuesto obtenido es cis-1- {4- {2-(2,4-
20 diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-
metoxi } fenil } -1H-imidazol y sus sales de adición de ácidos
farmacéuticamente aceptables, el compuesto de fórmula II es
metanosulfonato de cis-2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-
1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il-metilo y el fenol de fórmula
III es 4-(1H-imidazol-1-il)fenol.

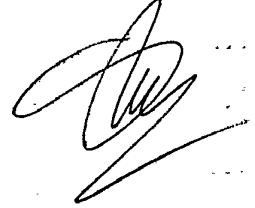
6.- Se reivindica por último como objeto sobre el
25 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE AZOL.

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de ochenta y nueve
páginas mecanografiadas.

Madrid, 30 enero 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



5

10

15

20

25

30