

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

MNL

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

ES

11	NUMERO
31	466.794
22	FECHA DE PRESENTACION
	6 Febrero 1.978

AI

PATENTE DE INVENCION Fe 1-8-79

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	767.220		9-2-77		U.S.A.
	865.832		5-1-78		"

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D; A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE IMIDAZOL.

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

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Wilmington, Delaware, ESTADOS UNIDOS

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

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen 4,5-diciclo-2-(tio sustituido)-imidazoles anti-inflamatorios y sus correspondientes sulfóxidos y sulfonas, tales como 4-(4-fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluor-etilsulfonil)-5-(2-tienil)-1H-imidazol, 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 con sustituyentes como metilo, propilo, alilo y acetonoilo.

1                   Existe una continua necesidad de agentes anti-infla-  
matorios seguros y eficaces. La inflamación es un proceso  
patológico caracterizado por rojez, fiebre, hinchazón y  
dolor. La artritis, en sus diversas formas, es la más pre-  
5                   valente, crónica y grave de las enfermedades inflamatorias.  
Los daños 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-inflamatorios comerciales es limitada debido  
10                   a su toxicidad y a sus efectos secundarios adversos. Muchos  
producen irritación gástrica y otros efectos tales como cam-  
bios en las células de la sangre y en el sistema nervioso  
central. Los esteroides adrenocorticales producen irrita-  
ción gástrica y suprimen la función adrenal normal.

15                   Esta invención es el resultado de los esfuerzos para  
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.

20                   Además de las propiedades anti-inflamatorias, algu-  
nos compuestos de esta invención han presentado actividad  
analgésica en un procedimiento de ensayo. Esta propiedad  
adicional es conveniente en el tratamiento de la artri-  
tis o de las enfermedades similares; sin embargo, estos  
25                   compuestos pueden emplearse exclusivamente para aliviar el

1

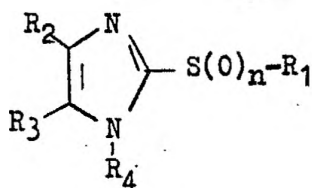
dolor.

COMPENDIO DE LA INVENCION

5

De acuerdo con esta invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, composiciones farmacéuticas que los contienen y métodos de uso de los mismos para el tratamiento de la artritis en mamíferos:

10



(I)

donde

n es 0, 1 o 2;

R<sub>1</sub> es polifluor-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

15

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan 2-tienilo, 3-tienilo, 3-piridilo, 3-piridil-N-óxido, 2-furilo o

20



donde

Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, representan H, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

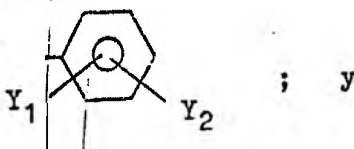
Cl, o F o bien Y<sub>1</sub> e Y<sub>2</sub> unidos forman un puente dioximetilénico,

25

con la condición de que solamente uno de los grupos

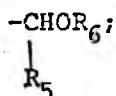
1

R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> puede ser



5

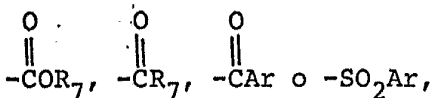
R<sub>4</sub> es hidrógeno;



2-tetrahidropiraniilo;

2-tetrahidrofuraniilo;

10



donde

R<sub>5</sub> es H o metilo;

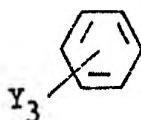
R<sub>6</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o

15



R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o bencilo y

Ar es



20

donde Y<sub>3</sub> es H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o nitro;

25

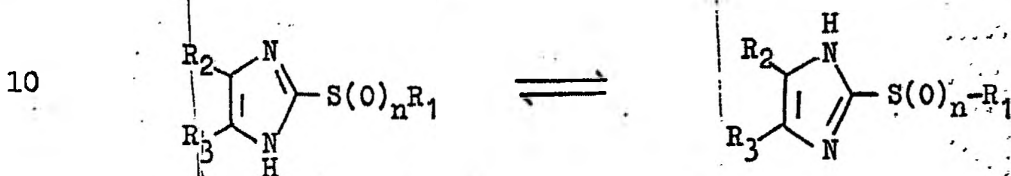
con la condición de que cuando R<sub>4</sub> es  $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{COR}_7, \end{array}$   $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C-R}_7, \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C-Ar} \text{ o } -\text{SO}_2\text{Ar}, \end{array}$  entonces n debe ser 0;

1 o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente adecuadas,  
donde n es 0 o donde por lo menos uno de los radicales R<sub>2</sub>  
o R<sub>3</sub> es independientemente 3-piridilo así como sus sales  
5 metálicas farmacéuticamente aceptables cuando R<sub>4</sub> es hidróge-  
no y n es 1 o 2.

Tautómeros

Cuando R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son diferentes y R<sub>4</sub> es hidrógeno, las  
dos estructuras siguientes son tautómeros:



Sales farmacéuticas

15 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente ade-  
cuadas de los compuestos donde n es 0 o donde por lo menos  
uno de los radicales R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> es independientemente 3-piridilo  
incluyen las preparadas con ácidos fisiológicamente acepta-  
bles y estas sales pueden ser hidrocioruros, sulfatos, fosfa-  
tos y nitratos.

20 Las sales metálicas farmacéuticamente adecuadas de los  
compuestos donde R<sub>4</sub> es hidrógeno y n es 1 o 2 incluyen las  
de ciertos metales como sodio, potasio y calcio.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

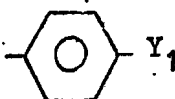
Compuestos preferidos

25 Los compuestos preferidos por su actividad antiartrítica

1 son aquéllos donde  $R_1$  es  $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$  o  $-\text{CF}_3$ .

También se prefieren los compuestos donde  $R_2$  y  $R_3$  son independientemente 2-tienilo o 3-piridilo.

5 son También se prefieren los compuestos donde  $R_2$  o  $R_3$



donde  $Y_1$  es H, Cl, F o  $\text{CH}_3\text{O}$ .

10 También se prefieren los compuestos donde  $R_4$  es hidrógeno, etoxicarbonilo, benciloximetilo, acetilo, benzofilo o 2-tetrahidrofuranilo.

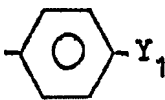
Los más preferidos son los compuestos donde

15  $R_1$  es  $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$  o  $-\text{CF}_3$ ;

$R_2$  y  $R_3$  son independientemente 2-tienilo, 3-piridilo o



20 donde  $Y_1$  es H, Cl, F o  $\text{CH}_3\text{O}$ , con la condición de que solamente uno de los radicales  $R_2$  o  $R_3$  puede ser



25

1  $Y_1$  es H, Cl, F o  $CH_3O$ ;

$R_4$  es hidrógeno, benciloximetilo, etoxicarbonilo, acetilo, benzofilo o 2-tetrahidrofuranilo.

Son específicamente preferidos los siguientes compuestos:

5 (a) 4-(4-fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)-5-(2-tienil)-1H-imidazol

(b) 4-(4-fluorfenil)-5-(2-tienil)-2-trifluormetil-sulfonil-1H-imidazol

10 (c) 4-(4-metoxifenil)-5-(2-tienil)-2-trifluormetil-sulfonil-1H-imidazol

(d) 4,5-bis-(2-tienil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)-1H-imidazol

(e) 4-(4-metoxifenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)-5-(2-tienil)-1H-imidazol

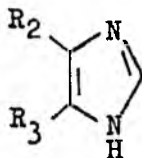
15 (f) 4-(3,4-diclorofenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)-5-(2-tienil)-1H-imidazol.

### Síntesis

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse como sigue:

20

Un 4,5-diciclo-imidazol de fórmula:



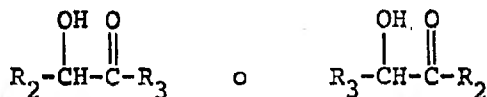
25

donde  $R_2$  y  $R_3$  son los definidos anteriormente, preparado en la forma descrita por Brederick, H y colaboradores, Chem.Ber.,

1 86, 88 (1953), se hace reaccionar con azufre a temperaturas  
comprendidas entre 150 y 300°, con o sin disolvente, para  
formar un 2-mercaptoimidazol. Un disolvente adecuado para  
esta reacción es la tetrametilensulfona. Este procedimiento  
5 es análogo a la conversión de 1-metilbencimidazol en 2-mer-  
capto-1-metilbencimidazol, descrita por A.V. El'tsov y K.M.  
Krivozheiko, Zh.Or.Kh. 2, 189 (1966).

Los 2-mercaptoimidazoles 4,5-disustituídos también pue-  
den prepararse por reacción de compuestos del tipo

10



(R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son los descritos anteriormente; varias síntesis de  
compuestos de este tipo han sido descritas por Ide, W.S. y  
Buck, J.S., Organic Reactions, vol. IV, pág. 269) con tiourea  
15 en dimetilformamida a reflujo o en otro disolvente polar de  
elevado punto de ebullición. Un procedimiento de condensa-  
ción similar ha sido descrito por Kochergin, P.M., Zhur.  
Obshchei Khim., 31, 1093 (1961); Chem.Abstr. 55, 23503F.

20

Preferiblemente, puede utilizarse la reacción de las  
acilofinas anteriores con tiocianato amónico a temperaturas  
más bajas en disolventes polares como etanol o 1-propanol  
para preparar los 2-mercaptoimidazoles 4,5-disustituídos.

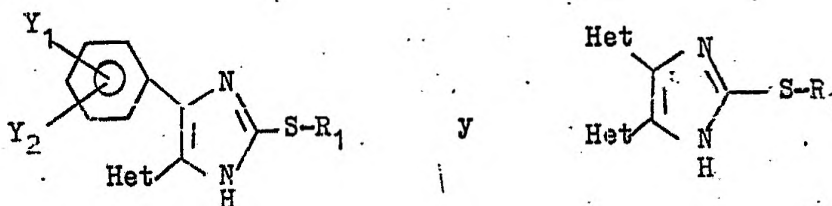
25

El grupo R<sub>1</sub> apropiado puede introducirse con un agente  
alquilante adecuado como tetrafluoretileno, difluorcarbano  
o triclorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoretilo. Otras reac-

1 ciones de adición similares han sido descritas por 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 memoria, se consideran agentes alqui-  
5 lantas el tetrafluoretileno y otras olefinas fluoradas uti-  
lizadas.

En algunos casos, un radical polihaloalquilo puede ser  
modificado químicamente en la formación del constituyente R<sub>1</sub>  
de fórmula I. Por ejemplo, los imidazoles que contienen el  
10 sustituyente 2-(2-bromo-1,1,2-trifluoretiltio) pueden conver-  
tirse en 2-(1,1,2-trifluoretiltio)imidazoles por reducción  
con hidruro de tri-n-butilestaño o con otros agentes reduc-  
tores adecuados.

Los imidazoles de los tipos:



20 (donde Het = heterociclo definido por R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> en la fórmula  
I) pueden ser oxidados a los correspondientes sulfóxidos o  
sulfonas empleando agentes oxidantes como ácido m-cloroper-  
oxibenzoico, Tweit, R.C. y colaboradores, J.Med.Chem., 16  
1161 (1973); metaperyodato sódico, Leonard, N.V. y Johnson,  
25 C.R., J.Org.Chem., 27, 282 (1962); peróxido de hidrógeno,

1 Kochergin, P.M. y Shchukina, M.N., Gen.Chem., U.R.S.S., 25,  
2289 (1955) o permanganato potásico, Rapp, K.E. y colabora-  
dores, loc.cit. .....

5 Cuando  $R_2$  o  $R_3$  en la fórmula I son piridilo, la oxida-  
ción puede convertir el grupo piridilo en el N-óxido cuando  
el radical -S- se convierte en sulfóxido o sulfona. En este  
caso, el grupo 3-piridil-N-óxido puede convertirse de nuevo  
en el grupo 3-piridilo libre mediante tratamiento con un agen-  
te reductor suave como un trialcoxifosfito o trifenilfosfina  
10 o tri-n-butilfosfina u otro agente reductor suave sin reducir  
la función sulfona.

15 El sustituyente  $R_4$  apropiado puede introducirse frecuen-  
temente por alquilación, acilación o sulfonylación directa  
de los compuestos de fórmula I donde  $R_4$  es H. Esta reacción  
puede llevarse a cabo en ausencia o presencia de una base, co-  
mo carbonato potásico, piridina, trietilamina, t-butoxido po-  
tásico, metil-litio o similares. La reacción puede llevarse  
a cabo empleando el reactivo como disolvente o bien en pre-  
sencia de un disolvente inerte, entre los que se encuentran,  
20 aunque sin limitarse a ellos, la dimetilformamida, glicina,  
tetrahidrofurano, piridina y cloruro de metileno. La tempe-  
ratura de reacción puede estar comprendida entre  $-78^\circ\text{C}$  y el  
punto de ebullición del disolvente reactivo, si se utiliza  
en exceso como disolvente. Como ejemplos de agentes alquilan-  
tes, acilantes y sulfonylantes que pueden emplearse citare-

25

1 mos los haluros de alcoximetilo, como cloruro de benciloxi-  
metilo, haluros de aciloximetilo, como pivalato de clorometi-  
lo; dihidropirano; 2-clorotetrahidrofurano; cloroformatos  
de alquilo, como cloroformiato de etilo, anhídridos alcanoi-  
5 cos y haluros de alcanóilo, como anhídrido acético; haluros  
de aroilo, como cloruro de benzoilo y haluros de arilsulfo-  
nilo, como cloruro de bencenosulfonilo.

Alternativamente, el sustituyente  $R_4$  distinto de hidró-  
geno en la fórmula I puede introducirse haciendo reaccionar  
10 primero un imidazol 4,5-disustituído con un reactivo apropia-  
do como éter bencil-clorometílico, 2-clorotetrahidrofurano,  
dihidropirano o cloruro de bencenosulfonilo. El 1-(sustituf-  
do)imidazol 4,5-disustituído resultante se trata después con  
una base fuerte, como n-butil-litio, seguido de un haluro de  
15 alquilsulfenilo fluorado, disulfuro o anhídrido sulfónico.  
Son típicos de estos reactivos los de fórmula  $CF_3SCl$ ,  $CF_3SSCF_3$   
y  $(CF_3SO_2)_2O$ . Opcionalmente, la elección del grupo protector  
y de las condiciones de tratamiento permite aislar el 4,5-  
ciclo-2-(tio o sulfonil sustituído)imidazol deseado, donde  
20  $R_4$  es H, directamente. Los compuestos donde  $R_1$  es  $CF_3$  pueden  
prepararse convenientemente por este método.

La preparación de las sales de fórmula I farmacéutica-  
mente adecuadas puede realizarse por técnicas conocidas de  
formación de sales.

25 La preparación de estos compuestos es ilustrada además

1 mediante los siguientes ejemplos. Las partes se dan en peso  
y las temperaturas en °C salvo indicación en contrario.

EJEMPLO 1

2- [(1,1,2,2-Tetrafluoretil) tio]-4,5-bis(2-tienil)-1H-imidazol

5 A) 4,5-Bis-(2-tienil)-1H-imidazol

Se calienta a reflujo una mezcla de 31,6 g de α-tienoína  
y 175 ml de formamida mientras se agita bajo un refrigerante  
de aire durante 2 horas. La solución oscura resultante se  
vierte en 600 ml de agua fría, se agita y se filtra. El pro-  
10 ducto es un semisólido que endurece lentamente; rendimiento:  
27,6 g. Este sólido se disuelve en 35 ml de dimetilformamida  
caliente. El producto cristaliza al enfriar y se filtra y la-  
va con dimetilformamida y acetonitrilo. El rendimiento es de  
11,1 g, p.f. 218-221,5°C. Se aísla una nueva cantidad de pro-  
15 ducto de los filtrados por cromatografía sobre alúmina.

B) 4,5-Bis(2-tienil)-1H-2-imidazoltiol

Una mezcla de 12 g de 4,5-bis(2-tienil)-1H-imidazol,  
250 ml de tetrametilensulfona (purificada) y 2,5 g de azufre  
se calienta a 170°C durante 24 horas en atmósfera de nitró-  
20 geno, después se añaden 2 g más de azufre y se continúa ca-  
lentando durante 19 horas. Se enfría la mezcla, se vierte en  
2 litros de agua, se filtra, se lava y se seca. El producto  
seco (9,8 g) se disuelve en dimetilformamida y se vierte en  
una columna de alúmina, eluyendo con dimetilformamida. El pro-  
25 ducto sale en las primeras fracciones y, después de evaporar

1 y agitar con acetonitrilo y filtrar, se obtienen 5,3 g de  
producto, p.f. 213-218°. Una cromatografía en capa fina  
indica que se trata de una mezcla del material de partida  
y el tiol deseado. Una pequeña parte del compuesto crudo cro-  
5 matografiada de la misma forma produce 1,02 g, p.f. 283-  
290°C.

Alternativamente, se calienta a reflujo durante la  
noche una mezcla de 27,9 g (0,25 moles) de 2-tienoína y  
13,3 g de tiocianato amónico en 150 ml de 1-propanol, se en-  
10 fría y después se recogen por filtración 22,7 g de 4,5-bis-  
(2-tienil)-1H-2-imidazoltiol, p.f. 294-303° (desc.). (Recris-  
talizado en 1-butanol).

Análisis para  $C_{11}H_8N_2S_3$ :

Calculado : C, 50,00; H, 3,03; N, 10,61

15 Encontrado: C, 50,15; H, 3,15; N, 10,73.

C) 2-[(1,1,2,2-tetrafluoretil)tio]-4,5-bis(2-tienil)-1H-imidazol

Se disuelven 6,0 g de los productos anteriores en 50 ml  
de dimetilformamida y 2 ml de diisopropilamina y se introducen  
en una bomba tubular donde se presurizan con 5 g de tetrafluor-  
20 etileno. La presión es de 220 psi ( $1,5 \text{ kg/cm}^2$ ) y al agitar  
desciende a 162 psi ( $1,1 \text{ kg/cm}^2$ ) en 23 minutos. La temperatura  
está comprendida entre 25 y 28°C. La bomba se agita durante  
4,5 horas más y la presión permanece inalterada. Se saca de  
la bomba tubular la solución de dimetilformamida, se vierte  
25 en agua y el producto se filtra y lava con agua; rendimien-

1 to: 6,9 g, p.f. 131,5-142°C. Este producto se cromatografía  
en una columna de gel de sílice (Silicar CC-4) y se eluye  
con cloroformo para dar 3,1 g, p.f. 161,5-163,5°C. Por re-  
cristalización en tolueno se obtiene una muestra analítica,  
5 p.f. 166-167°.

Análisis para  $C_{13}H_8F_4N_2S_3$ :

Calculado : C, 42,86; H, 2,20; N, 7,69

Encontrado: C, 42,86; H, 2,28; N, 7,76.

EJEMPLO 2

10 4-(4-Fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)-5-(2-tienil)-

1H-imidazol

A) 2-Dimetilamino-2-(2-tienil)acetonitrilo

Se agita una solución de 131,5 g de hidrocloreuro de di-  
metilamina en 200 ml de agua y se añaden 59 g de cianuro só-  
15 dico. Se agrega desde un embudo de decantación una solución  
de 112 g de 2-tiofencarboxaldehído en 100 ml de metanol mien-  
tras se mantiene la temperatura por debajo de 30°C. Después  
la mezcla se mantiene a 30°C durante 4 horas y a continuación  
se vierte en 3 litros de agua.

20 El agua se extrae con éter, el extracto etéreo se lava  
con agua y solución saturada de bisulfito sódico y finalmente  
con agua. El éter se seca sobre sulfato magnésico anhidro y  
se concentra para dar 156,5 g de un aceite amarillo.

B) 2-(4-Fluorfenil)-1-(2-tienil)etanona

25 Se agita una suspensión de 15 g de hidruro sódico en

1 250 ml de dimetilformamida mientras se agregan 83,1 g de  
2-dimetilamino-2-(2-tienil)acetonitrilo en 300 ml de dimetil-  
formamida. La mezcla se agita durante una hora, desprendiéndose  
se hidrógeno. A esta mezcla agitada se agregan 72,3 g de clo-  
5 ruro de 4-fluorbencilo durante una hora. La temperatura ascien-  
de hasta 50°C durante la adición y la mezcla se mantiene a  
40-45°C durante una hora más. La mezcla se concentra parcial-  
mente a presión reducida y se vierte en 500 ml de agua; a es-  
ta mezcla se agregan 500 ml de cloroformo y 500 ml de ácido  
10 clorhídrico concentrado. La mezcla se agita y se calienta a  
reflujo durante 24 horas, se enfría y se separa. La capa  
acuosa se extrae tres veces con cloroformo y los extractos  
clorofórmicos se combinan y se secan sobre carbonato potá-  
sico anhidro. El extracto seco se filtra y concentra para dar  
15 103,9 g de un aceite oscuro. Este se destila a 0,2 mm dando  
72,4 g de producto, p.f. 60-62°C.

Alternativamente, a una mezcla de 75,0 g (0,5 moles) de  
ácido 4-fluorfenilacético y 195,0 g de tiofeno, calentada a  
40°C, se agregan gota a gota 111,0 g (0,65 moles) de anhídri-  
do trifluoracético. La mezcla de reacción se calienta a re-  
20 flujo durante 3 horas, se enfría y después se vierte en hielo.  
La capa acuosa se basifica con carbonato sódico y el producto  
se extrae en éter. Los extractos etéreos combinados se lavan  
con agua y, después de secar sobre carbonato potásico anhi-  
25 dro, se evaporan para dar 112,0 g de un aceite. Por cristali-

1 zación en etanol se obtienen 70,0 g de 2-(4-fluorfenil)-1-(2-tienil)etanona, p.f. 61-62,5°.

Análisis para  $C_{12}H_9FOS$ :

Calculado : C, 65,45; H, 4,09

5 Encontrado: C, 65,45; H, 4,06.

C) 2-Bromo-2-(4-fluorfenil)-1-(2-tienil)etanona

Una solución de 71 g de 2-(4-fluorfenil)-1-(2-tienil)etanona en 300 ml de cloroformo se agrega a 160 g de bromuro cúprico suspendidos en 500 ml de acetato de etilo mientras se somete la mezcla a reflujo. Se continúa refluendo durante 2 horas después de la adición y a continuación la mezcla se enfría, se filtra y se seca sobre carbonato potásico anhidro. Se filtra la mezcla y se concentra para dar 96,0 g de residuo que se utiliza sin purificarlo más.

15 D) 4-(4-Fluorfenil)-5-(2-tienil)-1H-imidazol

Se calienta a reflujo bajo un refrigerante de aire, durante 2 horas, una mezcla de 2-bromo-2-(4-fluorfenil)-1-(2-tienil)etanona y 400 ml de formamida. Se vierte en 1,5 litros de agua y hielo y el producto se filtra y se seca; rendimiento: 41,2 g. Este producto se cromatografía en 500 g de alúmina neutra (Woelm, actividad grado 1) empleando dimetilformamida como disolvente y eluyente. Las primeras fracciones se diluyen con acetato de etilo y se filtran para dar 19,2 g. Este producto se recristaliza en acetonitrilo para dar 14,8 g, p.f. 25 163-164,5°C y, después de secar a vacío durante la noche, fun-

1 de a 198,5-200°C. Mediante tratamiento adecuado de los fil-  
trados se obtienen 4,5 g más de sólido, p.f. 197-193°C. Los  
sólidos combinados se cristalizan en 350 ml de acetonitrilo  
para dar 16,4 g, p.f. 199-200°C.

5 E) 2-(4-Fluorfenil)-2-hidroxi-1-(2-tienil)etanona

A una solución de 70,0 g (0,32 moles) de 2-(4-fluorfe-  
nil-1-(2-tienil)etanona y 600 ml de éter se añaden gota a  
gota una solución de 56,0 g (0,35 moles) de bromo en 120 ml  
de cloruro de metileno, a la temperatura ambiente. La mezcla  
10 de reacción se concentra a vacío para dar 123,0 g de 2-bromo-  
2-(4-fluorfenil)-1-(2-tienil)etanona en forma de aceite.

Una solución del aceite residual anterior en 275 ml  
de etanol se agrega a una solución de 1 mol de etóxido sódico  
en 1 litro de etanol y la mezcla se agita durante la noche  
15 a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte  
en 3 litros de agua de hielo 0,3M para dar 63,4 g de 2-(4-  
fluorfenil)-2-hidroxi-1-(2-tienil)etanona, p.f. 90-92°.

F) 4-(4-Fluorfenil)-5-(2-tienil)-1H-2-imidazolotiol

20 Se calienta a 200°C durante 8 horas una mezcla de  
16,0 g de 4-(4-fluorfenil)-5-(2-tienil)-1H-imidazol y 4 g  
de azufre en 100 ml de tetrametilensulfona (bidestilada),  
se enfría, se vierte en agua y se filtra y seca. El produc-  
to se cromatografía disolviéndolo en 125 ml de dimetilforma-  
25 mida y pasándolo por alúmina neutra (Woelm, actividad gra-  
do I) en una columna de 60 mm de diámetro y 200 mm de lon-

1 gitud. Una banda de color amarillo brillante conduce a ban-  
das de color oscuro dando fracciones que se combinan y con-  
centran; rendimiento: alrededor de 20 g. El producto se agi-  
ta con acetato de etilo y se filtra; rendimiento: 14,3 g,  
5 p.f. 228-237°C. Se trata de un solvato de dimetilformida  
del producto.

Alternativamente, por reacción de 63,4 g (0,27 moles)  
de 2-(4-fluorfenil)-2-hidroxi-1-(2-tienil)etanona con 29,0 g  
(0,38 moles) de tiocianato amónico en 1-propanol, se obtienen  
10 71,6 g de 4-(4-fluorfenil)-5-(2-tienil)-1H-2-imidazoltiol,  
p.f. 275-277° (recristalizado en 1-butanol).

Análisis para  $C_{13}H_9FN_2S_2$ :

Calculado: C, 56,52; H, 3,26; N, 10,14

Encontrado: C, 56,55; H, 3,42; N, 10,18.

15 G) 4-(4-Fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)-5-(2-tienil)-  
1H-imidazol

Una solución de 14,0 g de 4-(4-fluorfenil)-5-(2-tienil)-  
1H-2-imidazoltiol en 40 ml de dimetilformamida y 1,5 g de di-  
isopropilamina se presuriza en una bomba con 4 g de tetrafluor-  
20 etileno. La presión desciende desde 150 psi (1,1 kg/cm<sup>2</sup>) a  
0 en 1,5 horas. La solución se vierte en agua, se agita has-  
ta que solidifica la mayor parte de la goma, se filtra y se  
lava con agua. El sólido se disuelve en cloroformo, se seca  
25 sobre sulfato sódico anhidro, se concentra y se diluye con  
1-clorobutano. Se recoge el producto cristalino; rendimien-

1 to: 2,5 g, p.f. 164-168°C. El residuo del filtrado se cromatografía en gel de sílice (Silicar CC-1) empleando cloroformo para dar 4,1 g, p.f. 167,5-170°C. Los 6,5 g combinados se cristalizan en N-clorobutano para dar 5,6 g de producto, 5 p.f. 167-168,5°C.

Análisis para  $C_{15}H_9F_5N_2S_2$ :

Calculado : C, 47,87; H, 2,39; N, 7,45

Encontrado: C, 48,24; H, 2,58; N, 7,83.

EJEMPLO 3

10 4-(4-Fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)-5-(2-tienil)-1H-imidazol

Una mezcla de 6,5 g de 4-(4-fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)-5-(2-tienil)-1H-imidazol en 160 ml de cloroformo se agita a medida que se añaden 9 g de ácido m-cloroperoxibenzoico al 85 %. Se observa un ligero calentamiento. 15 La mezcla se deja en reposo durante 2 días, después se agregan 30 ml de sulfuro de dimetilo y de nuevo se observa calentamiento. Se enfría la mezcla y se filtra y el filtrado se agita con agua; la fase acuosa se basifica con bicarbonato 20 sódico. Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El sólido se recoge en 40 ml de 1-clorobutano caliente, se trata con carbón activo (Darco), se filtra y se concentra a un tercio de su volumen. Se separan 25 cristales; rendimiento: 2,1 g, p.f. 192-193°C.

Análisis para  $C_{15}H_9F_5N_2O_2S_2$ :

1           Calculado : C, 44,11; H, 2,22; N, 6,86

          Encontrado: C, 44,55; H, 2,46; N, 7,04.

EJEMPLO 4

4-(4-Clorofenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)-5-(2-tienil)-

5                           1H-imidazol

A) 2-(4-Clorofenil)-1-(2-tienil)etanonã

          Una mezcla de 85,3 g de ácido p-clorofenilacético y  
200 ml de tiofeno se agita a 40°C a medida que se agregan  
105 g de anhídrido trifluoracético. Después la mezcla se ca-  
10       lienta a reflujo durante 4 horas. Se vierte en agua y hielo y  
se basifica con carbonato sódico. La mezcla se extrae con  
diclorometano, se seca sobre carbonato potásico y se concen-  
tra. El rendimiento crudo es de 126,4 g. El producto se re-  
cristaliza en 300 ml de metanol para dar 103 g, p.f. 98-99°C.

15       B) 2-Bromo-2-(4-clorofenil)-1-(2-tienil)etanona

          Una solución de 100 g de 2-(4-clorofenil)-1-(2-tienil)  
etanona en 400 ml de cloroformo se agrega a una suspensión  
a reflujo de 200 g de bromuro cúprico en 650 ml de acetato  
de etilo. Una vez terminada la adición, la mezcla se calien-  
20       ta a reflujo durante 3 horas. Se enfría la mezcla en un ba-  
ño de hielo, después se filtra y el filtrado se agita con  
hielo y agua. La solución se lleva a pH neutro por adición  
de bicarbonato sódico. Se separa la capa orgánica y el agua  
se extrae dos veces con cloroformo. Los extractos combinados  
25       se secan sobre carbonato potásico anhidro, se filtran y con-

1 centran; rendimiento: 142 g. Este producto se utiliza sin purificarlo más.

C) 4-(4-Clorofenil)-5-(2-tienil)-1H-imidazol

5 Se calienta a reflujo bajo un refrigerante de aire, durante 2 horas, una mezcla de 35 g de 2-bromo-2-(4-clorofenil)-1-(2-tienil)etanona y 200 ml de formamida. Se enfría, se vierte en agua y el pH se ajusta a 8-9 por adición de hidróxido amónico. Se agrega cloroformo a la solución y el sólido que se separa se filtra y se lava con cloroformo; rendimiento: 19,3 g. Este producto se recristaliza en dimetilformamida, se filtra y se lava con acetonitrilo; rendimiento: 14,7 g, p.f. 244-245°C.

10

D) 4-(4-Clorofenil)-5-(2-tienil)-1H-2-imidazoltiol

15

Se agita bajo nitrógeno y se calienta a 200°C, durante 8 horas, una mezcla de 9,4 g de 4-(4-clorofenil)-5-(2-tienil)-1H-imidazol, 2 g de azufre y 50 ml de tetrametilsulfona. Se enfría, se vierte en agua, se filtra y se lava bien con agua para dar 11,5 g. El producto se disuelve en dimetilformamida y se cromatografía en una columna de 6 cm de diámetro por 125 cm de longitud de alúmina (Woelm, neutro, actividad grado I), empleando dimetilformamida como eluyente. Se obtiene un rendimiento de 5,6 g en forma de aducto de dimetilformamida. Una muestra se seca calentándola bajo alto vacío, p.f. 274,5-276°C.

20

25

1 E) 4-(4-Clorofenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)-5-(2-tienil)-  
1H-imidazol

Una solución de 6,9 g de 4-(4-clorofenil)-5-(2-tienil)-  
1H-2-imidazoltiol en 40 ml de dimetilformamida y 1,5 ml de  
5 diisopropilamina se presuriza en una bomba con 3 g de tetra-  
fluoretileno y se sacude hasta que ya no desciende más la  
presión. El contenido de la bomba se vierte en agua, el pH  
se ajusta a 8 y la solución se extrae con cloroformo. El ex-  
tracto se seca y concentra. Se cromatografía en gel de síli-  
10 ce (Silicar CC-4) para dar 5,5 g de una fracción que se di-  
suelve en 1-clorobutano caliente. Al enfriar se obtienen 4,5 g  
de producto, p.f. 161,5-163°C.

Análisis para  $C_{15}H_9ClF_4N_2S_2$ :

Calculado : C, 45,86; H, 2,31; N, 7,13; S, 16,33

15 Encontrado: C, 46,06; H, 2,49; N, 7,40; S, 16,44.

EJEMPLO 5

2-(1,1,2,2-Tetrafluoretilsulfonil)-4,5-bis(2-tienil)-1H-imidazol

20 Se agita una solución de 1,9 g de 2-[(1,1,2,2-tetrafluor-  
etil)tio]-4,5-bis(2-tienil)-1H-imidazol en 100 ml de cloroformo  
a medida que se agregan 2,3 g de ácido m-cloroperoxiben-  
zoico. La solución adquiere un color verde oscuro. Se deja la  
mezcla en reposo a la temperatura ambiente durante una semana,  
transcurrida la cual se añaden 2 g más de ácido m-cloroperoxi-  
benzoico y la mezcla se deja en reposo durante la noche.

25 Después se elimina el exceso de oxidante agitando y

1        agregando 10 ml de sulfuro de metilo, agitando durante una  
hora y concentrando. El residuo se agita con éter y se fil-  
tra para separar un sólido insoluble que no es el produc-  
to deseado. El filtrado etéreo se concentra y el residuo  
5        se disuelve en cloroformo, se cubre con una solución acuosa  
de bicarbonato potásico, se agita, se separa y se concentra;  
rendimiento: 1 g. El producto obtenido se cromatografía en  
una columna de gel de sílice (Silicar CC-4, 3 cm de diámetro  
por 27 cm de longitud) para dar un producto que se cristaliza  
10        en acetato de etilo y se lava con 1-clorobutano; rendimiento:  
0,282 g, p.f. 163-165°C. Se obtiene del filtrado una segunda  
masa de 0,196 g.

      En otro experimento, se oxidan 4,0 g (11 milimoles) de  
2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)-4,5-bis(2-tienil)-1H-imidazol  
15        a la temperatura del baño de hielo con 7,3 g (34,8 milimoles)  
de ácido m-cloroperbenzico al 82,2 % en cloruro de metileno.  
El ácido m-clorobenzoico se separa por filtración y el  
filtrado se lava con una solución acuosa al 10 % de bicarbo-  
nato sódico. La solución en cloruro de metileno se seca so-  
20        bre carbonato potásico anhidro y se evapora para dar 3,2 g  
de un aceite que se cristaliza en 1-clorobutano. Por recrís-  
talización en tolueno/acetato de etilo se obtienen 1,5 g de  
2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)-4,5-bis(2-tienil)-1H-imi-  
dazol; espectro de masas = 396.

25        Se prepara una muestra analítica por cromatografía en

1 Silicar CC-7 con cloroformo, p.f. 167-168°.

Análisis para  $C_{13}H_8F_4N_2O_2S_3$ :

Calculado : C, 39,39; H, 2,02; N, 7,07

Encontrado: C, 40,06; H, 2,06; N, 7,42.

5

EJEMPLO 6

4-(3,4-Diclorofenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)-5-(2-tienil)-1H-imidazol

A) 2-(3,4-Diclorofenil)-1-(2-tienil)etanona

10 Empleado el procedimiento descrito en el Ejemplo 4A, 100,0 g de ácido 3,4-diclorofenilacético, 242,0 g de tiofeno y 144,0 g de anhídrido trifluoracético forman en metanol 61,7 g de 2-(3,4-diclorofenil)-1-(2-tienil)etanona, p.f. 59,5-60,5°.

Análisis para  $C_{12}H_8Cl_2OS$ :

15

Calculado : C, 53,14; H, 2,95

Encontrado: C, 53,24; H, 2,95.

B) 2-(3,4-Diclorofenil)-2-hidroxi-1-(2-tienil)etanona

20

Se convierten 57,0 g (0,21 moles) de 2-(3,4-diclorofenil)-1-(2-tienil)etanona en 49,8 g de 2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-1-(2-tienil)etanona, p.f. 108-109° (recristalizada en 1-clorobutano), por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2E.

Análisis para  $C_{12}H_8Cl_2O_2S$ :

25

Calculado : C, 50,17; H, 2,99

Encontrado: C, 50,34; H, 2,86.

1 C) 4-(3,4-Diclorofenil)-5-(2-tienil)-1H-2-imidazoltiol

Por el procedimiento descrito en el segundo párrafo del Ejemplo 2F, se hacen reaccionar 45,0 g (0,16 moles) de 2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxi-1-(2-tienil)etanona con tio-  
5 cianato amónico en 1-propanol a reflujo para dar 32,6 g de 4-(3,4-diclorofenil)-5-(2-tienil)-1H-2-imidazoltiol, p.f. 263-265° (recristalizado en 1-butanól).

Análisis para  $C_{13}H_8Cl_2N_2S_2 \cdot 1/2H_2O$ :

Calculado : C, 46,42; H, 2,69; N, 8,33

10 Encontrado: C, 46,10; H, 2,82; N, 8,23

D) 4-(3,4-Diclorofenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)-5-(2-tienil)-1H-imidazol

Se hacen reaccionar 30,0 g (92 milimoles) de 4-(3,4-diclorofenil)-5-(2-tienil)-1H-2-imidazoltiol con 15,0 g de  
15 tetrafluoretileno como se ha descrito en el Ejemplo 4E para dar, después de cromatografiar en Silicar CC-7 con cloroformo, 19,1 g de 4-(3,4-diclorofenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)-5-(2-tienil)-1H-imidazol, p.f. 178-180° (recristalizado en tolueno).

20 Análisis para  $C_{15}H_8F_4Cl_2N_2S_2$ :

Calculado : C, 42,15; H, 1,87; N, 6,56

Encontrado: C, 42,88; H, 2,03; N, 6,57.

EJEMPLO 7

25 4-(3,4-Diclorofenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)-5-(2-tienil)-1H-imidazol

1 Se oxidan 5,0 g (11,7 milimoles) de 4-(3,4-diclorofe-  
nil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)-5-(2-tienil)-1H-imidazol  
con 6,1 g (29 milimoles) de ácido m-cloroperbenzoico al  
82,2 %, siguiendo el procedimiento descrito en el segundo  
5 párrafo del Ejemplo 5, y el producto crudo se purifica por  
cromatografía en Silicar CC-7 con cloroformo para dar 1,4 g  
de 4-(3,4-diclorofenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)-5-  
(2-tienil)-1H-imidazol, p.f. 158-159,5° (recristalizado en  
tolueno).

10 Análisis para  $C_{15}H_8Cl_2F_4N_2O_2S_2$ :  
Calculado : C, 39,2; H, 1,74; N, 6,1  
Encontrado: C, 39,83; H, 1,96; N, 6,07

EJEMPLO 8

15 4-(4-Metoxifenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)-5-(2-tienil)-  
1H-imidazol

Una serie de reacciones similares a las descritas en el  
Ejemplo 5, empleando ácido 4-metoxifenilacético, producen los  
compuestos indicados a continuación.

20 A) 2-(4-Metoxifenil)-1-(2-tienil)etanona, p.f. 75-77°  
(recristalizada en metanol).

Análisis para  $C_{13}H_{12}O_2S$ :  
Calculado : C, 67,24; H, 5,17  
Encontrado: C, 67,11; H, 5,29.

25 B) 2-(4-Metoxifenil)-2-hidroxi-1-(2-tienil)etanona, p.f.  
69-73° (recristalizada en 1-clorobutano).

1

Análisis para  $C_{13}H_{12}O_3S$ :

Calculado : C, 62,90; H, 4,84

Encontrado: C, 62,15; H, 4,78

5

C) 4-(4-Metoxifenil)-5-(2-tienil)-1H-2-imidazoltiol, p.  
f. 266-268° (recristalizado en etanol).

Análisis para  $C_{14}H_{12}N_2OS_2$ :

Calculado : C, 58,33; H, 4,17; N, 9,72

Encontrado: C, 58,37; H, 4,27; N, 9,49

10

D) 4-(4-Metoxifenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilitio)-5-  
(2-tienil)-1H-imidazol, p.f. 112-113,5° (cromatografiado en  
Silicar CC-7 con cloroformo y recristalizado en 1-clorobu-  
tano).

Análisis para  $C_{16}H_{12}F_4N_2OS_2$ :

Calculado : C, 49,48; H, 3,09; N, 7,22

15

Encontrado: C, 49,92; H, 3,21; N, 7,21.

EJEMPLO 9

4-(4-Metoxifenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonyl)-5-(2-  
tienil)-1H-imidazol

20

Se oxidan 4,0 g (10,3 milimoles) de 4-(4-metoxifenil)-  
2-(1,1,2,2-tetrafluoretilitio)-5-(2-tienil)-1H-imidazol con  
6,1 g (29 moles) de ácido m-cloroperbenzoico al 82,2 % y el  
producto crudo se purifica por cromatografía en Silicar CC-7  
con cloroformo para dar 1,3 g de 4-(4-metoxifenil)-2-(1,1,2,2-  
tetrafluoretilsulfonyl)-5-(2-tienil)-1H-imidazol, p.f. 163-  
25 164,5° (recristalizado en clorbutano).

1           Análisis para  $C_{16}H_{12}F_4N_2O_3S_2$ :  
          Calculado : C, 45,71; H, 2,86; N, 6,67  
          Encontrado: C, 45,20; H, 2,92; N, 6,82

EJEMPLO 10

5           4,5-Bis(2-furil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)-1H-imidazol

A) 4,5-Bis(2-furil)-1H-2-imidazoltiol

          Se hacen reaccionar 19,2 g (0,1 moles) de  $\alpha$ -furoína  
          con 11,5 g (0,15 moles) de tiocianato amónico en etanol ca-  
          lentado a reflujo para dar 11,4 g de 4,5-bis(2-furil)-1H-2-  
10          imidazoltiol. Se prepara una muestra analítica por cromato-  
          grafía en alúmina con etanol y recristalización en nitrome-  
          tano, p.f. 279-280° (desc.).

          Análisis para  $C_{11}H_8N_2O_2S$ :

          Calculado : C, 56,90; H, 3,45; N, 12,07

15          Encontrado: C, 57,20; H, 3,86; N, 11,72.

B) 4,5-Bis(2-furil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretiltio)-1H-imidazol

          Se hacen reaccionar 8,1 g (39,4 milimoles) de 4,5-bis-  
          (2-furil)-1H-2-imidazoltiol con 7,0 g de tetrafluoretileno  
          y el producto se purifica por cromatografía en Silicar CC-7  
20          con cloroformo para dar 3,0 g de 4,5-bis(2-furil)-2-(1,1,2,2-  
          tetrafluoretiltio)-1H-imidazol, p.f. 166-167° (recristaliza-  
          do en 1-clorobutano).

          Análisis para  $C_{13}H_8F_4N_2O_2S$ :

          Calculado : C, 47,99; H, 2,41; N, 8,43

25          Encontrado: C, 47,13; H, 2,81; N, 8,45.

EJEMPLO 11

4-Fenil-5-(3-piridil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoroetil)-1H-imidazol

A) 4-Fenil-5-(3-piridil)-1H-2-imidazoltiol

Una solución de 30,0 g (0,15 moles) de 3-piridilbencil-  
cetona (A. Burger y C.R. Walter, Jr., J. Am. Chem. Soc., 72,  
1983 (1950)) en 300 ml de ácido acético se trata gota a gota  
con una solución de 25,0 g (0,16 moles) de bromo en 240 ml  
de ácido acético a la temperatura ambiente. Después de agitar  
durante la noche, se recoge por filtración un precipitado de  
26,8 g de hidrobromuro y de 3-piridil- $\alpha$ -bromobencil-cetona.

Una mezcla de 5,0 g (14,0 milimoles) de la sal anterior  
con una solución de 0,1 moles de etóxido sódico en 100 ml  
de etanol se agita durante la noche a la temperatura ambiente  
y después se vierte en solución acuosa de ácido clorhídrico  
0,5M. Después de agitar durante varias horas, la solución  
acuosa ácida se basifica con carbonato sódico sólido y se  
extrae el producto en éter. El éter se seca sobre carbonato  
potásico anhidro y se separa a vacío para dar 4,5 g de 3-pi-  
ridil- $\alpha$ -hidroxibencil-cetona.

Alternativamente, se agita durante la noche a la tempe-  
ratura ambiente una mezcla de 20,0 g (56,0 milimoles) de hi-  
drobromuro de 3-piridil- $\alpha$ -bromobencil-cetona y 24,0 g (0,24  
moles) de acetato potásico en 100 ml de anhídrido acético.  
La mezcla de reacción se vierte en agua y el producto se ex-  
trae en éter. Las capas etéreas combinadas se lavan con agua

1 y después con una solución acuosa de bicarbonato sódico  
al 10 %. La capa etérea se seca sobre carbonato potásico y  
se evapora. Una solución del residuo en 140 ml de ácido clor-  
hídrico acuoso 1N se calienta a reflujo durante 30 minutos y  
5 después de enfriar se basifica con carbonato sódico sólido.  
El producto se extrae en éter y los extractos etéreos combi-  
nados se evaporan, después de secar sobre carbonato potásico  
anhidro, para dar 8,15 g de 3-piridil- $\alpha$ -hidroxibencil-cetona.

10 Se hacen reaccionar 8,15 g (38,3 milimoles) de 3-piridil-  
 $\alpha$ -hidroxibencil-cetona con 7,5 g (0,1 moles) de tiocianato amó-  
nico en 1-propanol calentado a reflujo para dar 4,3 g de 4-  
fenil-5-(3-piridil)-1H-2-imidazoltiol, p.f. 317-323°, recris-  
talizado en dimetilformamida/agua (2:1).

15 Análisis para  $C_{14}H_{11}N_3S$ :

Calculado : C, 66,40; H, 4,35; N, 16,60

Encontrado: C, 65,92; H, 4,53; N, 16,34

B) 4-Fenil-5-(3-piridil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilio)-1H-  
imidazol

20 Se hacen reaccionar 2,0 g (7,9 milimoles) de 4-fenil-5-  
(3-piridil)-1H-2-imidazoltiol con 5,0 g (50 milimoles) de  
tetrafluoretileno y el producto crudo se purifica por cromatografía en Silicar CC-7 con cloroforno para dar 800 mg de  
4-fenil-5-(3-piridil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilio)-1H-imida-  
zol, p.f. 153-154° (recristalizado en tolueno).

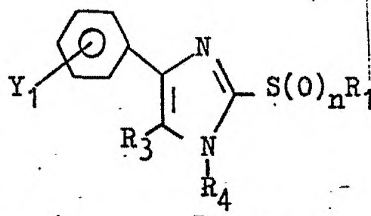
25 Análisis para  $C_{16}H_{11}F_4N_3S$ :

1                    Calculado : C, 54,39; H, 3,12; N, 11,90  
 Encontrado: C, 54,69; H, 3,37; N, 11,69.

5                    Las Tablas I y II ilustran otros compuestos que pueden  
 prepararse empleando los materiales de partida apropiados y  
 los procedimientos descritos en los ejemplos y en la sección  
 de Síntesis.

TABLA I

10



$Y_1$                      $R_3$                      $R_1$                      $R_4$                     n

15

H



CF<sub>3</sub>

H

2

CH<sub>3</sub>O



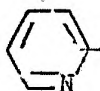
CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H

H

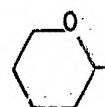
1

20

F



CF<sub>3</sub>



2

25

F



CF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H



2

1

TABLA I (continuación)





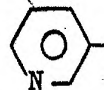

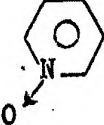












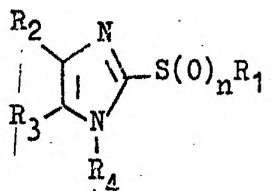
	$Y_1$	$R_3$	$R_1$	$R_4$	n
5	Cl		CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - 	0
	CH <sub>3</sub> O-		CF <sub>2</sub> H	H	2
10	F		CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub> OCH <sub>2</sub> -	2
	Cl		CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H	SO <sub>2</sub> - 	0
15	F		CF <sub>3</sub>	H	2
20	F		CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H	H	2
25	CH <sub>3</sub> O		CF <sub>3</sub>	H	2

TABLA I (continuación)

	$Y_1$	$R_3$	$R_1$	$R_4$	n
5	F		CF <sub>3</sub>	$\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-C-OC}_2\text{H}_5$	0
	F		CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	1
10	CH <sub>3</sub> O-		CF <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F	$\text{-CH}_2\text{-OCH}_2\text{-}$ 	2
15	F		CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	CO- 	0
	CH <sub>3</sub> O		CF <sub>3</sub>	H	2
20	F		CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	2
	F		CF <sub>3</sub>	H	2
25	F		CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	COCH <sub>3</sub>	0

1

TABLE II



5

	<u>R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub></u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>R<sub>4</sub></u>	<u>n</u>
		CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H	SO <sub>2</sub> -	0
10		CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H	H	0
15		CF <sub>3</sub>	H	2
		CF <sub>3</sub>	H	2
20		CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H	H	2
25		HCF <sub>2</sub>	H	2

1

TABLE II (continuación)

	$R_2, R_3$	$R_1$	$R_4$	n
5		CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0
		CF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H	H	0
10		CF <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>	H	0

Formas de dosificación

15

20

25

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.

1 Naturalmente, la dosis administrada dependerá de los  
factores conocidos tales como las características farmacodiná-  
micas del agente particular y su modo y vía de administra-  
ción; es decir, salud y peso del paciente; naturaleza y exten-  
5 sión de los síntomas; tipo de tratamiento simultáneo; frecuen-  
cia del tratamiento y efecto deseado. Habitualmente una dosis  
diaria de ingrediente activo puede ser alrededor de 0,01 a  
40 miligramos por kg de peso corporal. Normalmente se consi-  
guen los resultados deseados con 0,05 a 20 mg y preferible-  
10 mente 0,1 a 10 mg por kg al día, administrados en dosis frac-  
cionadas dos a cuatro veces al día o en forma de liberación  
sostenida.

Las formas de dosificación (composiciones) adecuadas  
para la administración interna contienen alrededor de 0,1 a  
15 500 mg del ingrediente activo por unidad. En estas composi-  
ciones farmacéuticas, el ingrediente activo se encuentra nor-  
malmente en una proporción del orden de 0,5 a 95 % en peso,  
calculada sobre el peso total de la composición.

El ingrediente activo puede administrarse por vía oral  
20 en dosis sólidas, como cápsulas, tabletas y polvos o en dosis  
líquidas como elixires, jarabes y suspensiones; también pue-  
de administrarse por vía parenteral, en dosis líquidas esté-  
riles.

Las cápsulas de gelatina contienen el ingrediente acti-  
25 vo y vehículos en polvo, como lactosa, sacarosa, manitol, almi-

1 dón, derivados de celulosa, estearato magnésico, ácido esteá-  
rico y similares. Pueden emplearse diluyentes análogos para  
preparar comprimidos. Tanto las tabletas como las cápsulas  
5 pueden fabricarse en forma de productos de liberación prolon-  
gada 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 sa-  
bor desagradable y protegerlo de la atmósfera o estar recu-  
biertos entéricamente para su desintegración selectiva en  
10 el tracto gastrointestinal.

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

15 En general, los vehículos adecuados para las solucio-  
nes parenterales son el agua, un aceite adecuado, solución  
salina, dextrosa acuosa (glucosa) y soluciones azucaradas  
similares así como glicoles como propilenglicol o polieti-  
lenglicoles. Las soluciones para administración parenteral  
20 contienen preferiblemente una sal soluble en agua del ingre-  
diente activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es  
necesario, sustancias reguladoras del pH. Son agentes estabi-  
lizantes adecuados los agentes antioxidantes como bisulfito  
sódico, sulfito sódico o ácido ascórbico, sólo o combinados.  
También se utiliza el ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico.  
25 Además, las soluciones parenterales pueden contener preserva-

1     tivos como cloruro de benzalconio, metilparaben, propilpara-  
ben o clorobutanol.

5     Los vehículos farmacéuticos adecuados están descri-  
tos en la obra Remington Pharmaceutical Sciences, E.W. Martin,  
y libro de referencia en este campo.

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

Cápsulas

10     Se prepara un gran número de cápsulas unitarias lle-  
nando unas cápsulas de gelatina dura de dos piezas conven-  
cionales 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.

15     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 la-  
van en éter de petróleo y se secan.

20

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 de  
dióxido de silicio coloidal, 7 mg de estearato magnésico,

25

1 11 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón de maíz y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos apropiados para mejorar el sabor o retrasar la absorción.

Inyectable

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

Suspensión

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

Inyectable

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

Uso

25 Para detectar y comparar las actividades antiinflamatorias de los compuestos de esta serie y las de las drogas

1 habituales, se utilizó un ensayo basado en un modelo patrón  
de artritis para el que existe buena relación con la eficacia  
en el hombre. El modelo es la artritis inducida por un coadyu-  
vante en ratas. Federation Proceedings, vol. 32, n° 2, 1973  
5 "Models Used for the Study and Therapy of Rheumatoid Arthri-  
tis" - Symposium of the American Society for Pharmacology  
and Experimental Therapeutics - afirma: "La poliartritis de  
la rata producida por inyección intradérmica de una suspen-  
sión de Mycobacterium tuberculosis en aceite mineral (coadyu-  
10 vante) ha sido utilizada ampliamente para la selección de  
drogas de aplicación potencial en la artritis reumatoide".  
Artritis establecida en ratas inducida por coadyuvante

Unas ratas macho de la variedad Charles River Lewis  
(130-150 g) se inyectan subcutáneamente en la zona plantar  
15 de la pata trasera derecha con 0,1 ml de coadyuvante  
(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  
20 para permitir el desarrollo de la artritis. Se miden los vo-  
lúmenes de la pata (sin inyectar, pata trasera izquierda)  
y las ratas inyectadas con coadyuvante se separan y se dis-  
tribuyen en grupos de tratamiento de 10, donde la gravedad  
de la enfermedad es uniforme. Los controles no artríticos  
25 se distribuyen en dos grupos de 10. Las ratas reciben dosis

1 orales del compuesto o PVA-Acacia (alcohol polivinílico,  
1 %, goma arábiga, Farmacopea Estados Unidos 5 %, metilpara-  
ten 0,5 %) (10 ml/kg) mediante purga en ese día y durante los  
5 den los volúmenes de las patas (sin inyectar, pata trasera  
izquierda) utilizando un aparato volumétrico diferencial  
Ugo Basile, modelo 7101.

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

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

Las líneas de regresión de la dosis-respuesta del porcen-  
taje de reducción se representan en papel semilogarítmico por  
ajuste visual y la DE<sub>50</sub> para la reducción del volumen de la  
15 pata de control se determina por inspección. Los datos para  
algunos de los compuestos de esta invención están resumidos  
en la Tabla III.

Los compuestos de esta serie son muchas veces más po-  
tentes que la aspirina y que el ibuprofen en el tratamiento  
20 de la artritis inducida por coadyuvantes en ratas. Se ha de-  
mostrado que cuatro compuestos son más potentes que la fenil-  
butanona y un compuesto más potente que la indometacina en  
este sistema de ensayo.

25

1

TABLA III

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

	<u>Ejemplo químico núm.</u>	<u>A.A. DE<sub>50</sub>%*</u> <u>mg/kg</u>
5	1	32 % a 50 mg/kg
	2	1,3
	3	0,1
	4	12,0
	5	2,2
10	6	50
	8	30
	9	5
	10	34 % a 50 mg/kg
	11	<25
15	Indometacina	0,3
	Fenilbutazona	10
	Ibuprofen	100
	Aspirina	305

20

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

Ensayo de convulsiones causadas por fenilquinona

25

Un procedimiento normalizado para detectar y comparar la actividad analgésica de los compuestos de esta serie, para el que existe una buena relación con la eficacia en el hombre, es el ensayo normalizado de convulsiones causadas por la fe-

1 nilquinona, modificado, de Siegmund y colaboradores, Proc.  
Soc.Exp.Biol.Med. 95, 729 (1957). El compuesto de ensayo  
suspendido en metilcelulosa al 1 % se administra por vía oral  
a unos ratones blancos hembra, en ayunas (17-21 horas), a ra-  
5 zón de 5-20 animales, mediante el ensayo doble ciego. Se  
inyecta intraperitonealmente fenilquinona acuosa (0,01 %  
de fenil-p-benzoquinona) 24 minutos después, utilizando 0,20  
ml por ratón. Comenzando a los 30 minutos después de la admi-  
nistración oral del compuesto de ensayo, los ratones se ob-  
10 servan durante 10 minutos para detectar la aparición de un  
síndrome característico del estiramiento o convulsión que es  
indicador del dolor inducido por la fenilquinona. La dosis  
analgésica eficaz para el 50 % de los ratones ( $DE_{50}$ ) se cal-  
cula por el método del promedio móvil de Thompson, W.R.,  
15 Bact.Rev. 11, 115-145 (1947); también se determina para mu-  
chos de los compuestos el momento de máxima acción. Estos va-  
lores se encuentran en la Tabla IV.

TABLA IV

Ensayo de convulsiones causadas por fenilquinona

<u>Ejemplo químico n°</u>	<u><math>DE_{50}</math>*</u>
1	4,6
3	2,1
5	<130
8	45
25 9	1,67

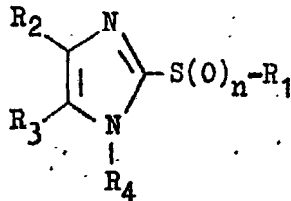
\* Las unidades se dan en mg/kg a la media hora.

REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparacion de derivados de imidazol.

5



donde

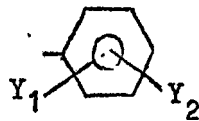
n es 0, 1 o 2;

R1 es polifluor-alquilo C1-C2;

10

R2 y R3, que pueden ser iguales o diferentes, representan 2-tienilo, 3-tienilo, 3-piridilo, 3-piridil-N-óxido, 2-furilo o

15



donde

Y1 e Y2, que pueden ser iguales o diferentes, representan H, alcoxi C1-C4, alquilo C1-C4,

20

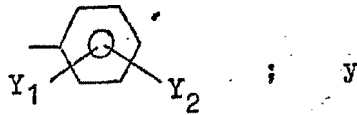
Cl o F o bien Y1 e Y2 unidos forman un puente dioximetilénico;

25

con la condición de que solamente uno de los radicales

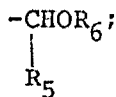
1

R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> puede ser



5

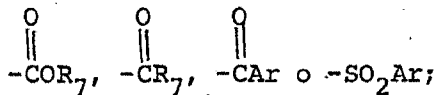
R<sub>4</sub> es hidrógeno;



2-tetrahidropiraniilo;

2-tetrahidrofuraniilo;

10



donde

R<sub>5</sub> es H o metilo;

R<sub>6</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, bencilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o

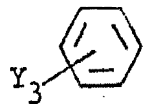
15



R<sub>7</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o bencilo y

Ar es

20



donde Y<sub>3</sub> es H, F, Cl, Br, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alco-

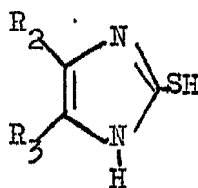
xi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o nitro;

con la condición de que cuando R<sub>4</sub> es  $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COR}_7, -\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CR}_7,$

25

$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CAR} \text{ o } -\text{SO}_2\text{Ar},$  entonces n debe ser 0;

1 o sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente adecuadas  
cuando n es 0 o cuando por lo menos uno de los radicales R<sub>2</sub>  
o R<sub>3</sub> es independientemente 3-piridilo o sus sales metálicas  
farmaceuticamente adecuadas cuando R<sub>4</sub> es hidrógeno y n es 1  
5 ó 2, cuyo procedimiento se caracteriza porque comprende  
(A) hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



10

donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son los definidos anteriormente, con un agente  
alquilante adecuado y después, opcionalmente, hacer reaccio-  
nar el tiorimidazol-sustituido resultante con un agente oxi-  
dante adecuado y,

15 (B) opcionalmente, hacer reaccionar el producto procedente  
de la etapa (A) con un compuesto seleccionado entre el grupo  
formado por

(a) un compuesto de fórmula R<sub>4</sub>' X donde R<sub>4</sub>' es CH<sub>2</sub>OR<sub>6</sub>,

20 2-tetrahidrofuranilo,  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-COR}_7$ ,  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-OR}_7$ ,  $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{-CAr}$  o  $\text{-SO}_2$  Ar y X es clo-  
ro, bromo o yodo;

(b) dihidropirano;

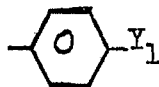
(c)  $(\overset{\text{O}}{\parallel}\text{R}_7\text{C})_2\text{-O}$ ; o

(d) R<sub>6</sub>O-CH=CH<sub>2</sub>, donde R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y Ar tienen el significado  
25 dado anteriormente.

1            2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  $R_1$   
es  $CF_2CF_2H$ .

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  $R_2$   
y  $R_3$  son independientemente 2-tienilo o 3-piridilo.

5            4. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  $R_2$   
o  $R_3$  es

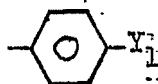


donde  $Y_1$  es H, Cl, F o  $CH_3O$ .

10           5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  $R_4$   
es hidrógeno, etoxycarbonilo, benciloximetilo, acetilo, ben-  
zoilo o 2-tetrahydrofurano.

6. Un procedimiento según la reivindicación 4, donde  $R_4$   
es hidrógeno.

15           7. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde  $R_1$   
es  $-CF_2CF_2H$ ;  $R_2$  y  $R_3$  son independientemente 2-tienilo, 3-pi-  
ridilo o



20           donde  $Y_1$  es H, Cl, F o  $CH_3O$ , con la condición de que solamen-  
te uno de los radicales  $R_2$  o  $R_3$  puede ser



25           y  $R_4$  es hidrógeno, benciloximetilo, acetilo, benzoilo o 2-te-  
trahydrofurano.

1

8. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es 4-(4-fluorfenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)-5-(2-tienil)-1H-imidazol.

5

9. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es 4,5-bis(2-tienil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)-1H-imidazol.

10. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es 4-(4-metoxifenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)-5-(2-tienil)-1H-imidazol.

10

11. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es 4-(3,4-diclorofenil)-2-(1,1,2,2-tetrafluoretilsulfonil)-5-(2-tienil)-1H-imidazol.

15

12. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE IMIDAZOL".

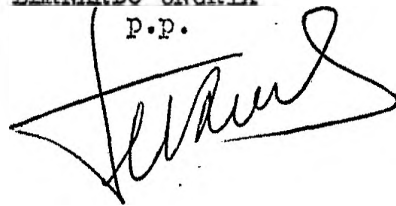
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de cuarenta y nueve páginas mecanografiadas.

Madrid, 8 de febrero de 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.

20



25