



332,516

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE IMIDAZOL", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G. residente en BASILEA (Suiza).

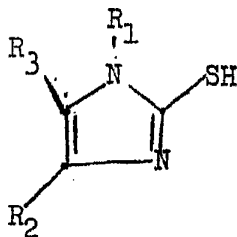
= : =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazol con propiedades valiosas farmacológicamente.

Los compuestos de la fórmula general I,

5.



(I)



y sus formas tautómeras,

en la que

- R_1 significa un grupo alquílico de peso molecular inferior, un grupo alquenilico de peso molecular inferior, un grupo cicloalquílico, un grupo cicloalquil-alquílico de peso molecular inferior, un grupo dialquilamino-alquílico de peso molecular inferior, un grupo alcoxi-alquílico de peso molecular inferior,
5. un grupo arílico monocarbocíclico, un grupo aralquílico monocarbocíclico de peso molecular inferior, un grupo piridílico, un grupo arílico monocarbocíclico substituido una, dos o tres veces, independientemente entre si, por grupos alquílicos de peso molecular inferior, grupos alcoxi de peso molecular inferior, mediante átomos de halógeno o mediante grupos trifluorometílicos,
10. y
15. R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico de peso molecular inferior, y
- 20.



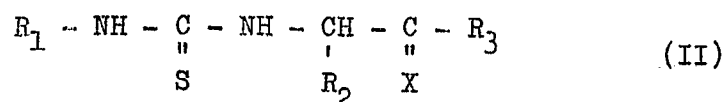
- R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo arílico monocarbocíclico substituido una, dos o tres veces, independientemente entre si, por grupos alquílicos de peso molecular inferior, por grupos alcoxi de peso molecular inferior, por grupos diclorometílicos o por átomos de halógeno, o, en caso de que R_1 signifique un grupo piridílico, también significa un grupo alquílico de peso molecular inferior,
5. no eran hasta el presente conocidos.
10. Según se ha hallado ahora, estos compuestos poseen propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas.
- En los compuestos de la fórmula general I, R_2 puede ser, además de hidrógeno, un grupo metílico, etílico, N-propílico, isopropílico, n-butílico, butílico secundario, isobutílico o tercibutílico.
15. R_1 puede ser un grupo alquílico como se ha indicado antes para R_2 ; además, un grupo vinílico, alílico, propenílico, isopropenílico, 2-butenílico, 1,3-butadienílico; además un grupo cicloheptílico, ciclobutílico, ciclopentílico, ciclohexílico o cicloheptílico; además un grupo ciclopropilmetílico, ciclopentilmetílico, ciclohexilmetílico; además, un grupo dimetilaminometílico, dimetilaminoetílico, dimetilaminopropílico, un grupo N-etil-N-metilaminometílico, un grupo dietilaminometílico, un grupo dietilaminoetílico, un grupo dietilaminopropílico o un
- 20.



- grupo dipropilaminometílico; además un grupo metoximetílico, etoximetílico, metoxietílico, etoxietílico, metoxipropílico o atoxipropílico; además, un grupo 2-piridílico, 3-piridílico o 4-piridílico; además, un grupo fenílico no substituido o substituido una, dos o tres veces mediante metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, es decir un grupo o-tolilo, m-tolilo, p-tolilo, un grupo 2,3-xililo, 2,4-xililo, 2,5-xililo, 2,6-xililo, 3,4-xililo o 3,5-xililo, un grupo o-metoxifenílico, m-metoxifenílico o p-metoxifenílico o bien o-etoxifenílico, m-etoxifenílico o p-etoxifenílico, un grupo o-fluorfenílico, m-fluorfenílico, p-fluorfenílico, clorofenílico, bromofenílico o yodofenílico, un grupo 2,3-diclorofenílico, 2,4-diclorofenílico, 2,5-diclorofenílico, 2,6-diclorofenílico, 3,4-diclorofenílico o difluorofenílico, un grupo 2-metil-4-fluorofenílico, 2-metil-4-clorofenílico, 2-cloro-4-metilfenílico, un grupo o-trifluorometílico, m-trifluorometílico o p-trifluorometílico, o un grupo 2-cloro-3-trifluorometílico, 2-cloro-4-trifluorometílico o un grupo 3-trifluorometil-4-clorofenílico.
5. substituido una, dos o tres veces mediante metilo, etilo, metoxi, etoxi, flúor, cloro, bromo, yodo, trifluorometilo, es decir un grupo o-tolilo, m-tolilo, p-tolilo, un grupo 2,3-xililo, 2,4-xililo, 2,5-xililo, 2,6-xililo, 3,4-xililo o 3,5-xililo, un grupo o-metoxifenílico, m-metoxifenílico o p-metoxifenílico o bien o-etoxifenílico, m-etoxifenílico o p-etoxifenílico, un grupo o-fluorfenílico, m-fluorfenílico, p-fluorfenílico, clorofenílico, bromofenílico o yodofenílico, un grupo 2,3-diclorofenílico, 2,4-diclorofenílico, 2,5-diclorofenílico, 2,6-diclorofenílico, 3,4-diclorofenílico o difluorofenílico, un grupo 2-metil-4-fluorofenílico, 2-metil-4-clorofenílico, 2-cloro-4-metilfenílico, un grupo o-trifluorometílico, m-trifluorometílico o p-trifluorometílico, o un grupo 2-cloro-3-trifluorometílico, 2-cloro-4-trifluorometílico o un grupo 3-trifluorometil-4-clorofenílico.
10. o p-metoxifenílico o bien o-etoxifenílico, m-etoxifenílico o p-etoxifenílico, un grupo o-fluorfenílico, m-fluorfenílico, p-fluorfenílico, clorofenílico, bromofenílico o yodofenílico, un grupo 2,3-diclorofenílico, 2,4-diclorofenílico, 2,5-diclorofenílico, 2,6-diclorofenílico, 3,4-diclorofenílico o difluorofenílico, un grupo 2-metil-4-fluorofenílico, 2-metil-4-clorofenílico, 2-cloro-4-metilfenílico, un grupo o-trifluorometílico, m-trifluorometílico o p-trifluorometílico, o un grupo 2-cloro-3-trifluorometílico, 2-cloro-4-trifluorometílico o un grupo 3-trifluorometil-4-clorofenílico.
15. un grupo 2-cloro-3-trifluorometílico, 2-cloro-4-trifluorometílico o un grupo 3-trifluorometil-4-clorofenílico.
20. R_3 puede ser además de los grupos fenílicos substituidos arriba indicados asimismo un grupo metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, butílico secundario, isobutílico o tercibutílico, cuando R_1 es un grupo piridílico.
25. La preparación de los nuevos compuestos de la fórmula



general I según la invención, se caracteriza porque un compuesto de la fórmula general II,



o sus formas tautómeras,

5. en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen la misma significación antes indicada y $C = X$ un grupo carbonílico o un grupo funcional, que puede transformarse mediante hidrólisis o mediante oxidación en un grupo carbonílico,

10. se calienta en solución o como tal, o se prepara in situ.

En la forma de realización unitariamente se elabora un compuesto de la fórmula II in situ y se realiza el cierre del anillo para llegar a los derivados de imidazol sin aislar un producto intermedio. Así, puede hacerse reaccionar una

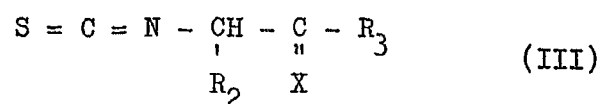
15. amina de la fórmula general III,



20. en la que R_1 tiene la misma significación antes indicada,



con un isotiocianato de la fórmula general III,



y sus formas tautómeras,

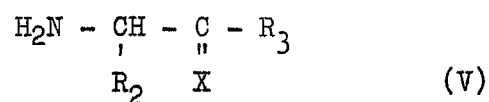
5. en la que R_2 , R_3 y $\text{C} = \text{X}$ tienen la significación antes indicada. Esta reacción se realiza en disolventes apropiados, especialmente en alcoholes inferiores, bases, etc., por ejemplo isopropanol o piridina, inicialmente bajo refrigeración.

10. Una modificación para la preparación de los compuestos de la fórmula general II consiste en que un isotiocianato de la fórmula general IV,



en la que R_1 tiene la significación antes indicada,

15. se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula general V,





y sus formas tautómeras,

en la que R_2 , R_3 y $C = X$ tienen la significación antes indicada. Estas condiciones reaccionales son semejantes a la primera disposición de procedimiento descrita.

5. En el caso en que $C = X$ signifique un grupo carbonílico, puede efectuarse el cierre del anillo para los compuestos de la fórmula general I directamente mediante calentamiento de la solución reaccional. En otros casos, cuando $C = X$ signifique una función carbonílica bloqueada, por ejemplo un acetal o un cetal, en especial un dietilacetal o un 1,2-glicolcetal o 1,3-glicolcetal, se desdobra hidrolíticamente el grupo bloqueado en el curso del procedimiento. Ello puede efectuarse mediante adición de ácidos, en especial ácidos minerales, a la mezcla reaccional. Mediante calentamiento a 50-150°, la mayoría de las veces a la temperatura de reflujo de la mezcla reaccional puede acelerarse la hidrólisis de los grupos bloqueados y simultáneamente el cierre del anillo para llegar a los productos finales de la fórmula general I. En el caso en que $C = X$ se presente en forma de un grupo oxidable, por ejemplo en forma de un alcohol secundario, puede oxidarse, por ejemplo, según el método de Oppenauer, es decir a base de cetonas inferiores, por ejemplo acetona o ciclohexanona en presencia de alcoholatos aluminicos de alcoholes correspondientes a las cetonas, por ejemplo isopropanol o bien ciclohexanol.



- Los nuevos compuestos de la fórmula general I forman sales que, en parte, son solubles en agua, con ácidos inorgánicos u orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxietansulfónico, el ácido acético, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico y el ácido mandélico.
- 5.
10. Las nuevas materias activas de la fórmula general I pueden hallar utilización como medicamento en virtud de sus propiedades citadas más adelante. Pueden administrarse por vía peroral, rectal o parenteral.
15. Las formas de dosis unitarias para la utilización peroral contienen como materia activa, de preferencia entre 1 y 90% de un compuesto de la fórmula general I. Para su preparación se combina la materia activa por ejemplo con vehículos en forma de polvo sólidos, como lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidones, como almidón de patata, almidón de maíz y amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpas cítricas; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de lubricantes, como estearato magnésico o estearato cálcico o polietilenglicoles (Carbowax) de pesos moleculares apropiados para tabletas o para núcleos de gragea.
- 20.
25. Por último se recubre, por ejemplo, con soluciones de



azúcar concentradas que pueden contener, por ejemplo, todavía arábica, talco y/o anhídrido titánico, o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente fluidificables. A estos recubrimientos se puede adicionar colorantes, por ejemplo para señalar dosis de materia activa diferentes.

- 5.
- Como formas unitarias de dosificación para la utilización rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo, supositorios que constan de una combinación de una materia activa o de una sal apropiada de la misma con una base grasa neutra, o también cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa o de una sal apropiada de la misma con polietilenglicoles (Carbowax) de peso molecular apropiado.
- 10.

- Ampollas para la administración parenteral, en especial intramuscular, contienen en solución acuosa, preferentemente, una sal acuosoluble de una materia activa en una concentración de 0,5 a 5% de preferencia, eventualmente junto con agentes de estabilización y sustancias tampón apropiadas.
- 15.

- Los ejemplos que siguen dilucidan con más claridad la preparación de los nuevos compuestos de la fórmula general I y de los productos intermedios hasta ahora no descritos; sin embargo, no limitan en modo alguno el ámbito de la invención. Las temperaturas están indicadas en grados celsius.
- 20.



EJEMPLO 1

- Se adiciona isotiocianato p-fluorofenilico (12,24 g, 0,08 moles) a una solución enfriada de aminoacetaldehído-dietil-acetal (10,64 g, 0,08 moles) en isopropanol (64 cc). La
5. mezcla se hierve durante 1/2 hora a reflujo y luego se enfría. Se adiciona ácido clorhídrico concentrado (6,4 cc) y la mezcla se hierve a reflujo todavía durante 2 horas. Al enfriar se obtiene la cristalización. El producto bruto se trata con carbón activado en metanol (200 cc). La solución metanólica
10. se concentra hasta sequedad y el residuo recristaliza dos veces en etanol, con lo que se obtiene 1-(4-fluorofenil)-2-mercaptoimidazol de punto de fusión 205-207°.

De manera similar se obtienen los productos siguientes:

15. a) el 1-(3-trifluorometilfenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 155-158°; y
- b) el 1-fenil-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 178-180°.

EJEMPLO 2

20. 1-Amino-2,2-etilendioxi-propano (7,02 g, 0,06 moles) en isopropanol (24 cc) se adiciona lentamente a una solución de 2-isotiocianato de piridina (8,16 g) (preparado como se describe por A.E.S. Fairfield y D.A. Peak, J. Chem. Soc. 1955, 796) en isopropanol (24 cc). La mezcla se hierve a reflujo durante



- 1/2 hora y luego se enfria en baño de hielo. Se adiciona ácido clorhídrico etanólico (12 cc, 9,9-n), y la mezcla reaccional se hierve bajo agitación, durante una hora, a reflujo con lo que cristaliza. Tras filtración se suspende el producto (el
5. clorhidrato) en agua (30 cc). Se regula el pH a 9 mediante adición de solución de sosa saturada y la suspensión se extrae con cloroformo (tres veces, 60 cc). Los extractos clorofórmicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran hasta sequedad. La base libre se trata con solución de metanol
10. (100 cc) con carbón activado y luego se concentra hasta sequedad. El residuo recristaliza dos veces en isopropanol y da el 1-(2-piridil)-5-metil-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 185-187°.

EJEMPLO 3

15. A) Una solución de aminoacetaldehido-dietilacetal (27,0 g, 0,2 moles) en cloroformo (50 cc) se adiciona en forma de gotas a una solución de tiofosgeno (25,0 g, 0,217 moles), carbonato calcico (30,0 g), agua (70 cc) y cloroformo (20 cc), con lo que la temperatura se mantiene por debajo de 10° con ayuda de un
20. baño de hielo-cloruro sódico, y la totalidad se agita a fondo con una vibromezclador. Una vez finalizada la adición se agita de nuevo la mezcla reaccional, durante 3 horas, a 35-40°. Se separan las sales mediante filtración. La capa clorofórmica se separa y la capa acuosa se regula a un pH 8-9 con so-



lución de sosa saturada. Luego se extrae con cloroformo (tres veces, 200 cc). Los extractos clorofórmicos se reúnen, se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran en vacío a un pequeño volumen. El producto aminoacetaldehído-dietilacetal-isotiocianato se destila a 101-103°/10 Torr. (véase A.P.T. Easson y F.L. Pyman, J. Chem. Soc. 1932, 1806).

10. B) Una solución de aminoacetaldehído-dietilacetal-isotiocianato (10,0 g, 0,0575 moles) en isopropanol (25 cc), se adiciona a gotas a una solución enfriada con hielo de p-cloroanilina (7,36 g, 0,0575 moles) en isopropanol (25 cc). La mezcla se hierve a reflujo durante 1/2 hora y luego se enfría. Se adiciona ácido clorhídrico concentrado (4,8 cc) y la totalidad se calienta todavía durante 3 horas a reflujo. El producto cristaliza al enfriar. Se disuelve en metanol caliente. La solución metanólica se trata con carbón activado y se concentra de nuevo hasta sequedad. El residuo recristaliza dos veces en isopropanol y da el 1-(4-clorofenil)-mercaptoimidazol, de punto de fusión 222-224°.

20. De manera análoga se obtienen los productos siguientes:

- a) el 1-(3,4-diclorofenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 239-242°, descomposición;
- b) el 1-(4-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 215-218°, descomposición;

25.



- c) el 1-(3-piridil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 248-250°, descomposición;
- d) el 1-(2,3-dimetilfenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 265-268°, descomposición;
- 5. e) el 1-(2,4-difluorofenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 212-214°;
- f) el 1-(4-trifluorometilfenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 196-198°;
- g) el 1-(2,6-dimetilfenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 301-306°, descomposición;
- 10. h) el 1-(2-fluorofenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 187-190°;
- i) el 1-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 204-206°;
- 15. j) el 1-(2,6-diclorofenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 302-305°, descomposición;
- k) el 1-(4-bromofenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 244-248°;
- l) el 1-(4-fluor-2-metilfenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 216-218°;
- 20. m) el 1-(4-yodofenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 249-251°, descomposición.



EJEMPLO 4

- Una solución de aminoacetaldehído-etilacetal (10,64 g, 0,08 moles) en isopropanol (30 cc) se adiciona lentamente a una solución enfriada con hielo de isotiocianato 3-fluorofenílico (12,24 g, 0,08 moles) en isopropanol (30 cc). La mezcla se hierve a reflujo luego durante $\frac{1}{2}$ hora y a continuación se enfría. Se adiciona ácido clorhídrico concentrado (6,4 cc) y la totalidad se hierve una vez más a reflujo durante una hora. Con el enfriamiento cristaliza el producto. Al recrystalizar dos veces en isopropanol da el 1-(3-fluorofenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 159-162°.

EJEMPLO 5

- A) Isotiocianato 3-piridílico (descrito por A.E.S. Fairfield, D.A. Peak, J. Chem. Soc. 1955, 796) se prepara según el método siguiente: tiofosgeno (25,0 g, 0,217 moles) se adiciona, en forma de gotas, bajo refrigeración y agitación con un vibromezclador, a una mezcla de 3-aminopiridina (20,42 g, 0,217 moles), carbonato cálcico (50,0 g), cloroformo (100 cc) y agua (100 cc). Una vez finalizada la adición se agita de nuevo la mezcla reaccional, durante 3 horas y a 35-40°. Se separan las sales mediante filtración de la mezcla reaccional. La capa clorofórmica se separa, y la capa acuosa se extrae con clorofó-



mo (tres veces, 200 cc). Los extractos clorofórmicos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran hasta sequedad. Se destila luego el residuo y da el isotiocianato 3-piridínico, de punto de ebullición 108-109°/9 Torr.

5. B) 1-Amino-2,2-etilendioxi-propano (1,17 g, 0,01 mol) en isopropanol (4 cc) se adiciona en forma de gotas a una solución enfriada de isotiocianato de 3-piridina en isopropanol (4 cc). La mezcla reaccional se hierve a reflujo durante $\frac{1}{2}$ hora y luego se enfría. Se adiciona ácido clorhídrico alcohólico (9,9-n, 2,0 cc), y la mezcla reaccional se hierve a reflujo durante otra hora. El clorhidrato cristaliza al enfriar. Se separa y se disuelve en agua (10 cc). La solución se regula alcalinamente (pH 8-9) con solución de sosa saturada y el precipitado se filtra. La recrystalización en isopropanol da el
10. 1-(3-piridil)-5-metil-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión
15. 225-227°.

EJEMPLO 6

- Clorhidrato de 4-metoxi-alfa-aminoacetofenona (12,1 g, 0,06 moles) se adiciona a una solución enfriada con hielo
20. de isotiocianato metílico (4,4 g, 0,05 moles) en isopropanol (60 cc). Se adiciona bicarbonato sódico (5,04 g, 0,06 moles); la mezcla reaccional se agita durante una hora a la temperatura ambiente y luego durante 3 horas a temperatura de reflujo. La



- mezcla se concentra hasta sequedad y el residuo se disuelve en agua (25 cc) y cloroformo (25 cc). La capa clorofórmica se separa y la capa acuosa se extrae con cloroformo (tres veces, 50 cc). Los extractos clorofórmicos reunidos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentran hasta sequedad.
5. El producto bruto recrystaliza en isopropanol (40 cc) y da un producto teñido. Dos recrystalizaciones suplementarias en isopropanol dan el 1-metil-5-(4-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 197-198°.
10. De manera similar se obtiene el 1-metil-5-(4-fluorofenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 194-195°.

EJEMPLO 7

- Clorhidrato de 4-cloro-alfa-aminoacetofenona (12,36 g, 0,06 moles) se adiciona a una solución enfriada con hielo de isotiocianato metílico (4,38 g, 0,06 moles) en piridina exenta de agua (60 cc). La mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente y se mantiene otras 20 horas a 80°. La mezcla reaccional se concentra hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se disuelve en agua (25 cc) y cloroformo (50 cc). El pH se regula a 8 con solución de carbonato sódico saturada; la capa clorofórmica se separa y la fase acuosa se extrae tres veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico y se concentra
- 15.
- 20.



hasta sequedad. Este producto bruto recristaliza dos veces en acetato etílico y da el 1-metil-5-(4-clorofenil)-2-mercaptopimidazol, de punto de fusión 246-248°, descomposición.

5. De manera similar se obtiene el 1-metil-5-(3-trifluorometilfenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 174-176°.

- La preparación del clorhidrato 3-trifluorometil-alfa-aminoacetofenona, que se utiliza como material de partida, se efectúa de manera análoga a la preparación que se describe para el p-isómero por W.T. Caldwell y G.C. Schweiker. J. Am. Chem. Soc. 75 (1953) 2884; (en isopropanol) punto de fusión 231-232° (descomposición).
- 10.

EJEMPLO 8

- Clorhidrato de 4-metil-alfa-aminopropiofenona (8,0 g) (preparado como se describe por Ueda, C.A. 54, 5576 b) se adiciona a una solución enfriada con hielo de isotiocianato metálico (2,94 g) en piridina exenta de agua (50 cc). La mezcla se agita durante una hora a temperatura ambiente y luego se mantiene durante 2 horas a 80°. El disolvente se destila bajo presión reducida. El residuo se suspende en agua (100 cc). El pH se regula a 8,5 con solución de carbonato sódico saturada y el producto se extrae con cloroformo (tres veces, 150 cc). Los extractos clorofórmicos se lavan con agua (tres veces, 150 cc), se secan sobre sulfato magnésico y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo amarillo da, al lavar con
- 15.
- 20.



un poco de acetato etílico, cristales incoloros; el 1,4-dimetil-5-(4-tolil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 295-297°.

De manera análoga se obtiene el 1,4-dimetil-5-(4-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol, de punto de fusión 249-252°.

5. EJEMPLO 9

Clorhidrato de 4-metoxi-alfa-aminopropiofenona (15,05 g, 0,07 moles) se adiciona a una solución enfriada de isotiocianato metílico (5,11 g, 0,07 moles) en isopropanol (70 cc). La mezcla reaccional se agita durante una hora a temperatura ambiente, luego se hierve durante 3 horas a reflujo y a continuación se concentra hasta sequedad. El residuo se disuelve en agua (125 cc) y cloroformo (125 cc). La capa clorofórmica se separa y la capa acuosa se extrae dos veces con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra hasta sequedad. El producto bruto se trata en solución metanólica con carbón activado, y se concentra de nuevo hasta sequedad. La recrystalización en isopropanol (20 cc) da un producto cristalino, que tiene las propiedades siguientes: a 182° se observa una formación de gas; la masa fundida con ello originada se vuelve de nuevo sólida inmediatamente; punto de fusión 249-250°. El análisis elemental, los espectros N.M.R. y U.V. así como la cromatografía en capa delgada indican la presencia de una mezcla.



Este material se calienta durante 15 minutos a 200° y luego recristaliza dos veces en etanol absoluto, dando el 1,4-dimetil-5-(4-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol.

EJEMPLO 10

5. Clorhidrato de 4-fluor-alfa-aminopropiofenona (5,0 g) se adiciona, bajo agitación y en forma de porciones, a una mezcla de isotiocianato metílico (2,0 g) y carbonato potásico pulverizado (3,4 g) en isopropanol (50 cc). Después de terminada la adición se se agita de nuevo todavía durante 30 minutos,
10. a temperatura ambiente, y a continuación durante 3 horas a temperatura de reflujo. La mezcla reaccional enfriada se vierte sobre agua (500 cc) y el precipitado se filtra y se lava a fondo con agua. La recristalización en acetato etílico da agujas blancas, de punto de fusión 260-263°. Recristaliza varias veces
15. en acetato etílico y da el 1,4-dimetil-5-(4-fluorofenil)-2-mercaptoimidazol, como agujas blancas, de punto de fusión 260-261,5°.

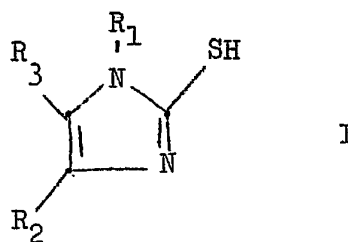


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes estadounidense serial nº 500.245 del 21 de Octubre de 1965.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados de imidazol de la fórmula general I,

10.



y sus formas tautómeras,
en la que

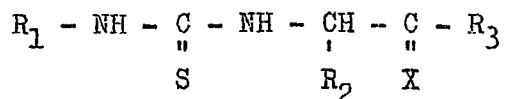
15. R_1 significa un grupo alquílico de peso molecular inferior, un grupo alquénilico de peso



- molecular inferior, un grupo cicloalquílico, un grupo cicloalquil-alquílico de peso molecular inferior, un grupo dialquilamino-alquílico de peso molecular inferior, un grupo alcoxi-alquílico de peso molecular inferior,
5. un grupo arílico monocarbocíclico, un grupo aralquílico monocarbocíclico de peso molecular inferior, un grupo piridílico, un grupo arílico monocarbocíclico, sustituido una,
10. dos o tres veces, independientemente entre si, mediante grupos alquílicos de peso molecular inferior, mediante grupos alcoxi de peso molecular inferior, mediante átomos de halógeno o mediante grupos trifluorometílicos, y
15. R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquílico de peso molecular inferior, y R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo arílico monocarbocíclico, sustituido una, dos o tres veces, independientemente entre sí, mediante grupos alquílico de peso molecular inferior,
20. mediante grupos alcoxi de peso molecular inferior, mediante grupos trifluorometílico o mediante átomos de halógeno, o en caso de que R_1 signifique un grupo peridílico, también puede ser un grupo alquílico de
25. peso molecular inferior,



caracterizado, porque un compuesto de la fórmula general II,



y sus formas tautómeras

5. en la que

R_1 , R_2 y R_3 tienen las significaciones arriba indicadas y

10. $C = X$ significa un grupo carbonílico o un grupo funcional, que puede transformarse mediante hidrólisis o mediante oxidación en un grupo carbonílico,

se calienta en solución como tal, o se prepara in situ.

2. Procedimiento para la preparación de derivados de imidazol.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 21 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 20 de Octubre de 1966
p.a.

JAJME ISERN

M. P.

Firmado: JOSE RODRIGUEZ