

6 NOV. 1978



Concedido el Registro de acuerdo
a los datos que figuran en la pre-
sentación y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

19 ES	11 21	NUMERO - 461.193	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 29.7.1977	

ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
603.650	11.8.1975	Estados Unidos
691.282	9.6.1976	Estados Unidos.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04D; AG1K	450.601 del 10.8.1976

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE
4,5-DIARIL-2-(TIO SUSTITUIDO)IMIDAZOL.

71 SOLICITANTE (S)

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Wilmington, Delaware 19898 Estados Unidos.

72 INVENTOR (ES)

Saul Carl Cherkofsky y Thomas Ray Sharpe, ambos de nacionalidad
estadounidense.

73 TITULAR(ES)

El mismo solicitante.

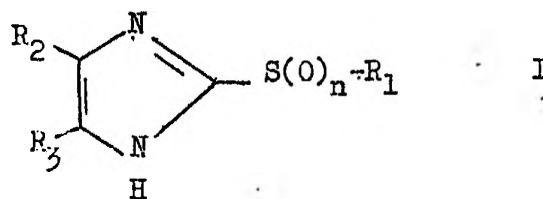
74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

1 La artritis, en sus diversas formas, es la más prevalente,
crónica y grave de las enfermedades inflamatorias. Las he-
ridas traumáticas y las infecciones también implican infla-
maciones y con frecuencia se utilizan drogas anti-inflama-
5 torias en su tratamiento. La utilidad de la mayoría de los
anti-inflamatorios comerciales es limitada debido a su to-
xidad y a los efectos secundarios adversos. Muchos produ-
cen irritación gástrica y otros efectos, como cambios en
las células de la sangre y en el sistema nervioso central.
10 Los esteroides adrenocorticales producen irritación gástri-
ca y supresión de la función adrenal normal.

The Journal of the American Medical Association, Vol.
224, nº 5 (suplemento), 1973, "Primer on the Rheumatic
Diseases" afirma que "las reacciones inmunológicas desempe-
15 ñan al parecer un importante papel en la perpetuación de
la inflamación reumatoide". Las drogas anti-inflamatorias
no esteroides ampliamente utilizadas, como la aspirina, la
indometacina, la fenilbutazona y el ibuprofen, no tienen
ningún efecto sobre estas reacciones inmunológicas sino que
20 simplemente alivian los síntomas de la respuesta inflamato-
ria; estas drogas no detienen los procesos progresivos y
finalmente destructores de la artritis reumatoide. Las dro-
gas inmunosupresoras, como la ciclofosfamida, son eficaces
en el tratamiento de la artritis reumatoide pero son dema-
25 siado tóxicas para que su uso se haya extendido.

1



5 donde

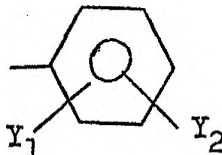
n es 0, 1 ó 2;

R₁ es alquilo C₁-C₄; alilo; vinilo; -CH₂COCH₃;

-CH₂S(O)_mCH₃, donde m es 0, 1 ó 2; mono- y polihalóalquilo C₁-C₄;

10

R₂ y R₃, iguales o diferentes, representan



15

Y₁ e Y₂, iguales o diferentes, representan hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, acetoxi, alquilo C₁-C₄, clo-

ro, fluor, CF₃, NH₂, -N(CH₃)₂, NO₂, -NHC(=O)CH₃, CH₃S-, CH₃SO₂, o Y₁ y Y₂ unidos forman un puente de dioximetileno;

20

con la condición de que, cuando R₁ es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₃-C₄ con el halógeno situado en la posición 3 ó 4, alilo o acetoniilo, Y₁ e Y₂ no pueden ser ambos hidrógeno.

25

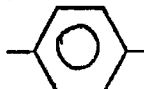
Dos compuestos de fórmula I no son nuevos: aquéllos donde n es 0, R₁ es CH₃ e Y₁ y Y₂ son ambos p-Cl o p-OCH₃.

La condición de la fórmula I es necesaria para excluir

1 los compuestos que no son suficientemente activos como para tener utilidad práctica.

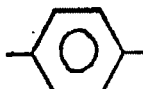
Compuestos preferidos

Los compuestos preferidos por su actividad son aquellos donde R_1 es $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$.

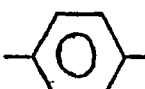
5 También se prefieren aquellos compuestos donde R_2 y R_3 representan independientemente  Y_1 donde Y_1 es H, Cl, o F;

También se prefieren los compuestos donde n es 1 ó 2.

Más preferidos son los compuestos donde

10 R_1 es $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$;
 R_2 y R_3 representan independientemente  Y_1 donde Y_1 es H, Cl o F y
n es 0, 1 ó 2.

15 Los más preferidos por su facilidad de síntesis son los compuestos donde:

R_1 es $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$;
 R_2 y R_3 son independientemente  Y_1 donde Y_1 es H, Cl o F y
n es 0 ó 2.

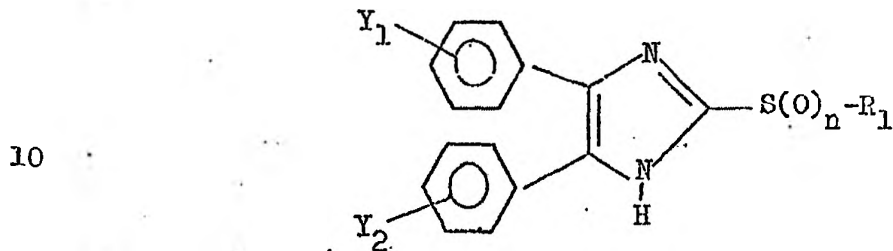
20 Son específicamente preferidos los siguientes compuestos:

4,5-bi(4-fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)-imidazol,

25 4(ó 5)-(4-fluorfenil)-5(ó 4)-fenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol,

- 1 4,5-bi(4-clorofenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol,
 4(ó 5)-(4-clorofenil)-5(ó 4)fenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretil-
 sulfonil)imidazol,
 4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol,
 5 4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)imidazol.

"Los compuestos que se indican a continuación son preferidos por su actividad analgésica:



donde

- R_1 = alquilo C_1-C_4 , monohalo- y polihalo-alquilo C_1-C_4 ;
 Y_1 e Y_2 , iguales o diferentes, son hidrógeno, 2-metoxi,
 15 4-metoxi, 2-etoxi, 4-etoxi, 2-cloro o 4-cloro;
 $n=0, 1$ o 2 .

Más preferidos son los compuestos donde:

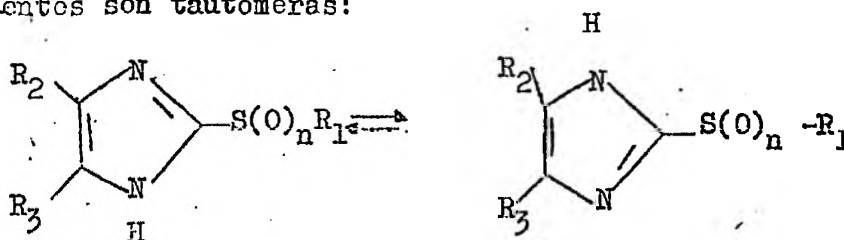
- R_1 = polihaloalquilo C_1-C_2 ;
 Y_1 e Y_2 , iguales o diferentes, son hidrógeno, 2-metoxi,
 20 4-metoxi, 2-etoxi, 4-etoxi, 2-cloro o 4-cloro;
 con la condición de que por lo menos una de Y_1
 e Y_2 sea 4-metoxi o 4-etoxi;
 $n=0, 1$ o 2 .

- 25 Son específicamente preferidos por su actividad analgésica los siguientes compuestos:

- 1 4,5-bis(4-metoxifenil)-2-(1,1,2-trifluoretilsulfonil)imidazol;
 4,5-bis(4-metoxifenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol;
 4,5-bis(4-metoxifenil)-2-(2,2,2-trifluoretiltio)imidazol;
 5 4,5-bis(4-metoxifenil)-2-(2,2,2-trifluoretilsulfinil)imidazol;
 4,5-bis(4-metoxifenil)-2-(2,2,2-trifluoretilsulfonil)imidazol;
 4,5-bis(4-metoxifenil)-2-trifluormetilsulfonil)imidazol".

Tautómeros

10 Cuando R_2 y R_3 son diferentes, las dos estructuras siguientes son tautómeras:



15

Sales farmacéuticas

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos donde $n=0$ comprenden las sales farmacéuticamente aceptables de adición de ácido, preferiblemente formadas con ácidos minerales e incluyen hidrocloreuro, nitrito y sulfato.

20

El ácido preferiblemente, no tiene un valor de pKa mayor a 2,5.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos donde $n=1$ o 2 comprenden las de algunos metales tales como sodio, potasio y calcio.

25

Las sales se pueden preparar por métodos bien conocidos

1 en la técnica de preparación de sales.

Síntesis

Los compuestos de fórmula I pueden ser preparados como sigue: la benzoina o una benzoina apropiadamente sustituida, preparada como describen Ide, W.S. y Buck, J.S. Organic Reactions, Vol. IV, pág. 629, se condensa con tiourea en dimetilformamida a reflujo o en otro disolvente polar de elevado punto de ebullición, para dar 4,5-diaril-2-mercaptoimidazol. Un proceso de condensación similar está descrito por Kochergin, P.M. Zhur. Obshchei Khim, 31, 1093 (1961); Chem. Abstr. 55, 23503f.

Los 4,5-diaril-2-mercaptoimidazoles también pueden ser preparados calentando los 4,5-diarilimidazoles con azufre a temperaturas comprendidas entre 150 y 300°, con o sin disolvente. Un disolvente adecuado para esta reacción es la tetrametilsulfona. Este procedimiento es análogo a la conversión de 1-metilbencimidazol en 2-mercapto-1-metilbencimidazol como se describe en A.V. El'tsov y K.M. Kricozheiko, ZhOrKh, 2, 189 (1966).

El grupo R₁ apropiado puede ser introducido alquilando el 4,5-diaril-2-mercaptoimidazol con un agente alquilante adecuado como yoduro de etilo o triclorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoretilo. Estos procedimientos y el uso de otros agentes alquilantes pueden encontrarse en los ejemplos.

Asimismo, el 4,5-diaril-2-mercaptoimidazol puede hacerse reaccionar con tetrafluoretileno para formar los derivados de 4,5-diaril-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)imidazol. Reacciones de adición similares de tetrafluoretileno y otras olefinas fluo

1 radas están descritas en England, D.C. y colaboradores, J. Am.
Chem. Soc. 82, 5116 (1960) y Rapp, K.E. y colaboradores, J. Am.
Chem. Soc. 72, 3642 (1950). Para los fines de esta descripción,
el tetrafluoretileno y otras olefinas fluoradas utilizadas se -
5 consideran agentes alquilantes.

Después el 4,5-diaril-2-(tio sustituido)imidazol puede
ser oxidado después al correspondiente sulfóxido o sulfona, em-
pleando agentes oxidantes como ácido m-cloroperbenzoico, Tweit,
R.C. y colaboradores, J. Med. Chem. 16, 1161 (1973), metaperyo-
10 dato sódico, Leonard, N.J. y Johnson, C.R. J. Org. Chem. 27, -
282 (1962), peróxido de hidrógeno, Kochergin, P.M. y Snchukina,
M.N., J. Gen. Chem. U.R.S.S., 25, 2289 (1955) o permanganato po-
tásico, Rapp, K.E. y colaboradores, loc. cit.

La preparación de estos compuestos es ilustrada además -
15 mediante los siguientes ejemplos. Las partes se dan en peso sal-
vo indicación en contrario.

EJEMPLO 1

4,5-Difenil-2-(2,2,2-trifluoretio)imidazol

Se calienta a reflujo bajo nitrógeno, durante 4 horas
20 una mezcla de 71,9 g (0,285 moles) de 4,5-difenil-2-mercaptoimi-
dazol, 80,3 g (0,285 moles) de triclorometanosulfonato de 2,2,2-
trifluoretilo, 28,8 g (0,285 moles) de trietilamina y 700 ml de
tolueno. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se recu-
peran por filtración 13,4 g de 4,5-difenil-2-mercaptoimidazol.
25 El filtrado se lava dos veces con agua y al enfriar la fase or-
gánica cristaliza el producto. Se obtienen 46,2 g (49 %) de 4,5-

1 difenil-2-(2,2,2-trifluoretiltio)imidazol como cristales casi incoloros, p.f. 185,5-187°.

Análisis para $C_{17}H_{13}F_3N_2S$:

Calculado : C, 61,06; H, 3,92; N, 8,38

5 Encontrado: C, 61,28; H, 3,97; N, 8,49.

EJEMPLO 2

4,5-Difenil-2-(2,2,2-trifluoretilsulfinil)imidazol

10 A una mezcla de 13,9 g (0,0416 moles) de 4,5-difenil-2-(2,2,2-trifluoretiltio)imidazol y 75 ml de cloroformo, enfriada en un baño de hielo, se añaden gota a gota 8,4 g (0,042 moles) de ácido m-cloroperbenzoico al 86,4 % en 85 ml de cloroformo. Después de agitar durante la noche, la mezcla se lava con solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se destila el disolvente para dar 12,3 g de -
15 producto crudo. Por recristalización en tolueno se obtienen - 10,1 g (69 %) de 4,5-difenil-(2,2,2-trifluoretilsulfinil)imidazol como prismas incoloros, p.f. 198° (desc.).

Análisis para $C_{17}H_{13}F_3N_2OS$:

20 Calculado : C, 58,28; H, 3,74; N, 8,00

Encontrado: C, 58,27; H, 3,76; N, 8,10

EJEMPLO 3

4,5-Difenil-2-(2,2,2-trifluoretilsulfonil)imidazol

25 A una mezcla de 15,7 g (0,0470 moles) de 4,5-difenil-

1 2-(2,2,2-trifluoretiltio)imidazol y 100 ml de cloroformo,
enfriada en un baño de hielo, se añaden gota a gota 19,0 g
(0,0952 moles) de ácido m-cloroperbenzoico al 86,4 % en
200 ml de cloroformo. Después de agitar durante 4 días a la
temperatura ambiente, se agrega tetrahidrofurano y la mez-
5 cla se lava con solución saturada de bicarbonato sódico, se
seca sobre sulfato magnésico y se separa el disolvente pa-
ra dar 16,9 g de producto crudo. Después de dos recristali-
zaciones en acetonitrilo, se obtienen 8,8 g (51 %) de 4,5-
difenil-2-(2,2,2-trifluoretilsulfonil)imidazol como agujas
10 incoloras, p.f. 228° (desc.).

Análisis para $C_{17}H_{13}F_3N_2O_2S$:

Calculado : C, 55,73; H, 3,58; N, 7,65; F, 15,56

Encontrado: C, 56,18, 56,06; H, 3,94, 3,95; N, 7,45,

15

7,52

F, 15,44.

EJEMPLO 4

4,5-bi(4-Metoxifenil)-2-(2,2,2-trifluoretiltio)imidazol

20 Se calienta a reflujo durante 6 horas, bajo nitrógeno,
una mezcla de 31,2 g (0,100 moles) de 2-mercapto-4,5-bi(4-
metoxifenil)imidazol, 31,0 g (0,110 moles) de triclorome-
tanosulfonato de 2,2,2-trifluoretilo, 11,1 g (0,110 moles)
de trietilamina y 300 ml de tolueno. La mezcla se enfría,
25 se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato magnési-

co y se concentra para dar 43,4 g de producto crudo que se
1 cromatografía en una columna que contiene 1 libra (454 g)
de gel de sílice, eluyendo con cloroformo. El residuo de la
fracción principal se recrystaliza en metilciclohexano para
dar 21,5 g (55 %) de 4,5-bi(4-metoxifenil)-2-(2,2,2-trifluor
5 etiltio)imidazol como cristales casi incoloros, p.f. 119-
120°. Una forma polimórfica funde a 150-151°.

Análisis para $C_{19}H_{17}F_3N_2O_2S$:

Calculado : C, 57,86; H, 4,34; N, 7,10

Encontrado: C, 57,96; H, 4,01; N, 7,09.

EJEMPLO 5

10

4,5-bi(4-Metoxifenil)-2-(2,2,2-trifluoretilsulfonil)imidazol

Empleando 4,5-bi(4-metoxifenil)-2-(2,2,2-trifluoretil-
tio)imidazol en lugar del 4,5-difenil-2-(2,2,2-trifluoretil-
tio)imidazol del Ejemplo 2, se obtiene como producto 4,5-bi-
15 (4-metoxifenil)-2-(2,2,2-trifluoretilsulfonil)imidazol. Por
recrystalización del producto crudo en etanol acuoso, se ob-
tiene el producto puro con un rendimiento del 83 %, p.f.
193,5° (desc.).

Análisis para $C_{19}H_{17}F_3N_2O_3S$:

20 Calculado : C, 55,60; H, 4,18; N, 6,83

Encontrado: C, 55,52; H, 3,80; N, 6,77.

EJEMPLO 6

4,5-bi(4-Metoxifenil)-2-(2,2,2-trifluoretilsulfonil)imidazol

A una mezcla de 6,0 g (0,015 moles) de 4,5-bi(4-meto-
25 xifenil)-2-(2,2,2-trifluoretiltio)imidazol y 75 ml de clo-
roformo enfriada en un baño de hielo, se añaden gota a gota

6,1 g (0,031 moles) de ácido *m*-cloroperbenzoico al 86,4 %
1 en 75 ml de cloroformo. Después de agitar durante la noche
a la temperatura ambiente, la mezcla se lava con solución
saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato mag-
nésico y se concentra para dar 7,1 g de producto crudo. Por
5 recristalización en 1-clorobutano se obtiene 4,5-bi(4-meto-
xifenil)-2-(2,2,2-trifluoetil-sulfonil)imidazol como agujas
incoloras, p.f. 173-174°.

Análisis para $C_{19}H_{17}F_3N_2O_4S$:

Calculado : C, 53,51; H, 4,02; N, 6,57

10 Encontrado: C, 53,47, 53,81; H, 4,06, 3,69; N, 6,55,
6,59.

EJEMPLO 7

4,5-bi(4-Clorofenil)-2-(2,2,2-trifluoetil-tio)imidazol

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla de
15 32,1 g (0,100 moles) de 4,5-bi(4-clorofenil)-2-mercapto-
imidazol, 28,1 g (0,100 moles) de triclorometanosulfonato
de 2,2,2-trifluoetilo, 5,9 g (0,109 moles) de metóxido só-
dico y 300 ml de etanol. La mezcla de reacción se vierte
en agua y el sólido se recoge por filtración, se lava con
20 agua y se seca. Después se agitan durante la noche 43,9 g
de este sólido en 400 ml de acetato de etilo. Se filtra la
mezcla y se evapora el disolvente del filtrado para dar
21,7 g de un residuo. Este residuo se recristaliza en to-
lueno para dar 15,1 g (37 %) de 4,5-bi(4-clorofenil)-2-(2,2,2-
25 trifluoetil-tio)imidazol puro como cristales incoloros, p.f.
212-213°.

1

Análisis para $C_{17}H_{11}Cl_2F_3N_2S$.

Calculado : C, 50,63; H, 2,75; N, 6,95

Encontrado: C, 50,87; H, 3,05; N, 6,69

EJEMPLO 8

5

4,5-bi(4-Clorofenil)-2-(2,2,2-trifluoretilsulfinil)imidazol

Empleando 4,5-bi(4-clorofenil)-2-(2,2,2-trifluoretio)imidazol en lugar del 4,5-difenil-2-(2,2,2-trifluoretio)imidazol del Ejemplo 2, se obtiene como producto el 4,5-bi(4-clorofenil)-2-(2,2,2-trifluoretilsulfinil)imidazol. Por recristalización del producto crudo en acetonitrilo, se obtiene el producto puro con un rendimiento del 77 %, p.f. 214° (desc.).

10

Análisis para $C_{17}H_{11}Cl_2F_3N_2OS$.

Calculado : C, 48,70; H, 2,64; N, 6,68

Encontrado: C, 48,97; H, 2,89; N, 6,47

15

EJEMPLO 9

4,5-bi(4-Clorofenil)-2-(2,2,2-trifluoretilsulfonil)imidazol

A una mezcla de 5,3 g (0,013 moles) de 4,5-bi(4-clorofenil)-2-(2,2,2-trifluoretio)imidazol y 50 ml de cloroformo, enfriada en un baño de hielo, se añaden gota a gota 5,3 g (0,027 moles) de ácido m-cloroperbenzoico al 86,4 % en 60 ml de cloroformo. Después de agitar durante la noche a la temperatura ambiente, la mezcla se calienta a reflujo durante 15 minutos, se enfría y el sólido se recoge y lava con cloroformo frío. Después el sólido se disuelve en una

20

25

1 mezcla de éter y tetrahidrofurano y la solución resultante
se lava con solución saturada de bicarbonato sódico. La fa
se orgánica se seca con sulfato magnésico y se destila el
disolvente para dar 5,8 g de un residuo sólido incoloro que
5 se recristaliza en 125 ml de nitrometano. Así se obtienen
4,1 g (72 %) de 4,5-bi(4-clorofenil)-2-(2,2,2-trifluoretil-
sulfonil)imidazol puro como agujas incoloras, p.f. 24,0°
(desc.).

Análisis para $C_{17}H_{11}Cl_2F_3N_2O_2S$

10 Calculado : C, 46,91; H, 2,55; N, 6,44

Encontrado: C, 47,13, 47,29; H, 2,67, 2,58; N, 6,56,
6,58.

EJEMPLO 10

2-Etiltio-4,5-bi(4-metoxifenil)imidazol

15 A una suspensión de 31,2 g (0,100 moles) de 2-mercap-
to-4,5-bi(4-metoxifenil)imidazol en 200 ml de metanol se
añaden de una sola vez 6,5 g (0,12 moles) de metóxido sódico
y la mezcla se agita durante 15 minutos. Se añade gota a
gota una solución de 17,1 g (0,11 moles) de yodoetano en
20 50 ml de metanol y la mezcla se calienta a reflujo durante
4,5 horas. Después de agitar durante la noche a la tempera-
tura ambiente, la mezcla se vierte en agua y el sólido que
precipita se recoge, se lava con agua y se seca para dar
25 33,0 g de producto crudo. Por recristalización en etanol
acuoso se obtienen 28,8 g (85 %) de 2-etiltio-4,5-bi(4-meto-

1 xifenil)imidazol puro, p.f. 108-109°.

Análisis para $C_{19}H_{20}N_2O_2S$

Calculado : C, 67,03; H, 5,92; N, 8,23

Encontrado: C, 66,96; H, 6,10; N, 7,85

5

EJEMPLO 11

2-Aliltio-4,5-bi(4-metoxifenil)imidazol

Se calienta a reflujo durante la noche una mezcla de 31,2 g (0,100 moles) de 2-mercapto-4,5-bi(4-metoxifenil)imidazol, 13,1 g (0,108 moles) de bromuro de alilo, 20,2 g (0,200 moles) de trietilamina y 500 ml de cloroformo. Después se añaden 4,8 g (0,040 moles) de bromuro de alilo y se continúa refluendo durante 2 horas. Se añaden dos porciones adicionales de 4,8 g cada una de bromuro de alilo, seguidas en cada caso por un periodo de reflujo de 2 horas. Se enfría la solución transparente, se lava tres veces con agua, se seca con sulfato magnésico y se concentra. El residuo se tritura con éter y el sólido se recoge para dar 31,5 g de producto crudo. Por recristalización en etanol acuoso se obtienen 26,7 g (76 %) de 2-aliltio-4,5-bi(4-metoxifenil)imidazol puro, p.f. 167-167,5°.

20

Análisis para $C_{20}H_{20}N_2O_2S$.

Calculado : C, 68,16; H, 5,72; N, 7,95

Encontrado: C, 67,22; H, 5,87; N, 7,81.

25

1

EJEMPLO 12

4,5-bi(4-metoxifenil)-2-(metiltiomeltio)imidazol

Empleando sulfuro de clorometilo y metilo en lugar del bromuro de alilo del Ejemplo 8, se obtiene como producto
5 4,5-bi(4-metoxifenil)-2-(metiltiomeltio)imidazol, p.f. 171-172°.

Análisis para $C_{19}H_{20}N_2O_2S_2$:

Calculado : C, 61,26; H, 5,41; N, 7,52

Encontrado: C, 61,32; H, 5,57; N, 7,32

10

EJEMPLO 13

2-Etilsulfinil-4,5-bi(4-metoxifenil)imidazol

A una solución de 10,2 g (0,0300 moles) de 2-etiltio-
4,5-bi(4-metoxifenil)imidazol en 200 ml de diclorometano,
enfriada en un baño de hielo, se añade gota a gota una solu-
15 ción de 6,0 g (0,030 moles) de ácido m-cloroperbenzoico al 86,4 % en 100 ml de diclorometano. Después de agitar duran- te la noche a la temperatura ambiente, la mezcla de reac- ción se lava tres veces con 75 ml cada vez de solución sa- turada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se seca so-
20 bre sulfato magnésico y el disolvente se separa en un eva- porador rotatorio. El aceite residual se tritura con éter y el sólido resultante se recoge y recristaliza en 500 ml de 1-clorobutano para dar 7,5 g (70 %) de 2-etilsulfinil-
25 4,5-bi(4-metoxifenil)imidazol puro, p.f. 161-162°.

Análisis para $C_{19}H_{20}N_2O_3S$:

1 Calculado : C, 64,02; H, 5,66; N, 7,86

 Encontrado: C, 63,98; H, 5,59; N, 7,97

EJEMPLO 14

2-Etilsulfonil-4,5-bi(4-metoxifenil)imidazol

5 Empleando 12,0 g (0,060 moles) de ácido m-cloroperbenzoico al 86,4 % en lugar de los 6,0 g de ácido m-cloroperbenzoico al 86,4 % del Ejemplo 13, después de recristalizar en 125 ml de 1-clorobutano se obtienen 6,0 g (54 %) de 2-etilsulfonil-4,5-bi(4-metoxifenil)imidazol, p.f. 136-137°.

10 Análisis para $C_{19}H_{20}N_2O_4S$:

 Calculado : C, 61,27; H, 5,41; N, 7,52

 Encontrado: C, 61,47; H, 5,47; N, 7,35

EJEMPLO 15

4,5-bi(4-Metoxifenil)-2-metiltioimidazol

15 Empleando yodometano en lugar del yodoetano del Ejemplo 10, se obtiene como producto 4,5-bi(4-metoxifenil)-2-metiltioimidazol, p.f. 157-158,5°.

 Análisis para $C_{18}H_{18}N_2O_2S$:

 Calculado : C, 66,23; H, 5,56; N, 8,58

20 Encontrado: C, 65,84; H, 5,53; N, 8,46

EJEMPLO 16

2-Acetoniltio-4,5-bi(4-metoxifenil)imidazol

25 A una mezcla agitada de 31,2 g (0,100 moles) de 2-mercapto-4,5-bi(4-metoxifenil)imidazol, 11,0 g (0,11 moles) de trietilamina y 500 ml de cloroformo se añaden gota a gota

1 10,2 g (0,11 moles) de cloroacetona en 50 ml de cloroformo.
Después de agitar durante la noche a reflujo, la mezcla de
reacción se lava tres veces con agua, se seca sobre sulfato
magnésico y se concentra para dar 32,0 g de producto crudo.
5 Por cromatografía (gel de sílice, cloroformo) se obtienen
27,0 g. (73 %) de 2-acetoniltio-4,5-bi(4-metoxifenil)imidazol
puro, p.f. 115-117,5°.

Análisis para $C_{20}H_{20}N_2O_3S$:

Calculado : C, 65,20; H, 5,47; N, 7,60

10 Encontrado: C, 65,14; H, 5,42; N, 7,36

EJEMPLO 17

4,5-bi(4-Metoxifenil)-2-(metiltiometsulfinil)imidazol y
4,5-bi(4-metoxifenil)-2-(metilsulfinilmetiltio)imidazol

15 A una solución de 7,4 g (0,020 moles) de 4,5-bi(4-metoxifenil)-2-(metiltiometsulfinil)imidazol en 100 ml de diclorometano, enfriado en un baño de hielo, se añade una solución de 4,0 g (0,020 moles) de ácido m-cloroperbenzoico al 86,4 % en 100 ml de diclorometano. Después de agitar durante la noche a la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lava tres veces con solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. Después el residuo (7,5 g) se cromatografía en una columna de gel de sílice que se eluye con una mezcla de tolueno y acetato de etilo.
20

25 El primer compuesto puro que eluye de la columna es

1 el 4,5-bi(4-metoxifenil)-2-(metiltiometilsulfinil)imidazol,
p.f. 142,5-143,5°.

Análisis para $C_{19}H_{20}N_2O_3S_2$:

Calculado : C, 58,74; H, 5,19; N, 7,21

5 Encontrado: C, 59,00; H, 5,13; N, 6,93

Una nueva elución de la columna proporciona 4,5-bi(4-metoxifenil)-2-(metilsulfinilmetiltio)imidazol puro, p.f. 84,5-86,5°.

Análisis para $C_{19}H_{20}N_2O_3S_2$:

10 Calculado : C, 58,74; H, 5,19; N, 7,21

Encontrado: C, 58,85; H, 5,36; N, 6,94

EJEMPLO 18

4,5-Difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)imidazol

15 En un tubo de acero inoxidable se introducen 5,0 g
(0,020 moles) de 4,5-difenil-2-mercaptoimidazol y 50 ml de
dimetilformamida que contiene 0,5 ml de una solución etanó-
lica al 40 % de hidróxido de benciltrimetilamonio. Después
de purgar el tubo varias veces con nitrógeno seco, se in-
troducen 2,2 g (0,022 moles) de tetrafluoretileno. El tubo
20 se agita durante 7 horas. La mezcla de reacción se vierte
en agua y el sólido se recoge y lava con agua dando 5,7 g
de producto crudo. Por cromatografía en columna (gel de sí-
lice, cloroformo) se obtienen 3,5 g de 4,5-difenil-2-(1,1,2,2-
tetrafluoretiltio)imidazol puro, p.f. 212-213°.

25 Análisis para $C_{17}H_{12}F_4N_2S$:

1 Calculado : C, 57,95; H, 3,43; N, 7,95
 Encontrado: C, 57,71; H, 3,70; N, 7,89.

EJEMPLO 19

4,5-bi(4-Metoxifenil)-2-viniltioimidazol

5 En un tubo de acero inoxidable se introducen 15,0 g
 (0,05 moles) de 4,5-bi(4-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol,
 0,75 g de cloruro cuproso y 100 ml de dimetilformamida. El
 tubo se enfría, se evacua y después se presuriza con 1,3 g
 de acetileno. Se calienta el tubo a 150° con agitación duran-
10 te 8 horas, se enfría y se evacua. El contenido se diluye
 con 500 ml de agua y se añaden 25 ml de solución concentra-
 da de hidróxido amónico. La mezcla acuosa se extrae cuatro
 veces con 300 ml de éter cada vez. Los extractos etéreos
 combinados se lavan de nuevo tres veces con 300 ml cada vez
15 de agua y después se secan y concentran en un evaporador ro-
 tatorio. El residuo se cromatografía en una columna que con-
 tiene 600 g de gel de sílice (SilicAR[®] CC-7). El producto se
 eluye con cloroformo (fracciones 6-8, 1 litro cada una), pa-
 ra dar, después de concentrar, 2,9 g de cristales. Por re-
20 cristalización en 1-clorobutano/hexano se obtienen 2,8 g de
 producto puro, p.f. 114-115°.

 Análisis para C₁₉H₁₈N₂O₂S:

 Calculado : C, 67,43; H, 5,36; N, 8,28

 Encontrado: C, 67,17; H, 5,40; N, 8,42

25

1

EJEMPLO 20

4,5-bi(4-Metoxifenil)-2-(1,1,2-trifluoretiltio)imidazol

5

10

A una solución de 14,2 g (0,03 moles) de 2-(2-bromo-1,1,2-trifluoretiltio)-4,5-bi(4-metoxifenil)imidazol en 150 ml de tolueno se añaden 9,0 g (0,03 moles) de hidruro de tri-n-butilestaño. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas. Se añaden otros 9,0 g (0,03 moles) de hidruro de tri-n-butilestaño y la mezcla se calienta a reflujo durante la noche. Después la mezcla se agrega directamente a una columna de 2 libras (908 g) de gel de sílice (SilicAR[®] CC-7). Por elución con tolueno seguido de tolueno/acetato de etilo (95/5) se obtienen 6,5 g de producto cristalino. Mediante una recristalización en metilciclohexano se obtienen 5,6 g de producto puro, p.f. 143,5-145°.

15

Análisis para $C_{19}H_{17}F_3N_2O_2S$:

Calculado : C, 57,86; H, 4,34; N, 7,10

Encontrado: C, 57,95; H, 4,71; N, 7,04

EJEMPLO 21

20

4,5-Difenil-2-(1,1,2-trifluoretiltio)imidazol

25

Sustituyendo el 2-(2-bromo-1,1,2-trifluoretiltio)-4,5-bi(4-metoxifenil)imidazol del Ejemplo 20 por 2-(2-bromo-1,1,2-trifluoretiltio)-4,5-difenilimidazol, se obtiene como producto 4,5-difenil-2-(1,1,2-trifluoretiltio)imidazol, p.f. 225-226,5°.

1

EJEMPLO 22

Sal sódica de 4,5-bi(4-fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluor-
etilsulfonil)imidazol

5

Se agita durante la noche a la temperatura ambiente una mezcla de 5,0 g (0,0119 moles) de 4,5-bi(4-fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol, 0,6 g (0,0111 moles) de metóxido sódico y 300 ml de éter. Se recoge el sólido y se lava con éter para dar 2,1 g de sal sódica de 4,5-bi(4-fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol, p.f. 290-292°.

10

Análisis para $C_{17}H_9F_6N_2O_2SNa$:

Calculado : C, 46,16; H, 2,05; N, 6,33

Encontrado: C, 45,98; H, 2,19; N, 6,07

EJEMPLO 23

15

Sal sódica de 4,5-Difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)-
imidazol

Utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 22 y empleando como material de partida 4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol, se obtiene como producto la sal sódica de 4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol, p.f. 296-302° (desc.).

20

EJEMPLO 24

4,5-bi(4-Hidroxifenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)-
imidazol

25

Se agita durante la noche a la temperatura ambiente

1 una mezcla de 4,5-bi(4-terc-butoxifenil)-2-(1,1,2,2-tetra-
fluoretilsulfonil)imidazol y ácido trifluoracético. La mez-
cla de reacción se vierte en agua y mediante el tratamiento
5 adecuado se obtiene como producto 4,5-bi(4-hidroxifenil)-
2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol.

EJEMPLO 25

4,5-bi(4-Acetoxifenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)- imidazol

10 Se calienta durante 2 horas en un baño de vapor una
mezcla de 0,1 moles de 4,5-bi(4-hidroxifenil)-2-(1,1,2,2-te-
trafluoretilsulfonil)imidazol, 0,2 moles de anhídrido acé-
tico y 500 ml de piridina. Vertiendo la mezcla en agua se
obtiene como producto 4,5-bi(4-acetoxifenil)-2-(1,1,2,2-te-
trafluoretilsulfonil)imidazol.

15 Empleando los materiales de partida apropiados y el
procedimiento descrito en el Ejemplo 10, pueden prepararse
los compuestos de la Tabla I. Los disolventes típicos que
pueden ser utilizados son metanol, etanol o tolueno.

20 Empleando los materiales de partida apropiados y el
procedimiento descrito en el Ejemplo 18, pueden prepararse
los compuestos de la Tabla II. Los catalizadores típicos
que se utilizan son la di-isopropilamina o el hidróxido de
benciltrimetilamonio.

25 Empleando los materiales de partida apropiados y los
procedimientos descritos en los Ejemplos 13 y 14, pueden

1 prepararse los compuestos de la Tabla III.

La Tabla IV contiene otros compuestos que pueden ser preparados por los procedimientos descritos en los ejemplos.

Forma de dosificación

5 Los agentes anti-artríticos de esta invención pueden ser administrados para tratar este estado por cualquier medio que produzca el contacto del agente activo con el centro de acción del agente en el organismo de un mamífero. Pueden ser administrados por cualquier medio convencional adecuado para uso en combinación con productos farmacéuticos; ya sea como agentes terapéuticos individuales o en una combinación de agentes terapéuticos. Pueden ser administrados sólo pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado de acuerdo con la vía de administración elegida y con la práctica farmacéutica habitual.

15 Naturalmente, la dosis administrada variará con los factores conocidos tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; edad, salud y peso del paciente; naturaleza y extensión de los síntomas, tipo de tratamiento simultáneo, frecuencia de tratamiento y efecto deseado. Habitualmente una dosis diaria de ingrediente activo puede ser alrededor de 0,001 a 40 mg por kilogramo de peso corporal. Normalmente una dosis de 0,005 a 20 y preferiblemente de 0,01 a 4 mg por kilogramo al día, administrada en dosis fraccionadas

1 dos a cuatro veces al día o en forma de liberación prolonga
da, es efectiva para obtener los resultados deseados.

5 Las formas de dosificación (composiciones) adecuadas
para administración interna contienen alrededor de 0,1 a
500 mg de ingrediente activo por unidad. En estas composi-
ciones farmacéuticas, el ingrediente activo normalmente se
encuentra en una proporción de alrededor de 0,5-95 % en pe-
so, calculado sobre el peso total de la composición.

10 El ingrediente activo puede ser administrado por vía
oral en formas sólidas de dosificación, como cápsulas, ta-
bletas y polvos o en formas líquidas de dosificación como
elixires, jarabes y suspensiones; también puede ser admi-
nistrado parenteralmente, en formas líquidas estériles de
dosificación.

15 Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente ac-
tivo y vehículos pulverizados como lactosa, sacarosa, mani-
tol, almidón, derivados de celulosa, estearato magnésico,
ácido esteárico y similares. Pueden emplearse diluyentes
análogos para preparar comprimidos. Tanto las tabletas co-
20 mo las cápsulas pueden ser manufacturadas como productos de
liberación prolongada para conseguir la liberación continua
de la medicación durante varias horas. Los comprimidos pue-
den estar recubiertos de azúcar o de una película para en-
mascarar cualquier sabor desagradable y proteger la table-
25 ta de la atmósfera o pueden estar entéricamente revestidos

1 para la desintegración selectiva en el tracto gastrointes-
tinal.

Las formas de dosificación líquidas para administra-
ción oral pueden contener agentes colorantes y aromatizan-
tes para aumentar la aceptación por parte del paciente.

En general, el agua, un aceite adecuado, solución sali-
na, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones azucaradas simi-
lares y los glicoles como el propilenglicol o los polieti-
lenglicoles son vehículos adecuados para las soluciones pa-
renterales. Las soluciones para administración parenteral
contienen preferiblemente una sal soluble en agua del ingre-
diente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es ne-
cesario, sustancias reguladoras del pH. Los agentes antioxi-
dantes como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbi-
co, sólo o combinados, son agentes estabilizantes adecua-
dos. También se utilizan el ácido cítrico y sus sales y el
EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden con-
tener preservativos como cloruro de benzalconio, metil- o
propil-paraben y clorobutanol.

20 Los vehículos farmacéuticos adecuados están descritos
en la obra Remington Pharmaceutical Sciences, E.W. Martin,
libro de texto de referencia en este campo.

Las dosis farmacéuticas útiles para la administración
de los compuestos de esta invención pueden ser ilustradas
como sigue:

1

Cápsulas

5

Se prepara un gran número de cápsulas unitarias llenando cápsulas de gelatina dura de dos piezas, corrientes, con 50 mg cada una de ingrediente activo en polvo, 110 mg de lactosa, 32 mg de talco y 8 mg de estearato magnésico.

Cápsulas

10

Se prepara una mezcla de ingrediente activo en aceite de soja y se inyecta mediante una bomba de desplazamiento positivo en gelatina para formar cápsulas de gelatina blanda que contienen 50 mg del ingrediente activo. Las cápsulas se lavan en éter de petróleo y se secan.

Tabletas

15

Se prepara un gran número de tabletas por procedimientos convencionales de manera que la dosis unitaria contiene 50 mg de ingrediente activo, 7 mg de etilcelulosa, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 7 mg de estearato magnésico, 11 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón de maíz y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse revestimientos apropiados para mejorar el sabor o retrasar la absorción.

20

Inyectables

25

Se prepara una composición parenteral adecuada para su administración por inyección agitando 1,5 % en peso de ingrediente activo en 10 % en volumen de propilenglicol y agua. La solución se esteriliza por filtración.

1

Suspensión

5

Se prepara una suspensión acuosa para administración oral de manera que cada 5 ml contengan 10 mg de ingrediente activo finamente dividido, 500 mg de goma arábiga, 5 mg de benzoato sódico, 1,0 g de solución de sorbitol, U.S.P. 5 mg de sacarina sódica y 0,025 ml de tintura de vainilla.

Inyectable

10

Se prepara una composición parenteral adecuada para su administración por inyección disolviendo 1 % en peso de ingrediente activo en cloruro sódico para inyección U.S.P. XV y ajustando el pH de la solución entre 6 y 7. La solución se esteriliza por filtración.

Uso

15

20

25

Para detectar y comparar las actividades anti-inflamatoria e inmunorreguladora de los compuestos de esta serie y de las drogas habituales, se utilizó una serie de ensayos basados en un modelo patrón para el que existe una buena correlación con la eficacia en seres humanos. El modelo es una artritis inducida por un coadyuvante en ratas. Federation Proceedings, Vol. 32, nº 2, 1973, "Models Used for the Study and Therapy of Rheumatoid Arthritis" - Symposium of the American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics - afirma "La poliartritis inducida en ratas por inyección intradérmica de una suspensión de Mycobacterium tuberculosis en aceite mineral (coadyuvante) ha sido utilizada extensamente

1 para la selección de drogas de aplicación potencial en la
artritis reumatoide".

Artritis establecida en ratas, inducida por coadyuvante

5 Ensayo utilizado fundamentalmente para determinar la
actividad anti-inflamatoria.

Unas ratas macho de la variedad Charles River Lewis
(130-150 g) se inyectan subcutáneamente en la zona plantar
de la pata trasera derecha con 0,1 ml de coadyuvante
(Mycobacterium butyricum liofilizado, matado térmicamente,
10 Difco, suspendido en aceite mineral, 5 mg/ml). Se inyectan
con aceite mineral 20 controles no artríticos. Los animales
se mantienen durante dos semanas para permitir que se desa-
rrolle la artritis. Se miden los volúmenes de la pata (no
inyectada, pata trasera izquierda) y las ratas inyectadas
15 con coadyuvante se entresacan y distribuyen en grupos de
tratamiento de 10 animales con igual gravedad de la enferme-
dad. Los controles no artríticos se distribuyen en dos gru-
pos de 10. Las ratas reciben dosis orales de compuesto o
FVA-Acacia[†] (10 ml/kg) mediante purga, ese mismo día y du-
20 rante los seis días siguientes. Un día después de la última
dosis, se miden los volúmenes de la pata (no inyectada, pa-
ta trasera izquierda) utilizando un medidor diferencial de

25 [†] Alcohol polivinílico 1 %, goma arábica, U.S.P. 5 %,
metilparaben 0,5 %.

1 volumen Ugo Basile, modelo 7101.

$$\frac{\text{Control artrítico, volumen medio de la pata (ml)} - \text{Grupo de tratamiento, volumen medio de la pata (ml)}}{\text{Control artrítico, volumen medio de la pata (ml)} - \text{Control no artrítico, volumen medio de la pata (ml)}} \times 100 =$$

5 % de disminución respecto al volumen medio de la pata de control.

Las líneas de regresión dosis-respuesta del porcentaje de disminución se representan en papel semilogarítmico mediante ajuste visual y se determina por examen la DE para el 50 % de reducción con respecto al volumen de la pata de control.

Artritis no establecida, inducida por coadyuvante en ratas

15 Ensayo utilizado fundamentalmente para determinar los efectos de los compuestos sobre las reacciones inmunológicas implicadas en el proceso de inducción y para evitar el desarrollo de la artritis.

20 Unas ratas macho de la variedad Charles River Lewis (130-150 g) se inyectan subcutáneamente en la zona plantar de la pata trasera derecha con 0,1 ml de coadyuvante (Myco-
bacterium butyricum liofilizado, matado térmicamente, Difco, suspendido en aceite mineral, 5 mg/ml). Se inyectan 40 controles no artríticos con aceite mineral. Unos grupos de 20 ratas reciben dosis individuales orales diarias de compuesto (en un vehículo PVA-Acacia, 10 ml/kg) o solamente
25 vehículo, mediante purga, comenzando inmediatamente después

1 de la inyección en la pata durante un total de 14 dosis. El
volumen de la pata no inyectada (trasera izquierda) se mide
24 horas después de la última dosis utilizando un aparato me-
5 didor diferencial del volumen Ugo Basila modelo 7101. Se de-
termina como se ha descrito anteriormente la DE para un 50 %
de reducción con respecto al control.

Para evaluar todavía mejor las propiedades inmunorregu-
ladoras de estos compuestos, se utilizaron dos ensayos adi-
cionales que se describen a continuación. El análisis de pla-
10 cas hemolíticas Jerne mide el efecto de los compuestos sobre
las células productoras de anticuerpos específicos (linfoci-
tos B). La proporción relativa de linfocitos B y linfoci-
tos T (implicados en la inmunidad celular mediata) se deter-
mina por manchado fluorescente de anticuerpos.

15 MÉTODOS DE JERNE MODIFICADOS DE ANÁLISIS DE PLACAS HEMOLITI-
CAS DE CELULAS DE BAZO.

En estos estudios se utilizó una modificación de la
técnica descrita por N.K. Jerne y A.A. Nordin (Science, 140,
20 450, 1963). Unas ratas (Charles River Lewis) con artritis
inducida por coadyuvante (y unos controles no artríticos)
recibieron por vía oral una vez al día vehículo de PVA-Aca-
cia[†] o los compuestos en un vehículo a partir del día 14
(después de la inyección de coadyuvante) hasta el día 20.

25 [†] Alcohol polivinílico 1 %, goma arábica 5 %, metilpara-
ben 0,5 % en agua.

1 Los animales fueron sensibilizados con glóbulos rojos de
oveja (SRBC) (0,2 ml de una suspensión al 10 % = $2-3 \times 10^6$
glóbulos) por vía intravenosa, el día 17. Los SRBC (Micro-
5 biological Associates) fueron lavados tres veces en solución
de cloruro sódico al 0,9 % antes de la inyección. El día 21,
las ratas fueron anestesiadas con un 1 % de pentobarbital
sódico por vía intraperitoneal y se extirparon los bazo. Cada bazo
se colocó sobre un tamiz de acero inoxidable suspendido so-
bre un vaso de plástico en un baño de hielo y se maceró sua-
10 vemente con un émbolo de una jeringa de vidrio. Las células
se lavaron para atravesar la malla hasta el vaso utilizando
una pipeta de Pasteur para aplicar alrededor de 10 ml de
medio esencial mínimo de Eagle (MEM) durante el proceso de
maceración hasta que solamente quedaba sobre el tamiz el ma-
15 terial fibroso. Las partículas grandes se dejaron sedimen-
tar durante unos 5 minutos y unos 5 ml de líquido sobrena-
dante se pasaron a un tubo de plástico. Se prepararon dilu-
ciones de 1:10 y 1:20 en MEM frío.

20 Formación de placa: Se calentaron previamente en un
baño de agua a 45°C 2 ml de 0,7 % de agarosa (1,4 % diluida
1:2 con 2 x MEM de Eagle) y 0,2 ml de suspensión al 10 % de
SRBC. Se agregaron 20 λ de dilución de células de bazo, se
mezcló suavemente y se vertió en una capa de soporte de 2 ml
de agarosa al 1,4 % en un disco Petri de plástico de 60 x
25 15 mm. Los discos se incubaron a 37°C durante hora y media

1 en un incubador humidificado. Se añadieron 1,5 ml de complemento de cobaya (diluido a 1:10 con MEM) y se prosiguió la incubación durante 1 hora más.

5 Se contaron las zonas de hemólisis (placas) por disco Petri sin aumento contra una fuente de luz difusa. Suponiendo que cada placa era el resultado de la hemolisina producida por una sola célula de bazo, el número de células formadoras de placa (CFP) por millón de células de bazo fue calculado para cada dilución. Los cálculos estadísticos (media, error típico y ensayo "t") incluyen el recuento de CFP/millón para cada dilución de cada bazo.

10 MANCHADO INMUNOFLUORESCENTE DE ANTICUERPOS DE CELULAS B EN
BAZO DE RATA

Método

15 Para las determinaciones de la relación de porcentaje de células B, se utilizaron unas ratas (variedad Charles River Lewis) en el proceso de producción de artritis por coadyuvante. Las ratas recibieron por vía oral una vez al día un vehículo de PVA-Acacia.* o la droga en un vehículo.

20 El tratamiento se inició 3 días antes de administrado el coadyuvante. El día 0, las ratas fueron inyectadas subcutáneamente en la pata trasera izquierda con 0,1 ml (5 mg/ml) de Mycobacterium butyricum (Difco, secado y térmicamente

25 * Alcohol polivinílico 1 %, goma arábica 5 %, metilparaben 0,5 % en agua.

1 matado) en aceite mineral. El tratamiento con la droga se
prosiguió hasta el día 7. Se recogieron los bazos el día 8
después de administrar el coadyuvante.

5 Se preparó una suspensión de células de bazo macerando
los bazos sobre tamices de acero inoxidable en medio RPMI
1640. Se dejaron sedimentar las partículas grandes y el lí-
quido sobrenadante se pasó a tubos limpios y se centrifugó
a 800 rpm IEC, International Centrifuge Model K, tamaño 2,
durante 10 minutos. El botón celular se suspendió de nuevo
10 en NH_4Cl al 0,83 % (pH ajustado a 7,0 con NaOH) para la li-
sis de los glóbulos rojos (aproximadamente 1 parte de célu-
las compactadas por 3 partes de NH_4Cl). Estas suspensiones
se mantuvieron en hielo durante 5-7 minutos y después se
centrifugaron a 800 rpm durante 10 minutos. Las células se
15 lavaron dos veces en solución salina regulada con fosfato
(PBS) de Dulbecco y finalmente se suspendieron en PBS de
Dulbecco. La concentración celular final era tal que una go-
ta de la suspensión de células sobre un porta: de microsco-
pio cubierta con un cubreobjetos daba 10-15 células por cam-
20 po de alta potencia. Juzgando el tamaño del botón celular
y teniendo en cuenta la experiencia, se agregaron 8-10 ml
de PBS de Dulbecco por bazo a esta suspensión final de cé-
lulas.

25 Para el manchado inmunofluorescente, se mezclaron
0,2 ml de suspensión celular con 0,2 ml de una dilución 1:4

1 de isocianato de fluoresceína conjugado con IgG conejo-
anti-Rata (Miles-Yeda Laboratories). Las células se incuba-
ron a 2-4°C durante 1 hora, se centrifugaron a 800 rpm du-
rante 10 minutos, se lavaron dos veces en 2 ml de PBS de
5 Dulbecco y se suspendieron de nuevo en 0,2 ml de PBS de
Dulbecco. Se colocó una gota de suspensión celular sobre el
porta de un microscopio, se cubrió con un cubreobjetos y se
examinó por microscopía luminosa y fluorescente. Se contó
un total de 200-300 células por suspensión de bazo. El nú-
10 mero de linfocitos fluorescentes o células B fue expresado
como porcentaje.

Los datos relativos a los efectos de algunos compuestos
de esta serie en los ensayos antes descritos se encuentran
resumidos en las Tablas V, VI y VII.

15 Los compuestos de esta invención son equipotentes en
el tratamiento de la artritis establecida en ratas (efecto
anti-inflamatorio) y en la prevención del desarrollo de la
artritis en ratas (artritis no establecida) como demuestra
la Tabla V. Las drogas anti-inflamatorias habituales como
20 la indometacina y la fenilbutazona son menos eficaces en la
prevención del desarrollo de la artritis en ratas que en el
tratamiento de la inflamación en la artritis establecida.
Una droga inmunosupresora, la ciclofosfamida, era más efi-
caz en la prevención del desarrollo de la artritis en ratas
25 que en el tratamiento de la artritis establecida en ratas.

1 Los compuestos de esta serie presentan unas propiedades únicas en estos ensayos.

5 Las ratas con artritis inducida por coadyuvante presentan unos sistemas inmunológicos considerablemente modificados como indica el mayor número de células formadoras de placas (productoras de anticuerpos) (CFP) en las suspensiones de células de bazo (ensayo de placa hemolítica, Tabla VI). El tratamiento de las ratas artríticas con compuestos de esta invención reduce el número de CFP frente al normal. 10 El tratamiento con indometacina no ejerce ningún efecto sobre el número de CFP mientras que el tratamiento con ciclofosfamida reduce las CFP muy por debajo de lo normal. Los compuestos de esta serie producen una actividad única en este ensayo.

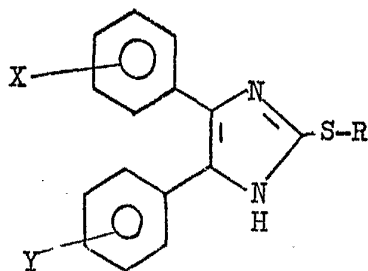
15 Las suspensiones de células de bazo de ratas con artritis inducida por coadyuvante presentan una mayor proporción de linfocitos B (productoras de anticuerpos) que de linfocitos T (mediadoras de la inmunidad celular) cuando se compara con las células procedentes de ratas normales. (Tabla 20 VII). El tratamiento de ratas artríticas con los compuestos de esta invención reduce la proporción de linfocitos B a los valores normales. El tratamiento con indometacina no ejerce ningún efecto sobre la población de linfocitos mientras que el tratamiento con ciclofosfamida reduce la proporción 25 de linfocitos B por debajo de lo normal.

1

TABLA I

4,5-Diaril-2-(tio sustituido)imidazoles y sus resultados sobre la artritis inducida en ratas por coadyuvantes¹

5



10

15

20

25

Ej.	X	Y	Z	p.f.	Artritis con coadyuvante (DE ₅₀ %) ²
15	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CH ₃	156-157°	4,4
26	4-Cl	4-Cl	CH ₃	241-242°	3,0
27	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CH ₃ CH ₂ CH ₂	152-153°	9,0
28	4-F	4-F	CH ₃	222-223,5°	3,5
29	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CHF ₂	170,5-172°	1,8
30	H	H	CHF ₂	227-228°	21
31	4-Cl	4-Cl	CHF ₂	222-223°	0,35
32	4-F	4-F	CHF ₂	192,5-194°	0,42
33	4-Cl	4-F	CH ₃	222-223°	3,8
34	4-CF ₃	H	CH ₃	176-177°	20
35	4-F	4-CF ₃	CH ₃	196-197°	17
36	4-Cl	4-CF ₃	CH ₃	214-215°	3,6
37	3,4-OCH ₂ O	3,4-OCH ₂ O	CH ₃	201-202°	20
4	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₃ CH ₂	150-151° ⁰³	20

1

TABLA I (continuación)

Ej.	\bar{A}	Y	R	p.f.	Artritis con coadyuvante (DE _{50%}) ²
7	4-Cl	4-Cl	CF ₃ CH ₂	212-213 ^o	5,0
10	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CH ₃ CH ₂	108-109 ^{o4}	4,7
11	4-CH ₃	4-CH ₃ O	CH ₂ =CHCH ₂	167-167,5 ^o	22
16	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CH ₃ COCH ₂	115-117,5 ^o	9,4
17	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CH ₃ SOCH ₂	84,5-86,5 ^o	52

10

¹ Este sistema biológico ha sido descrito anteriormente

² Las unidades se dan en mg/kg

³ Un polimorfo tiene un punto de fusión de 119-120^o

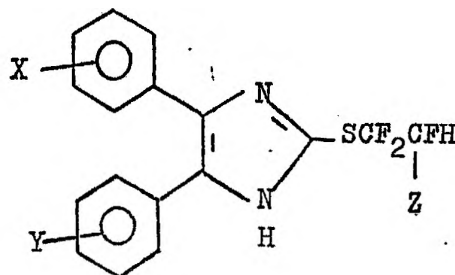
⁴ Un poliformo tiene un punto de fusión de 146^o.

TABLA II

15

4,5-Diaril-2-(polihaloalquiltio)imidazoles y sus resultados
en la artritis inducida en ratas con coadyuvantes¹

20



25

Ej.	X	Y	Z	p.f.	Artritis con coadyuvante, (DE _{50%}) ²
38	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	F	134-136 ^o	4,2
39	4-Cl	4-Cl	F	222,5-223,5 ^o	0,3

1

TABLA II (continuación)

Ej.	X	Y	Z	p.f.	Artritis con coadyuvante, (DE _{50%}) ²	
5	40	4-F	4-F	F	220-221,5°	0,075
	41	H	H	Cl	187-188°	3,9
	42	4-Cl	4-F	F	206,5-207,5°	0,18
	43	4-CH ₃	4-CH ₃	F	204-205°	18
	44	4-CH ₃ O	H	F	175-175,5°	20
	45	4-Cl	H	F	205-206°	0,3
10	46	3,4-OCH ₂ O	3,4-OCH ₂ O	F	204-205,5°	10
	47	4-CF ₃	H	F	202-204°	4,5
	48	4-F	4-CF ₃	F	182,5-183,5°	1,5
	49	4-F	H	F	196-197,5°	0,2
	50	3-Cl	3-Cl	F	208-209°	1,2
15	51	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	Br	151-153°	10
	52	H	H	Br	184-186°	11
	53	4-(CH ₃) ₂ N	H	F	189-192,5°	2,5
	18	H	H	F	218-219,5°	0,75

20

¹ Este sistema biológico ha sido descrito anteriormente

² Las unidades se dan en mg/kg.

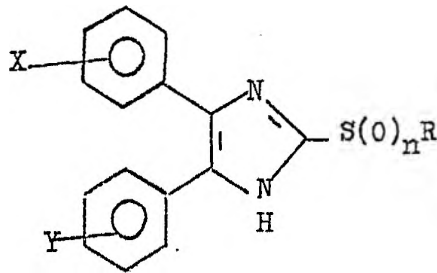
25

1

TABLA III

4,5-Diaril-2-(alquilsulfinil)imidazoles y 4,5-diaril-2-(alquil-sulfonyl)imidazoles y sus resultados en la artritis inducida en ratas con coadyuvante¹

5



10

Ej.	X	Y	R	n	p.f.	Artritis con coadyuvante (DE ₅₀) ²	
2	H	H	CF ₃ CH ₂	1	198° (desc.)	48	
3	H	H	CF ₃ CH ₂	2	226,5° (desc.)	12	
15	5	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₃ CH ₂	1	193,5° (desc.)	10
6	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₃ CH ₂	2	173,5-174,5°	3,8	
8	4-Cl	4-Cl	CF ₃ CH ₂	1	214° (desc.)	3,0	
9	4-Cl	4-Cl	CF ₃ CH ₂	2	241° (desc.)	4,5	
13	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CH ₃ CH ₂	1	161-162°	10	
14	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CH ₃ CH ₂	2	136-137°	5,2	
54	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CH ₂ =CHCH ₂	1	118-119° (desc.)	11	
55	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CH ₂ =CHCH ₂	2	162-163°	11	
56	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CH ₃	1	167-168,5°	6,2	
57	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CH ₃	2	142-143°	6,4	
25	58	4-Cl	4-Cl	CF ₃ CH ₂	1	214° (desc.)	3,0

1

TABLA III (continuación)

Ej.	X	Y	R	n	p.f.	Artritis con coadyuvante (DE _{50%}) ²
59	4-Cl	4-Cl	CH ₃	1	202° (desc.)	2,3
60	H	H	HCF ₂ CF ₂	2	239-240°	0,13
61	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CH ₃ CH ₂ CH ₂	1	143-144,5°	13
62	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CH ₃ (CH ₂) ₂	2	152-153°	9
63	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	(CH ₃) ₂ CH	2	175-176°	30
64	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	HCF ₂ CF ₂	2	156-157°	1,1
65	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	HCF ₂ CF ₂	1	162,5-163,5°	2,4
66	H	H	HCF ₂ CF ₂	1	181-182°	0,18
67	4-Cl	4-Cl	CH ₃	2	255-256°	2,0
68	4-Cl	4-Cl	HCF ₂ CF ₂	1	198° (desc.)	0,2
69	4-Cl	4-Cl	HCF ₂ CF ₂	2	235-236,5°	0,2
70	4-F	4-F	CF ₃ CH ₂	2	247° (desc.)	3,5
71	4-F	4-F	HCF ₂ CF ₂	2	241,5-242°	0,025
72	4-F	4-F	CH ₃	2	239-240°	4,5
73	H	H	ClFCHCF ₂	2	213-214°	0,25
74	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CHF ₂	2	186-187°	0,5
75	H	H	CHF ₂	2	265°	0,35
76	H	H	HCl ₂ CF ₂	2	223-223,5°	1,5
77	4-Cl	4-Cl	CHF ₂	2	244-245°	0,35
78	4-F	4-F	CHF ₂	2	246,5-247°	0,1
79	4-Cl	4-F	CH ₃	2	226-227°	2,8
80	4-Cl	4-F	HCF ₂ CF ₂	2	212-213°	0,09

1

TABLA III (continuación)

	Ej.	X	Y	R	n	p.f.	Artritis con coadyuvante (DE _{50%}) ²
5	81	4-CH ₃	4-CH ₃	HCF ₂ CF ₂	2	225-226°	0,35
	82	4-CH ₃ O	H	HCF ₂ CF ₂	2	169-170°	1,1
	83	2-Cl	4-CH ₃ O	HCF ₂ CF ₂	2	176-177°	7,2
	84	3-CH ₃ O	3-CH ₃ O	HCF ₂ CF ₂	2	155,5-156,5°	4,0
	85	4-Cl	H	CH ₃	2	169-170°	30
10	86	4-Cl	H	HCF ₂ CF ₂	2	206-207,5°	0,065
	87	4-F	4-CF ₃	CH ₃	2	189-190°	3,7
	88	4-Cl	4-CF ₃	CH ₃	2	224-225°	2,2
	89	4-CF ₃	H	HCF ₂ CF ₂	2	188-189°	2,4
	90	4-Cl	4-CF ₃	HCF ₂ CF ₂	2	208-209°	1,8
15	91	2-Cl	2-Cl	HCF ₂ CF ₂	2	183-184°	0,8
	92	4-F	H	HCF ₂ CF ₂	2	228-229°	0,027
	93	3-Cl	3-Cl	HCF ₂ CF ₂	2	208-209°	0,16
	94	4-Cl	4-Cl	CHF ₂	1	203-206	0,19
	95	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	BrFCHCF ₂	2	187-188°	2,4
20	96	4-CH ₃	H	HCF ₂ CF ₂	2	202-203°	0,6
	97	3,4-OCH ₂ O	3,4-OCH ₂ O	HCF ₂ CF ₂	2	212-214°	1,0
	17	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CH ₃ SCH ₂	1	142,5-143,5°	28
	98	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CH ₃ COCH ₂	1	138-140°	56
	99	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CH ₃ SO ₂ CH ₂	2	202-203°	54
25	100	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CH ₃ COCH ₂	2	134-135°	18

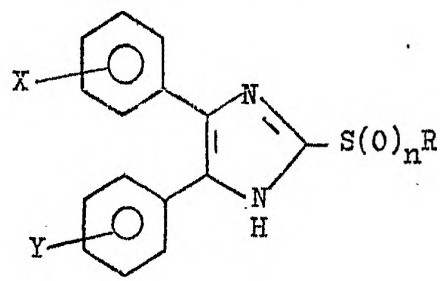
¹ Este sistema biológico ha sido descrito anteriormente.

² Las unidades se dan en mg/kg.

1

TABLA IV

5



10

15

20

25

X	Y	R	n
3-F	H	HCF ₂ CF ₂	2
3-Cl	H	HCF ₂ CF ₂	1
2-Cl	2-Cl	HCF ₂ CF ₂	2
4-n-C ₄ H ₉	4-n-C ₄ H ₉	HCF ₂ CF ₂	2
4-C ₂ H ₅ O	4-C ₂ H ₅ O	HCF ₂ CF ₂	0
4-NH ₂	4-NH ₂	HCF ₂ CF ₂	0
4-N(CH ₃) ₂	4-N(CH ₃) ₂	HCF ₂ CF ₂	0
4-NHCOCH ₃	4-NHCOCH ₃	HCF ₂ CF ₂	2
4-NO ₂	H	HCF ₂ CF ₂	2
4-CH ₃ S	4-CH ₃ S	HCF ₂ CF ₂	0
4-CH ₃ SO ₂	4-CH ₃ SO ₂	HCF ₂ CF ₂	2
3,4-Cl ₂	H	HCF ₂ CF ₂	2
4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	ClCH ₂ CF ₂	0
4-t-C ₄ H ₉ O	4-t-C ₄ H ₉ O	HCF ₂ CF ₂	2
4-F	4-F	H ₂ CFCF ₂	2

1

TABLA V

Artritis inducida por coadyuvante en ratas

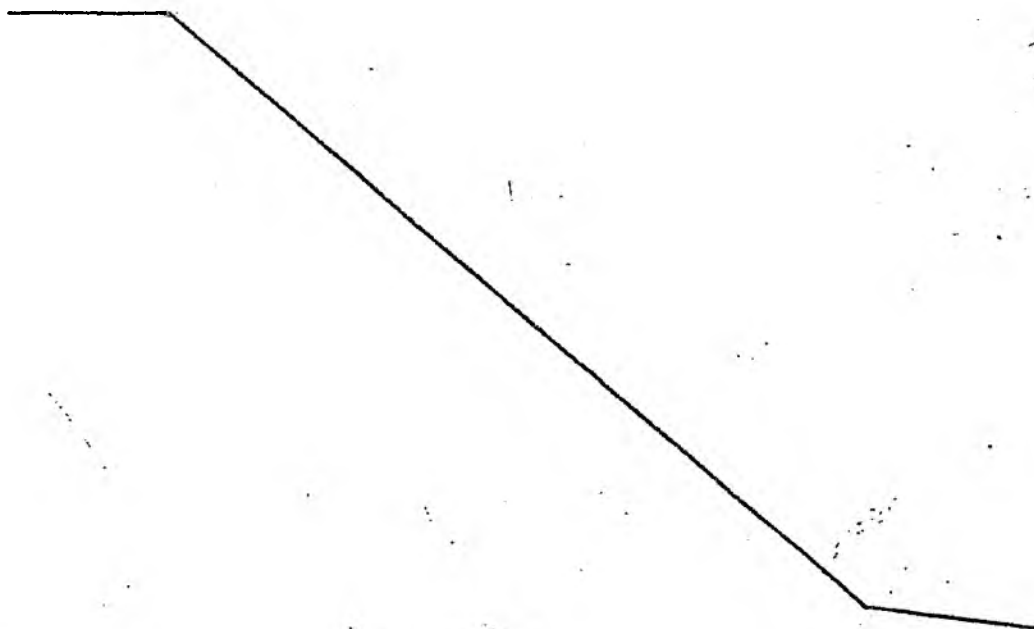
	Producto químico, Ejemplo nº	DE ₅₀ %, mg/kg	
		Artritis esta- blecida	Artritis no estable- cida
5	18	1,5	2,3
	39	0,2	0,06
	71	0,03	0,03
	86	0,1	*
10	Fenilbutazona	10	35
	Indometacina	0,3	3
	Ciclofosfamida	10	1,5

* Ensayo en realización.

15

20

25



1

TABLA VI

Análisis de placas hemolíticas en suspensiones de células de bazo de ratas artríticas, no artríticas y artríticas tratadas

con drogas

5

<u>Producto químico, Ejemplo nº a</u>	<u>Dosis oral diaria, mg/kg</u>	<u>Número medio de células formadoras de placas por millón de células de bazo (N=20)</u>
18	1,5	197
	15	320
39	0,1	788
	1,0	488
10 71	0,03	499
	0,3	439
Control artrítico [*]	-	863
Control no artrítico [*]	-	323
15 Indometacina ^{**}	1,0	720
Ciclofosfamida	5,0	25

^{*} Datos reunidos de 3 experimentos.

^{**} Datos reunidos de 2 experimentos.

20

^a Producto químico del Ejemplo nº 86: ensayo en realización.

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

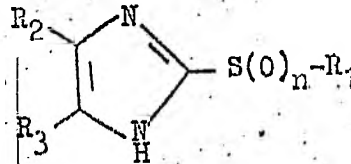
25

1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de 4,5-diaril-2-(tio sustituido)imidazol de fórmula:

5

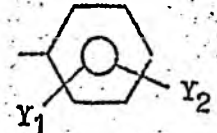


y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde
n es 0, 1 ó 2;

10

R₁ es alquilo C₁-C₄; alilo; vinilo; -CH₂COCH₃;
-CH₂S(O)_mCH₃ donde m es 0, 1 ó 2; mono- y polihaloal-
quilo C₁-C₄;

R₂ y R₃, iguales o diferentes, representan



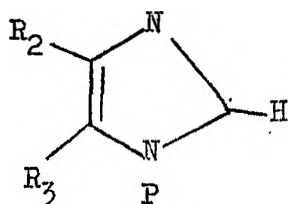
15

Y₁ e Y₂, iguales o diferentes, representan hidrógeno, hidroxilo,
alcoxi C₁-C₄, acetoxi, alquilo C₁-C₄, Cl, F, CF₃, NH₂,
-N(CH₃)₂, NO₂, -NHC(=O)CH₃, CH₃S-, CH₃SO₂- o Y₁ e Y₂ unidos

20

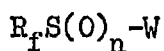
forman un puente de dioximetileno; con las condiciones de que
cuando n=0, 1 ó 2 e Y₁ e Y₂ son hidrógeno, R₁ no puede ser vi-
nilo y cuando R₁ es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₃-C₄ con el
halógeno situado en las posiciones 3 ó 4, alilo o acetnilo,
Y₁ e Y₂ no pueden ser ambos H; con la condición adicional de
que, cuando n es 0 y R₁ es CH₃, Y₁ e Y₂ no pueden ser ambos
25 p-Cl ni p-OCH₃, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccio-
nar un compuesto de fórmula:

1



5

donde P es un grupo protector adecuado con una base, posteriormente con un compuesto de fórmula:



10

donde R_f es un resto alquilo fluorado, n es cero ó dos y W es un resto reactivo seleccionado entre ceto, mercapto ($W = -SR_f$) y sulfonato ($W = SOR_f$) y después, opcionalmente, hacer reaccionar el tiamidazol sustituido resultante con peróxidos orgánicos, con un agente alquilante adecuado y después, opcionalmente, hacer reaccionar el tioimidazol sustituido resultante con perácidos orgánicos.

15

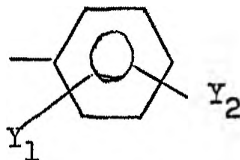
2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 donde

n es 0, 1 ó 2;

R_1 es alquilo C_1-C_4 ; alilo; $-CH_2COCH_3$; $-CH_2S(O)_mCH_3$ donde m es 0, 1 ó 2; mono- y poli-haloalquilo C_1-C_4 ;

R_2 y R_3 , iguales o diferentes, representan

20



Y_1 e Y_2 , iguales o diferentes, representan hidrógeno, hidroxilo, metoxi, etoxi, acetoxi, alquilo C_1-C_4 , Cl, F, CF_3 , NH_2 , $-N(CH_3)_2$ o Y_1 e Y_2 unidos forman un puente de dioximetile-

25

1 no;

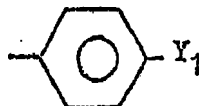
con la condición de que, cuando R_1 es alquilo C_1-C_4 , fluor-
alquilo C_3-C_4 con el fluor situado en las posiciones 3 ó 4,
alilo, o acetonilo, Y_1 e Y_2 no pueden ser ambos H;

5 con la condición adicional de que cuando n es 0 y R_1 es CH_3 ,
 Y_1 e Y_2 no pueden ser ambos p-Cl ni p- OCH_3 .

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R_1 es $-CF_2CF_2H$.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R_2 y R_3 son independientemente

10



donde Y_1 es H, Cl o F.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde n es 1 ó 2.

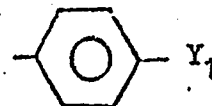
15

6. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
donde R_1 es $-CF_2CF_2H$;

R_2 y R_3 son independientemente

donde Y_1 es H, Cl o F y

n es 0, 1 ó 2.



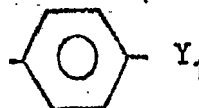
20

7. Un procedimiento según la Reivindicación 2,
donde R_1 es $-CF_2CF_2H$;

R_2 y R_3 son independientemente

donde Y_1 es H, Cl o F y

n es 0 ó 2.



25

8. Un procedimiento según la Reivindicación 2,

1 para la preparación de 4,5-bi(4-fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 2, para la preparación de 4(ó 5)-(4-fluorfenil)-5(ó 4)fenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)-imidazol.

5 10. Un procedimiento según la Reivindicación 2, para la preparación de 4,5-bi(4-clorofenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 2, para la preparación de 4(ó 5)-(4-clorofenil)-5(ó 4)-fenil-10 2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)-imidazol.

12. Un procedimiento según la Reivindicación 2, para la preparación de 4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol.

13. Un procedimiento según la Reivindicación 2, para la preparación de 4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)imidazol. 15

14. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde $R_1 = -CF_3$.

15. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el compuesto obtenido es 4,5-difenil-2-trifluorometil-sulfonilimidazol. 20

16. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE 4,5-DIARIL-2-(TIO SUSTITUIDO)IMIDAZOL. 25

1

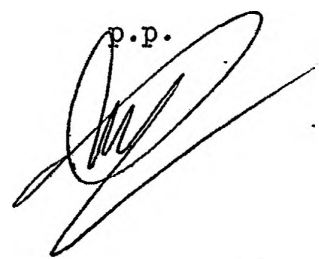
Todo Conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y dos páginas mecanografiadas.

Madrid, 29 julio 1.977

BERNARDO UNGRIA

5

p.p.



10

15

20

25