

386367

386367



386367

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C07 A61
SUBCLASE	D K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, U.S.A.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE  
IMIDAZOLES 2,5 - DISUSTITUIDOS".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense  
No. 885.362 del 15 de Diciembre de 1.969

A/R.



05-0473



11 DI

1 formación de depósitos gredosos en los cartílagos de  
las articulaciones. Estos depósitos están constituí-  
dos principalmente por uratos o ácido úrico. La hiper-  
uricemia es una condición caracterizada por un exceso  
5 de ácido úrico en la sangre.

El ácido úrico no desempeña ninguna función bio-  
química en el organismo y es simplemente un producto  
final del metabolismo de la purina. Es sabido que las  
bases de purina, adenina y guanina, que desempeñan pape-  
les clave en una amplia variedad de procesos químicos,  
10 dan ambas lugar a ácido úrico en el organismo. El ácido  
adenílico y el ácido guanílico son convertidos en las  
bases de purina libres por enzimas metabólicas destruc-  
tivas. Una porción de las bases de purina libres se con-  
vierte en ribonucleótidos de purina y el resto es de-  
15 gradado a las bases libres xantina e hipoxantina. Una  
sola enzima, la xantina oxidasa, convierte la xantina  
y la hipoxantina en ácido úrico para su excreción.

Aunque la biosíntesis de purina en los seres hu-  
manos puede ser inhibida en la fase de formil-glicinimi-  
20 da-ribótido por los antagonistas de la glutamina, aza-  
serina y 6-diazo-5-oxo-1-norleucina, una alta inciden-  
cia de efectos secundarios indeseables evita su uso clí-  
nico para este fin. En los últimos años, se han reali-  
zado importantes progresos en el intento de controlar  
25 los niveles excesivos de ácido úrico en los pacientes

- 3 386367



81 D

1            afectados de gota mediante el uso de agentes farmacéuti  
cos. La síntesis de ácido úrico ha sido bloqueada efec-  
2            tivamente mediante el uso de alopurinol, 4-hidroxi-pira-  
zolo-[3,4-d]-pirimidina, un compuesto que es un isómero  
5            estructural de la hipoxantina. El alopurinol actúa como  
inhibidor específico del enzima xantina oxidasa, que es  
6            responsable de la conversión de la hipoxantina y de la  
xantina en ácido úrico. Como resultado directo de la  
7            administración de este compuesto a los pacientes afecta-  
dos de gota, parte del ácido úrico que normalmente termi-  
10            naría en la orina es sustituido por las oxipurinas, hipox-  
antina y xantina, reduciendo así considerablemente el  
11            contenido de ácido úrico en el suero y en la orina. La  
azatioprina también ha sido empleada en los pacientes  
12            afectados de gota para inhibir la síntesis excesiva de  
purina, que suele producir cantidades anormales de ácido  
13            úrico. También se han empleado para el tratamiento de la  
gota otros compuestos como ácido acetilsalicílico, tio-  
14            fenilpirazolidina y fenilbutazona. Muchos de los com-  
puestos existentes utilizados en el tratamiento de la  
15            gota, sin embargo, alivian la inflamación y otros sín-  
tomas relacionados con ella pero no tienen ningún efec-  
16            to sobre las condiciones que dan lugar a la artritis go-  
tosa o hiperuricemia. Así, todavía existe la necesidad  
17            de compuestos que puedan ser empleados en el tratamiento

25

386367

386367



1  
5  
10  
15  
20  
25

profiláctico de la gota así como para el tratamiento de otras condiciones anormales asociadas con la hiperuricemia.

Los 4(5)-trifluormetilimidazoles que constituyen el objeto de esta invención han resultado ser efectivos agentes contra la gota y contra la hiperuricemia ya que inhiben la acción del enzima xantina oxidasa y de esta forma reducen el contenido de ácido úrico en el suero y en la orina. Además, algunos de los 4(5)-trifluormetilimidazoles presentan actividad diurética e hipotensora e inhiben la secreción gástrica.

COMPENDIO DE LA INVENCION

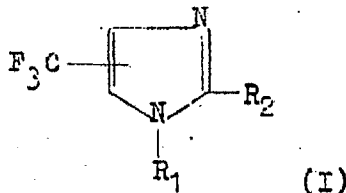
Un objeto de esta invención es proporcionar nuevos 4(5)-trifluormetilimidazoles que son útiles como agentes contra la gota y contra la hiperuricemia. Los 4(5)-trifluormetilimidazoles se preparan haciendo reaccionar un compuesto de 1,1-dihalo-3,3,3-trifluoracetona con un carboxaldehído apropiado y amoniaco. También se encuentran dentro de los límites de la invención las sales cuaternarias, las sales de metales alcalinos y de metales alcalino-térreos, no tóxicas y farmacéuticamente aceptables, de los 4(5)-trifluormetilimidazoles y las sales de ácido en las que el sustituyente en la posición 2 es un anillo heterocíclico que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno.



11 DI

1 DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Los nuevos imidazoles que constituyen el objeto de la presente invención pueden ser descritos estructuralmente mediante la siguiente fórmula:



10 donde

R<sub>1</sub> es hidrógeno,

alquilo inferior en el que

el grupo alquilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono como metilo, etilo, butilo y similares o

15 hidroxialquilo inferior como

2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y similares; y

R<sub>2</sub> es hidrógeno,

alquilo inferior conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono como

20 metilo, etilo, propilo, y similares,

arilo o heteroarilo, como

25 naftilo, quinolilo, cinolilo o un sistema cíclico heteroarílico de 5 ó 6 miembros, conteniendo de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo formado por oxígeno, nitrógeno y

**386367**



11

1                    azufre, tal como un anillo de pirazinilo, tie  
                     nilo, furilo, tiazolilo o piridilo,  
                     arilo y heteroarilo sustituidos conteniendo de 1  
                     a 3 sustituyentes, en el que el sustituyente  
5                    es un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi  
                     inferior en el que el grupo alcoxi contiene de  
                     1 a 5 átomos de carbono,  
                     fenilo o fenilo sustituido en el que el sustituye  
                     yente es halógeno, como flúor, bromo, cloro o  
10                    yodo,  
                     ciano,  
                     carboxi,  
                     carboalcoxi en el que el grupo alcoxi contiene de  
                     1 a 5 átomos de carbono como metoxicarbonilo,  
15                    etoxicarbonilo y butoxicarbonilo,  
                     alquilo inferior en el que el grupo alquilo es  
                     un grupo de cadena lineal o ramificada conte  
                     niendo de 1 a 5 átomos de carbono, tal como me  
                     tilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo y pen  
20                    tilo,  
                     alquilideno inferior en el que el grupo alquili  
                     deno contiene de 2 a 5 átomos de carbono, como  
                     etilideno, propilideno, butilideno y pentili  
                     deno,  
25                    sulfamoilo,

**386367**



1           alquil(inferior)sulfamoilo en el que el grupo al-  
            quilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono, co-  
            mo dimetilsulfamoilo, etilsulfamoilo, butil-  
            sulfamoilo y similares,

5           alcoxi inferior en el que el grupo alcoxi contie-  
            ne de 1 a 5 átomos de carbono como metoxi, eto-  
            xi, butoxi y similares,

            alcanoil(inferior)amino en el que grupo alquilo  
            contiene de 2 a 5 átomos de carbono, como ace-  
10           tilamino, propionilamino, butirilamino y simi-  
            lares,

            nitro,  
            amino,

            monoalquil(inferior)amino en el que el grupo al-  
15           quilo contiene de 1 a 5 átomos de carbono, co-  
            mo metilamino, etilamino y propilamino,

            dialquil(inferior)amino en el que el grupo alqui-  
            lo contiene de 1 a 5 átomos de carbono como di-  
            metilamino, dietilamino, dibutilamino y simi-  
20           lares,

            metilendioxi,

            un puente de alquilenos inferior fusionado conte-  
            niendo de 3 a 6 átomos de carbono, como propi-  
            leno, butileno o pentileno o

25           el residuo formado en la reacción de un anhídrido



1                   cíclico, por ejemplo anhídrido maleico, con  
una amina aromática primaria o secundaria en  
la que la porción amina se encuentra sobre el  
sustituyente 2-fenilo.

5                   Cuando el sustituyente en el anillo de imidazol  
es un grupo fenilo sustituido, el anillo fenílico puede  
contener de 1 a 3 sustituyentes. Cuando el sustituyente  
en el anillo fenílico es un puente de alquileno infe-  
rior, el puente está unido al anillo fenílico en átomos  
10 de carbono adyacentes, por ejemplo es un puente 3,4-pro-  
pileno. Cuando  $R_2$  es un grupo naftilo, el grupo naftilo  
está unido al anillo de imidazol por las posiciones 1 ó  
2 del grupo naftilo. Cuando el sustituyente en el ani-  
llo fenílico es un grupo metilendioxi, los átomos de  
15 oxígeno están unidos al anillo fenílico sobre átomos de  
carbono adyacentes, por ejemplo es un sustituyente 3,4-  
metilendioxi.

También se encuentran dentro de los límites de  
la presente invención las sales cuaternarias farmacéuti-  
camente aceptables, como los metoyoduros y etoyoduros  
20 en los que el grupo heterocíclico en la posición 2 con-  
tiene un átomo de nitrógeno; las sales de metales alca-  
linos y alcalino-térreos como las sales de sodio, pota-  
sio y calcio; y las sales con ácidos minerales como los  
25 hidrocloruros, cuando el sustituyente que se encuentra



11 DI

1 en la posición 2 es un anillo heterocíclico que contiene  
por lo menos un átomo de nitrógeno, tal como un anillo  
de piridina.

5 Los compuestos en los que  $R_1$  en la fórmula I es  
hidrógeno, alquilo inferior o hidroxialquilo inferior,  
y  $R_2$  es naftilo, piridilo, alquilo, quinolilo, tiazolilo,  
furilo, tienilo, cinolilo, pirazinilo y fenilo sustituido  
en el que el sustituyente es halógeno, ciano, carboxi,  
carboalcoxi, alquilo inferior, sulfamoilo, alcoxi infe-  
10 rior, alcanoil(inferior)amino, nitro, amino, monoalquil-  
(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, metilenoxi,  
un puente de alquileno fusionado o el resto formado en la  
reacción de un anhídrido cíclico con una amina, represen-  
tan una subclase preferida de compuestos comprendidos den-  
15 tro del alcance de la presente invención.

Debe entenderse que los trifluormetilimidazoles no  
sustituídos en la posición 1 aquí discutidos son compues-  
tos en los que el sustituyente trifluormetilo se encuen-  
tra en la posición 4 ó 5 del anillo de imidazol. El átomo  
de hidrógeno sobre un nitrógeno del anillo de imidazol se  
20 encuentra en un estado de equilibrio tautomérico, con el  
resultado de que las posiciones 4 ó 5 son equivalentes.

Son ejemplos típicos de los compuestos comprendi-  
dos en la definición de la Fórmula I los siguientes:

25 2-(4-piridil)-4(5)-trifluormetilimidazol

1-metil-2-(4-piridil)-4-trifluormetilimidazol



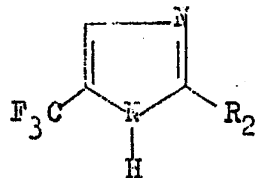
- 1            2-(4-tiazolil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             2-(2-furil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             1-etil-2-(4-tiazolil)-4-trifluormetilimidazol  
             2-isopropil-4(5)-trifluormetilimidazol  
5            2-fenil-4(5)-trifluormetilimidazol  
             2-(o-cianofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             2-(p-etilfenil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             1-propil-2-fenil-4-trifluormetilimidazol  
             2-vinilfenil-4(5)-trifluormetilimidazol  
10           2-(p-sulfamoilfenil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             2-(p-N-metilsulfamoil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             1-metil-2-(p-sulfamoilfenil)-4-trifluormetilimidazol  
             1-metil-2-fenil-5-trifluormetilimidazol  
             2-(p-metoxifenil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
15           2-(6-quinolil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             2-(3-furil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             2-(2-tienil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             2-(3,4-metilendioxifenil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             2-(o-metoxifenil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
20           2-(p-acetilaminofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             2-(p-cianofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             1-metil-2-(p-metoxifenil)-4-trifluormetilimidazol  
             1-metil-2-(p-metoxifenil)-5-trifluormetilimidazol  
             2-(p-dimetilaminofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
25           2-(5-indanil)-4(5)-trifluormetilimidazol



- 1            2-(1-naftil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             2-(3,4-diclorofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             2-(m-clorofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             2-(p-fluorfenil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
5            1-metil-2-(p-clorofenil)-4-trifluormetilimidazol  
             2-(p-carboxifenil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             2-(3-cinolil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             2-(2-naftil)-4(5)-trifluormetilimidazol  
             1-metil-2-(p-acetilaminofenil)-4-trifluormetilimidazol y  
10           1-(2-hidroxietyl)-2-(1-naftil)-4(5)-trifluormetilimidazol.

Los compuestos de la presente invención de fórmula estructural

15



(II)

donde

- 20             $R_2$  es alquilo inferior,  
             hidrógeno,  
             arilo, arilo sustituido,  
             heteroarilo,  
             heteroarilo sustituido,  
25            fenilo o fenilo sustituido donde el sustituyen-  
             te es ciano,



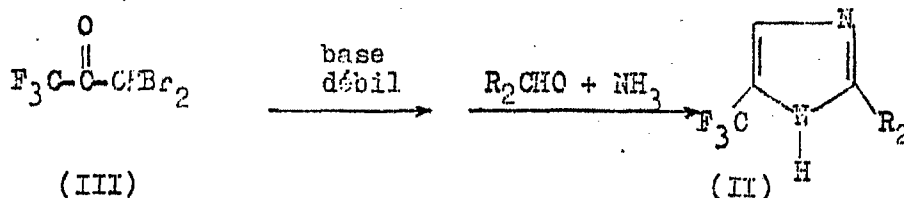
1                   halógeno,  
                    carboxi,  
                    carboalcoxi,  
                    alquilo inferior,  
5                   alquilideno inferior,  
                    sulfamoilo,  
                    alcoxi inferior,  
                    alquil(inferior)sulfamoilo,  
                    alcanoil(inferior)amino,  
10                   nitro,  
                    dialquil(inferior)amino,  
                    monoalquil(inferior)amino,  
                    metilendioxi o  
                    un resto alquileno inferior fusionado,  
15                   pueden ser preparados haciendo reaccionar en primer lugar  
                    un compuesto de 1,1-dihalo-3,3,3-trifluoracetona, como  
                    1,1-dibromo-3,3,3-trifluoracetona, con una base débil,  
                    como acetato sódico, amoniaco acuoso o carbonato potási-  
                    co, y después haciendo reaccionar la mezcla básica con  
20                   el carboxaldehído apropiado y amoniaco. El carboxaldehído  
                    puede ser un alquilcarboxaldehído, como acetaldehído o  
                    propionaldehído, un arilcarboxaldehído, como benzocarbo-  
                    xaldehído, un aril(sustituído)carboxaldehído, como o-cia-  
                    nobenzocarboxaldehído, p-nitrobenzocarboxaldehído, p-sul-  
25                   famoilbenzocarboxaldehído y p-metoxibenzocarboxaldehído,



1970

1 o un heteroarilcarboxaldehido, como piridincarboxaldehi-  
do, quinolincarboxaldehido, tiazolcarboxaldehido, tiofen-  
carboxaldehido o cinolincarboxaldehido.

5 El esquema de reacción global puede ser descrito  
de la siguiente forma:



10

15

20

25

Por ejemplo, cuando  $\text{R}_2$  en la Fórmula II es 4-piridilo, el compuesto de trifluormetilimidazol se prepara haciendo reaccionar cantidades aproximadamente equimoleculares de, por ejemplo, 1,1-dibromo-3,3,3-trifluoracetona con 4-piridincarboxaldehido y amoníaco. En general, el compuesto de trifluoracetona se agrega en primer lugar a una solución que contiene un ligero exceso de una base débil; puede emplearse cualquier base débil como acetato sódico o carbonato potásico. Pueden emplearse disolventes hidroxílicos como etanol acuoso o agua, pero generalmente la reacción se lleva a cabo en agua. La solución se calienta entre unos 5 minutos y 2 horas a una temperatura comprendida entre la ambiente y alrededor de  $150^\circ\text{C}$ ; sin embargo, el intervalo de temperatura preferido es del orden de  $80-100^\circ\text{C}$ . Después se enfría la reacción,

**386367**



DIC. 1970

1           preferiblemente a las temperaturas del baño de hielo. La  
solución enfriada se agrega después a una solución del  
carboxaldehído en un disolvente adecuado. Pueden emplear-  
se los disolventes miscibles con el agua como metanol,  
5           etanol, dioxano o tetrahidrofurano. Después se agrega  
amoníaco a la mezcla de reacción y la mezcla se deja en  
reposo aproximadamente a la temperatura ambiente, durante  
1 a 10 horas. El amoníaco puede ser agregado como gas o  
alternativamente como solución acuosa o alcohólica. El  
10           compuesto de trifluormetilimidazol se obtiene entonces  
por técnicas conocidas. Por ejemplo, por concentración de  
la mezcla de reacción se obtendrá generalmente el compues-  
to de trifluormetilimidazol como residuo sólido. El pro-  
ducto puede ser purificado por recristalización en un di-  
15           solvente apropiado como agua, acetonitrilo o benzohexano.

Los compuestos en los que el sustituyente en el  
anillo fenílico es amino pueden ser preparados a partir  
de los compuestos de 2-fenil-trifluormetilimidazol con  
un grupo alcanoil(inferior)amino como sustituyente en el  
20           anillo fenílico. La reacción se lleva a cabo suspendien-  
do primero un alcanoil(inferior)aminofeniltrifluormetil-  
imidazol, por ejemplo 2-(p-acetilaminofenil)-4(5)-trifluor-  
metilimidazol, en un ácido mineral diluido como, por ejem-  
plo, ácido clorhídrico al 10 % y la suspensión ácida se  
25           calienta durante 15 minutos a 2 horas aproximadamente, a



1970

1 una temperatura del orden de 50-150°C. El intervalo de  
temperatura preferido es 75-100°C. El compuesto de ami-  
nofeniltrifluormetilimidazol se obtiene neutralizando la  
solución ácida con un álcali suave como bicarbonato sódico  
5 y recogiendo el precipitado resultante por técnicas  
conocidas. Alternativamente, los compuestos de 2-amino-  
feniltrifluormetilimidazol pueden ser obtenidos por re-  
ducción catalítica de los correspondientes compuestos ni-  
tro.

10 Los compuestos en los que el sustituyente en la po-  
sición 2 es el resto formado en la reacción de un anhídri-  
do cíclico con una amina pueden ser preparados a partir  
de un 2-aminofenil-4(5)-trifluormetilimidazol por reac-  
ción del compuesto de 2-aminofenil-4(5)-trifluormetil-  
15 imidazol con anhídrido maleico en un disolvente adecuado  
como, por ejemplo, éter dietílico. La reacción se efec-  
túa generalmente a la temperatura ambiente, pero pueden  
emplearse temperaturas comprendidas entre la ambiente y  
unos 50°C. El producto de reacción cristaliza generalmen-  
20 te de la mezcla de reacción y se recoge y purifica por  
técnicas conocidas.

Los compuestos de Fórmula I en los que R<sub>1</sub> es al-  
quilo inferior pueden ser preparados haciendo reaccionar  
un 4(5)-trifluormetilimidazol, por ejemplo 2-(p-fluorfe-  
25 nil)-4(5)-trifluormetilimidazol, con un agente alquilan-

**386367**



1970

1 te como diazometano o con un sulfato de alquilo inferior  
comó sulfato de dimetilo. La reacción se lleva a cabo en  
un disolvente adecuado como ácido acético o metanol. La  
alquilación puede realizarse a la temperatura ambiente,  
5 pero se prefiere efectuar la reacción a temperaturas ele-  
vadas del orden de 50-150°C, durante 1 a 30 horas aproxi-  
madamente. La temperatura de reflujo del disolvente es una  
temperatura conveniente para la etapa de alquilación. El  
compuesto de trifluormetilimidazol alquilado es aislado  
10 después por técnicas conocidas. Por ejemplo, un método  
de aislamiento consiste en separar el disolvente y tritu-  
rar el residuo con álcali diluido, como hidróxido amónico,  
recogiendo el producto en un disolvente adecuado como he-  
xano. El compuesto de trifluormetilimidazol alquilado se  
15 obtiene después separando el disolvente.

Los compuestos de Fórmula I en los que R es hidro-  
xialquilo inferior pueden ser preparados haciendo reaccio-  
nar un 1,2-epoxi o 1,3-epoxialcano(inferior), por ejemplo  
1,2-epoxietano y 1,3-epoxipropano, con una mezcla aproxi-  
20 madamente equimolecular de un compuesto de 4(5)-trifluor-  
metilimidazol y un ácido de Lewis en un disolvente adecua-  
do, como ácido acético o alcohol metílico. Como ácido de  
Lewis, pueden emplearse compuestos como el trifluoruro de  
boro y el trióxido de azufre. Generalmente se emplea un  
25 exceso molar del epóxido y la reacción se lleva a cabo a



1 una temperatura comprendida entre  $-40^{\circ}\text{C}$  y  $60^{\circ}\text{C}$  aproxima-  
damente. Sin embargo, la temperatura de reacción preferi-  
da está entre  $20^{\circ}\text{C}$  y  $50^{\circ}\text{C}$  aproximadamente. Normalmente  
el epóxido se agregá de forma gradual, a velocidad sufi-  
5 ciente para mantener la reacción dentro del intervalo de  
temperatura deseado. Según el intervalo de temperatura  
empleado, la mezcla de reacción se deja en reposo durante  
10 minutos a 18 horas aproximadamente. El compuesto de  
4(5)-trifluormetilimidazol hidroxi-alquilado se aísla des-  
10 pués por técnicas conocidas.

Con objeto de preparar los compuestos de Fórmula I  
en los que  $R_1$  es hidroxialquilo inferior, en algunos ca-  
sos puede ser necesario proteger los compuestos con sus-  
tituyentes que sean sensibles a los agentes de alquila-  
15 ción para obtener un buen rendimiento. Cuando el sustituye-  
nte que se encuentra en la posición 2 es un anillo de  
piridilo, el anillo de piridilo puede ser protegido con-  
virtiéndolo en un N-óxido que después se convierte en el  
grupo piridilo libre una vez realizada la alquilación por  
20 medios convencionales. Cuando el sustituyente que se en-  
cuentra en el sustituyente 2-fenilo es un grupo carboxi,  
este grupo carboxi puede ser protegido convirtiéndolo en  
el éster. Cuando el sustituyente fenilo está sustituido  
con un grupo amino o un grupo monoalquilamino, la fun-  
25 ción amina puede ser protegida por acilación, por ejem-

**386367**



1970

1 plo con un grupo acetilo. Cuando el sustituyente que se  
encuentra en el sustituyente 2-fenilo es un grupo diamino,  
la función amino puede ser protegida convirtiéndola en  
un N-óxido. Cuando el sustituyente en el sustituyente  
5 2-fenilo es un grupo sulfamoilo, este grupo sulfamoilo  
también puede ser alquilado. El grupo sulfamoilo puede  
ser regenerado por reacción con ácido clorosulfónico, se-  
guido de reacción del compuesto cloruro de sulfonilo re-  
sultante con amoniacó. En aquellos casos en los que es  
10 necesario un grupo protector, este último se separa por  
técnicas conocidas.

Las sales cuaternarias comprendidas dentro de los  
límites de la presente invención tienen como sustituyente  
en la posición 2 un anillo aromático nitrogenado como un  
15 anillo de piridina o de quinoleína. Estas sales cuaterna-  
rias pueden ser preparadas haciendo reaccionar el compues-  
to de 4(5)-trifluormetilimidazol 2-sustituído con un yodu-  
ro de alquilo como, por ejemplo, yoduro de metilo o yodu-  
ro de etilo en un disolvente adecuado, como metanol, eta-  
20 nol o dimetilformamida. La reacción se efectúa generalmen-  
te a la temperatura ambiente y la sal cuaternaria se ob-  
tiene normalmente en forma sólida después de separar el  
disolvente. Los siguientes son ejemplos de sales cuaterna-  
rias que se encuentran dentro de los límites de la presen-  
25 te invención:

**386367**



1077

1 yoduro de N-metil-4-[4(5)-trifluormetil-2-imidazolil]-  
piridinio,

yoduro de N-etil-4-[4(5)-trifluormetil-2-imidazolil]-  
quinolinio,

5 yoduro de N-metil-2-(1-etil-4-trifluormetil-2-imidazo-  
lil)piridinio y

yoduro de N-metil-3-[1-(2-hidroxi-etil-4-trifluormetil-  
2-imidazolil)]piridinio.

10 Las sales metálicas de los 4(5)-trifluormetilimi-  
dazoles, es decir los compuestos en los que  $R_1$  en la  
Fórmula I es hidrógeno, pueden prepararse por métodos co-  
nocidos. Por ejemplo, la sal sódica o potásica se puede  
preparar por adición de una cantidad equivalente de hi-  
dróxido sódico o potásico a una solución del compuesto  
15 de trifluormetilimidazol. La sal se obtiene después con-  
centrando la mezcla de reacción.

Las sales de adición con ácido de los 4(5)-tri-  
fluormetilimidazoles que en la posición 2 tienen un anillo  
heterocíclico conteniendo por lo menos un átomo de nitró-  
20 geno, pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos  
conocidos para la preparación de sales de adición con  
ácido de aminas.

25 Los 4(5)-trifluormetilimidazoles que constituyen  
el objeto de esta invención inhiben la acción del enzima

**386367**



1970

1 xantina oxidasa dando lugar a una reducción significativa en la concentración de ácido úrico en la sangre y en la orina y, por lo tanto, son capaces de evitar los ataques de gota.

5 Algunos de los 4(5)-trifluormetilimidazoles, como 2-(2-piridil)-4(5)-trifluormetilimidazol y 2-(4-piridil)-4(5)-trifluormetilimidazol presentan actividad diurética e hipotensora y también inhiben la secreción gástrica.

10 Con fines de ensayo, la xantina oxidasa obtenida de la leche puede ser empleada para poner de manifiesto la capacidad de los 4(5)-trifluormetilimidazoles para inhibir el enzima. El procedimiento general consiste en emplear una suspensión de 5-10 unidades del enzima por mililitro de sulfato amónico saturado al 60.%; una unidad de esta  
15 suspensión convierte un micromol de xantina en ácido úrico por minuto. Generalmente, durante un ensayo de un día de duración, se diluyen alrededor de 0,05 ml de enzima con alrededor de 3 ml de solución reguladora. Como solución reguladora se puede emplear regulador Tris (0,05  
20 moles), pH 7,4. El inhibidor que ha de ser ensayado se disuelve en el regulador o en un disolvente adecuado, como dimetilsulfóxido; el mismo disolvente se utiliza para diluir la solución. El regulador, la hipoxantina y el disolvente se introducen en una célula y la solución  
25 resultante se agita para absorber aire. Después se agre-

386367



1970

1 ga la solución diluída de enzima y se observa el grado  
de aumento de la absorbancia a 290 m $\mu$  con espectrofotó-  
metro registrador. Generalmente se emplea enzima sufi-  
5 ciente para dar una variación de 0,1 unidades de absor-  
bancia por minuto aproximadamente y se utiliza inhibi-  
dor suficiente para producir una inhibición del 30-70 %.  
La concentración en  $\mu$ M de inhibidor necesaria para una  
inhibición del 50 % ( $V_0/V_1 = 2$ ) se determina representan-  
do  $V_0/V_1$  frente a I, donde  $V_0$  = velocidad sin inhibidor,  
10  $V_1$  = velocidad con inhibidor e I = concentración del in-  
hibidor. La actividad del compuesto ensayado se expresa  
como porcentaje de inhibición.

Los trifluormetilimidazoles terapéuticamente ac-  
15 tivos pueden ser administrados como ingrediente activo  
en asociación con un vehículo farmacéuticamente acepta-  
ble en forma de tabletas, elixires, cápsulas y similares.  
Estas preparaciones pueden obtenerse por cualquiera de  
los métodos farmacéuticos conocidos. Por ejemplo, en for-  
ma de tabletas, se formulan con un vehículo farmacéuti-  
20 co inerte que puede contener un aglutinante adecuado co-  
mo, por ejemplo, gomas, almidones y azúcares. También  
pueden ser incorporados a una cápsula de gelatina o for-  
mulados como elixires que tienen la ventaja de ser sus-  
ceptibles de manipulaciones en el sabor mediante la adi-  
25

**386367**



D.C. 1970

1 ción de saborizantes naturales o sintéticos normales.  
El compuesto es administrado generalmente en composi-  
ciones que están proporcionadas de forma que suminis-  
5 tran una unidad de dosificación de unos 30 mg a 1,5 g  
por día. Sin embargo, el nivel de dosis preferido es  
alrededor de 100-800 mg por día.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar  
formulaciones típicas en forma de tabletas, cápsulas  
y elixires que incorporan los 4(5)-trifluormetilimidazo-  
10 les terapéuticamente activos de la invención:

FORMULACION I: COMPRIMIDOS CONTENIENDO 0,5 G DE INGRE-  
DIENTE ACTIVO

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad, mg</u>
15 2-(4-piridil)-4(5)-trifluormetil- imidazol	500,0
Pasta de almidón, 12,5 %, 100 cc	<u>12,5</u>
	512,5
Almidón, maíz USP	25,0
Estearato magnésico	<u>5,5</u>
20	543,0

El 2-(4-piridil)-4(5)-trifluormetilimidazol es  
granulado con la pasta de almidón y mientras está húme-  
do se hace pasar por un tamiz nº 14, se seca a 45°C du-  
rante 20 horas y después se pasa tres veces a través de  
25

**386367**



1 un tamiz nº 14. A continuación el almidón se pasa por  
un cedazo del nº 90 sobre la granulación y todos los  
ingredientes se mezclan a fondo. Se hace pasar el este-  
5 arato magnésico por un cedazo del nº 90 sobre la gra-  
mulación y estos ingredientes se mezclan, después de lo  
cual la granulación se comprime en tabletas utilizando  
un troquel rayado, nivelado, plano, de 14/32" (11,11 mm),  
con un espesor de  $0,205 \pm 0,005$ " ( $5,207 \pm 0,127$  mm) dan-  
do 1000 tabletas de 0,543 g cada una.

10 FORMULACION II: ENCAPSULACION PARA CAPSULAS DE 250 MG

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad, mg</u>
2-(6-quinolil)-4(5)-trifluormetilimidazol	250
Lactosa	93
Talco	7

15 Se mezclan la lactosa, el talco y el 2-(6-quinolil)-4(5)-trifluormetilimidazol en un equipo mezclador adecuado y se encapsula en una cápsula del nº 2 con un peso de 350 mg.

20 FORMULACION III: SUSPENSION LIQUIDA - FORMULA

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad g/litro</u>
Veegum H.V.	3,0
Agua	150,0
Metil-paraben	1,0
2-(p-carboxifenil)-4(5)-trifluormetil- imidazol	50,0

25



DIC. 1970

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad g/litro</u>
1	Caolín	10,0
	Saborizante	1,0
	Glicerina, 9,5 a 1 litro	

5           Se suspende el Veegum en agua con intensa agitación, se agrega el metilparaben y se deja en reposo durante la noche para asegurar una hidratación completa del Veegum. En una vasija distinta se suspende 2-(p-carboxifenil)-4(5)-trifluormetilimidazol en unos 750 cc de glicerol. Se añade el caolín y se agita hasta conseguir la homogeneidad. Lentamente se añade la dispersión acuosa de Veegum y metilparaben. Se añade el saborizante y se continúa agitando durante 1 hora para asegurar la homogeneidad. Se completa con el resto de la glicerina hasta 1:1. Se agita hasta conseguir la homogeneidad. Una  
10  
15           cucharadita contiene 250 mg de 2-(p-carboxifenil)-4(5)-trifluormetilimidazol.

Los siguientes ejemplos se dan con fines ilustrativos y no a título de limitación:

20

EJEMPLO 1

2-(4-Piridil)-4(5)-trifluormetilimidazol

25

Se disuelven 11,6 g (0.084 moles) de trihidrato de acetato sódico en 40 ml de agua y a la solución acuosa resultante se añaden 11,6 g (0,042 moles) de 1,1-dibromo-3,3,3-trifluoracetona. La solución se calienta durante



DIC. 1970

1 30 minutos a 100°C y después se enfría en un baño de  
hielo. La solución enfriada se agrega a una solución  
de 4,7 g (0,044 moles) de 4-piridincarboxaldehído en  
200 ml de metanol. A la solución alcohólica se añaden  
5 50 ml de amoníaco acuoso concentrado y la mezcla de  
reacción se deja en reposo durante 5 horas a la tempe-  
ratura ambiente. Después se concentra la mezcla hasta  
unos 75 ml y el producto se separa de la solución en  
forma de aceite que solidifica al permanecer en reposo.  
10 Después de recrystalizar en agua, se obtiene 2-(4-piri-  
dil)-4(5)-trifluormetilimidazol, p.f. 156-157,5°C.

15 Cuando en el procedimiento anterior se emplea  
3-piridincarboxaldehído en lugar de 4-piridincarboxal-  
dehído, se obtiene 2-(3-piridil)-4(5)-trifluormetilimi-  
dazol, p.f. 228-228,5°C.

20 Cuando en el procedimiento anterior se emplea  
2-piridincarboxaldehído en lugar de 4-piridincarboxal-  
dehído, se obtiene 2-(piridil)-4(5)-trifluormetilimidazol,  
p.f. 156-157,5°C.

25 El procedimiento descrito en el Ejemplo 1 se uti-  
liza para preparar los siguientes compuestos (Ejemplos  
2-33A):

386367



1970

## EJEMPLOS 2-33A

Ej. N <sup>o</sup>	Material de partida (0,044 moles)	Producto	Punto de fusión
2	2-quinolincarboxaldehído	2-(2-quinolil)-4(5)-trifluormetilimidazol	156,5-158°C
3	4-tiazolcarboxaldehído	2-(4-tiazolil)-4(5)-trifluormetilimidazol	235-236°C
4	2-furancarboxaldehído	2-(2-furil)-4(5)-trifluormetilimidazol	192-193,5°C
5	isobutiraldehído	2-isopropil)-4(5)-trifluormetilimidazol	201,5-202,5°C
6	propionaldehído	2-etil-4(5)-trifluormetilimidazol	115-122°C
7	acetaldehído	2-metil-4(5)-trifluormetilimidazol	161-165°C
8	formaldehído	4(5)-trifluormetilimidazol	148,5-149,5°C
9	1-naftilencarboxaldehído	2-(1-naftil)-4(5)-trifluormetilimidazol	249-250°C
10	2-naftilencarboxaldehído	2-(2-naftil)-4(5)-trifluormetilimidazol	210-211°C
11	2-tiofencarboxaldehído	2-(2-tienil)-4(5)-trifluormetilimidazol	211,5-212°C
12	p-cianobenzocarboxaldehído	2-(p-cianofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	207-208°C
13	p-fluorbenzocarboxaldehído	2-(p-fluorfenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	206,5-207,5°C
14	o-clorobenzocarboxaldehído	2-(o-clorofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	165-167°C
15	m-clorobenzocarboxaldehído	2-(m-clorofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	186,5-187,5°C
16	p-clorobenzocarboxaldehído	2-(p-clorofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	226-228°C



1970

## EJEMPLOS 2-33A (continuación)

Ej. nº	Material de partida (0,044 moles)	Producto	Punto de fusión
17	3,4-diclorobenzocarboxaldehido	2-(3,4-diclorofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	212,5-213,5°C
18	2,4-diclorobenzocarboxaldehido	2-(2,4-diclorofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	191-193°C
19	p-carboxibenzo-carboxaldehido	2-(p-carboxifenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	287°C (desc.).
20	p-metilbenzocarboxaldehido	2-(p-metilfenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	218-220°C
21	m-metilbenzocarboxaldehido	2-(m-metilfenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	190-191°C
22	p-sulfamoilbenzo-carboxaldehido	2-(p-sulfamoilfenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	290°C (desc.)
23	5-indanocarboxaldehido	2-(5-indanil)-4(5)-trifluormetilimidazol	211-213°C
24	3-cinolinocarboxaldehido	2-(3-cinolil)-4(5)-trifluormetilimidazol	275-277°C
25	benzocarboxaldehido	2-fenil-4(5)-trifluormetilimidazol	208-209,5°C
26	p-metoxibenzo-carboxaldehido	2-(p-metoxifenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	204-206°C
27	p-acetilaminobenzocarboxaldehido	2-(p-acetilaminofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	273-274°C
28	p-nitrobenzocarboxaldehido	2-(p-nitrofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	195-196,5°C
29	p-dimetilaminobenzocarboxaldehido	2-(p-dimetilaminofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	264-265°C
30	3,4-metilendioxi-benzocarboxaldehido	2-(3,4-metilendioxi-fenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	204-207°C

386367



1970

## EJEMPLOS 2-33A (continuación)

1

Ej. No.	Material de partida (0,044 Moles)	Producto	Punto de Fusión
31	m-bromobenzocarboxaldehido	2-(m-bromofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	189°C
5 32	3-metoxipirazin-carboxaldehido	2/2-(5-metoxipirazinil)7-4(5)-trifluormetilimidazol	218-220°C
33	p-isopropilbenzo-carboxaldehido	2-(p-isopropilfenil)-4(5)-trifluormetilimidazol	249°C
33A	6-quinolincarboxaldehido	2-(6-quinolil)-4(5)-trifluormetilimidazol	254,5-255°C

10 Siguiendo el procedimiento anterior y partiendo del aldehido apropiado, se obtiene 2-bencil-4(5)-trifluormetilimidazol, p.f. 176-177°C; 2-isobutil-4(5)-trifluormetilimidazol, p.f. 123-125°C; 2-(4-metil-3-sulfamoilfenil)-4(5)-trifluormetilimidazol, p.f. 256-257°C; y 2-(4-piridil-1-óxido)-4(5)-trifluormetilimidazol, p.f. 244-246°C.

## EJEMPLO 34

2-(p-aminofenil)4(5)-trifluormetilimidazol

15 Se suspenden 4 g de 2-(p-acetamidofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol en 85 ml de ácido clorhídrico al 10 % y la suspensión se calienta a 100°C durante 30 minutos aproximadamente. La solución resultante se filtra y el filtrado se neutraliza con bicarbonato sódico acuoso. El producto crudo se separa por sedimentación de la solución neutra y después de recrystalizar en benceno se obtiene 2-(p-aminofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol, 20 p.f. 214,5-215°C.

## EJEMPLO 35

Acido p[4(5)-trifluormetil-2-imidazolil]maleanílico

25 Se disuelven 1,13 g (0,005 moles) de 2-(p-aminofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol en 150 ml de éter. A la solución resultante se añade otra solución de 0,5 g (0,005 moles) de anhídrido maleico en 50 ml de éter y la solución -

386367



1973

1           resultante se deja en reposo durante 1 hora a la tem-  
peratura ambiente. El producto sedimenta de la solu-  
ción y se recoge por filtración. Se obtienen unos cris-  
tales adicionales por concentración del filtrado etéreo.  
5           Los sólidos combinados se disuelven en solución acuosa  
al 2,5 % de hidróxido sódico y se precipitan de nuevo me-  
diante la adición de ácido clorhídrico. Por filtración y  
recristalización en etanol al 70 %, se obtiene ácido  
p-[4(5)-trifluorometil-2-imidazolil]maleanílico, p.f.  
10           235,5-237°C.

#### EJEMPLO 36

#### 2-(3,4-Dimetoxifenil)-4(5)-trifluorometilimidazol

Se disuelven 0,084 moles de trihidrato de acetato  
sódico en 50 ml de agua y a la solución acuosa resultan-  
15           te se añaden 0,042 moles de 1,1-dibromo-3,3,3-trifluorace-  
tona. La solución se calienta durante 25 minutos a 95°C  
y después se enfría en un baño de hielo. La solución en-  
friada se agrega a una solución de 0,044 moles de 3,4-  
dimetoxibenzocarboxaldehído en 175 ml de metanol. Se aña-  
20           den 50 ml de amoníaco acuoso concentrado a la solución  
alcohólica y la mezcla de reacción se deja en reposo du-  
rante 5 horas a la temperatura ambiente. Después la mez-  
cla se concentra hasta unos 75 ml y el producto se separa  
de la solución en forma de aceite que solidifica al dejar-  
25           lo en reposo. Por recristalización en alcohol, se obtiene



IIC. 1976

1 2-(3,4-dimetoxifenil)-4(5)-trifluormetilimidazol, p.f.  
188-190°C.

5 Cuando en el procedimiento anterior se emplean  
p-N,N-dimetilsulfamoilbenzocarboxaldehído y p-metilami-  
nobenzocarboxaldehído en lugar de 3,4-dimetoxibenzocar-  
boxaldehído, se obtienen respectivamente, 2-(p-N,N-dime-  
tilsulfamoilfenil)-4(5)-trifluormetilimidazol y 2-(p-  
metilaminofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol, respectiva-  
mente.

10

#### EJEMPLO 37

15 Cuando en el Ejemplo 1 se emplean 2,6-dimetil-4-  
piridincarboxaldehído, 4,6-dimetil-2-piridincarboxalde-  
hído y 2-metil-3-piridincarboxaldehído en lugar de 4-pi-  
ridincarboxaldehído, se obtienen respectivamente 2-(2,6-  
dimetil-4-piridil)-4(5)-trifluormetilimidazol, 2-(4,6-  
dimetil-2-piridil)-4(5)-trifluormetilimidazol y 2-(2-  
metil-3-piridil)-4(5)-trifluormetilimidazol.

15

#### EJEMPLO 38

Yoduro de N-metil-4[4(5)-trifluormetil-2-imidazolil]pi-  
ridinio

20

25 A una solución de 2,13 g (0,01 moles) de 2-(4-  
piridil)-4(5)-trifluormetilimidazol en 50 ml de metanol  
se añaden 7 g (0,05 moles) de yoduro de metilo. La so-  
lución resultante se deja en reposo durante 24 horas a  
la temperatura ambiente y el disolvente se concentra has-  
ta que se obtiene un sólido. El sólido se lava con éter



11 D

1 dietílico y se recoge por filtración, dando 2,4 g de  
producto crudo. Por recristalización en alcohol iso-  
propílico, se obtiene yoduro de N-metil-4[4(5)-tri-  
fluormetil-2-imidazolil]piridinio, p.f. 230-232°C (desc.).

5 Cuando en el procedimiento anterior se emplea yo-  
dure de etilo en lugar de yoduro de metilo, se obtiene  
yoduro de N-etil-4[4(5)-trifluormetil-2-imidazolil]pi-  
ridinio.

#### EJEMPLO 39

#### 2-(p-Fluorfenil)-1-metil-4(5)-trifluormetilimidazol

10 Se añaden 0,63 g (0,005 moles) de sulfato de dime-  
tilo a una solución de 1,1 g (0,005 moles) de 2-(p-fluor-  
fenil)-4(5)-trifluormetilimidazol en 10 ml de ácido acé-  
tico y la mezcla de reacción se refluje durante la noche.  
15 Después de 17 horas de reflujo se añaden 0,63 g (0,005  
moles) adicionales de sulfato de dimetilo y la solución  
se calienta a reflujo durante 5 horas más. El ácido acé-  
tico se separa a vacío y el residuo resultante se tritu-  
ra con hidróxido amónico diluido, agua y después con  
20 hexano. El extracto hexánico se concentra hasta formar  
un residuo sólido y se sublima dando 200 mg de producto.  
Por recristalización en hexano, se obtiene 2(p-fluorfenil)-  
1-metil-4(y 5)-trifluormetilimidazol, p.f. 81-84,5°C. La  
cromatografía en capa delgada y la cromatografía en fase  
de vapor indican la presencia de dos componentes isomé-  
25



1           cos.

          Cuando en el procedimiento anterior se emplea sulfato de dietilo en lugar de sulfato de dimetilo, se obtiene 2-(p-fluorfenil)-1-etil-4(y 5)-trifluormetilimidazol.

EJEMPLO 40

1-(2-Hidroxietil)-5-trifluormetilimidazol

10           Se disuelven 0,062 moles de 4(5)-trifluormetilimidazol en 150 ml de ácido acético y a la solución resultante se añaden 0,057 moles de eterato de trifluoruro de boro. A la mezcla de reacción se añaden gota a gota con agitación, durante 1 hora, 0,35 moles de óxido de etileno en 20 ml de hexano mientras se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción a 32-35°C con un baño de agua. Una vez completada la adición de óxido de etileno, la mezcla se concentra a vacío hasta unos 20 ml y el residuo se diluye con 50 ml de agua neutralizada a pH 7 con hidróxido sódico acuoso y se extrae con 100 ml de acetato de etilo. El extracto se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. Por separación del disolvente, se obtiene 1-(2-hidroxietil)-5-trifluormetilimidazol.

20           Cuando en el procedimiento anterior se emplean 2-(o-clorofenil)-4(5)-trifluormetilimidazol y 2-(p-metilfenil)-4(5)-trifluormetilimidazol en lugar de 4(5)-trifluormetilimidazol, se obtienen respectivamente 1-(2-hidroxietil)-2-(o-clorofenil)-5-trifluormetilimidazol y

**386367**



11

1 1-(2-hidroxietil)-2-(p-metilfenil)-5-trifluormetilimidazol.

EJEMPLO 41

2-Pirazinil-4(5)-trifluormetilimidazol

5 Se disuelven 5,8 g (0,042 moles) de trihidrato de acetato sódico en 20 ml de agua y a la solución acuosa resultante se añaden 5,8 g (0,021 moles) de 1,1-dibromo-3,3,3-trifluoracetona. La solución se calienta durante 30 minutos a 100°C y después se enfría en un baño de hielo. La solución enfriada se agrega a otra solución de 10 2,3 g (0,022 moles) de 2-pirazincarboxaldehído en 100 ml de metanol. Se añaden 25 ml de amoníaco acuoso concentrado a la solución alcohólica y la mezcla de reacción se deja en reposo durante 5 horas a la temperatura ambiente. 15 Después la mezcla se concentra hasta unos 35 ml y el producto se separa de la solución en forma de aceite que solidifica al permanecer en reposo. Por recristalización en acetonitrilo, se obtiene 2-pirazinil-4(5)-trifluormetilimidazol, p.f. 237-238°C.

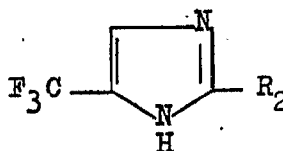
20 Debe entenderse que aunque esta invención ha sido descrita refiriéndose a realizaciones particulares de la misma, pueden introducirse cambios y modificaciones que se encuentran dentro de su alcance y debe ser limitada solamente por el lenguaje de las reivindicaciones del 25 apéndice.

**386367**



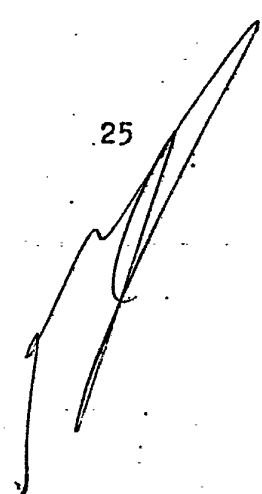
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de imidazoles 2,5 disustituidos.



donde R<sub>2</sub> representa hidrógeno, alquilo inferior, naftilo, fenilo, un anillo heteroarílico de 5 ó 6 miembros conteniendo de 1 a 3 heteroátomos del grupo del nitrógeno, azufre y oxígeno, un heteroarilo sustituido en el que el sustituyente es alquilo inferior o alcoxi inferior, fenilo sustituido en el que el anillo fenílico contiene de 1 a 3 sustituyentes y los sustituyentes son halógeno, ciano, carboxi, carboalcoxi, alquilo inferior, alquilideno inferior, sulfamoilo, mono- y di-alquil(inferior)sulfamoilo, alcoxi inferior, alcanoil(inferior)amino, nitro, alquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino o metilendioxi; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una 1,1-dihalo-3,3,3-trifluoracetona con una base y tratar la mezcla resultante con amoniaco y un carboxaldehido del grupo formado por alquil(inferior)-, aril-, aril-(sustituido)- y heteroaril-carboxaldehidos, correspondiendo el resto del aldehido al R<sub>2</sub> del producto final y, si se desea, tratar dicho imidazol con un agente de alquila-

386367





1970

1           ción para producir el imidazol correspondiente con un  
sustituyente N-1-alquilo inferior o con un 1,2- o 1,3-  
epoxialcano inferior, en presencia de un ácido de Lewis,  
para producir el correspondiente imidazol con un susti-  
5           tuyente N-1-hidroxialquilo inferior.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
en el que se hace reaccionar 1,1-dibromo-3,3,3-trifluor-  
acetona con acetato sódico a 80-100°C y la mezcla resul-  
tante se hace reaccionar con piridincarboxaldehído y  
10           amoníaco.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2,  
en el que el piridincarboxaldehído es piridin-4-carbo-  
xaldehído.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
15           en el que R<sub>2</sub> es un alcanoil(inferior)aminofenilo y dicho  
producto se hace reaccionar con un ácido mineral para  
producir el correspondiente aminofenilimidazol.

Se reivindica por último como objeto sobre  
el que ha de recaer la patente de invención, que se -  
20           solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE IMIDA  
ZOLES 2,5 DISUSTITUIDOS".

25

---

**386367**



1970

1            Todo conforme queda descrito y reivindicado en -  
la presente memoria descriptiva que consta de treinta y  
siete páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 11 de diciembre 1.970

BERNARDO UNGRIA

P.º.

10

386367