

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

RGC.



ESPAÑA

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

ES

11

21

22

NUMERO

466.793

FECHA DE PRESENTACION

8 Febrero 1.978

AI

PATENTE DE INVENCION

FC 1-8-79

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
767.219	9-2-77	ESTADOS UNIDOS
865.831	5-1-78	ESTADOS UNIDOS

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD; A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE IMIDAZOL CON PROPIEDADES ANTIARTRITICAS.

71 SOLICITANTE (S)
E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Wilmington, Delaware, ESTADOS UNIDOS

72 INVENTOR (ES)
Saul Carl Cherkofsky y Thomas Ray Sharpe, ambos de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen 4,5-diaril-2-(tio sustituido)imidazoles 1-sustituídos anti-inflamatorios y sus correspondientes sulfoxidos y sulfonas, útiles para el tratamiento de la artritis y enfermedades similares.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a imidazoles anti-inflamatorios.

10

Lombardino, en la patente estadounidense 3.707.475, describe 4,5-diaril-imidazoles 2-sustituídos anti-inflamatorios.

15

Doebel, en las patentes estadounidenses 3.505.350 y 3.651.080, respectivamente, describe 4-alkil-5-aryl-2-mercapto-imidazoles 1-sustituídos y 4-alkil-2-alkiltio-5-aryl-imidazoles 1-sustituídos anti-inflamatorios.

20

Zauer, K. y colaboradores, en Chem.Ber. 106, 1638 (1973), describe el 4,5-bis(4-metoxifenil)-2-metiltioimidazol y el 4,5-bis(4-clorofenil)-2-metiltioimidazol pero no sugiere ninguna aplicación.

25

En diversas referencias, tales como Current Sci. India, 17, 184-85 (1948) y Acta Chem.Acad.Sci.Hung. 79 (2), 197-212 (1973), se describen 2-(tio sustituido)-4,5-difenilimidazoles y 1-metil-2-(tio sustituido)-4,5-difenilimidazoles con sustituyentes como metilo, propilo, alilo y acetilo.

Existe una continua necesidad de agentes anti-inflama-

1 torios seguros y eficaces. La inflamación es un proceso pa-
tológico caracterizado por rojez, fiebre, hinchazón y dolor.
La artritis, en sus diversas formas, es la más prevalente,
crónica y grave de las enfermedades inflamatorias. Los daños
5 traumáticos y las infecciones también producen inflamaciones
y frecuentemente se utilizan drogas anti-inflamatorias en
su tratamiento. La utilidad de la mayoría de los anti-infla-
matorios comerciales es limitada debido a su toxicidad y a
sus efectos secundarios adversos. Muchos producen irritación
10 gástrica y otros efectos tales como cambios en las células
de la sangre y en el sistema nervioso central. Los esteroides
adrenocorticales producen irritación gástrica y suprimen la
función adrenal normal.

Esta invención es el resultado de los esfuerzos para
15 poner a punto nuevos compuestos antiartríticos con buena
actividad anti-inflamatoria y mínimos efectos secundarios
que pudieran ser más eficaces en el tratamiento de la artri-
tis que las drogas actualmente existentes.

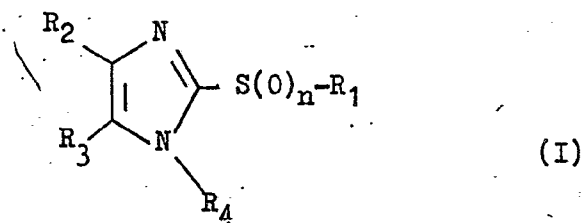
Además de las propiedades anti-inflamatorias, algunos
20 compuestos de esta invención han presentado actividad analgé-
sica en un procedimiento de ensayo. Esta propiedad adicional
es conveniente en el tratamiento de la artritis o de las en-
fermedades similares; sin embargo, estos compuestos pueden
emplearse exclusivamente para aliviar el dolor.

25 Además, algunos de los compuestos de esta invención

1 son útiles como intermediarios en la obtención de compues-
tos que también poseen actividad anti-inflamatoria y/o anal-
gésica (véase nuestra solicitud de patente estadounidense
número de serie 779.805, presentada el 18 de Marzo de 1977).

5 COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

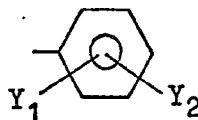
De acuerdo con esta invención, se proporcionan compues-
tos de fórmula I y procedimientos para su manufactura, com-
posiciones farmacéuticas que los contienen y métodos de uso
de los mismos para el tratamiento de la artritis o aliviar
10 el dolor en los mamíferos:



n es 0, 1 o 2;

R1 es alquilo C1-C6, alilo, vinilo, -CH2COCH3,
-CH2S(O)mCH3, donde m es 0, 1 o 2, monohaloalquilo
C1-C4 o polihaloalquilo C1-C4;

20 R2 y R3, que pueden ser iguales o diferentes, representan



25 donde Y1 e Y2, que pueden ser iguales o diferentes,

1

representan hidrógeno, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, Cl, F, CF₃, NH₂, -N(CH₃)₂, NO₂, CH₃S- o CH₃SO₂ o bien Y₁ e Y₂ unidos forman un puente dicimetilénico;

5

con la condición de que, cuando R₁ es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₃-C₄ con halógeno en las posiciones 3 o 4, alilo o acetoniolo, entonces Y₁ e Y₂ no pueden ser H;

10

R₄ es alquilo C₁-C₆, alilo, CH₂CH₂N(R₅)₂, -CHOR₇,
R₆ O
2-tetrahidropiraniolo, 2-tetrahidrofuraniolo, -COR₉,

15

$\begin{array}{cccc} \text{O} & \text{O} & \text{S} & \text{O} & \text{O} \\ \parallel & \parallel & \parallel & \parallel & \parallel \\ -\text{CNHR}_{10} & -\text{CN}(\text{R}_{11})_2 & -\text{CN}(\text{R}_{12})_2 & -\text{CN}(\text{R}_{13})\text{CNHR}_{13} & \end{array}$
 $\begin{array}{cc} \text{O} & \text{O} \\ \parallel & \parallel \\ -\text{CR}_{14} & -\text{CAr} \end{array}$, -SO₂R₁₅ o -SO₂Ar,

donde

20

- R₅ es metilo o etilo;
- R₆ es H o metilo;
- R₇ es alquilo C₁-C₃, bencilo, -CH₂CH₂OCH₃ o -CR₈;
- R₈ es alquilo C₁-C₄ o bencilo;
- R₉ es alquilo C₁-C₄ o bencilo;
- R₁₀ es alquilo C₁-C₆;
- R₁₁ es H, metilo o etilo;
- R₁₂ es H, metilo o etilo;
- R₁₃ es alquilo C₁-C₆;

25

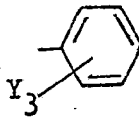
1

R₁₄ es alquilo C₁-C₆;

R₁₅ es alquilo C₁-C₄ y

5

Ar es



donde Y₃ es H, F, Cl, Br, alquilo C₁-C₄,
alcoxi C₁-C₄ o nitro;

10

con la condición de que, cuando R₄ es $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}_9$, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHR}_{10}$,
 $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CN}(\text{R}_{11})_2$, $\overset{\text{S}}{\parallel}\text{CN}(\text{R}_{12})_2$, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CN}(\text{R}_{13})\text{CNHR}_{13}$, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}_{14}$, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CAR}$,
 SO_2R_{15} o SO_2Ar , entonces n debe ser 0.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

15

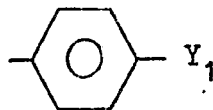
Compuestos preferidos

Los compuestos preferidos por su actividad antiartrítica son aquéllos donde R₁ es -CF₂CF₂H.

También se prefieren los compuestos donde R₁ es CF₃.

También se prefieren los compuestos donde R₂ y R₃ son independientemente

20



donde Y₁ es H, Cl o F.

25

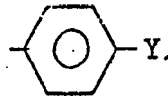
También se prefieren los compuestos donde R₄ es alcoxi-carbonilo, alcoximetilo, benciloximetilo o pivaloiloximetilo.

1 También se prefieren los compuestos donde n es 0, 1
o 2.

Más preferidos son los compuestos donde:

R₁ es -CF₂CF₂H;

5 R₂ y R₃ son independientemente



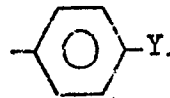
donde Y₁ es H, Cl o F y

10 R₄ es alcóxicarbonilo, alcóximetilo, benciloximetilo o pivaloiloimetilo.

También son más preferidos los compuestos donde:

R₁ es CF₃;

15 R₂ y R₃ son independientemente



donde Y₁ es H, Cl o F y

20 R₄ es alcóxicarbonilo, alcóximetilo, benciloximetilo o pivaloiloimetilo.

Son específicamente preferidos los siguientes compuestos:

1-benciloximetil-4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)
imidazol

25 4,5-difenil-1-etoxicarbonil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)-

1

imidazol

1-benciloximetil-4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsul-
fonil)imidazol

5

4,5-difenil-1-(2-tetrahidropiranil)-2-trifluorometiltioimi-
dazol

1-etoxicarbonil-4,5-bis(4-fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluor-
etiltio)imidazol

1-etoxicarbonil-4(o 5)-(4-fluorfenil)-5(o 4)-fenil-2-(1,1,2,-
2-tetrafluoretiltio)imidazol

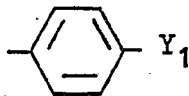
10

4,5-bis(4-fluorfenil)-1-(pivaloiloximetil)-2-(1,1,2,2-tetra-
fluoretilsulfonil)imidazol.

Los compuestos preferidos por su actividad analgésica
son aquéllos donde por lo menos uno de los radicales R_2 y

R_3 es

15



donde Y_1 es alcoxi C_1-C_4 .

20

Los compuestos preferidos como intermediarios de
otros compuestos anti-inflamatorios y/o analgésicos donde
 R_4 es H son aquéllos donde R_4 es $-CH_2OCH_2C_6H_5$, 2-tetrahidro-
piranilo, 2-tetrahidrofuranilo o $-SO_2Ar$.

Síntesis

25

Los compuestos no sustituidos en la posición I (R_4
en la fórmula I debe ser H) pueden ser preparados como sigue:
la benzoína o una benzoína apropiadamente sustituida, prepa-

1 rada como ha descrito Ide, W.S. y Buck, J.S., Organic
Reactions, vol. IV, pág. 629, se condensa con tiourea en di-
metilformamida a reflujo o en otros disolventes polares de
5 elevado punto de ebullición, para formar un 4,5-diaril-2-
mercapto-imidazol. Un procedimiento de condensación similar
ha sido descrito por Kochergin, P.M., Zhur. Obsheei Khim.,
31, 1093 (1961); Chem.Abstr. 55, 23503f.

10 Alternativamente, puede utilizarse la reacción de ben-
zoína o benzoínas sustituidas con tiocianato amónico a tempe-
raturas más bajas, en disolventes polares como etanol o
1-propanol, para preparar 4,5-diaril-2-mercaptoimidazoles.

15 Los 4,5-diaril-2-mercaptoimidazoles también pueden
prepararse calentando los 4,5-diarilimidazoles con azufre a
temperaturas comprendidas entre 150-300°, con o sin disol-
vente. Un disolvente adecuado para esta reacción es la te-
trametilensulfona. Este procedimiento es análogo a la conver-
sión de 1-metilbencimidazol en 2-mercapto-1-metilbencimida-
zol descrita por A.V. El'tsov y K.M. Krivozheiko, Zh.Ob.Kh.,
2, 189 (1966).

20 El grupo R₁ apropiado puede introducirse por alquila-
ción del 4,5-diaril-2-mercaptoimidazol con un agente alqui-
lante adecuado como yoduro de etilo o triclorometanosulfo-
nato de 2,2,2-trifluoretilo. Estos procedimientos y el uso
de otros agentes alquilantes pueden encontrarse en los
25 ejemplos.

1 Asimismo, el 4,5-diaril-2-mercaptoimidazol puede
hacerse reaccionar con tetrafluoretileno para formar deriva-
dos de 4,5-diaril-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilio)imidazol. Reac-
ciones de adición similares de tetrafluoretileno y otras ole-
5 finas fluoradas han sido descritas por England, D.C. y co-
laboradores, J. Am. Chem. Soc. 82, 5116 (1960) y Rapp, K.F.
y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 72, 3642 (1950). En cier-
tos casos, el radical polihaloalquilo puede ser modificado
más químicamente. Por ejemplo, los imidazoles que contienen
10 el sustituyente 2-(2-bromo-1,1,2-trifluoretilio) pueden
convertirse en 2-(1,1,2-trifluoretilio)imidazoles por re-
ducción con hidruro de tri-n-butilestaño u otros agentes
reductores adecuados. Para los fines de esta memoria, se
consideran agentes alquilantes el tetrafluoretileno y otras
15 olefinas fluoradas utilizadas.

El 4,5-diaril-2-(tio sustituido)imidazol puede oxidar-
se después al correspondiente sulfoxido o sulfona empleando
agentes oxidantes como ácido m-cloroperbenzoico, Twit, R.C.
y colaboradores, J. Med. Chem. 16, 1161 (1973); metaperyodato
20 sódico, Leonard, N.J. y Johnson, C.R., J. Org. Chem. 27, 282
(1962); peróxido de hidrógeno, Kóchergin, P.M. y Shchukina,
M.N., J. Gen. Chem. U.R.S.S. 25, 2289 (1955) o permanganato
potásico, Rapp, K.E. y colaboradores, loc. cit.

25 El sustituyente R₄ apropiado puede introducirse frecuen-
temente por alquilación, acilación o sulfonilación directas

1 de los compuestos de fórmula I donde R_4 es H. Esta reacción
puede llevarse a cabo en ausencia o presencia de una base
como carbonato potásico, piridina, trietilamina, t-butóxido
potásico, metil-litio o similares. La reacción puede
5 llevarse a cabo sin disolventes, empleando el reactivo como
disolvente, o en presencia de un disolvente inerte entre
los que se encuentran, pero sin limitarse a ellos, la di-
metilformamida, glima, THF, piridina y cloruro de metileno.
La temperatura de reacción puede estar comprendida entre
10 -78°C y el punto de ebullición del disolvente o reactivo,
si se utiliza en exceso como disolvente. Como ejemplos de
agentes alquilantes, acilantes y sulfonilantes que pueden
emplearse citaremos los haluros de alquilo como yoduro
de metilo; cloruro de dimetilaminoetilo; haluros de alcoxi-
15 metilo como cloruro de benciloximetilo; haluros de aciloxi-
metilo como pivalato de clorometilo; dihidropirano; 2-clo-
rotetrahidrofurano; cloroformatos de alquilo como cloro-
formiato de etilo; isocianatos de alquilo como isocianato de
metilo; cloruros de dialquilcarbamoilo como cloruro de dietil
20 carbamoilo; cloruros de dialquiltiocarbamoilo como cloruro
de dietiltiocarbamoilo; anhídridos alcanóicos y haluros de
alcanóilo como anhídrido acético; haluros de aroilo como clo-
ruro de benzóilo; haluros de alcanosulfonilo como cloruro de
metanosulfonilo; haluros de arilsulfonilo como cloruro de
25 bencenosulfonilo.

1 Alternativamente, el sustituyente R_4 puede introdu-
cirse haciendo reaccionar primero un 4,5-diarilimidazol
con un reactivo apropiado como yoduro de metilo, bromuro
de alilo, cloruro de 2-dimetilamincetilo, éter bencilclo-
5 rometílico, dihidropirano, 2-clorotetrahidrofurano o clo-
ruro de bencenosulfonilo. El 4,5-diaril-imidazol 1-susti-
tuído resultante se trata después con una base fuerte, como
n-butil-litio, seguido de un haluro de alquilsulfenilo, un
disulfuro o un anhídrido sulfónico fluorados. Son típicos
10 de estos reactivos los de fórmula CF_3SCl , CF_3SSCF_3 y
 $(CF_3SO_2)_2O$. Los compuestos de fórmula I donde R_1 es CF_3 se
preparan convenientemente por este método.

Los compuestos de fórmula I donde R_4 es alquilo tam-
bién pueden prepararse como sigue: Se condensa benzoina
15 o una benzoina apropiadamente sustituida con una N-alquil-
tiourea en dimetilformamida a reflujo o en otro disolvente
polar de alto punto de ebullición, para formar un 1-alquil-
4,5-diaril-2-mercaptoimidazol. Después puede introducirse el
grupo R_1 apropiado en la forma antes descrita.

20 La preparación de estos compuestos es ilustrada ade-
más mediante los siguientes ejemplos. Las partes se dan en
peso salvo indicación en contrario y todas las temperaturas
se dan en grados centígrados.

25

EJEMPLO 1

1-Benciloximetil-4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)-
imidazol

Se agita durante 24 horas una mezcla de 3,5 g (0,01 moles) de 4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)imidazol, 2,1 g (0,013 moles) de éter bencilclorometílico y 3,6 g (0,026 moles) de carbonato potásico en 25 ml de dimetilformamida. La cromatografía en capa fina muestra la presencia de algo de material de partida de modo que se añaden 0,5 g más (0,003 moles) de éter bencilclorometílico y se continúa agitando durante otras 24 horas. La mezcla se vierte en agua de hielo, se extrae tres veces con éter y las capas etéreas se lavan a su vez tres veces con agua. La solución etérea se seca y concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se cromatografía en 200 g de Silicar CC-7, eluyendo con tolueno para dar, después de recrystalizar en hexano, 3,6 g (76,6 %) de un producto blanco, p.f. 70-70,5°.

Análisis para $C_{25}H_{20}F_4N_2OS$:

Calculado : C, 63,55; H, 4,27; N, 5,93

Encontrado: C, 63,19; H, 4,27; N, 6,10.

EJEMPLO 2

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

Se agita a la temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 1,76 g (5 milimoles) de 4,5-difenil-2-(1,1,2,2-te-

1 trafluoretiltio)imidazol y 1,1 g (10 milimoles) de cloroformiato de etilo en 10 ml de piridina. La cromatografía en
capa fina indica la presencia de algo de material de partida de manera que se agregan otros 0,6 g (5 milimoles) de
5 cloroformiato de etilo y se continúa agitando durante 24 horas más. La mezcla se vierte en agua, se neutraliza con ácido acético y se extrae tres veces con éter. Los extractos etéreos se lavan a su vez tres veces con agua y después se secan y concentran. Las últimas trazas de piridina se separan
10 bombeando a 50° (0,5 mm). El residuo se cromatografía en 150 g de Silicar CC-7, eluyendo con tolueno para dar, después de recrystalizar en hexano, 1,05 g (55 %) de producto blanco, p.f. 126,5-127°.

Análisis para $C_{20}H_{16}F_4N_2O_2S$:

15 Calculado : C, 56,60; H, 3,80; N, 6,60

Encontrado: C, 56,76, 56,78 ; H, 3,95, 3,88; N 6,69,
7,01.

EJEMPLO 3

20 1-Benciloximetil-4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol

Se agita a la temperatura ambiente durante 6 horas una mezcla de 1,92 g (5 milimoles) de 4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol, 1,6 g (10 milimoles) de éter bencilclorometílico y 2,8 g (20 milimoles) de carbonato potásico en 20 ml de dimetilformamida y después se vierte en
25

1 agua de hielo. La mezcla acuosa se extrae tres veces con
éter. Los extractos etéreos se lavan a su vez tres veces
con agua y después se secan y concentran. El residuo se cro-
matografía en 150 g de Silicar CC-7, eluyendo con tolueno
5 para dar, después de recrystalizar en hexano, 2,5 g (100 %) de producto blanco, p.f. 97,5-98,5°.

Análisis para $C_{23}H_{20}F_4N_2O_3S$:

Calculado : C, 59,52; H, 4,00; N, 5,55

Encontrado: C, 59,73; H, 3,70; N, 5,58.

10

EJEMPLO 4

1-Etoxicarbonil-4,5-bis(4-fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluor-
etiltio)imidazol

15

A una mezcla enfriada con hielo de 1,5 g de 4,5-bis(4-
fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)imidazol en 20 ml
de piridina se añaden 1,3 g de cloroformiato de etilo. El
progreso de la reacción se sigue por cromatografía en capa
fina. Para completar la reacción es necesario agregar clo-
roformiato de etilo adicional (7,0 g agregado en tres ve-
ces) y calentar a la temperatura ambiente. La mezcla de reac-
ción se vierte en agua y el sólido cristalino se recoge y
20 se lava con agua. Se obtienen 1,2 g de un producto incoloro,
p.f. 137-139°.

Análisis para $C_{20}H_{14}F_6N_2O_2S$:

Calculado : C, 52,17; H, 3,07; N, 6,09

25

Encontrado: C, 52,08; H, 3,24; N, 5,95.

EJEMPLO 5

1 Mezcla de 1-etoxicarbonil-4-(4-fluorfenil)-5-fenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilitio)imidazol y 1-etoxicarbonil-5-(4-fluorfenil)-4-fenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilitio)imidazol

5 A una mezcla de 5,0 g (0,014 moles) de 4(o 5)-(4-fluorfenil)-5(o 4)-fenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilitio)imidazol, 2,2 g (0,028 moles) de piridina y 75 ml de cloruro de metileno se añaden gota a gota 3,0 g (0,028 moles) de cloroformiato de etilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 30 minutos. Se agregan 5 g adicionales de cloroformiato de etilo en tres veces. Después de cada adición de cloroformiato de etilo, la mezcla se deja a reflujo durante 30 minutos. La mezcla enfriada se lava dos veces con agua, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra. El residuo se recristaliza en metilciclohexano para dar 4,3 g (72 %) de cristales incoloros, p.f. 132-135°. El espectro de RMN indica que este producto es una mezcla de los compuestos del título.

15 Análisis para $C_{20}H_{15}F_5N_2O_2S$:

Calculado : C, 54,30; H, 3,42; N, 6,33

20 Encontrado: C, 54,67; H, 3,70; N, 6,32.

EJEMPLO 6

4,5-bis(4-Fluorfenil)-1-metil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol

25 Se agita durante 50 horas a la temperatura ambiente, en un matraz tapado, una mezcla de 3,0 g (0,0071 moles) de

1 4,5-bis(4-fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imi-
dazol, 1,5 g (0,011 moles) de yoduro de metilo, 1,5 g (0,011
moles) de carbonato potásico y 30 ml de dimetilformamida.
Después la mezcla se vierte en agua y, una vez que ha crista-
5 lizado el aceite, el sólido se recoge y se lava con agua.
Se obtienen 2,9 g de cristales incoloros, p.f. 122-124°.
Por recristalización en 125 ml de heptano se obtienen 2,5 g
(81 %) de prismas incoloros, p.f. 125-126,5°.

Análisis para $C_{18}H_{12}N_2F_6O_2S$:

10 Calculado : C, 49,77; H, 2,78; N, 6,45
Encontrado: C, 49,92; H, 2,97; N, 6,52.

EJEMPLO 7

1-(N,N-Dimetiltiocarbamoil)-4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluor-
etiltio)imidazol

15 A una solución de 5,0 g (0,014 moles) de 4,5-difenil-2-
(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)imidazol en 50 ml de tetrahidro-
furano se añaden gota a gota 15 ml de una solución 1,6M de
metil-litio, seguido de una solución de 5,5 g (0,045 moles)
de cloruro de dimetiltiocarbamoilo en 25 ml de tetrahidrofur-
20 ano. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante
varias horas y después se concentra por evaporación rota-
toria. El residuo se sacude con éter y ácido clorhídrico 1N.
La capa etérea se lava con una solución de bicarbonato sódico
al 10 % y después se seca y concentra. El residuo (7,8 g)
25 se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo

1 con tolueno para dar 0,8 g de producto, p.f. 133-133,5°
(recristalizado en metilciclohexano).

Análisis para $C_{20}H_{17}F_4N_3S_2$:

Calculado : C, 54,67; H, 3,87; N, 9,57

5 Encontrado: C, 54,30; H, 3,84; N, 9,38.

EJEMPLO 8

1-(N,N-Dietilcarbamoilo)-4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluor-
etiltio)imidazol

10 Se calienta a reflujo durante 2 horas una mezcla de
2,0 g (0,006 moles) de 4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretio)imidazol y 10,0 g (0,074 moles) de cloruro de dietilcarbamoilo. El exceso de cloruro de dietilcarbamoilo se separa bajo alto vacío. El residuo se cromatografía en gel de sílice, eluyendo con tolueno, para dar 1,5 g de producto, p.f. 108-109° (de metilciclohexano).

15 Análisis para $C_{22}H_{21}F_4N_3OS$:

Calculado : C, 58,54; H, 4,66; N, 9,31

Encontrado: C, 58,33; H, 4,72; N, 9,27

EJEMPLO 9

20 N-Metil-N-(metilaminocarbonil)-4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)imidazol-1-carboxamida

25 A una solución de 15,0 g (0,263 moles) de isocianato de metilo y 5,0 g (0,014 moles) de 4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)imidazol en 50 ml de tetrahidrofurano se agrega una cantidad catalítica de t-butóxido potásico. La

1 mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente duran-
te varias horas y después se concentra por evaporación rota-
toria. El residuo se sacude con éter y ácido clorhídrico 1N.
La capa etérea se lava con solución de bicarbonato sódico
5 al 10 % y después se seca y concentra. El residuo se tritura
en éter de petróleo y se recoge para dar 4,8 g de cristales.
Una mezcla de 2,5 g se purifica por cromatografía en gel
de sílice, eluyendo con cloroformo para dar 1,3 g de produc-
to cristalino (de metilciclohexano), p.f. 107-108,5°.

10

Análisis para $C_{21}H_{18}F_4N_4O_2S$:

Calculado : C, 54,07; H, 3,86; N, 12,01.

Encontrado: C, 54,19, 54,09; H, 3,86, 3,91; N, 11,92,
12,01.

EJEMPLO 10

15

1-Benciloxicarbonil-4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretil-
tio)imidazol

20

A una solución de 5,0 g (0,014 moles) de 4,5-difenil-2-
(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)imidazol en 50 ml de glima se aña-
den 1,7 g (0,015 moles) de t-butoxido potásico. Se enfría la
mezcla y se añade gota a gota una solución de 5,0 g (0,029
moles) de cloroformiato de bencilo en 25 ml de glima. La
mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente duran-
te la noche y después se vierte en agua. La mezcla se extrae
con éter y los extractos etéreos combinados se lavan y des-
25 pués se secan y concentran para dar 12,1 g de cristales. El

1 producto se purifica por cromatografía en gel de sílice,
eluyendo con tolueno, para dar 2,1 g de cristales incoloros
(de hexano), p.f. 110-111°.

Análisis para $C_{25}H_{18}F_4N_2O_2S$:

5 Calculado : C, 61,73; H, 3,73; N, 5,76

Encontrado: C, 61,85; H, 3,82; N, 5,62.

EJEMPLO 11

4,5-bis(4-Fluorfenil)-1-(pivaloiloximetil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol

10 A una solución de 5,0 g (0,012 moles) de 4,5-bis(4-
fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol en
50 ml de glima se añaden 1,7 g (0,015 moles) de t-butóxido
potásico, seguido de la adición gota a gota de una solución
de 4,6 g (0,031 moles) de pivalato de clorometilo en 25 ml
15 de glima y una cantidad catalítica de yoduro potásico. La
mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche
y después se vierte en agua. La mezcla acuosa se extrae con
éter. Los extractos etéreos combinados se lavan y después se
secan y concentran para dar 13,4 g de un producto oleoso
20 crudo. El producto se purifica por cromatografía en gel de
sílice, eluyendo con tolueno, para dar 4,1 g de cristales,
p.f. 121-123,5° (de metilciclohexano).

Análisis para $C_{23}H_{20}F_6N_2O_4S$:

Calculado : C, 51,69; H, 3,75; N, 5,24

25 Encontrado: C, 52,10; H, 3,80; N, 5,10

EJEMPLO 12

1-Bencenosulfonil-4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilio)-
imidazol

A una solución agitada de 7,0 g (0,02 moles) de 4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilio)imidazol en 50 ml de glicina a 0° se añaden 3,4 g (0,03 moles) de t-butoxido potásico. La mezcla se agita a 0° durante 5 minutos y después se añade gota a gota una solución de 5,3 g (0,03 moles) de cloruro de bencenosulfonilo en 50 ml de glicina. La mezcla se agita a 0° durante una hora y después a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vierte en agua de hielo y el producto sólido crudo se recoge y se lava con agua y hexano para dar 12,4 g de un sólido pardo. El producto se purifica por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con tolueno, para dar 7,2 g de cristales blancos, p.f. 171,5-172,5° (de metilciclohexano).

Análisis para $C_{23}H_{16}F_4N_2O_2S_2$:

Calculado : C, 56,09; H, 3,27; N, 5,69

Encontrado: C, 56,45; H, 3,32; N, 5,65.

EJEMPLO 13

1-Acetil-4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilio)imidazol

Se calienta a reflujo durante 7 horas una mezcla de 1,8 g (0,005 moles) de 4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilio)imidazol y 25 ml de anhídrido acético y después se enfría y se agita a la temperatura ambiente durante 4 días.

1 La mayor parte del anhídrido acético y del ácido acético
se separan a presión reducida (alrededor de 0,5 mm). El re-
siduo sólido blanco se cromatografía en gel de sílice, elu-
yendo con tolueno, para dar 0,8 g de producto blanco, p.f.
5 143-144° (de hexano).

Análisis para $C_{19}H_{14}F_4N_2OS$:

Calculado : C, 57,86; H, 3,58; N, 7,10

Encontrado: C, 57,80; H, 3,47; N, 7,25

EJEMPLO 14

10 4,5-Difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)-1-(2-tetrahidro-
furanil)imidazol

A una solución agitada de 1,8 g (0,005 moles) de 4,5-
difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)imidazol y 5 g (0,05 mo-
les) de trietilamina en 20 ml de tetrahidrofurano se añade
15 gota a gota a la temperatura ambiente una solución de 2-clo-
rotetrahidrofurano que ha sido preparada por adición de
2,4 g (0,018 moles) de cloruro de sulfurilo en 30 ml de te-
trahidrofurano, esperando a que la mezcla de reacción exo-
térmica haya vuelto a la temperatura ambiente. La mezcla de
20 reacción se agita a la temperatura ambiente durante 4 días
y después se vierte en agua de hielo conteniendo un exceso
de bicarbonato sódico. La mezcla acuosa se extrae con clo-
ruro de metileno que se seca y concentra. El residuo crista-
lino se purifica por cromatografía en gel de sílice, elu-
25 yendo con tolueno, para dar 1,6 g de producto, p.f. 145-

1 146° (de metilciclohexano).

Análisis para $C_{21}H_{18}F_4N_2OS$:

Calculado : C, 59,71; H, 4,30; N, 6,63

Encontrado: C, 60,05; H, 4,41; N, 6,66.

5 Empleando los materiales de partida apropiados y los procedimientos descritos en los Ejemplos 1 a ¹⁴ 14, se preparan los compuestos de la Tabla I.

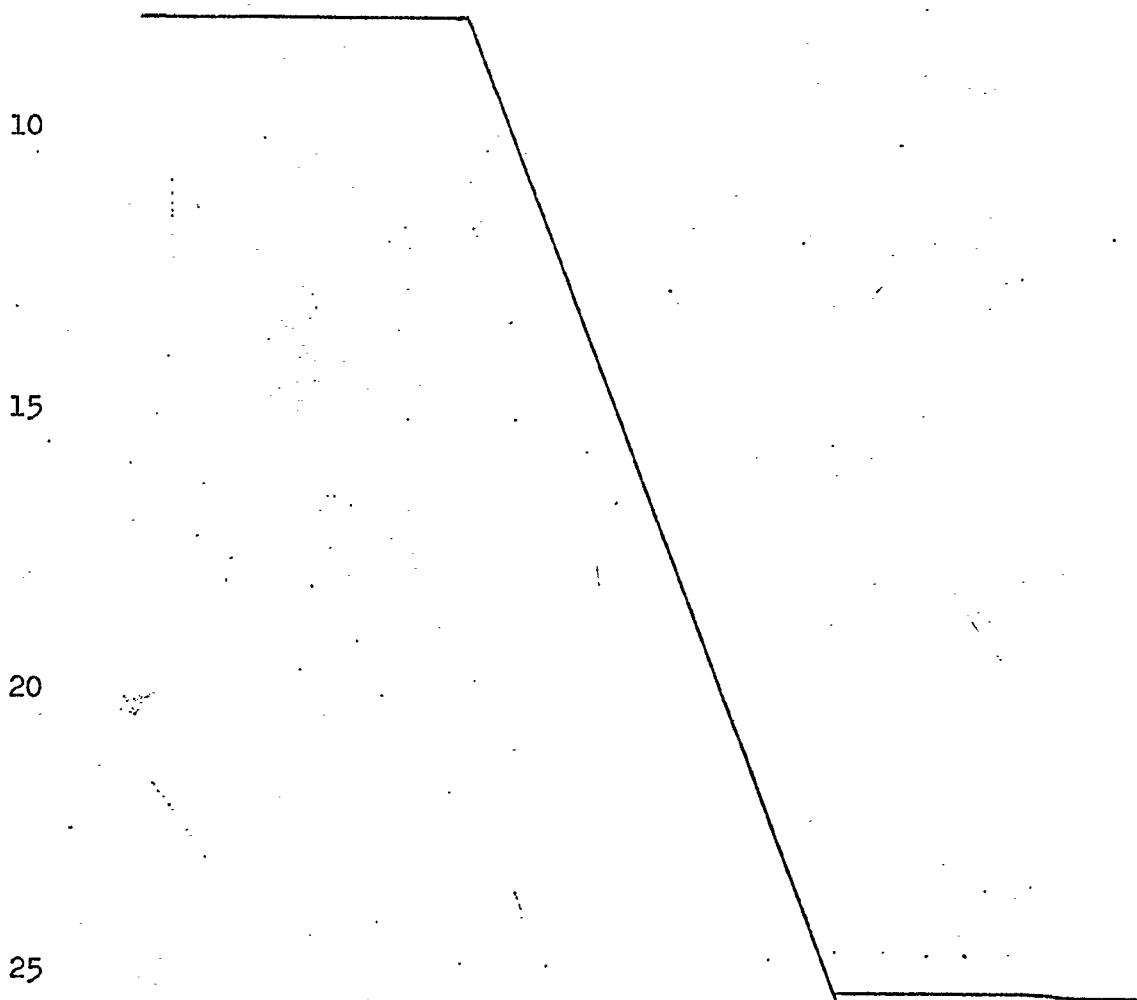
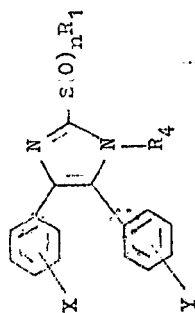


TABLE I

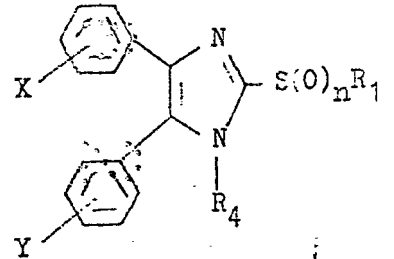


Ej.	X	Y	R ₁	R ₄	n	P.f. °C
15	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₃	0	100-101,5°
16	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₃	0	74-75
17	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	0	102,5-104
18	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH=CH ₂	0	89,5-91,5
19	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₃	2	135,5-137
20	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃	2	123-124,5
21	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	2	69,5-71
22	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH=CH ₂	2	89,5-91
23	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2	105-107,5

1

TABLE I

5



10

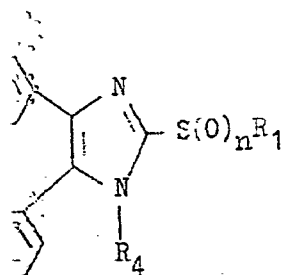
Ej.	X	Y	R ₁	R ₄
15	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₃
16	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₃
17	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃
18	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH=CH ₂
19	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₃
20	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₃
21	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
22	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH=CH ₂
23	4-F	4-F	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂

15

20

25

A I



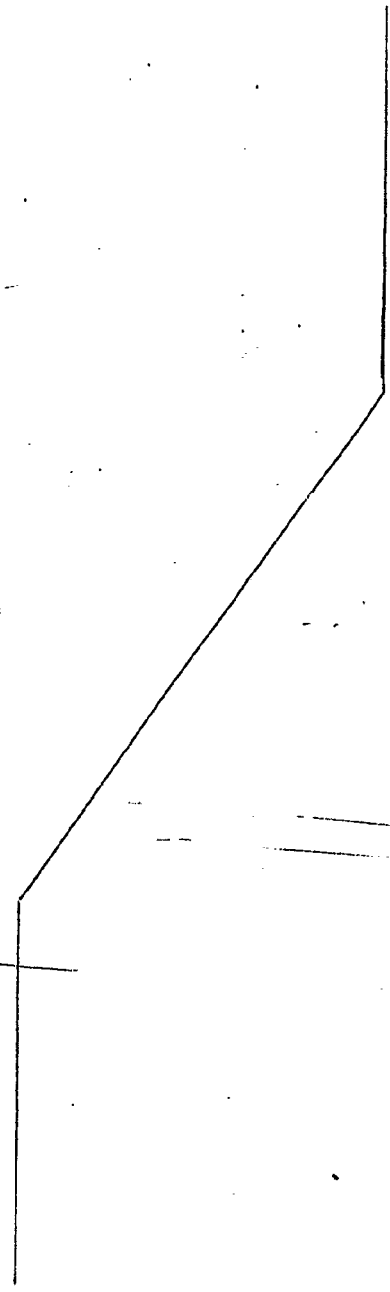
R ₄	n	P.f. °C
CH ₃	0	100-101,5°
CH ₂ CH ₃	0	74- 75
CH ₂ CH ₂ CH ₃	0	102,5-104
CH ₂ CH=CH ₂	0	89,5-91,5
CH ₂ CH ₃	2	135,5-137
CH ₂ CH ₂ CH ₃	2	123-124,5
CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	2	69,5-71
CH ₂ CH=CH ₂	2	89,5-91
CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2	105-107,5

25

TABLA I (continuación)

Ej.	X	Y	R ₁	R ₄	n	P.f. °C
24	4-F	4-F	CF ₃	CH ₃	0	132-134
25	4-F	4-F	CF ₃	CH ₃	2	159-160
26	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₃	CH ₃	2	161-162
27	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₂ CH ₂ F	CH ₃	2	144,5-145
28	H	H	CF ₂ CHF ₂	SO ₂ CH ₃	0	167-168
29	H	H	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	0	63-63,5
30	H	H	CF ₂ CHF ₂	C(O)C ₆ H ₅	0	125-127

Algunos compuestos adicionales que pueden prepararse por los métodos antes descritos están indicados en la Tabla II.



1

5

10

15

20

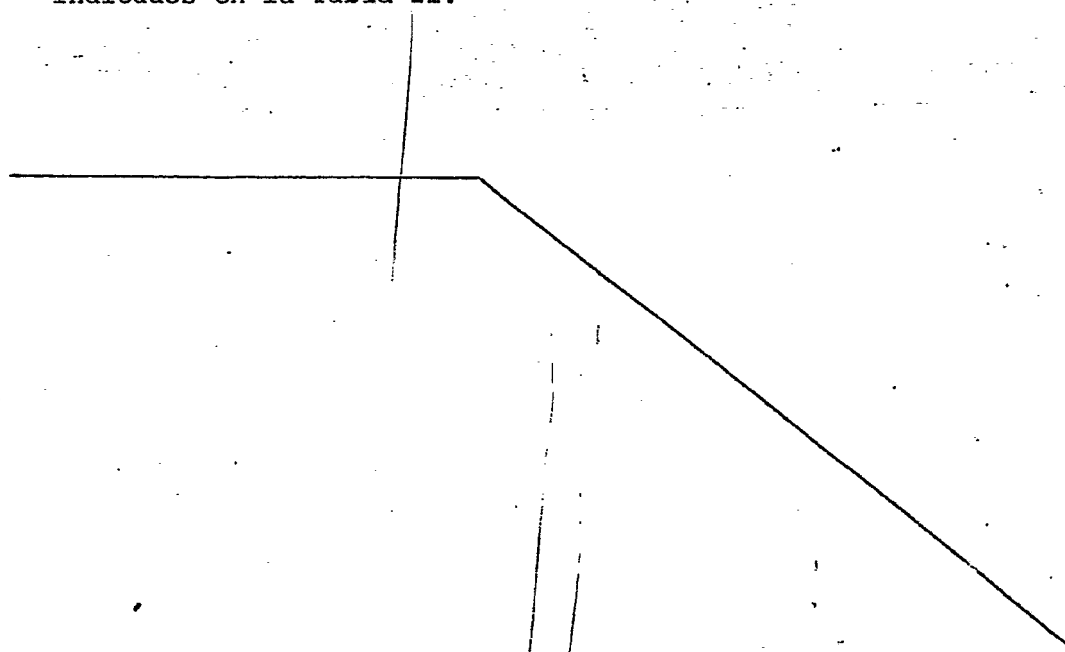
25

25

25
TABLA I (continuación)

Ej.	X	Y	R ₁	R ₄
24	4-F	4-F	CF ₃	CH ₃
25	4-F	4-F	CF ₃	CH ₃
26	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₃	CH ₃
27	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₂ CH ₂ F	CH ₃
28	H	H	CF ₂ CHF ₂	SO ₂ CH ₃
29	H	H	CF ₂ CHF ₂	CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃
30	H	H	CF ₂ CHF ₂	C(O)C ₆ H ₅

Algunos compuestos adicionales que pueden prepararse por los
indicados en la Tabla II.



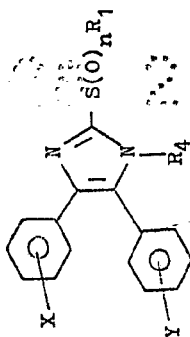
ntinuación)

<u>R₄</u>	<u>n</u>	<u>P.f. °C</u>
	0	132-134
	2	159-160
	2	161-162
	2	144,5-145
CH ₃	0	167-168
OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	0	63-63,5
) C ₆ H ₅	0	125-127

epararse por los métodos antes descritos están

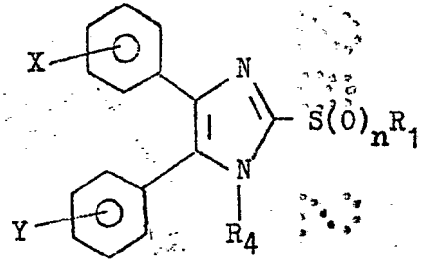


26
TABLA II



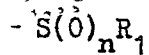
	X	Y	R ₁	R ₄	n
10	4-F	4-F	CF ₃	H ₅ C ₂ OCO	0
	4-F	4-F	CF ₃	ØCH ₂ OCH ₂	2
	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₃ CH ₂	H ₅ C ₂ OCO	0
	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	BrCFHCF ₂	2-tetrahidropiraniilo	0
	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	BrCFHCF ₂	ØCH ₂ OCH ₂	2
15	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	H ₂ CF ₂	H ₅ C ₂ OCO	0
	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	H ₂ CF ₂	ØCH ₂ OCH ₂	2
	4-Cl	4-Cl	HCF ₂	H ₃ COCO	0
	4-n-C ₄ H ₉	4-n-C ₄ H ₉	HCF ₂	CH ₃ OCH ₂	1
	4-CF ₃	4-CF ₃	CH ₃	ØCH ₂ OCH ₂	0
20	3-F	3-Cl	HCF ₂ CF ₂	2-tetrahidropiraniilo	0

26
TABLA II



	X	Y	R ₁	
10	4-F	4-F	CF ₃	H ₁
	4-F	4-F	CF ₃	∅
	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₃ CH ₂	H ₁
	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	BrCFHCF ₂	2-
	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	BrCFHCF ₂	∅
15	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	H ₂ CFCF ₂	H ₁
	4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	H ₂ CFCF ₂	∅
	4-Cl	4-Cl	HCF ₂	H
	4-n-C ₄ H ₉	4-n-C ₄ H ₉	HCF ₂	C
	4-CF ₃	4-CF ₃	CH ₃	∅
20	3-F	3-Cl	HCF ₂ CF ₂	2-

25



R_1	R_4	n
	$\text{H}_5\text{C}_2\text{OEO}$	0
	$\text{ØCH}_2\text{OCH}_2$	2
2	$\text{H}_5\text{C}_2\text{OCO}$	0
CF_2	2-tetrahidropiraniolo	0
CF_2	$\text{ØCH}_2\text{OCH}_2$	2
F_2	$\text{H}_5\text{C}_2\text{OCO}$	0
F_2	$\text{ØCH}_2\text{OCH}_2$	2
	H_3COCO	0
	CH_3OCH_2	1
	$\text{ØCH}_2\text{OCH}_2$	0
F_2	2-tetrahidropiraniolo	0

TABLA II (continuación)

1

5

10

15

20

25

X	Y	R ₁	
4-C ₂ H ₅ O	4-C ₂ H ₅ O	C ₂ H ₅	n-C ₅ H ₁₁ OC
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	HCF ₂ CF ₂	CH ₂ OC
4-CH ₃ O	3-F	CH ₂ =CH-CH ₂	n-C ₅ H ₁₁ OC
4-F	4-F	HCl ₂ CF ₂	2-tetr
2-Cl	2-Cl	HCF ₂ CF ₂	CH ₂ OC
4-F	4-F	CF ₃	(CH ₃) ₂
4-Cl	4-Cl	CF ₃	CH ₃ CH ₂
3-Cl	3-Cl	HCF ₂ CF ₂	CH ₃ CH ₂
4-F	4-F	n-C ₆ H ₁₃	C ₂ H ₅ OC
4-F	4-F	CH ₃ C(O)CH ₂	CH ₂ OC
4-F	4-F	CH ₃ SCH ₂	CH ₃ OCC
4-F	4-F	CF ₃ CF ₂	CH ₂ OC
4-F	4-F	CH ₂ =CH	CH ₂ OC
4-F	4-F	CF ₃	n-C ₆ H ₁₁
4-F	4-F	CHF ₂ CF ₂	CH ₃ NHC

I (continuación)

R_4	n
H_5C_2OCO	0
CCH_2OCH_2	1
H_5C_2OCO	0
2-tetrahidropiraniolo	0
CCH_2OCH_2	2
$(CH_3)_2CH$	0
CH_3CH_2	2
$CH_3CH_2CH_2$	1
C_2H_5OCO	0
CCH_2OCH_2	0
CH_3OCO	0
$\emptyset CH_2OCH_2$	2
$\emptyset CH_2OCH_2$	2
$m-C_6H_{13}$	2
CH_3NHCO	0

28

TABLA II (continuación)

X	Y	R ₁	R ₄	n
4-F	4-F	CF ₃	(CH ₃) ₂ NCO	0
4-NH ₂	4-NH ₂	CHF ₂ CF ₂	CH ₃	0
4-(CH ₃) ₂ N	4-(CH ₃) ₂ N	CF ₃	C ₂ H ₅ OCO	0
4-NO ₂	4-NO ₂	CF ₃	ØCH ₂ OCH ₂	2
4-CH ₃ S	4-CH ₃ S	CHF ₂ CF ₂	C ₂ H ₅ OCO	0
4-CH ₃ SO ₂	4-CH ₃ SO ₂	CF ₃	ØCH ₂ OCH ₂	2
3,4-metilen- dioxo	3,4-metilen- dioxo	CHF ₂ F ₂	ØCH ₂ OCH ₂	0
3,4-di-Cl	H	CHF ₂ CF ₂	ØCH ₂ OCH ₂	2
4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₃	ØCH ₂ OCH ₂	2
4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₃	C ₂ H ₅ OCO	0
4-F	4-F	CF ₃	CH ₃ CH ₂ OCH CH ₃	0
4-F	4-F	CHF ₂ CF ₂	n-C ₃ H ₇ OCH ₂	0
4-F	4-F	CF ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ C(O)OCH ₂	0

20

25

28

TABLA II (continuación)

1
5
10
15
20
25

X	Y	R ₁	R ₄
4-F	4-F	CF ₃	(CH ₃) ₂ NC
4-NH ₂	4-NH ₂	CHF ₂ CF ₂	CH ₃
4-(CH ₃) ₂ N	4(CH ₃) ₂ N	CF ₃	C ₂ H ₅ OCO
4-NO ₂	4-NO ₂	CF ₃	ØCH ₂ OCH ₂
4-CH ₃ S	4-CH ₃ S	CHF ₂ CF ₂	C ₂ H ₅ OCO
4-CH ₃ SO ₂	4-CH ₃ SO ₂	CF ₃	ØCH ₂ OCH ₂
3,4-metilen dioxi	3,4-metilen- dioxi	CHF ₂ F ₂	ØCH ₂ OCH ₂
3,4-di-Cl	H	CHF ₂ CF ₂	ØCH ₂ OCH ₂
4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₃	ØCH ₂ OCH ₂
4-CH ₃ O	4-CH ₃ O	CF ₃	C ₂ H ₅ OCO
4-F	4-F	CF ₃	CH ₃ CH ₂ OC
4-F	4-F	CHF ₂ CF ₂	n-C ₃ H ₇ OC
4-F	4-F	CF ₃	C ₆ H ₅ CH ₂ C

II (continuación)

R_4	n
$(CH_3)_2NCO$	0
CH_3	0
C_2H_5OCO	0
$\emptyset CH_2OCH_2$	2
C_2H_5OCO	0
$\emptyset CH_2OCH_2$	2
$\emptyset CH_2OCH_2$	0
$\emptyset CH_2OCH_2$	2
$\emptyset CH_2OCH_2$	2
C_2H_5OCO	0
CH_3CH_2OCH CH_3	0
$n-C_3H_7OCH_2$	0
$C_6H_5CH_2C(O)OCH_2$	0

29

TABLA II (continuación)

X	Y	R ₁	R ₄	n
4-F	4-F	CHF ₂ CF ₂	n-C ₄ H ₉ OC(O)	0
4-F	4-F	CHF ₂ CF ₂	n-C ₆ H ₁₃ NHC(O)	0
4-F	4-F	CF ₃	n-C ₆ H ₁₃ C(O)	0
4-F	4-F	CHF ₂ CF ₂	4-NO ₂ C ₆ H ₄ C(O)	0
4-F	4-F	CF ₃	n-C ₄ H ₉ SO ₂	0
4-F	4-F	CHF ₂ CF ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ SO ₂	0

1

5

10

15

20

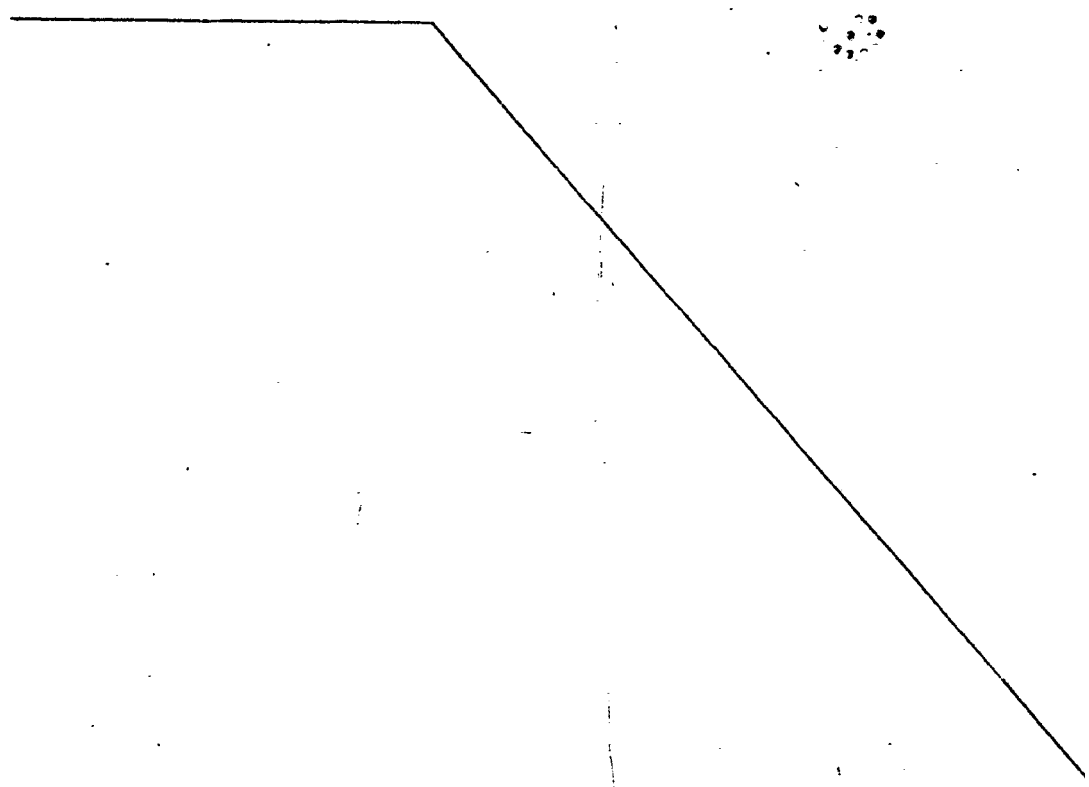
25

29

TABLA II (continuación)

1
5
10
15
20
25

X	Y	R ₁	R ₄
4-F	4-F	CHF ₂ CF ₂	n-C ₄ H ₉ OC(C
4-F	4-F	CHF ₂ CF ₂	n-C ₆ H ₁₃ NHC
4-F	4-F	CF ₃	n-C ₆ H ₁₃ C(C
4-F	4-F	CHF ₂ CF ₂	4-NO ₂ C ₆ H ₄ C
4-F	4-F	CF ₃	n-C ₄ H ₉ SO ₂
4-F	4-F	CHF ₂ CF ₂	4-CH ₃ C ₆ H ₄ S



29

A II (continuación)

<u>R₄</u>	<u>n</u>
n-C ₄ H ₉ OC(O)	0
n-C ₆ H ₁₃ NHC(O)	0
n-C ₆ H ₁₃ C(O)	0
4-NO ₂ C ₆ H ₄ C(O)	0
n-C ₄ H ₉ SO ₂	0
4-CH ₂ C ₆ H ₄ SO ₂	0

1 Formas de dosificación

5 Los agentes antiartríticos y analgésicos de esta invención pueden administrarse para el tratamiento de la artritis y/o del dolor por cualquier medio que establezca el contacto entre el agente activo y el centro de acción del agente en el organismo de un mamífero. Los compuestos de fórmula I poseen propiedades antiartríticas y además algunos pueden utilizarse para aliviar el dolor. 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 administrarse solos pero generalmente se administran con un vehículo farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía elegida de administración y de la práctica farmacéutica habitual.

10

15

Naturalmente, la dosis administrada dependerá de 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 del tratamiento y efecto deseado. Habitualmente una dosis diaria del ingrediente activo puede ser alrededor de 0,001 a 40 miligramos por kg de peso corporal. Normalmente se consiguen los resultados deseados con 0,005 a 20 mg y preferiblemente 0,01 a 4 mg por kg al día, administrados en do-

20

25

1 sis fraccionadas dos a cuatro veces al día o en forma de liberación sostenida.

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

10 El ingrediente activo puede administrarse por vía oral en dosis sólidas, como cápsulas, tabletas y polvos o en dosis líquidas como elixires, jarabes y suspensiones; también puede administrarse por vía parenteral, en dosis líquidas estériles.

15 Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente activo y vehículos en polvo, como lactosa, sacarosa, manitol, almidón, derivados de celulosa, estearato magnésico, ácido esteárico y similares. Pueden emplearse diluyentes análogos para preparar comprimidos. Tanto las tabletas como las cápsulas pueden fabricarse en forma de productos de liberación
20 prolongada que dispensan continuamente la medicación a lo largo de varias horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos con azúcar o con una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y protegerlo de la atmósfera o estar recubiertos entéricamente para su desintegración selectiva en el
25 tracto gastrointestinal.

1

Las dosis líquidas para administración oral pueden contener agentes colorantes y aromatizantes para aumentar la aceptación por parte del paciente.

5

10

15

En general, los vehículos adecuados para las soluciones parenterales son el agua, un aceite adecuado, solución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones azucaradas similares así como glicoles como propilenglicol o polietilenglicoles. Las soluciones para administración parenteral contienen preferiblemente una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias reguladoras del pH. Son agentes estabilizantes adecuados los agentes antioxidantes como bisulfito sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, solos o combinados. También se utiliza el ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener preservativos como cloruro de benzalconio, metilparaben, propilparaben o clorobutanol.

20

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

25

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

Cápsulas

Se prepara un gran número de cápsulas unitarias lle-

1 nando unas cápsulas de gelatina dura de dos piezas convencio-
nales con 50 mg cada una de ingrediente activo en polvo,
110 mg de lactosa, 32 mg de talco y 8 mg de estearato magné-
sico.

5 Cápsulas

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

Tabletas

Se prepara un gran número de tabletas por procedimien-
tos convencionales de manera que la dosis unitaria contiene
50 mg de ingrediente activo, 7 mg de etilcelulosa, 0,2 mg
15 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 recubrimientos apro-
piados para mejorar el sabor o retrasar la absorción.

Injectable

20 Se prepara una composición parenteral adecuada para
administrar por inyección agitando 1,5 % en peso de ingre-
diente activo en 10 % en volumen de propilenglicol y agua.
La solución se esteriliza por filtración.

Suspensión

25 Se prepara una suspensión acuosa para administración

1 de manera que cada 5 ml contienen 10 mg de ingrediente acti-
vo finamente dividido, 500 mg de goma arábica, 5 mg de ben-
zoato sódico, 1,0 g de solución de sorbitol, Farmacopea de
5 Estados Unidos, 5 mg de sacarina sódica y 0,025 ml de tintu-
ra de vainilla.

Inyectable

Se prepara una composición parenteral adecuada por
administración para inyección disolviendo 1 % en peso de
ingrediente activo en solución de cloruro sódico para inyec-
10 ción, Farmacopea de Estados Unidos XV y ajustando el pH de
la solución entre 6 y 7. La solución se esteriliza por fil-
tración.

Uso

15 Para detectar y comparar las actividades antiinflamato-
rias de los compuestos de esta serie y las de las drogas ha-
bituales, se utilizó un ensayo basado en un modelo patrón
de artritis para el que existe buena relación con la efica-
cia en el hombre. El modelo es la artritis inducida por un
coadyuvante en ratas. Federation Proceedings, vol. 32, n° 2,
20 1973 "Models Used for the Study and Therapy of Rheumatoid
Arthritis" - Symposium of the American Society for Pharmaco-
logy and Experimental Therapeutics - afirma: "La poliartritis
de la rata producida por inyección intradérmica de una sus-
pensión de Mycobacterium tuberculosis en aceite mineral (coad-
25 yuvante) ha sido utilizada ampliamente para la selección de

1 drogas de aplicación potencial en la artritis reumatoide".

Artritis establecida en ratas inducida por coadyuvante

5 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 (10) Mycobacterium butyricum liofilizado, matado por la acción del calor, Difco, suspendido en aceite mineral a razón de 5 mg/ml). Veinte controles no artríticos se inyectan con aceite mineral. Los animales se mantienen durante 2 semanas para permitir el desarrollo de la artritis. Se miden los volúmenes de la pata (sin inyectar, pata trasera izquierda) y las ratas inyectadas con coadyuvante se separan y se distribuyen en grupos de tratamiento de 10, donde la gravedad de la enfermedad es uniforme. Los controles no artríticos se (15) distribuyen en dos grupos de 10. Las ratas reciben dosis orales del compuesto o PVA-Acacia (alcohol polivinílico, 1 %, goma arábica Farmacopea Estados Unidos 5 %, metilparaben 0,5 %) (10 ml/kg) mediante purga en ese día y durante los 6 días siguientes. Un día después de la última dosis, se miden los (20) volúmenes de las patas (sin inyectar, pata trasera izquierda), utilizando un aparato volumétrico diferencial Ugo Basile, modelo 7101.

25

1
$$\frac{\text{Volumen medio de la pata del control artrítico (ml)} - \text{Volumen medio de la pata del grupo de tratamiento (ml)}}{\text{Volumen medio de la pata del control artrítico (ml)} - \text{Volumen medio de la pata del control no artrítico (ml)}} \times 100 =$$

= % de reducción del volumen medio de la pata de control.

5 Las líneas de regresión de la dosis-respuesta del porcentaje de reducción se representan en papel semilogarítmico por ajuste visual y la DE₅₀ para la reducción del volumen de la pata de control se determina por inspección. Los datos para algunos de los compuestos de esta invención están resumidos
10 en la Tabla III.

Los compuestos de esta serie son muchas veces más potentes que la aspirina y que el ibuprofen en el tratamiento de la artritis inducida por coadyuvantes en ratas. Se ha demostrado que muchos compuestos son más potentes que la fenilbutazona y dos compuestos son más potentes que la indometacina en este sistema de ensayo.
15

TABLA III

Artritis establecida en ratas, inducida por coadyuvante (A.A.)

<u>Ejemplo químico n°</u>	<u>A.A. DE₅₀ %*</u> <u>mg/kg</u>
1	3,7
2	2,3
3	1,3
4	0,15
25 5	0,65
6	1,0

1

TABLA III (continuación)

	<u>Ejemplo químico</u> <u>nº</u>	<u>A.A.: DE₅₀% *</u> <u>mg/kg.</u>
	7	<15 (53 % a 15 mg/kg)
5	9	1,8
	10	<25 (69 % a 25 mg/kg)
	11	1,2
	12	~35
	13	0,9
10	14	2,7
	15	2,3
	16	3,0
	17	14
	18	1,3
15	19	4,8
	20	>9 (33 % a 9 mg/kg)
	21	5,0
	22	2,0
	23	<7 (76 % a 7 mg/kg)
20	24	2,1
	25	>3 (33 % a 3 mg/kg).

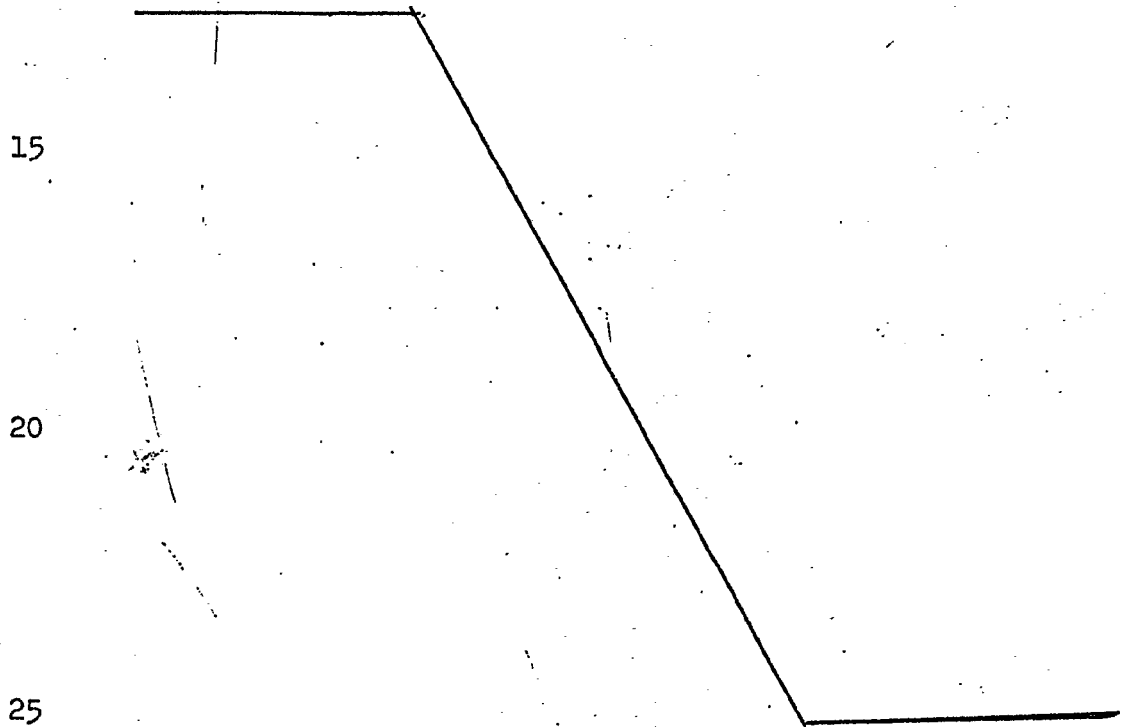
25



TABLA III (continuación)

<u>Ejemplo quí mico n°</u>	<u>A.A. DE₅₀%*</u> <u>mg/kg</u>
27	>20 (36 % a 20 mg/kg)
28	~21
30	2,3
Indometacina	0,3
Fenilbutazona	10
Ibuprofen	100
Aspirina	305

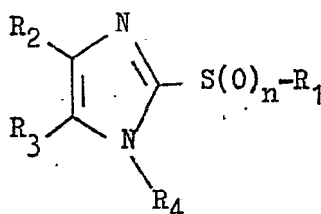
* Determinado como % de reducción del volumen de la pata con respecto al control.



En resumen la patente de invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de derivados de Imidazol, con propiedades antiartríticas de fórmula:

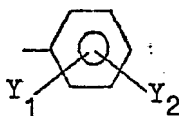


donde

n es 0, 1 o 2;

R₁ es alquilo C₁-C₆, alilo, vinilo, -CH₂COCH₃, -CH₂S(O)_mCH₃, donde m es 0, 1 o 2, monohaloalquilo C₁-C₄ o polihaloalquilo C₁-C₄;

R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes, representan

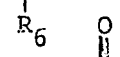


donde Y₁ e Y₂, que pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, Cl, F, CF₃, NH₂, -N(CH₃)₂, NO₂, CH₃S- o CH₃SO₂- o bien Y₁ e Y₂ unidos forman un puente dioximetilénico; con la condición de que, cuando R₁ es alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₃-C₄ con halógeno en la posición 3 o 4,

1

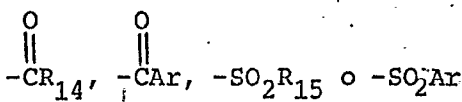
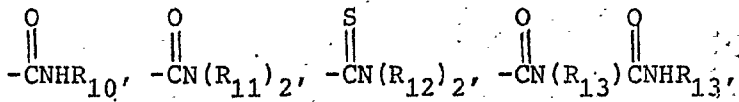
alilo o acetonoilo, Y_1 e Y_2 no pueden ser H;

R_4 es alquilo C_1-C_6 , alilo, $CH_2CH_2N(R_5)_2$, $-CHOR_7$,



2-tetrahidropiraniilo, 2-tetrahidrofuranilo, $-\overset{\text{O}}{\parallel}COR_9$,

5



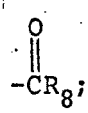
donde

10

R_5 es metilo o etilo;

R_6 es H o metilo;

R_7 es alquilo C_1-C_3 , bencilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ o



15

R_8 es alquilo C_1-C_4 o bencilo;

R_9 es alquilo C_1-C_4 o bencilo;

R_{10} es alquilo C_1-C_6 ;

R_{11} es H, metilo o etilo;

R_{12} es H, metilo o etilo;

20

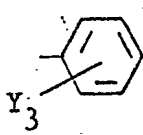
R_{13} es alquilo C_1-C_6 ;

R_{14} es alquilo C_1-C_6 ;

R_{15} es alquilo C_1-C_4 ;

Ar es

25



1

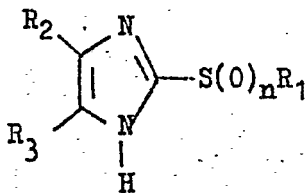
donde Y_3 es H, F, Cl, Br, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o nitro;

5

con la condición de que, cuando R_4 es $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}_9$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_{10}$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CN}(\text{R}_{11})_2$, $-\overset{\text{S}}{\parallel}\text{CN}(\text{R}_{12})_2$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CN}(\text{R}_{13})\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}_{13}$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}_{14}$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CAr}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{15}$ o $-\text{SO}_2\text{Ar}$, entonces n debe ser 0, cuyo procedi-

miento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula

10



donde n, R_1 , R_2 , y R_3 son los definidos anteriormente, con un compuesto seleccionado entre el grupo formado por $\text{R}'_4\text{X}$, dihidropirano, R_{10}NCO , $(\text{R}_{14}\text{CO})_2\text{O}$ ó $\text{R}_7\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$; donde R'_4 es alquilo C_1-C_6 , alilo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}_5)_2$,

15

$-\text{CH}_2\text{OR}_7$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}_9$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CN}(\text{R}_{11})_2$, $-\overset{\text{S}}{\parallel}\text{CN}(\text{R}_{12})_2$, 2-tetrahidrofuranilo,

20

$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}_{14}$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CAr}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{15}$ o $-\text{SO}_2\text{Ar}$ y X es cloro, bromo, yodo; y R_5 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{14} , R_{15} y Ar son los definidos anteriormente.

25

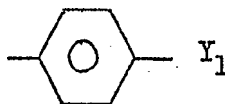
2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R_1 es $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$.

1

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R_1 es $-\text{CF}_3$.

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

5



donde Y_1 es H, Cl o F.

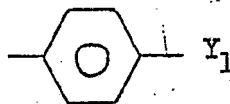
10

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R_4 es alcóxicarbonilo, alcóximetilo, benciloximetilo o pivaloiloximetilo.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde n es 1 o 2.

15

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R_1 es $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, R_2 y R_3 son independientemente.



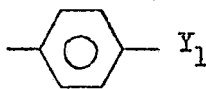
20

donde Y_1 es H, Cl o F y

R_4 es alcóxicarbonilo, alcóximetilo, benciloximetilo o pivaloiloximetilo.

25

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R_1 es CF_3 ; R_2 y R_3 son independientemente



donde Y₁ es H, Cl o F y

5 R₄ es alcoxycarbonilo, alcoximetilo, benciloximetilo o pivaloiloximetilo.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 1-benciloximetil-4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)imidazol.

10 10. Un procedimiento según la Reivindicación 1 donde el compuesto obtenido es 4,5-difenil-1-etoxycarbonil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)imidazol.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 1-benciloximetil-4,5-difenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imidazol.

15 12. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 4,5-difenil-1-(2-tetrahidropiranyl)-2-trifluorometiltioimidazol.

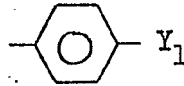
13. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 1-etoxycarbonil-4,5-bis(4-fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)imidazol.

14. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el compuesto obtenido es 1-etoxycarbonil-4(o 5)-(4-fluorfenil)-5(o 4)-fenil-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)imidazol.

15 15. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde

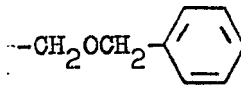
1 el compuesto obtenido es 4,5-bis(4-fluorfenil)-1-(pi-
valoilloximetil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)imida-
zol.

5 16. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde por lo menos uno de los radicales R_2 y R_3 es



donde Y_1 es alcoxi C_1-C_4 .

10 17. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde R_4 es



2-tetrahidropiraniilo, 2-tetrahidrofuranilo o $-SO_2Ar$.

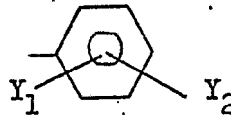
15 18. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
donde:

n es 0, 1 o 2;

R_1 es alquilo C_1-C_4 , alilo, vinilo, $-CH_2COCH_3$, $-CH_2S(O)_mCH_3$,
donde m es 0, 1 o 2, monohalo-alquilo C_1-C_4 o polihalo-alqui-

20 lo C_1-C_4 ;

R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o diferentes, representan



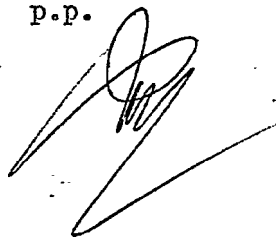
25 donde Y_1 e Y_2 , que pueden ser iguales o diferentes, repre-

1 sentan hidrógeno, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, Cl, F,
CF₃, NH₂, -N(CH₃)₂, -NO₂, CH₃S- o CH₃SO₂- o bien Y₁ e
Y₂ unidos forman un puente dioximetilénico;
R₄ es alquilo C₁-C₃, metoximetilo, benciloximetilo, meto-
5 xicarbonilo, etoxicarbonilo y 2-tetrahidropirani-
lo; con la condición de que, cuando R₁ es alquilo C₁-C₄, ha-
loalquilo C₃-C₄ con halógeno en las posiciones 3 o 4,
alilo o acetoni-
lo, Y₁ e Y₂ no pueden ser H.

10 19. 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 DERIVADOS DE IMI-
DAZOL CON PROPIEDADES ANTIARTRITICAS.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y cinco
páginas mecanografiadas.

Madrid, 8 Febrero 1.978
BERNARDO UNGRIA
P.P.



20

25