

402563

402563

PATENTE DE INVENCION

Ref: Case 4-7499/1+2.



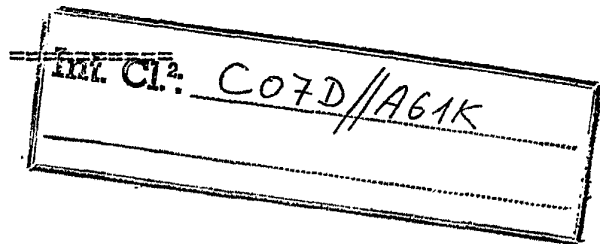
Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de derivados de imidazol.

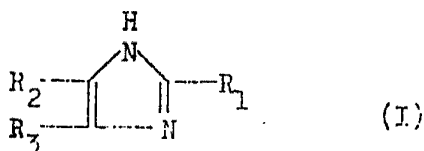
=====

Solicitante CIBA-GEIGY A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.



La presente invención se refiere a nuevos derivados de imidazol con valiosas propiedades farmacológicas, a procedimientos para su obtención, a medicamentos que contienen los nuevos derivados de imidazol y a su empleo; especialmente a derivados de imidazol de fórmula general

402563



5. en la que R_1 significa alquilo inferior, cicloalquilo ó fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, alquilo inferior ó alcoxi inferior, y uno de los grupos R_2 y R_3 significa fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltioinferior ó alquilsulfonilo inferior y el otro representa un resto heteroaromático de 6 miembros con 1 ó 2 átomos de nitrógeno de anillo, así como los n-óxidos de los mismos y las sales de tales compuestos.

10. Los compuestos de la presente invención poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente una eficacia anti-inflamatoria, anti-niciceptiva y anti-pirética con un buen índice terapéutico.

15. La eficacia antiflogística de los nuevos derivados de imidazol en administración oral se demuestra, por ejemplo, en las ratas en el ensayo Bolus alba-Oedema, según G. wilhelmi, Jap. J. Pharmacol. 15, 187 (1965).

20. La eficacia analgética de los nuevos derivados de imidazol se demuestra, por ejemplo, en el ratón, según el método descrito por E. Siegmund, R. Cadmus y G. Lu, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729 (1957), en la que se comprueba la cantidad de sustancia que es

402563



necesaria para evitar el síndrome producido por inyección intraperitoneal de 2-fenil-1,4-benzoquinona.

- Para determinar el efecto anti-pirético se administran los nuevos compuestos en dosis adecuadas
5. peroralmente a grupos de ratas a las cuales 16 - 18 horas antes se les había inyectado intramuscularmente una suspensión de un 15 % de levadura con un 1 % de traganta y un 1 % de cloruro de sodio en agua destilada en una cantidad de 1 cc por 100 g de cuerpo de peso.
10. Las temperaturas de fiebre producidas por la levadura se miden rectalmente 1 hora y 1/2 hora antes de la administración de las sustancias de ensayo y durante un periodo de 1/2 hora a 5 horas después de la administración de las sustancias de ensayo durante periodos
15. de cada 1/2 hora y se calcula la depresión máxima de temperatura así como la bajada de temperatura media aritmética durante las 5 horas después de la administración de las sustancias de ensayo en comparación con la media de las dos mediciones antes de la administración como basis comparativa.
- 20.

Los nuevos derivados de imidazol son adecuados como sustancias activas para medicamentos de aplicación oral, rectal ó parenteral para aliviar y eliminar los dolores de diferentes géneros así como para

25. el tratamiento de enfermedades reumáticas, artríticas y otras enfermedades inflamatorias.

En los derivados de imidazol de fórmula general I y los correspondientes productos de partida indicados más abajo contiene un resto de alquilo infe-

402563

- 4 -



- rior R_1 , especialmente hasta 6 átomos de carbono y es, en primer lugar un resto alquilo ramificado ó un resto cicloalquilo, preferentemente con hasta 6 átomos de carbono, ante todo isopropilo ó sec.-butilo ó preferentemente terc.-butilo, además ciclopropilo. El sustituyente R_1 como resto fenilo en caso dado sustituido, especialmente monosustituido por halógeno, por ejemplo, fluor, cloro ó bromo, alquilo inferior, por ejemplo, metilo ó etilo ó alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi ó etoxi,
- 5.
10. significa especialmente un resto fenilo sustituido en forma correspondiente, especialmente en la posición p, entrando en consideración como sustituyente de halógeno, especialmente un átomo de cloro.

- Un resto fenilo sustituido R_2 ó R_3 está preferentemente monosustituido y puede contener un sustituyente en la posición o, m ó p. Como sustituyentes sean mencionados, ante todo cloro, metilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, metiltio, etiltio, metilsulfonilo ó etilsulfonilo.
- 15.

- Un resto monoazacíclico R_2 ó R_3 es piridilo, así como 2-, 3- ó 4-piridilo, mientras un resto diazacíclico R_2 ó R_3 es especialmente pirazinilo.
- 20.

- Especialmente valiosos son los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa alquilo inferior con hasta 6 átomos de carbono, preferentemente alquilo inferior ramificado con 3, y especialmente 4 átomos de carbono, ó fenilo, en caso dado monosustituido por metilo, metoxi ó cloro y uno de los restos R_2 y R_3 significa fenilo, en caso dado sustituido por metilo, metoxi ó cloro, y el otro significa piridilo, tal como 2-piridilo ó 4-piridilo.
- 25.



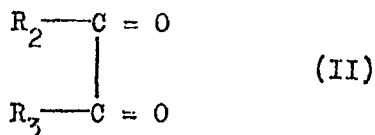
402563

especialmente sin embargo 3-piridilo, así como las sales de adición de ácido de los mismos.

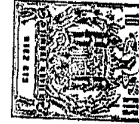
Como compuestos farmacológicamente valiosos de la indicación arriba indicada sean mencionados especialmente:

- 5. 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol, así como 2-terc.-butil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol, 2-(p-clorofenil)-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol, 2-terc.-butil-4(5)-(m-metilfenil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol y 2-(p-clorofenil)-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol, además 2-(p-clorofenil)-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(2-piridil)-imidazol, 2-terc.-butil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(4-piridil)-imidazol, 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(4-piridil)-imidazol y 2-(p-clorofenil)-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(4-piridil)-imidazol, así como sus sales, especialmente las sales de adición de ácido de aplicación farmacéutica.

- 20. Los nuevos compuestos se pueden obtener en forma en sí conocida; así se puede, por ejemplo, reaccionar una dicetona sustituida de fórmula general



una mono-oxima correspondiente ó n-óxido, con amoniaco y un aldehído de fórmula R₁-CHO (III) y, sí se desea, un compuesto obtenido, transformar en un n-óxido ó un n-óxido obtenido en el compuesto libre y/ó, sí se desea, un



compuesto obtenido en una sal ó una sal obtenida en el compuesto libre.

5. En la reacción de arriba se emplea el amoniaco (también en forma de un medio cededor de amoniaco), preferentemente en exceso empleandose al utilizar una dicetona como mínimo una cantidad dos veces molar y al emplear la correspondiente mono-oxima, que conduce a la formación de un n-óxido de un compuesto de fórmula I, como mínimo la cantidad equimolar.
10. Un medio cededor de amoniaco es, por ejemplo, una sal amónica de un ácido carboxílico orgánico, tal como un alcanato inferior de amonio, preferentemente acetato amónico, así como formiato amónico, además un amida de ácido carboxílico adecuado, especialmente el ácido fórmico, tal como formamida. Una sal amónica se emplea generalmente en un mayor exceso y en presencia de un ácido, tal como un ácido alcan inferior-carboxílico, por ejemplo, ácido fórmico ó ácido acético ú otro ácido de fórmula $R_1-C(=O)-OH$ (IV), donde R_1 significa pre-
15. ferentemente un resto de caracter alifático, pudiendose emplear un ácido de éstos simultaneamente como disolvente. La formamida, empleada preferentemente en exceso, tal como en un exceso 5-25 veces, puede servir simultaneamente como disolvente. La reacción se puede realizar
20. en presencia de un disolvente adicional, por ejemplo, en presencia de dimetilformamida, preferentemente a temperatura más elevada, por ejemplo, a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, al emplear formamida a unos $180^{\circ}C$ hasta unos $200^{\circ}C$ (a cuya tempera-
- 25.

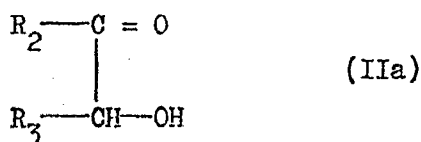
402563

- 7 -



tura se descompone la formamida) y, si se desea, en un recipiente cerrado, en caso dado bajo presión y/ó en una atmósfera de gas inerte, tal como atmósfera de nitrógeno.

5. En el procedimiento de arriba se puede emplear la dicetona de fórmula II también en forma de un compuesto transformable en ésta, por ejemplo, efectuando la reacción de arriba con una α -hidroxicetona de fórmula



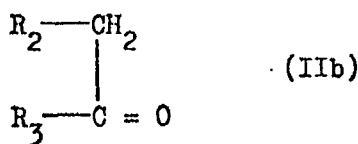
- ó una mono-oxima de la misma y en presencia de un agente de oxidación usual para su transformación en la dicetona de fórmula II, tal como una sal oxidante de metal pesado, preferentemente de una sal orgánica de cobre-(II), tal como acetato ó citrato de cobre-(II), obteniendose el correspondiente derivado de imidazol formado de fórmula general I, generalmente como sal cúprica. La reacción se efectua generalmente como arriba descrito, es decir, el amoniaco ó el medio cedor de amoniaco se emplea preferentemente en gran exceso; la oxidación y la condensación simultanea se efectua, por ejemplo, en un alcohol inferior, tal como metanol ó etanol, preferentemente a temperatura más elevada, por ejemplo a unos 30° a unos 100°C. De la sal cúprica que se obtiene se puede liberar el derivado de imidazol libre en la forma usual, por ejemplo, por reacción con hidrógeno sulfurado
- 10.
- 15.
- 20.



en un alcohol inferior y bajo calor.

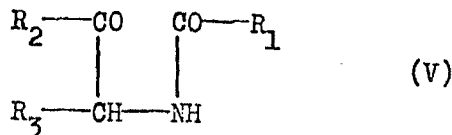
Las dicetonas empleadas como productos de partida, de fórmula II, ó las α -hidroxicetonas de fórmula IIa, son conocidas ó se pueden obtener en forma en sí co-

5. conocida. Las mono-oximas de los compuestos de fórmula II se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar, por ejemplo, un éster R_3 -ácido carboxílico, donde R_3 significa el resto heterocíclico R_2 ó R_3 , tal como un correspondiente éster de alquilo inferior, por ejemplo, éster de etilo, ó en caso dado un n-óxido del mismo, con un éster R_2 -ácido acético, tal como éster de alquilo inferior, por ejemplo, éster de etilo, en forma en sí conocida a la correspondiente cetona de fórmula
- 10.



y ésta con ácido nitroso en un disolvente alcohólico.

15. Los nuevos compuestos de fórmula general I y sus sales se pueden obtener también, por ejemplo, tratando con amoniaco una amida de fórmula general



y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en un n-óxido y/ó si se desea, un compuesto obtenido se

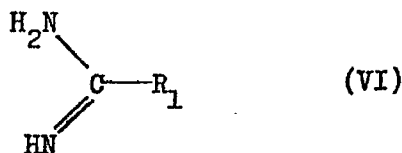


transforma en una sal ó una sal obtenida en el compuesto libre.

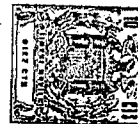
- El amoniaco se puede emplear también como agente cededor de amoniaco, empleandose como tal, por ejemplo, las sales amónicas arriba mencionadas de los ácidos carboxílicos de fórmula IV, especialmente la sal amónica de un ácido alcano inferior-carboxílico, tal como acetato de amonio, además formamida, generalmente en presencia de un ácido alcano inferior-carboxílico, tal como ácido acético ó ácido fórmico. La reacción se efectúa preferentemente a temperatura más elevada.

- Los compuestos de partida de fórmula general V se pueden obtener, por ejemplo, por acilación de 2-amino-1-oxo-1-R₂-2-R₃-etano con haluros, tales como cloruros, de ácidos carboxílicos de fórmula IV, ó bien los anhídridos correspondientes.

- Además se pueden obtener los nuevos derivados de imidazol de fórmula general I y sus sales haciendo reaccionar un éster reactivo de una -hidroxicetona de fórmula general IIa con una amidina de fórmula general



ó una sal de la misma y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en un n-óxido y/ó si se desea, un compuesto obtenido se transforma en una sal ó una sal obtenida en el compuesto libre.



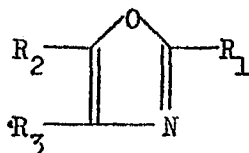
Un éster reactivo es, por ejemplo, un éster correspondiente con un hidrácido halogenado, especialmente el correspondiente cloruro ó bromuro, además con un ácido sulfónico orgánico fuerte, tal como un ácido alcano inferior- ó arensulfónico, por ejemplo, ácido metan- ó p-toluenosulfónico. La condensación se puede realizar generalmente mediante calentamiento de los componentes de reacción en un disolvente inerte, tal como un hidrocarburo alifático, halogenado, por ejemplo, cloroformo, a temperaturas moderadamente elevadas, sí es necesario, en presencia de un agente de condensación adecuado, tal como de una base.

Las sales de las amidinas de fórmula VI son, por ejemplo, sus hidroccloruros estables que, antes de su empleo, se transforman preferentemente en las amidinas libres, por ejemplo, efectuando la reacción ventajosamente en un sistema bifásico compuesto de una solución de un éster reactivo de una α -hidroxicetona de fórmula general IIIa en un disolvente orgánico inerte, tal como, por ejemplo, cloroformo y una solución acuosa de la sal, por ejemplo, hidroccloruro, de la amidina de fórmula general VI. Bajo calentamiento y fuerte agitación se gotea una solución acuosa, diluida, de un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de potasio ó hidróxido de sodio, en una cantidad en total 2 veces molar, para, por una parte, liberar la amidina y, por otra parte, para ligar el ácido que se libera al cerrarse el anillo.

Los compuestos de fórmula general I se pueden obtener además haciendo reaccionar un oxazol de fórmula



general



(VII)

5. con amoniacó y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en un óxido y/ó si se desea, un compuesto obtenido se transforma en una sal ó una sal obtenida en el compuesto libre.

El amoniaco se puede emplear en forma de un medio cedor de amoniaco, utilizandose, por ejemplo, formamida, en caso dado junto con amoniaco.

10. Por ejemplo, se puede calentar un oxazol de fórmula VII con una mezcla de amoniaco líquido y formamida en el autoclave a temperaturas de unos 180° hasta unos 220°C, ó una mezcla del mencionado oxazol con formamida a la temperatura de ebullición ó bién temperatura de descomposición de la formamida.

15. Los nuevos oxazoles que sirven como producto de partida de fórmula general VII se pueden obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar α -hidroxicetonas de fórmula general IIIa con haluros, por ejemplo, cloruros, de ácidos carboxílicos de fórmula IV ó anhídridos correspondientes bajo formación de los ésteres correspondientes.
20. Estos últimos se hacen reaccionar con una sal amónica de un ácido alcánico inferior, bajo calor; por ejemplo se hierven con acetato amónico en exceso en ácido acético glacial bajo reflujo con lo que se forma el oxazol dese-



ado.

Según un ulterior procedimiento se obtienen los oxazoles de fórmula general VII deshidratando una amida de fórmula general V, por ejemplo, hirviendo con cloruro de tionilo, bajo presencia ó ausencia de un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, benceno, bajo reflujo, hasta terminar el desarrollo de hidrógeno clorado ó mediante tratamiento con ácido sulfúrico concentrado a temperaturas desde unos 0°C hasta temperatura ambiente.

Los oxazoles de arriba de fórmula general VII, se pueden obtener asimismo sí un nitrilo de fórmula R_1-CN (VIII) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula general IIa, en presencia de un ácido mineral. Por ejemplo, se deja reaccionar sobre una mezcla equimolar de los productos de partida mencionados ácido sulfúrico concentrado a temperaturas entre 0° a 30°C, ó ácido polifosfórico a unos 80° a 120°C.

Los oxazoles de fórmula general VII se pueden obtener asimismo por condensación de ésteres capaces de reacción, especialmente con hidrácidos halogenados, de compuestos de fórmula general IIa con amidas de fórmula $R_1-C(=O)-NH_2$ (IX), preferentemente al calentar a temperaturas entre unos 130° y unos 170°C, ó por reacción con complejos de cloruro de estaño-IV de nitrilos carboxílicos de fórmula VIII a temperatura hasta unos 100°C.

Un compuesto obtenido se puede transformar en un n-óxido en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente n-oxidante, tal como



peróxido de hidrógeno ó un perácido adecuado, tal como un ácido alcano inferior-percarboxílico, por ejemplo, ácido peracético, un ácido bencenopercarboxílico, por ejemplo, ácido perbenzóico, ácido 3-cloro-perbenzóico
5. ó ácido mono-perftálico ó un ácido persulfónico orgánico.

Un n-óxido obtenido se puede transformar en un compuesto de fórmula I por reducción, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como níquel-Raney, empleandose, por
10. ejemplo, un alcohol inferior, especialmente metanol ó etanol, como disolvente ó con un agente de reducción químico usual para la reducción de n-óxidos, tal como hidruro de litio-aluminio, tricloruro de fósforo ó ditionita de sodio (hiposulfito de sodio), éste último
15. también en forma de un hidrato, tal como dihidrato.

El procedimiento comprende también aquellas formas de ejecución según las cuales los compuestos que se obtienen como productos intermedios son empleados como productos de partida y con éstos se efectúan las
20. etapas del procedimiento que faltan ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa; además se pueden emplear los productos de partida en forma de derivados ó formarse durante la reacción.

Preferentemente se emplean aquellos compuestos de partida y se seleccionan las condiciones de reac-
25. ción de manera que se obtengan los compuestos mencionados al principio como especialmente preferentes.

Los compuestos de fórmula general I que se obtienen según el presente procedimiento, así como los



n-óxidos de los mismos, se pueden transformar, en caso deseado, en forma usual en sus sales, por ejemplo, en sales de adición con ácidos inorgánicos ú orgánicos.

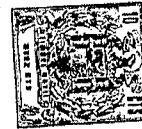
- Acidos adecuados son, en primer lugar, aquellos que con los compuestos libres formen sales no tóxicas, farmacéuticamente compatibles, tales como por ejemplo, el
5. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido β -hidroxietanosulfónico, ácido acético,
10. ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico ácido fumárico, ácido maléico, ácido benzóico, ácido salicílico, ácido fenilacético, ácido mandélico ó ácido embónico. Las sales de adición de ácido se pueden obtener en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido en
15. presencia de un disolvente adecuado.

- Los nuevos compuestos de imidazol de fórmula general I y sus n-óxidos, así como las sales de compatibilidad farmacológica, tales como las sales de adición
20. de ácido de los mismos, se pueden administrar en forma de preparados farmacéuticos, preferentemente en forma enteral, por ejemplo peroral ó rectalmente. La dosis diaria de la sustancia activa oscila entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg. Las formas
25. de unidades de dosificación adecuadas, tales como grageas, tabletas, supositorios ó ampollas contienen la sustancia activa preferentemente en una cantidad de 0,25 - 5 mg/kg de peso del cuerpo de la especie a tratar.

Las formas de unidades de dosificación para

402563

- 15 -



- la aplicación peroral contienen preferentemente entre 10 - 90 % de la sustancia activa. Para su obtención se puede combinar la sustancia activa, por ejemplo, con excipientes sólidos, pulverulentos, tales como carbohidratos, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbita ó manita; féculas tales como, fécula de patata, fécula de maiz ó amilopectina, además polvo de laminaria ó polvo de pulpa de citros; derivados de celulosa ó gelatina, en caso dado bajo adición de lubricantes, tales como estearato de magnesio ó de calcio ó polietilenglicoles, para obtener así tabletas ó núcleos de grageas. Estos últimos se pueden revestir, por ejemplo, con soluciones de azúcar concentrada que pueden contener, por ejemplo, además goma arábica, talco y/ó dióxido de titanio, ó con una laca, que está disuelta en disolventes orgánicos ó mezclas de disolventes orgánicos de fácil volaticidad. Estos revestimientos pueden contener colorantes, por ejemplo, para la caracterización de las diferentes dosis de sustancia activa. Como ulteriores formas de unidades de dosificación orales son adecuadas las cápsulas duras de gelatina, así como las cápsulas cerradas blandas de gelatina y un plastificante, tal como glicerina. Las primeras contiene la sustancia activa preferentemente como granulado en mezcla con lubricantes, tales como talco ó estearato de magnesio y, en caso dado, estabilizadores tales como metabisulfito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) ó ácido ascórbico. En las cápsulas blandas está la sustancia activa preferentemente disuelta ó suspendida en líquidos adecuados, tales como polietilenglicoles líquidos,



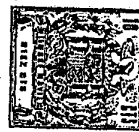
pudiendose haber agregado asimismo estabilizadores.

- Como formas de unidades de dosificación para la aplicación rectal entran en consideración, por ejemplo, los supositorios que se componen de una combinación de
5. una sustancia activa con una masa básica para supositorios a base de triglicéridos naturales ó sintéticos (por ejemplo, manteca de cacao), polietilenglicoles ó alcoholes grasos superiores adecuados, y cápsulas rectales de gelatina que contienen una combinación de la
10. sustancia activa con polietilenglicoles.

Como ulteriores formas de aplicación sean mencionadas, por ejemplo, las lociones, tinturas y ungüentos preparados con los adyuvantes usuales para aplicación percutánea.

15. Las siguientes instrucciones explican con más detalle la obtención de un número de formas de aplicación típicas:
- a) 1000 g de 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol se mezclan con 550 g de lactosa y 292 g
20. de fécula de patata, la mezcla se humecta con una solución alcohólica de 8 g de gelatina y se granula a través de un tamiz. Después de secar. Después de secar se seca con 60 g de fécula de patata, 60 g de talco y 10 g de estearato de magnesio y 20 g de dióxido de silicio altamente
25. disperso y la mezcla se prensa a 10 000 tabletas cada una con 200 mg de peso y 100 mg de contenido de sustancia activa que, en caso deseado, se puede dotar de muescas parciales para adaptar más finamente la dosificación.

402563 - 17 -



- b) 100 g de 2-(p-clorofenil)-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(2-piridil)-imidazol se mezclan con 16 g de fécula de maiz y 6 g de dióxido de silicio altamente disperso. La mezcla se humedece con una solución de 2 g de ácido esteárico, 6 g de celulosa de etilo y 6 g de estearina en unos 70 cc de isopropilalcohol y se pasa a través de un tamiz III (Ph. Helv. V). El granulado se seca durante unas 14 horas y después se pasa a través de un tamiz III-IIIa. Seguidamente se mezcla con 16 g de fécula de maiz, 16 g de talco 2 g de estearato de magnesio y se prensa a 1000 núcleos de grageas.
- 5.
- 10.

Estas se recubren con un jarabe concentrado de 2 g de laca, 7,5 g de goma arábica, 0,15 g de colorante, 2 g de dióxido de silicio altamente disperso, 25 g de talco y 53,35 g de azucar y se seca. Las grageas obtenidas pesan cada una 260 mg y contienen, cada una, 100 mg de sustancia activa.

15.

- c) 50 g de 2-terc.-butil-4(5)-p-metoxifenil-5(4)-(4-piridil)-imidazol y 1950 g de masa básica para supositorios finamente rayada (por ejemplo, manteca de cacao), se mezclan íntimamente y después se funden. De la fusión que se mantiene homogénea mediante agitación, se cuelan 1000 supositorios de 2 g. Estos contienen, cada uno 50 mg de sustancia activa.
- 20.

- d) 60 g de monoestearato de polioxietilenoanhidrosorbita, 30 g de monoestearato de anhidrosorbita, 150 g de aceite de parafina y 120 g de alcohol estearílico se funden conjuntamente, se agregan 50 g de 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol (finamente
- 25.



pulverizado) y se emulsionan con 590 cc de agua precalentada a 40°. La emulsión se agita hasta enfriar a temperatura ambiente y se llena en tubos.

- Los siguientes explican la obtención de los nuevos derivados de imidazol de fórmula general I, sin por ello limitar en forma alguna el alcance de la invención. Las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

2-terc.-butil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol

10. a) p-metoxibencil-(3-piridil)-cetona
- La mezcla de 56,6 g (0,375 moles) de nicotinato de etilo y 75,6 g (0,39 moles) de p-metoxifenilacetato de etilo se mezcla bajo nitrógeno, en porciones con 31,6 g (0,585 moles) de metilato de sodio a 20 - 25°. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 60 - 70°, extrayéndose por soplado una débil corriente de nitrógeno el alcohol que se forma. A continuación se gotean 118 cc de ácido clorhídrico concentrado a la masa sólida y se hierve durante 3 horas bajo reflujo. Después de enfriar se lava con éter la solución ácida. La fase acuosa ácida se ajusta entonces con amoníaco diluido y hielo a un pH de 5 y se pone alcalina con solución de bicarbonato de sodio. La suspensión se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora con lo que queda como residuo la p-metoxibencil-

402563 - 19 -



(3-piridil)-cetona en forma de cristales amarillos.
P.f. 86 - 87°.

b) 1-(p-metoxifenil)-2-(3-piridil)-glioxal

5. La mezcla de 6,8 g (0,03 moles) de p-metoxi-
bencil-(3-piridil)-cetona, 3,32 g (0,03 moles) de dióxido
de selenio y 80 cc de ácido acético glacial se hierve
durante 6 horas bajo reflujo y a continuación se filtra
en caliente. El filtrado se evapora en vacío, se recoge
en acetato de etilo y se filtra a través de una columna
10. cargada con 240 g de gel de sílice. El filtrado se
evapora y el residuo así obtenido se recrystaliza en
ciclohexano. Se obtiene el 1-(p-metoxifenil)-2-(3-piridil)-
glioxal del p.f. 70 - 72°.

c) 2-terc.-butil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(3-
piridil)-imidazol

15. La mezcla de 10,0 g (0,0415 moles) de 1-(p-
metoxifenil)-2-(3-piridil)-glioxal, 3,58 g (0,0415 moles)
de aldehído pivalico, 20 g de acetato de amonio y 100 cc
de ácido acético glacial se hierve durante 22 horas bajo
20. reflujo y a continuación se vierte, bajo fuerte agita-
ción, en una mezcla de 350 g de hielo y 250 cc de so-
lución acuosa concentrada de amoniaco. La pulpa crista-
lina se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica
se lava neutro con solución saturada de cloruro de
25. sodio, se seca con sulfato de sodio y se evapora. El re-
siduo se recrystaliza en tolueno y se seca en alto vacío

402563 - 20 -



a 120°. El 2-terc.-butil-4-(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol se obtiene en forma de cristales blancos del p.f. 202 - 204°.

En forma análoga se obtiene:

5. 2-isopropil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol, p.f. 160 - 162°, a partir de 10,0 g de la dicetona de arriba y 3,7 g de isobutiroaldehido;
- 2-(p-clorofenil)-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol, p.f. 200 - 203°, a partir de 10,0 g de 1-(p-metoxifenil)-2-(3-piridil)-glioxal y 6,5 g de p-clorobenzaldehido;
10. 2-(p-clorofenil)-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol, p.f. 206 - 208°, a partir de 10,0 g de 1-fenil-2-(3-piridil)-glioxal y 6,7 g de p-clorobenzaldehido.

15. Ejemplo 2

2-terc.-butil-4(5)-(o-clorofenil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol

a) o-clorobenzil-(3-piridil)-cetona

- La mezcla de 25,0 g (0,126 moles) de o-clorofenilacetato de etilo y 19,0 g (0,126 moles) de nicotinato de etilo se mezcla bajo nitrógeno, en porciones,
20. con 10,2 g (0,196 moles) de metilato de sodio a 20 - 25°. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 60 - 70° extrayéndose el alcohol que se forma soplando con una débil corriente de nitrógeno. Después de adicionar
25. gota a gota 40 cc de ácido clorhídrico concentrado se

402563 - 21 -



- hierve durante 18 horas bajo reflujo, después se enfría y se extrae con éter. La fase ácida acuosa se ajusta con solución diluida de amoníaco y hielo a un pH de 5 y se pone alcalina con solución de bicarbonato de sodio. La suspensión así obtenida se extrae con acetato de etilo.
5. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se evapora con lo que se obtienen cristales amarillos de o-clorobenzil-(3-piridil)-cetona del p.f. 64 - 67°.

En forma análoga se obtienen:

10. o-xilil-(3-piridil)-cetona (aceite), a partir de 21,0 g de o-tolil-acetato de etilo y 17,8 g de nicotinato de etilo;
- m-xilil-(3-piridil)-cetona (aceite), a partir de 21,0 g de m-tolil-acetato de etilo y 17,8 g de nicotinato de etilo;
15. p-xilil-(3-piridil)-cetona, p.f. 90 - 91° (en éter), a partir de 21,0 g de p-tolil-acetato de etilo y 17,8 g de nicotinato de etilo;
- m-clorobencil-(3-piridil)-cetona, p.f. 65 - 67°, a partir de 25,0 g de m-clorofenil-acetato de etilo y 19,0 g de nicotinato de etilo;
20. p-clorobencil-(3-piridil)-cetona (aceite), a partir de 25,0 g de p-clorofenil-acetato de etilo y 19,0 g de nicotinato de etilo;
25. p-metoxibencil-(4-piridil)-cetona, p.f. 130 - 132°, a partir de 25,2 g de p-metoxifenil-acetato de etilo y 18,9 g de nicotinato de etilo;
- m-metoxibencil-(3-piridil)-cetona, p.eb. 160 - 165°/0,05 torr, a partir de 25,2 g de m-metoxifenil-acetato



de etilo y 19,0 g de nicotinato de etilo.

b) 1-(o-clorofenil)-2-(3-piridil)-glioxal

5. La mezcla de 13,2 g (0,057 moles) de o-clorobencil-(3-piridil)-cetona, 6,65 g (0,06 moles) de dióxido de selenio y 50 cc de ácido acético glacial se hierve durante 8 horas bajo reflujo y a continuación se filtra en caliente. El filtrado se evapora en vacío, se recoge en acetato de etilo y se filtra a través de una columna cargada con 450 g de gel de sílice. El filtrado se evapora quedando residuo cristales amarillos del p.f. 50 - 52°, que se siguen elaborando directamente.

En forma análoga se obtiene:

15. 1-(p-clorofenil)-2-(3-piridil)-glioxal, p.f. 80 - 82°, a partir de 13,2 g de p-clorobencil-(3-piridil)-cetona y 6,65 g de dióxido de selenio;
20. 1-(m-clorofenil)-2-(3-piridil)-glioxal, p.f. 55 - 57°, a partir de 13,2 g de m-clorobencil-(3-piridil)-cetona y 6,65 g de óxido de selenio;
- 1-(o-tolil)-2-(3-piridil)-glioxal, p.eb. 150°/0,01 torr, a partir de 42,0 g de o-xilil-(3-piridil)-cetona y 24,0 g de óxido de selenio;
25. 1-(m-tolil)-2-(3-piridil)-glioxal, p.eb. 160°/0,05 torr, a partir de 28,0 g de m-xilil-(3-piridil)-cetona y 16,0 g de óxido de selenio;
- 1-(p-tolil)-2-(3-piridil)-glioxal, p.f. 38 - 40°, a partir de 42,0 g de p-xilil-(3-piridil)-cetona y 24,0 g de óxido de selenio;
- 1-(m-metoxifenil)-2-(3-piridil)-glioxal, p.f. 48 - 50°, a partir de 42,0 g de m-xilil-(3-piridil)-cetona y 24,0 g de óxido de selenio;

402563

- 23 -



- a partir de 4,9 g de m-metoxibencil-(3-piridil)-cetona,
y 2,6 g de óxido de selenio;
1-(p-metoxifenil)-2-(4-piridil)-glioxal, p.f. 64 - 65°,
a partir de 4,9 g de p-metoxibencil-(4-piridil)-cetona
5. y 2,5 g de óxido de selenio.

c) 2-terc.-butil-4(5)-(o-clorofenil)-5(4)-(3-
piridil)-imidazol

- La mezcla de 9,83 g (0,04 moles) de 1-(o-
clorofenil)-2-(3-piridil)-glioxal, 3,79 g de (0,044 moles)
10. de pivalaldehído, 20 g de acetato amónico y 100 cc de
ácido acético glacial se hierve durante 24 horas bajo
reflujo y a continuación se vierte, bajo fuerte agitación,
en una mezcla de 350 g de hielo y 250 cc de solución
acuosa concentrada de amoniaco. La pulpa del cristal se
15. extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava
neutro con solución saturada de cloruro de sodio, se
seca con sulfato de sodio y se evapora. El residuo se
recristaliza en tolueno y se seca en alto vacío a 120°. Se
obtiene el 2-terc.-butil-4(5)-(o-clorofenil)-5(4)-
20. (3-piridil)-imidazol del p.f. 205 - 206°.

En forma análoga se obtiene:

- 2-terc.-butil-4(5)-(p-clorofenil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol,
p.f. 241 - 244°, a partir de 9,83 g de 1-(p-clorofenil)-
2-(3-piridil)-glioxal y 3,79 g de pivalaldehído;
25. 2-terc.-butil-4(5)-(m-clorofenil)-5(4)-(3-piridil)-imida-
zol, p.f. 170 - 174°, a partir de 9,83 g de 1-(m-cloro-
fenil)-2-(3-piridil)-glioxal y 3,79 g de pivalaldehído;

402563 - 24 -



- 2-terc.-butil-4(5)-(o-tolil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol,
p.f. 215 - 217°, a partir de 9,0 g de 1-(o-tolil)-2-(3-piridil)-glioxal y 3,79 g de pivalaldehido;
5. 2-terc.-butil-4(5)-(m-tolil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol,
p.f. 170 - 171°, a partir de 9,0 g de 1-(m-tolil)-2-(3-piridil)-glioxal y 3,79 g de pivalaldehido;
- 2-terc.-butil-4(5)-(p-tolil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol,
p.f. 228 - 229°, a partir de 9,0 g de 1-(p-tolil)-2-(3-piridil)-glioxal y 3,79 g de pivalaldehido;
10. 2-(p-clorofenil)-4(5)-(m-tolil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol,
p.f. 182 - 183°, a partir de 10,1 g de 1-(m-tolil)-2-(3-piridil)-glioxal y 6,4 g de p-clorobenzaldehido;
- 2-terc.-butil-4(5)-(m-metoxifenil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol, p.f. 151 - 152°, a partir de 10,0 g de 1-(m-metoxifenil)-2-(3-piridil)-glioxal y 3,6 g de pivalaldehido;
15. 2-terc.-butil-4(5)-(p-metiltio-fenil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol, p.f. 199 - 200°, a partir de 11,0 g de 1-(p-metiltio-fenil)-2-(3-piridil)-glioxal y 3,64 g de pivalaldehido.
- 20.

Ejemplo 3

2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol

25. La mezcla de 14,0 g (0,0664 moles) de 1-fenil-2-(3-piridil)-glioxal, 5,76 g (0,067 moles de pivalaldehido, 42 g de acetato de amonio y 110 cc de ácido acético glacial se hierve durante 18 horas bajo reflujo y a continuación se vierte, bajo fuerte agitación, en una mezcla

402563

- 25 -



- de 350 g de hielo y 270 cc de solución acuosa concentrada de amoníaco. La pulpa de cristal se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava neutro con solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se evapora en el evaporador de rotación. El residuo se recrystaliza en tolueno y se seca en alto vacío a 120°. Se obtiene el 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol como cristales blancos del p.f. 188 - 189°.
- 5.
10. El producto de partida se obtiene como sigue:
- a) bencil-(3-piridil)-cetona
- La mezcla de 27,4 g (0,2 moles) de nicotinato de metilo y 30 g (0,2 moles) de fenilacetato de metilo se mezcla bajo nitrógeno, en porciones, con 16,2 g (0,3 moles) de metilato de sodio a 20 - 25°. La mezcla de reacción se agita durante 20 horas a 60 a 70°, extrayéndose el alcohol que se forma por soplado con una débil corriente de nitrógeno. A continuación se gotean 60 cc de ácido clorhídrico concentrado a la masa sólida y se hierve durante 3 horas bajo reflujo. La solución amarillo aún caliente se mezcla con 30 cc de agua y se enfría a 50°. Se agregan entonces 60 cc de cloroformo y la mezcla de reacción se enfría a 5°. Los cristales blancos que se forman se separan por succión y se lavan con cloroformo, p.f. 225° (en etanol).
- 15.
- 20.
- 25.

b) 1-fenil-2-(3-piridil)-glioxal

23,4 g (0,1 mol) de hidrocioruro de bencil-

402563 - 26 -



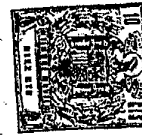
5. (3-piridil)-cetona se recogen en 180 cc de sulfóxido de dimetilo y se mezcla con 20 cc de ácido bromhídrico al 48 %. La mezcla de reacción se agita durante 18 horas a 80 - 85° y a continuación se vierte sobre una mezcla de 800 g de hielo y 1000 cc de agua. La emulsión amarilla se extrae dos veces, cada una con 200 cc de acetato de etilo. Las dos fases orgánicas se reúnen, se lavan con agua y se secan sobre sulfato de sodio. La solución roja se concentra por evaporación en el evaporador de rotación hasta que quede un aceite que se destila en el tubo esférico a 140 - 150°/0,1 torr. P.f. 56 - 57°.
- 10.

Ejemplo 4

2-terc.-butil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(4-piridil)-imidazol

15. La mezcla de 3,7 g (0,015 moles) de 1-(p-metoxifenil)-2-(4-piridil)-glioaxal, 1,32 g (0,015 moles) de pivalaldehido, 12 g de acetato de amonio y 40 cc de ácido acético glacial se hierve durante 13 horas bajo reflujo y a continuación se vierte, bajo fuerte agitación en una mezcla de 120 g de hielo y 100 cc de solución acuosa concentrada de amoniaco. La pulpa de cristal se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava neutro con solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se evapora en el evaporador de rotación. El residuo se recrystaliza en tolueno y se seca en alto vacío a 120°. Se obtiene el 2-terc.-butil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(4-piridil)-imidazol como cristales blancos del p.f. 258 - 260°.
- 20.
- 25.

402563 - 27 -



En forma análoga se obtiene:

2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(4-piridil)-imidazol,
p.f. 266 - 268° a partir de 3,2 g de 1-fenil-2-(4-piridil)-
glioal y 1,3 g de pivalaldehido;

5. 2-(p-clorofenil)-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(4-piridil)-
imidazol, p.f. 286 - 288°, a partir de 7,0 g de 1-(p-
metoxifenil)-2-(4-piridil)-glioal y 4,2 g de p-cloro-
benzalaldehido.

Ejemplo 5

10. 2-terc.-butil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(2-piridil)-imidazol

a) 1-(p-metoxifenil)-2-(2-piridil)-glioal

30 g (0,142 moles) de 2-(4'-metoxi-estiril)-
piridina se mezclan en el plazo de 30 minutos a 200°
en porciones con 34,5 g (0,31 moles) de dióxido de
15. selenio. La mezcla de reacción se mantiene durante otros
30 minutos a unos 200° y a continuación se enfría a 50°.
El residuo caliente se recoge en 250 cc de cloruro de
metileno y se filtra a través de una columna de cromatografía con 1000 g de gel de sílice, Cristales amarillos
20. p.f. 97 - 98°.

b) 2-terc.-butil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(2-
piridil)-imidazol

7,2 g (0,03 moles) de 1-(p-metoxifenil)-2-
(2-piridil)-glioal se hierven junto con 2,6 g (0,03

402563

- 28 -



- moles) de pivalaldehído, 16 g de acetato de amonio y 70 cc de ácido acético glacial durante 18 horas bajo reflujo y a continuación se vierte, bajo fuerte agitación, en una mezcla de 220 g de hielo y 190 cc de solución
5. concentrada de amoniaco. La pulpa cristalina se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se lava neutro con solución saturada de cloruro de sodio, se seca con sulfato de sodio y se evapora en el evaporador de rotación. El residuo se recrystaliza en ciclohexano y se seca en
10. alto vacío a 110°. Se obtiene el 2-terc.-butil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(2-piridil)-imidazol como cristales blancos del p.f. 139 - 140°.

En forma análoga se obtiene:

15. 2-fenil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(2-piridil)-imidazol, p.f. 207 - 208°, a partir de 2,5 g de la dicetona de arriba y 1,1 g de benzaldehído;
- 2-(p-clorofenil)-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(2-piridil)-imidazol, p.f. 219 - 220°, a partir de 6,0 g de la dicetona de arriba y 3,5 g de p-clorobenzaldehído;
20. 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(2-piridil)-imidazol, p.f. 162 - 164°, a partir de 12,0 g de 1-fenil-2-(2-piridil)-glioal y 4,9 g de pivalaldehído.

Ejemplo 6

- 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol
25. 38,4 g (0,18 moles) de α -hidroxibencil-3-piridilcetona (obtenida según J.Chem. Soc. 1956, 2913) se disuelven bajo calentamiento en 750 cc de metanol.

402563



- A 30 a 35° se agregan 36,6 g (0,18 moles) de monohidrato de acetato de cobre-(II), seguido de 17,2 g (0,20 moles) de pivalaldehido, 375 cc de solución acuosa concentrada de amoniaco son goteadas en el transcurso de 10 minutos
5. después se hierve la solución durante 3 horas bajo reflujo y se filtra en caliente. La sal cúprica del imidazol deseado, obtenido como material de filtración, se lava dos veces, cada una con 50 cc de metanol caliente y a continuación se suspende en 1000 cc de etanol al
10. 80 %. La suspensión etanólica se satura a 80° con hidrógeno sulfurado. Después de agitar durante 3 horas a 80° se succiona la suspensión caliente para retirar el sulfuro de cobre. El filtrado se evapora, el residuo se recristaliza en tolueno y se seca en alto vacío
15. a 120°. El 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol obtenido funde a 188 - 189°.

Ejemplo 7

- 5,6 g (0,020 moles) de N- α -(3-piridil-carbonil)-bencil- γ -pivalamida se hierven con 13,1 g
20. (0,17 moles) de acetato de amonio en 60 cc de ácido acético glacial durante 14 horas bajo reflujo. Después se vierte la solución marrón sobre 120 cc de amoniaco concentrado y 120 g de hielo y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se lava neutro
25. con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recristaliza en acetato de etilo con lo que se obtiene el 2-terc.-

402563

- 30 -



butil-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol del p.f.
188 - 189°.

Ejemplo 8

2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(2-piridil)-imidazol

5. A una solución de 6,90 g (0,025 moles) de 2-(α -bromo-fenacil)-piridina (obtenida según B. Listert y E. Endres, Ann 734, 56 - 69 (1970) en 40 cc de cloroformo se agregan 4,10 g (0,03 moles) de hidrocloreuro de pivalamidina en 15 cc de agua. Bajo fuerte agitación
10. e introducción de nitrógeno se mezcla la emulsión a 15 - 20°, gota a gota con la solución de 2,9 g (0,06 moles) de hidróxido de potasio en 15 cc de agua, la hierve durante 4,5 horas bajo reflujo y aún caliente se vierte en el embudo separador. La fase orgánica inferior se se-
15. para, se lava con solución 2-n de carbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se recristaliza en tolueno y se seca en alto vacío a 120°, con lo que se obtiene el 2-terc.-butil-4(5)-fenil-
20. 5(4)-(2-piridil)-imidazol del p.f. 162 - 164°.

En forma análoga se obtiene:

- 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol, p.f. 188 - 189°, a partir de 6,9 g de 3-(α -bromo-fenacil)-piridina y 4,1 g de hidrocloreuro de pivalamidina.
- 25.

402563

- 31 -



Ejemplo 9

a) (α -hidroxiamino-bencil)-(3-piridil)-cetona

5. 9,8 g (0,05 moles) de bencil-(3-piridil)-cetona se disuelven en 250 cc de etanol y 88 cc de ácido clorhídrico 2-n. A 20 - 25° se gotea en el plazo de 20 minutos una solución de 7,0 g de nitrito de sodio en 100 cc de agua. La mezcla de reacción se agita durante 15 horas a 20 - 25° y a continuación se pone alcalina con solución 2-n de bicarbonato de sodio. Después de 10. agregar 1000 cc de agua se separa por succión. El material succionado se recristaliza en alcohol. P.f. 169 - 172°.

En forma análoga se obtiene:

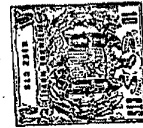
15. (α -hidroximino-p-metoxibencil)-(3-piridil)-cetona, p.f. 183 - 186°, a partir de 11,3 g de (p-metoxibencil)-(3-piridil)-cetona.

b) 2-terc.-butil-4-fenil-5-(3-piridil)-imidazol-3-óxido

20. La mezcla de 11,3 g (0,05 moles) de (α -hidroximino-bencil)-cetona, p.f. 169 - 172°, 5,3 g (0,05 moles) de pivalaldehído, 10 g de acetato de amonio y 50 cc de ácido acético glacial se hierve durante 3 horas bajo reflujo. La solución aún caliente se 25. vierte sobre hielo y se pone alcalina con solución acuosa concentrada de amoníaco. La pulpa de cristal se extrae con acetato de etilo. Después de lavar neutro y secar sobre sulfato de sodio se evapora la fase orgánica. El

402563

- 32 -



residuo se recristaliza en acetato de etilo y se seca en alto vacío a 150°. P.f. 247 - 248°.

En forma análoga se obtiene:

5. 2-terc.-butil-4-(p-metoxifenil)-5-(3-piridil)-imidazol-3-óxido, p.f. 245 - 247°, a partir de 12,8 g de (α-hidroximino-p-metoxibencil)-(3-piridil)-cetona.

c) 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol

10. Una solución de 5,0 g de 2-terc.-butil-4-fenil-5-(3-piridil)-imidazol-3-óxido en 30 cc de cloroformo se mezcla bajo enfriamiento con hielo, gota a gota, con 6,5 cc de tricloruro de fósforo y a continuación se agita durante 2 horas a 100°. Después de enfriar se mezcla la mezcla de reacción con 20 cc de agua y se
15. ajusta con amoníaco diluido a un pH de 7,5. La mezcla se extrae con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo
20. 11 torr. El residuo se cristaliza en tolueno. El 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol funde a 188 - 189° después de secar en alto vacío a 120°.

En forma análoga se obtiene:

25. 2-terc.-butil-4-(p-metoxifenil)-5-(3-piridil)-imidazol, p.f. 202 - 204°, a partir de 2-terc.-butil-4-(p-metoxifenil)-5-(3-piridil)-imidazol-3-óxido.

402563³³ -



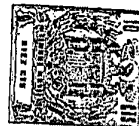
Ejemplo 10

a) bencil- β -(piridil-1-óxido) γ -cetona

- Una mezcla de 31,2 g de n-óxido de nicotinato de etilo (0,19 moles) y 31 cc de fenilacetato de etilo (0,195 moles) se mezcla bajo nitrógeno, en porciones, con 15,8 g de metilato de sodio (0,291 moles). La mezcla se agita durante 1 hora a 20° y a continuación durante 20 horas a 60 - 70° retirándose al alcohol que se forma mediante una corriente de nitrógeno introducida. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se mezcla con 60 cc de ácido clorhídrico concentrado y se hierve durante 3 horas bajo reflujo. Después se enfría a temperatura ambiente, se agregan 40 cc de agua, la solución oscura se extrae dos veces, cada una con 50 cc de cloroformo y se ajusta con amoníaco diluido y hielo a un pH de 5. Se agrega seguidamente solución 2-n de carbonato de sodio hasta que la reacción sea alcalina y la solución acuosa se extrae con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo 11 torr a 40°. La bencil- β -(piridil-1-óxido) γ -cetona funde a 123 - 125°.

b) 1-fenil-2- β -(piridil-1-óxido) γ -glioxal

- Una mezcla de 8,2 g de bencil- β -(piridil-1-óxido) γ -cetona (0,0385 moles) 5,0 g de dióxido de selenio y 50 cc de ácido acético glacial se hierve du-



rante 6 horas bajo reflujo, se filtra en caliente y se mezcla con 500 cc de agua. La mezcla se extrae con acetato de etilo, la solución de acetato de etilo se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo 11 torr a 40°. El 1-bencil-2-(3-(piridil-1-óxido))-glioxal se presenta en forma de aceite.

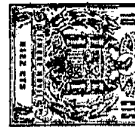
c) 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-3-(piridil-1-óxido)7-imidazol

10. Una mezcla de 9,5 g de 1-fenil-2-3-(piridil-1-óxido)/-glioxal (0,042 moles), 4,6 cc de pivalaldehido, 20,0 g de acetato de amonio y 150 cc de ácido acético glacial se hierve durante 5 horas bajo reflujo, a continuación se enfría y se vierte en una mezcla de 300 g de hielo y 200 cc de solución acuosa concentrada de amoniaco. La mezcla se extrae con acetato de etilo y la solución de acetato de etilo se lava con solución saturada de sal común, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo 11 torr, con lo que se obtiene el
15. 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-3-(piridil-1-óxido)7-imidazol-
20. 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-3-(piridil-1-óxido)7-imidazol-

d) 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol

25. Análogo al ejemplo 9c se obtiene el 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol, p.f. 188 - 189°, a partir de 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-3-(pi-

402563 - 35 -



ridil-1-óxido)7-imidazol.

Ejemplo 11

5. Una solución de 27,8 g (0,10 moles) de 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol en 900 cc de acetona se mezcla a 20 - 25° con 9,61 g (6,5 cc, 0,10 moles) de ácidometansulfónico y a continuación se agita durante unas 15 horas. Los cristales blancos se separan por succión. Después de recristalizar en etanol-éter funde el 3-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol-metanosulfato obtenido a 238 - 240°.
- 10.

Ejemplo 12

a) fenil-(piracinil-2-metil)-cetona

15. A una solución obtenida de 9,2 g de sodio (0,4 moles), 0,1 g de ferricloruro y 300 cc de amoniaco líquido se gotean 37,6 g de 2-metilpiracina (0,4 moles) en el plazo de 20 minutos a -40°. La solución roja se agita durante 2 horas a -40°. A continuación se gotea una solución de 27,2 g de benzoato de metilo (0,2 moles) en 30 cc de éter absoluto en el plazo de 20 minutos
20. a -40°. La mezcla se agita durante 1 hora a -40° y a continuación se mezcla en porciones, con 25,0 g de cloruro de amonio y 250 cc de éter absoluto, la -20° se evapora el amoniaco volviéndose a agregar después de 2 horas
25. otros 150 cc de éter absoluto. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente cristaliza la fenil-



(piracínil-2-metil)-cetona en la solución etérica.
Recristaliza en etanol funde la acetona a 97 - 100°.

En forma análoga se obtiene:

5. p-metoxifenil-(piracínil-2-metil)-cetona, p.f. 77 - 85°, a partir de 27,6 g de 2-metil-piracina y 34,2 g de anisato de metilo.

b) 1-fenil-2-(2-piracínil)-glioxal

10. Una mezcla de 7,2 g de fenil-(piracínil-2-metil)-cetona, 6,1 g de dióxido de selenio y 80 cc de dioxano absoluto se calienta durante 6 horas bajo reflujo hasta hervir y a continuación se filtra. El material de filtración en vacío se lava bien con dioxano y los filtrados reunidos se evaporan a 11 torr. El residuo, un aceite, se disuelve en 100 cc de cloroformo.
15. La solución clorofórmica se agita con florosil y se separa por filtración. El filtrado se concentra por evaporación bajo 11 torr. El residuo se destila en el tubo esférico. El 1-fenil-2-(2-piracínil)-glioxal hierve a 170 - 180°/0,05 torr.

20. En forma análoga se obtiene:

1-(p-metoxifenil)-2-(2-piracínil)-glioxal, p.eb. 190 - 210°/ 0,001 torr, a partir de 10,0 g de p-metoxifenil-(piracínil-2-metil)-cetona.

25. c) 2-terc.-butil-4(5)-(2-piracínil)-5(4)-fenil-imidazol

Una mezcla de 4,7 d 1-fenil-2-(2-piracínil)-



402563 - 37 -

- glioxal, 2,9 cc de pivalaldehido, 15,0 g de acetato de amonio y 50 cc de ácido acético glacial se calienta durante 2 horas bajo reflujo hasta hervir y a continuación se vierte bajo buena agitación en una mezcla de 170 g de hielo y 120 cc de solución acuosa concentrada de amoniaco. La pulpa cristalina precipitada se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo 11 torr a 40°.
5. El residuo se cristaliza en tolueno. El 2-terc.-butil-4(5)-(2-pirazinil)-5(4)-fenil-imidazol funde a 153 - 156°.
- 10.

En forma análoga se obtiene:

- 2-terc.-butil-4(5)-(2-piracínil)-5(4)-(p-metoxifenil)-imidazol, p.f. 161 - 163°, a partir de 6,5 g de 1-(p-metoxifenil)-2-(2-pirazinil)-glioxal.
- 15.

Ejemplo 13

a) (p-metiltiobencil)-(3-piridil)-cetona

- Una mezcla de 14,6 g de nicotinato de etilo y 19,5 g de p-metiltiofenilacetato de etilo se mezcla bajo introducción de nitrógeno en porciones con 9,4 g de metilato de sodio. La mezcla se agita durante 1 hora a 20° y a continuación durante 4 horas a 65°. A continuación se agregan 40 cc de ácido clorhídrico concentrado y la suspensión se calienta durante 7 horas bajo reflujo hasta hervir, se enfría, se agregan 40 cc de agua y se extrae con acetato de etilo. La solución de acetato de
- 20.
- 25.



- etilo se extrae con ácido clorhídrico 2-n, el extracto ácido clorhídrico se pone alcalino con solución 2-n de carbonato de sodio, la suspensión se extrae con acetato de etilo y la solución de acetato de etilo
5. se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo 11 torr. El residuo se cristaliza en acetato de etilo-éter de petróleo. La (p-metiltiobencil)-(3-piridil)-cetona funde a 125 - 127°.
10. b) (p-metilsulfonilbencil)-(3-piridil)-cetona
Una mezcla de 5,0 g de (p-metiltiobencil)-(3-piridil)-cetona, 10 cc de peróxido de hidrógeno al 30 % y 100 cc de ácido acético glacial se agita durante 10 horas a temperatura ambiente y a continuación se vierte
15. sobre 4000 cc de hielo. La mezcla se extrae con acetato de etilo, la solución de acetato de etilo se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo 11 torr a 40°. El residuo se cristaliza en etanol. La (p-metilsulfonilbencil)-(3-piridil)-cetona funde a 146 - 148°.
20. c) 1-(p-metilsulfonilfenil)-2-(3-piridil)-glioxal
La mezcla de 27,0 g de (p-metilsulfonilbencil)-(3-piridil)-cetona, 11,1 g de dióxido de selenio y 500 cc de ácido acético glacial se calienta durante 8 horas bajo reflujo hasta hervir y se filtra a través de Hyflo. El filtrado se diluye con 3000 cc de agua y se ajusta con amoníaco a un pH de 6 - 7. Se-
- 25.

402563 - 39 -



guidamente se extrae con acetato de etilo la solución de etilo se lava con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo 11 torr a 40°. El residuo cristalino amarillo se cristaliza en tolueno. El 1-(p-metilsulfonilfenil)-2-(3-piridil)-glioxal funde a 160 - 170°.

d) 2-terc.-butil-4(5)-(p-metilsulfonilfenil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol

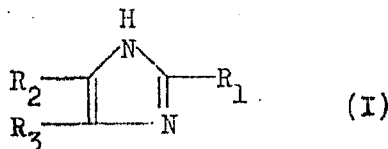
Una mezcla de 9,0 g de 1-(p-metilsulfonilfenil)-2-(3-piridil)-glioxal, 3,5 cc de pivalaldehido, 20,0 g de acetato de amonio y 200 cc de ácido acético glacial se calienta durante 5 horas bajo reflujo hasta hervir y después se vierte en una mezcla de 300 cc de hielo y 200 cc de solución acuosa concentrada de amoníaco. La suspensión se extrae con acetato de etilo. Después se lava la solución de acetato de etilo con solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora bajo 11 torr. El residuo se cromatografía en 200 g de gel de sílice. Las fracciones 5 y 6, se eluyen, cada una con 250 cc de acetato de etilo y contienen el 2-terc.-butil-4(5)-(p-metilsulfonilfenil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol, p.f. 120 - 125° (en tolueno).



- N O T A -

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente
5. indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente, presentadas en Suiza, con fechas y bajo los números siguientes: 11 de mayo de 1971, nº 6967/71, y 22 de marzo de 1972, nº 4250/72, acogiéndose por
10. lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE IMIDAZOL; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de imidazol, de fórmula general



- en la que R₁ significa alquilo inferior, cicloalquilo ó un fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, alquilo inferior ó alcoxi inferior y uno de los grupos R₂ y R₃ significa fenilo en caso dado sustituido por halógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior ó alquilo inferior-sulfonilo y el otro significa
- 20.
25. un resto heteroaromático de 6 miembros, con 1 ó 2 átomos de nitrógeno de anillo, así como los n-óxidos de los mig

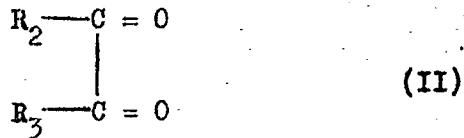
402563

- 41 -



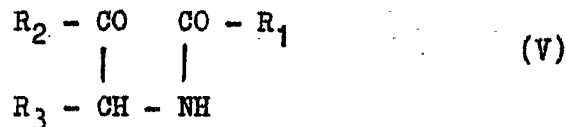
mos y las sales de tales compuestos, caracterizado por-
que

a) una dicetona sustituida de fórmula general



5. una mono-oxima correspondiente ó n-óxido, se hace reaccio-
nar con amoniaco y un aldehido de fórmula general R_1-CHO
(III) ó

b) una amida de fórmula general

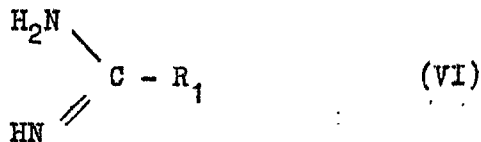


se trata con amoniaco, ó

10. c) un éster reaccionable de una α -hidroxicetona
de fórmula general

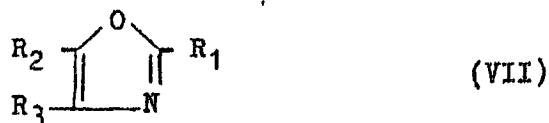


se hace reaccionar con una amidina de fórmula general

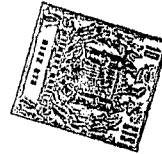


ó una sal de la misma, ó

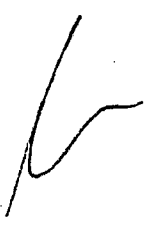
d) un oxazol de fórmula general



se hace reaccionar con amoniaco y, si se desea, un com-
puesto obtenido se transforma en un n-óxido ó un n-óxido



obtenido se transforma en el compuesto libre y/ó, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en una sal ó una sal obtenida en el compuesto libre.

2. Procedimiento para la obtención de nuevos
5. derivados de imidazol de la fórmula general I, indicada en la reivindicación 1, en la que R_1 significa un grupo alquilo ó cicloalquilo con un máximo de 6 átomos de carbono ó un resto fenilo, en caso dado monosustituido por fluor, cloro ó bromo, metilo, etilo, metoxi ó etoxi,
10. uno de los grupos R_2 y R_3 significa un resto fenilo en caso dado monosustituido por cloro, metilo, hidroxí, metoxi, etoxi, metiltio, etiltio, metilsulfonilo ó etil-sulfonilo y el otro significa piridilo ó piracinilo, así como las sales de adición de ácido de éstos compues-
15. tos, caracterizado porque,
- a) una dicetona sustituida de fórmula general II según la reivindicación 1, en la que R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, se hace reaccionar con amoniaco y un aldehido de fórmula general R_1 -CHO (III),
20. donde R_1 tiene el significado arriba indicado, ó
- b) una amida de fórmula general V según la reivindicación 1, donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado arriba indicado se trata con amoniaco, ó
- c) un éster reactivo de una -hidroxicetona de
25. fórmula general IIIa según la reivindicación 1, donde R_2 y R_3 tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con una amidina de fórmula general VI según la reivindicación 1, donde R_1 tiene el significado
- 



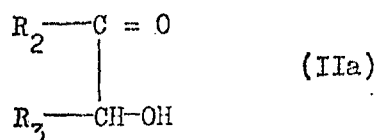
arriba indicado, ó una sal de la misma ó

d) un oxazol de fórmula general VII según la reivindicación 1, donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado arriba indicado, se hace reaccionar con amoniaco, ó

5. e) un n-óxido de un compuesto de fórmula I, donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba indicados, se reduce y, si se desea, un compuesto obtenido se transforma en una sal de adición de ácido del mismo.

10. 3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque una dicetona sustituida de fórmula II, una mono-oxima correspondiente ó n-óxido, se hace reaccionar con amoniaco y un aldehido de fórmula $R_1\text{CHO}$ (III), empleándose el amoniaco como sal amónica de un ácido carboxílico orgánico ó como carboxilamida.

15. 4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque una dicetona sustituida de fórmula II se emplea en forma de una α -hidroxicetona de fórmula

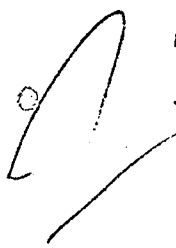


20. ó una mono-oxima de la misma en presencia de un agente de oxidación usual para su transformación en la dicetona de fórmula II.

5. Procedimiento según la reivindicación 1,



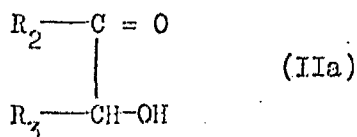
caracterizado porque una amida de fórmula general V se trata con amoniaco que se emplea como sal amónica de un ácido carboxílico orgánico ó como carboxilamida.

5. 6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como éster reactivo de una α -hidroxiketona de fórmula IIa se emplea un éster con un hidrácido halogenado ó con un ácido sulfónico orgánico.
10. 7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un oxazol de fórmula VII con amoniaco, que se emplea en forma de formamida.
15. 8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara un n-óxido mediante tratamiento de un compuesto de fórmula I obtenido con peróxido de hidrógeno ó un perácido.
9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un n-óxido obtenido se trata con hidrógeno catalíticamente activado ó con un agente de reducción químico.
20. 10. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque una dicetona sustituida de fórmula II, donde R_2 y R_3 tienen el significado allí indicado, se hace reaccionar con amoniaco y un aldehído de fórmula R_1CHO (III), donde R_1 tiene el significado allí
- 



indicado, empleandose el amoniaco como sal amónica de un ácido carboxílico orgánico ó como carboxilamida.

5. 11. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque una dicetona sustituida de fórmula II, se emplea en forma de una α -hidroxicetona de fórmula



donde R_2 y R_3 tienen el significado allí indicado y se emplea un agente de oxidación usual para su transformación en la dicetona de fórmula II.

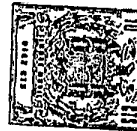
10. 12. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque una amida de fórmula general V, en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado allí indicado, se trata con amoniaco que se emplea como sal amónica de un ácido carboxílico orgánico ó como carboxilamida.

15. 13. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque como éster reactivo de una α -hidroxicetona de fórmula IIa se emplea un éster con un hidrácido halogenado ó con un ácido sulfónico orgánico.

20. 14. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplea un oxazol de fórmula VII con amoniaco en forma de formamida.

402563

- 46 -



15. Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el n-óxido de un compuesto de fórmula I, donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado allí indicado, se reduce con hidrógeno, hidruro de litio-aluminio, tricloruro de fósforo ó ditionita de sodio.

10. 16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 y 3 - 9, caracterizado porque un compuesto formado en cualquier etapa como producto intermedio se emplea como producto de partida y con éste se efectúan las restantes etapas, ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

15. 17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 3 - 9 y 16, caracterizado porque los productos de partida se forman bajo las condiciones de reacción ó se emplean en forma de sales ó derivados reactivos.

20. 18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 3 - 9, 16 y 17, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I ó las sales de adición de ácido del mismo, donde R_1 significa isopropilo, sec.-butilo, terc.-butilo, ciclopropilo, fenilo ó p-clorofenilo y uno de los grupos R_2 y R_3 representa un grupo fenilo en caso dado sustituido por cloro, metoxi ó metilo y el otro significa un grupo piridilo.

25. 19. Procedimiento según una de las reivindicaciones

402563 - 47 -



ciones 2 y 10 - 15, caracterizado porque se prepara el 2-(p-clorofenil)-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(2-piridil)-imidazol ó las sales de adición de ácido del mismo.

5. 20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 y 10 - 15, caracterizado porque se prepara el 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol ó las sales de adición de ácido del mismo.

10. 21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 y 10 - 15, caracterizado porque se prepara el 2-terc.-butil-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol ó las sales de adición de ácido del mismo.

15. 22. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 y 10 - 15, caracterizado porque se prepara el 2-terc.-butil-4(5)-(p-metoxifenil)5(4)-(4-piridil)-imidazol ó las sales de adición de ácido del mismo.

23. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 y 10 - 15, caracterizado porque se prepara el 2-terc.-butil-4(5)-fenil-5(4)-(4-piridil)-imidazol ó las sales de adición de ácido del mismo.

20. 24. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 y 10 - 15, caracterizado porque se prepara el 2-(p-clorofenil)-4(5)-(p-metoxifenil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol ó las sales de adición de ácido del mismo.

402563

- 48 -



25. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 y 10 - 15, caracterizado porque, se prepara el 2-(p-clorofenil)-4(5)-(p-metoxifenil-5(4)-(4-piridil)-imidazol ó las sales de adición de ácido del mismo.
5. 26. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 y 10 - 15, caracterizado porque se prepara el 2-terc.-butil-4(5)-(m-metilfenil)-5(4)-(3-piridil)-imidazol ó las sales de adición de ácido del mismo.
27. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 y 10 - 15, caracterizado porque se prepara el 2-(p-clorofenil)-4(5)-fenil-5(4)-(3-piridil)-imidazol ó las sales de adición de ácido del mismo.
10. 28. Procedimiento para la obtención de derivados de imidazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 15.

Esta Memoria consta de 48 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

- 9 MAYO 1972

CIBA-GEIGY A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmados L. Gastó Fernández