

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Se concede el Registro de acuerdo con lo que figura en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	480809		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

CADUCADO

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 28 23 197.2		24 May 1978		ALEMANIA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D 233/04, 401/04, 417/04		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazol"

71	SOLICITANTE (S)
	Schering Aktiengesellschaft,

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	1000 BERLIN 65, Müllerstrasse 170-178 y en 4619 BERGKALMB, Waldstrasse 14 (Alemania)

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Ulrich Niedballa y Dr. Irmgard Böttcher

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	Carlos Fernandez Candelas

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazol de la fórmula general I según la reivindicación 1,

5 Conforme al invento los sustituyentes AR_1 y AR_2 de los derivados de imidazol significan en cada caso un radical fenilo eventualmente sustituido con átomos de halógeno, radicales alcohol, radicales alcoxi o radicales dialcoholamino, un radical piridilo, un radical furilo o un radical tienilo. Radicales fenilo sustituidos con átomos de halógeno, AR_1 y AR_2 , son por ejemplo radicales monofluorofenilo o difluorofenilo o monoclorofenilo o diclorofenilo y especialmente radicales para-fluorofenilo o radicales para-clorofenilo. Radicales fenilo sustituidos con alcohol son preferiblemente aquellos cuyos grupos alcohol contienen 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, grupos metilo, etilo, propilo o isopropilo). Radicales fenilo sustituidos con grupos alcoxi son preferiblemente aquellos cuyos grupos alcoxi contienen 1 a 4 átomos de carbono (grupos metoxi, etoxi, propiloxi o isopropiloxi). Como un grupo fenilo sustituido con grupos dialcoholamino debe entenderse preferiblemente un grupo cuyo radical dialcoholamino tiene 2 a 6 átomos de carbono, tal como por ejemplo el grupo dimetilamino, el grupo metiletilamino o el grupo dietilamino.

15 Los sustituyentes AR_1 y AR_2 pueden ser iguales o distintos, con la condición de que ambos sustituyentes no pueden representar a la vez un radical fenilo no sustituido.

25 Conforme al invento el sustituyente R_2 de los derivados de imidazol de la fórmula general I conforme a la reivindicación 1,

significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono substituido eventualmente con grupos hidroxil, grupos alcoxi o grupos aciloxi. Preferiblemente el substituyente R_1 significa un grupo alcoholo no substituido o substituido en posición 2 con un grupo hidroxil, un grupo alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo un grupo metoxil, un grupo etoxil, un grupo propiloxil o un grupo isopropiloxil) o un grupo aciloxil con 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo un grupo formiloxil, un grupo acetoxil, un grupo propioniloxil o un grupo butiriloxil). Especialmente, como el substituyente R_1 debe entenderse un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

El substituyente Z de los derivados de imidazol de la fórmula general I conforme a la reivindicación 1 es, de acuerdo con el invento, un radical hidrocarbonado, preferiblemente alicíclico, que contiene 2 a 6 átomos de carbono, insaturado o preferiblemente saturado, substituido con uno o dos grupos hidroxil, grupos alcoxi, grupos alcoholendioxil, grupos aciloxil o con un grupo alcoxycarbonilo. Los grupos alcoxi del substituyente Z poseen preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, tales como por ejemplo el grupo metoxil, el grupo etoxil, el grupo propiloxil, el grupo isopropiloxil, el grupo butiloxil o el grupo ter-butiloxil. Grupos alcoholendioxil del substituyente Z son preferiblemente grupos alcoholendioxil con 2 a 6 átomos de carbono, tales como por ejemplo el grupo 1,2-etilendioxil, el grupo 1,3-propilendioxil o el grupo 2,2-dimetilpropilendioxil. Como grupos aciloxil del substituyente Z deben entenderse preferiblemente los grupos que se derivan de un ácido carboxílico con 1 a 6 átomos de carbono, alifático, preferible-

saturado (ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido trimetilacético, ácido valérico, etc.) o del ácido benzóico. Los substituyentes del radical 2 se encuentran preferiblemente en la posición 2 ó 3 del radical hidrocarbonado. El invento concierne especialmente a un procedimiento para la preparación de derivados de imidazol de la fórmula general I conforme a la reivindicación 1, en los que el substituyente Z posee los significados que se mencionarán más adelante.

10 Sales fisiológicamente inocuas de los derivados de imidazol de la fórmula general I son por ejemplo sales del cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, del ácido sulfúrico, del ácido fosfórico, o sales de ácidos orgánicos, tales como de ácido fórmico, ácido acético, ácido succínico, ácido maleico, ácido tartárico o de ácido cítrico.

15 Los derivados de imidazol de la fórmula general I conforme a la reivindicación 1 se distinguen por una pronunciada actividad antiinflamatoria y antialérgica. Este efecto es especialmente pronunciado en el caso de los derivados de imidazol de la fórmula general I, en los cuales los substituyentes AR_1 y AR_2 poseen los significados siguientes:

20

Un radical fenilo eventualmente substituído en posición para, con un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo alcohol que contiene 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxi que contiene 1 a 4 átomos de carbono o un grupo dialcóhilamino que contiene 2 a 6 átomos de carbono, o un radical 2-piridilo, un radical 2-furfurilo o un radical 2-tienilo.

25

Un radical fenilo, un radical 4-fluorofenilo, un radical 4-clorofenilo, un radical 4-metilfenilo, un radical 4-metoxifenilo, un radical 4-dimetilaminofenilo, un radical 2-piridilo o un radical 2-tienilo.

5 y el sustituyente Z posee los siguientes significados:

Un radical hidrocarbonado saturado o insaturado, sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, grupos alcohilo con 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcohilo o grupos aciloxi con 1 a 6 átomos de carbono en el radical acilo, los cuales se encuentran junto a diferentes átomos de carbono.

Un grupo 2-hidroxietilo.

Un radical hidrocarbonado con 1 a 3 átomos de carbono, saturado o eventualmente insaturado, sustituido con un grupo 1,3-dioxolan-2-ilo o con un grupo dialcoximetileno en cada caso con 1 a 4 átomos de carbono en los grupos alcoxi.

Un radical hidrocarbonado con 1 a 3 átomos de carbono, saturado o eventualmente insaturado, sustituido con un grupo alcoxycarbonilo con 1 a 4 átomos de carbono en el radical alcoxi.

Además de ello los derivados de imidazol de la fórmula general I se caracterizan por el hecho de que poseen una muy favorable disociación entre actividad farmacológica deseada y efectos secundarios indeseables - especialmente ulcerógenos -. Esta disociación es especialmente pronunciada, en el caso de los derivados de imidazol de la fórmula general I en los cuales n tiene el significado de las cifras 1 ó 2.

La actividad antiinflamatoria de las sustancias obtenidas conformes al invento puede ser determinada con ayuda del conocido ensayo de artritis por coadyuvante, que se lleva a cabo del siguiente modo.

5 Se utilizan ratas machos y hembras de la raza Lewis (LEW) con el intervalo de pesos entre 110 y 190 g. Los animales reciben "ad libitum" agua potable y pienso comprimido Altromin.

Para cada grupo de dosis se emplean 10 ratas.

10 Se utiliza como agente irritante *Mycobacterium butyricum* de la firma Difko, Detroit. Una suspensión de 0,5 mg de *Mycobacterium butyricum* en 0,1 ml de parafina poco viscosa (DAB) es inyectada por vía subplantar en la pata trasera derecha.

Las sustancias de ensayo son administradas por vía oral de modo diario a lo largo de 4 días a partir del 11 día de ensayo.

15 Las sustancias son administradas como solución acuosa transparente o como suspensión cristalina con adición de Myrj 53 (85 mg.%) en solución isotónica de cloruro de sodio.

Carga de ensayo:

20 Las ratas son agrupadas del modo más uniforme posible en relación a su peso corporal, en diferentes grupos. Después de medición por vía pletismográfica del volumen de la pata trasera derecha se inyectan en ésta por vía subplantar 0,1 ml de coadyuvante. Las patas traseras derechas son medidas desde el 14 día de ensayo hasta el final de ensayo. La duración del ensayo asciende a 3 semanas.

25 Se determina la curación de las patas traseras, que se -

logra con la dosis previamente establecida.

Una frecuente complicación en la terapia de inhibidores de la inflamación no esteroideos la constituye la aparición de ulceraciones estomacales. Este efecto secundario puede ser comprobado en un ensayo con animales, determinando, con una dosis previamente establecida, el número de las lesiones observadas y su superficie global. El ensayo de úlceras se lleva a cabo del siguiente modo.

Se utilizan ratas Wistar machos (SPF). Los animales están situados en un margen de pesos de 130 ± 10 g. 16 horas antes del comienzo del ensayo se retira el pienso a los animales; éstos reciben agua "ad libitum".

Por cada dosis se emplean 5 animales. Las sustancias son administradas en un caso por vía oral, disueltas en cloruro de sodio, o como suspensión de cristales con adición de 85 mg % de Myrj 53.

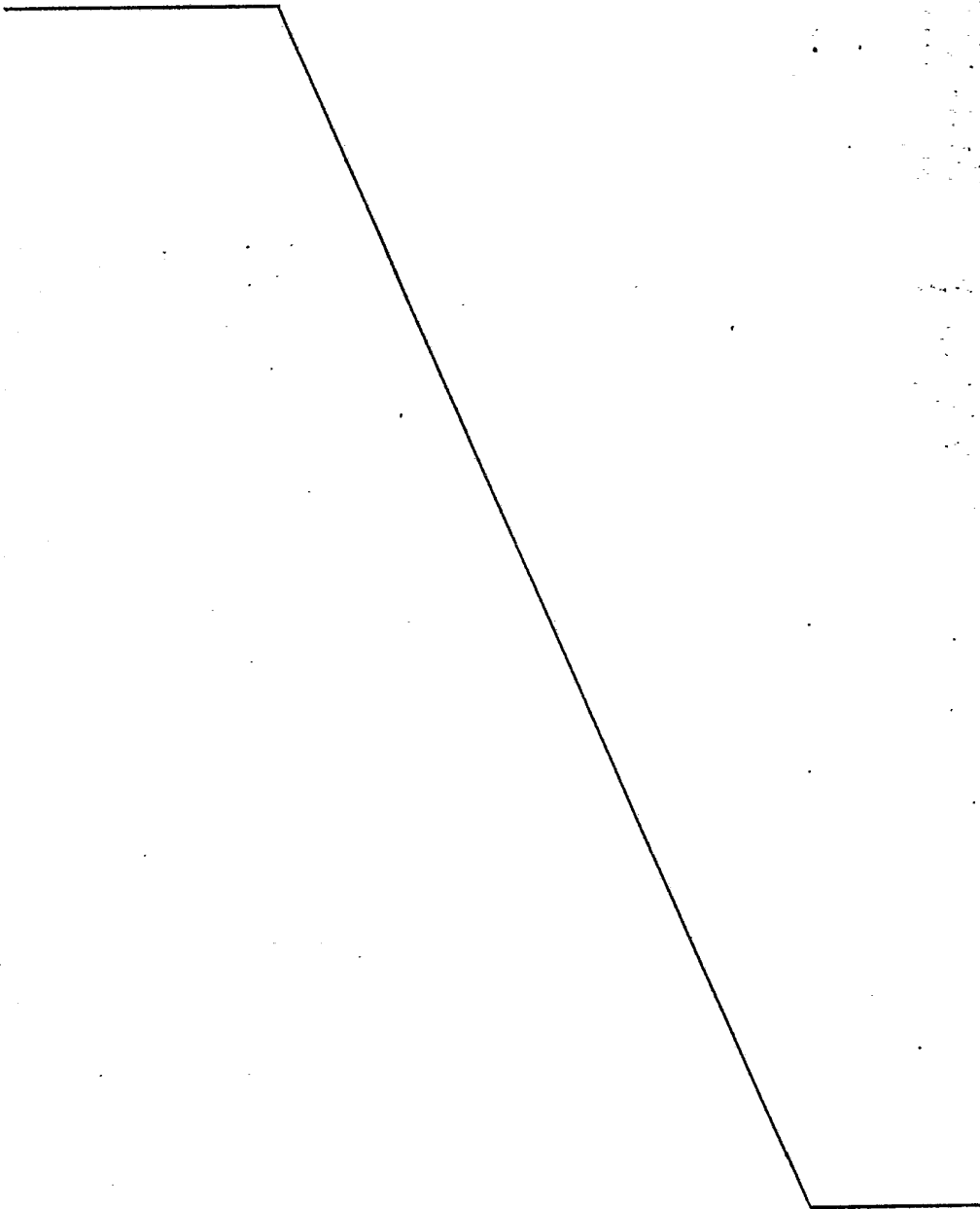
3 horas después de la administración de la sustancia se inyecta 1 ml de una solución al 3 % del colorante Azul puro difenilico por vía intravenosa y se mata al animal. El estómago es reseccionado e investigado por microscopio en cuanto al número y al tamaño total de las lesiones epiteliales y de las úlceras, que se resaltan por enriquecimientos en colorantes.

Se determina el factor en el que se han multiplicado las lesiones en cuanto a número y superficie frente a las lesiones de los animales testigo tratados correspondientemente.

La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos en -

estos ensayos de los compuestos obtenidos conforme al invento en comparación con la indometazina conocida con anterioridad (substancia 1) y con relación a los compuestos 2 y 3 de estructuras análogas, conocidos con anterioridad de la memoria de publicación alemana - - -

5 26 35 876.



T a b l a

Nº	S u b s t a n c i a	Ensayo de artritis por coad- yuvante		Ensayo de úlceras		
		Dosis en mg/kg de animal	% de curación a la fecha	Dosis en mg/kg de animal	Factor al número	Factor para la superficie
1	Indometazina	4 x 4 mg	48-58 %	8 mg	supgior a 20	supgior a 30
2	4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-etil- tio-imidazol	4 x 50 mg	46 %	200 mg	13,5	30
3	4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-etil- sulfonil-imidazol	4 x 50 mg	53 %	200 mg	4,5	4,5
4	4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2- hidroxietiltio)-imidazol	4 x 50 mg	45 %	200 mg	4,4	8,7
5	4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2- hidroxietilsulfonil)-imidazol	4 x 50 mg	52 %	200 mg	1,0	1,0
6	4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2- hidroxietilsulfonil)-imidazol	4 x 50 mg	51 %	200 mg	1,2	1,2
7	4,5-bis-(4-clorofenil)-2-(2- hidroxietilsulfonil)-imidazol	4 x 50 mg	49 %	200 mg	0,5	0,5
8	4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2,2- dimetoxietilsulfonil)-imidazol	4 x 50 mg	49 %	200 mg	2,6	2,3
9	4,5-bis-(4-metoxifenil)-2- imidazolil)-(1,3-dioxolan-2- 2-il-metil)-sulfona	4 x 50 mg	45 %	200 mg	1,8	1,8

Sorprendentemente, entre los compuestos obtenidos conformes al invento existen también aquellos que además de la actividad antiinflamatoria poseen también una pronunciada actividad antiulcerógena e inhibidora de tumores.

5 Así, ratas que junto a 8 mg de indometazina por kg de peso corporal reciben adicionalmente también 50 mg de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2-hidroxietilsulfinil)-imidazol por kg de peso corporal, manifiestan significativamente menos lesiones estomacales en cuanto a número y superficie, que un grupo testigo correspondiente, al que sólo se administra indometazina.

10 Por otro lado, una dosis de 50 mg de bis-(4-metoxifenil)-2-(2-hidroxietilsulfinil)-imidazol por kg de animal es capaz de reprimir significativamente la formación de tumores de ratas infectadas con 100.000 células tumorales de Ehrlich.

15 Por consiguiente, los nuevos compuestos, en combinación con los agentes excipientes usuales en la farmacia galénica, son idóneos para el tratamiento por ejemplo de poliartritis aguda y crónica, neurodermitis, asma bronquial, fiebre de heno, etc.

20 La preparación de especialidades medicamentosas se efectúa de modo usual, transformando las sustancias activas con apropiados aditivos, sustancias excipientes y agentes correctores del sabor en las formas deseadas de administración, tales como tabletas, grageas, cápsulas, soluciones, agentes para inhalación, etc.

25 Para la administración por vía oral son apropiadas especialmente tabletas, grageas y cápsulas, que contienen por ejemplo 1 a

250 mg de sustancia activa y 50 mg a 2 g de vehículo farmacológicamente inactivo, tal como por ejemplo lactosa, amilosa, talco, gelatina, estearato magnésico y similares, así como los aditivos usuales.

5 Los nuevos derivados de imidazol de la fórmula general I se preparan de acuerdo con las características descritas en la reivindicación 1, en condiciones (Liebig's Annalen 284, 1894, páginas 9 y siguientes, J. Chem. Soc. 1931, páginas 3043 y siguientes, J. Med. Chem. 20, 1977, páginas 563 y siguientes, Liebig's Annalen 214, 1882, páginas 257 y siguientes, J. Chem. Soc. 1942, páginas 232 y siguientes, J. Chem. Soc. 1963, páginas 2195 y siguientes, Houben Weyl: Methoden der organischen Chemie, tomo IX, páginas 229 y siguientes, Bull. Soc. France 1977, páginas 271 y siguientes, memoria de publicación alemana (26 35 876)).

15 Tras haberse efectuado la síntesis, los derivados racémicos de imidazol de la fórmula general I conforme a la reivindicación 1 son desdoblados de manera en sí conocida en sus antípodas ópticos, por ejemplo cromatografiándolos mediante cromatografía en columna sobre vehículos ópticamente activos (por ejemplo Sephadex^(R)).

20 Los compuestos de partida para el procedimiento conforme al invento son conocidos o pueden ser preparados de manera en sí conocida (Synthesis 1976, páginas 733 y siguientes y Zhur. Obsch. Khim 31, 1961, páginas 1039 y siguientes). Seguidamente se describe el procedimiento de preparación para estos compuestos de partida con ayuda de algunos compuestos típicos:

25 A una solución de 20,43 g de 4-dimetilaminobenzofina en -

250 ml de dimetilformamida se añaden 12,18 g de tiocianato amónico y se calienta durante 14 horas a 80°C. Después del enfriamiento se incorpora la solución, con agitación, en hielo/agua, se filtran con succión los cristales precipitados y se recristalizan en etanol caliente. De este modo, se obtienen 14,62 g de 4-(4-dimetil-amino)-5-fenil-2-mercapto-imidazol de punto de fusión 277-280°C.

A una solución de 4,04 g de 2-piridofina en 50 ml de dimetilformamida se añaden 3,04 g de tiocianato amónico, y se calienta la solución durante 12 horas a 80°C. Después del enfriamiento se incorpora la solución con agitación en hielo/agua, se filtran con succión los cristales precipitados y se les recristaliza en etanol caliente. De este modo se obtienen 4,70 g de 4,5-bis-(2-piridil)-2-mercaptoimidazol de punto de fusión 285-287°C.

A una solución de 11,2 g de 2-tiofenoína en 150 ml de dimetilformamida se añaden 7,6 g de tiocianato amónico, y se calienta la solución durante 8 horas a 80°C. Tras el enfriamiento se incorpora la solución con agitación en hielo/agua, se filtra con succión el producto precipitado y se le recristaliza en etanol caliente. De este modo se obtienen 7,23 g de 4,5-di-(2-tienil)-2-mercaptoimidazol de punto de fusión 300-301°C.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar el procedimiento conforme al invento.

Ejemplo 1

Una mezcla de 6,24 g de 4,5-bis-(4-metoxi-fenil)-2-mercapto-imidazol y 3,0 g de 2-bromoetanol en 100 ml de etanol absoluto es

puesta en ebullición a reflujo durante 4 horas con exclusión de la humedad y cubrición con argon. La solución enfriada a 5º es neutralizada mediante adición de lejía de sosa 2 N, es vertida en 900 ml de hielo/agua, y es dejada reposar a la temperatura del baño de hielo hasta la terminación de la cristalización. Después de 45 minutos se filtran con succión los cristales, se lavan con hielo/agua y se secan en vacío a 70º. El producto bruto es recrystalizado en 250 ml de acetato de etilo con adición de un poco de carbón activo, y se obtienen 5,38 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-etiltio)-imidazol como cristales incoloros de punto de fusión 182ºG.

Ejemplo 2

A la solución de 5,34 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-etiltio)-imidazol en 1,25 litros de diclorometano se añaden gota a gota 3,30 g de ácido 3-cloroperbenzoico, disueltos en 150 ml de diclorometano. La solución es agitada a temperatura ambiente durante 24 horas y luego lavada con solución saturada de bicarbonato sódico. La solución orgánica es separada y secada sobre sulfato de sodio y luego concentrada en vacío. El residuo es cristalizado en 30 ml de dióxano con adición de un poco de carbón activo, y se obtienen 3,01 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-etil-sulfinil)-imidazol de punto de fusión 184ºG.

Ejemplo 3

A una solución de 2,14 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-etiltio)-imidazol en 450 ml de diclorometano se añaden gota a gota 2,70 g de ácido 3-cloroperbenzoico, disueltos en 120 ml. Se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, se lava con solución sa

turada de bicarbonato de sodio, se separa la fase orgánica, se la se-
ca sobre sulfato de sodio y se la concentra en vacío. El residuo oleo-
so es recristalizado en 150 ml de ciclohexano/éter 1:1 y se obtienen
1,68 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2-hidroxietilsulfonil)-imidazol
de punto de fusión 168°C.

Ejemplo 4

A una solución de 7,13 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-
(2-hidroxietiltio)-imidazol en 100 ml de etanol absoluto, en la que
se habían disuelto 600 mg de sodio, se añaden 3,73 g de yoduro de me-
tilo en 20 ml de etanol. La solución es calentada a reflujo bajo ar-
gon durante 20 minutos. Después del enfriamiento se vierte en 1500
ml de hielo/agua, se neutraliza con ácido clorhídrico 2 n y se extrae
con cloroformo. La fase orgánica es secada sobre sulfato de sodio y
concentrada en vacío. El producto bruto es recristalizado en 100 ml
de etanol con adición de un poco de carbón activo a partir de 1000 ml
de diisopropiléter, y se obtienen 4,29 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-
2-(2-hidroxietiltio)-1-metil-imidazol de punto de fusión 127°C.

Ejemplo 5

A una solución de 3,57 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-
(2-hidroxietiltio)-imidazol en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto
se añade gota a gota con exclusión de la humedad a 10°C una solución
de 1,43 g de cloruro de acetoxiacetilo en 50 ml de tetrahidrofurano
absoluto. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción es concentrada
hasta sequedad en vacío, el residuo es recristalizado en etanol abso-
luto, los cristales precipitados son lavados con alcohol y con éter

absoluto y secados en vacio a 50°. De este modo se obtienen 3,27 g de éster $\{2-[4,5\text{-bis-(4-metoxifenil)-2-imidazóiltio}]\text{-etilico}\}$ de ácido O-acetilglicólico, en forma de clorhidrato, de punto de fusión 148-150°C.

5

Ejemplo 6

3,13 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol son calentados a reflujo durante 2 horas en una mezcla de 10 ml de ácido acético glacial y 20 ml de anhídrido de ácido acético. El disolvente es eliminado en vacio. El residuo es liberado de restos de anhídrido de ácido acético mediante destilación conjunta con etanol. Se recoge nuevamente en etanol, se clarifica con carbón activo y después de eliminar el disolvente se obtienen 2,95 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2-acetoxietiltio)-imidazol como aceite incoloro.

10

C	H	N	O	S	(398,484)	Calculado	C	63,30	H	5,57	N	7,03	S	8,05
21	22	2	4											
						encontrado	63,42		5,69		6,90		7,92	

15

Ejemplo 7

Una mezcla de 8,65 g de 4,5-bis-(4-fluorofenil)-2-mercaptoimidazol y 4,97 g de 2-bromooctanol en 150 ml de etanol absoluto es calentada a reflujo bajo argón durante 4 horas. La solución enfriada es neutralizada con lejía de sosa 2 n, es vertida en 800 ml de hielo/agua y mantenida durante 45 minutos a temperatura de baño de hielo. El producto bruto se filtra con succión, se le lava con agua y se le seca en vacio a 70°. El producto bruto es recrystalizado en 175 ml de acetato de etilo con adición de un poco de carbón activo, y se obtienen 6,76 g de 4,5-bis-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxieltio)-imidazol -

20

25

de punto de fusión 192°C.

Ejemplo 8

En las condiciones del Ejemplo 2 se oxidan 0,5 g de 4,5-bis-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-etiltio)-imidazol, y se obtienen 0,24 g de 4,5-bis-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-etilsulfinil)-imidazol de punto de fusión 182°C.

Ejemplo 9

En las condiciones del Ejemplo 3 se oxidan 0,6 g de 4,5-bis-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-etiltio)-imidazol y se obtiene 4,5-bis-(4-fluorofenil)-2-(2-hidroxi-etilsulfonil)-imidazol de punto de fusión 167°C.

Ejemplo 10

Una mezcla de 8,03 g de 4,5-bis-(4-clorofenil)-2-mercaptoimidazol y 4,14 g de 2-bromoetanol en 125 ml de etanol absoluto es calentada a reflujo bajo argón durante 4 horas. La solución enfriada es neutralizada con lejía de sosa 2 n, vertida en 1200 ml de hielo-agua y mantenida durante 45 minutos a la temperatura del baño de hielo. Los cristales se filtran con succión, se lavan con agua y se secan en vacío a 60°C. El producto bruto es recristalizado en 500 ml de acetoni-trilo con adición de un poco de carbón activo, y se obtienen 8,76 g de 4,5-bis-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-etiltio)-imidazol de punto de fusión 202°C.

Ejemplo 11

En las condiciones del Ejemplo 2 se oxidan 0,5 g de 4,5-bis-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxi-etiltio)-imidazol, y se obtienen 0,38

g de 4,5-bis-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxietilsulfinil)-imidazol de -
punto de fusión 186°C.

Ejemplo 12

En las condiciones del Ejemplo 3 se oxidan 0,5 g de 4,5-
5 -bis-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxietiltio)-imidazol, y se obtienen 0,41
g de 4,5-bis-(4-clorofenil)-2-(2-hidroxietilsulfonil)-imidazol de pun
to de fusión 191°C.

Ejemplo 13

Una mezcla de 4,20 g de 4,5-bis-(para-tolil)-2-mercapto-
10 -imidazol y 2,49 g de 2-bromooctanol en 75 ml de etanol absoluto es ca
lentada a reflujo bajo argon durante 4,5 horas. La solución enfriada
a 5°C es neutralizada por adición de lejía de sosa 2 n, vertida en 800
ml de hielo/agua y mantenida a la temperatura del baño de hielo duran
te 45 minutos. Se efectuó cristalización. Luego se filtran con succión
15 los cristales, se les lava con agua y se les seca en vacío a 60°C. El
producto bruto es recrystalizado en 200 ml de acetonitrilo con adición
de un poco de carbón activo, y se obtienen 3,95 g de 4,5-bis-(para-
tolil)-2-(2-hidroxietiltio)-imidazol de punto de fusión 182°C.

Ejemplo 14

En las condiciones del Ejemplo 2 se oxidan 0,5 g de 4,5-
20 -bis-(para-tolil)-2-(2-hidroxietiltio)-imidazol, y se obtienen 0,33 g
de 4,5-bis-(para-tolil)-2-(2-hidroxietilsulfinil)-imidazol de punto
de fusión 169°C.

Ejemplo 15

En las condiciones del Ejemplo 3 se oxidan 0,6 g de 4,5-
25

bis-(para-tolil)-2-(2-hidroxietiltio)-imidazol, y se obtienen 0,50 g de 4,5-bis-(para-tolil)-2-(2-hidroxietilsulfonil)-imidazol de punto de fusión 166°C.

Ejemplo 16

5 A una solución de 1,25 g de 4,5-bis-(2-piridil)-2-mercaptoimidazol en 50 ml de etanol absoluto se añaden 0,69 g de 2-bromoe-
tanol en 5 ml de etanol absoluto y se calienta a reflujo bajo argon durante 8 horas. Luego se elimina el disolvente en vacío, se filtra con succión el residuo cristalino y se le lava con éter absoluto. Tras
10 recristalización en acetato de etilo/hexano se obtienen 1,58 g de 4,5-bis-(2-piridil)-2-(2-hidroxietiltio)-imidazol, en forma de bromhidrato, de punto de fusión 249-250°C.

Ejemplo 17

15 En las condiciones del Ejemplo 2 se oxidan 0,6 g de 4,5-bis-(2-piridil)-2-(2-hidroxietiltio)-imidazol, y se obtienen 0,42 g de 4,5-bis-(2-piridil)-2-(2-hidroxietilsulfinil)-imidazol de punto de fusión 215-217°C.

Ejemplo 18

20 En las condiciones del Ejemplo 3 se oxidan 0,5 g de 4,5-bis-(2-piridil)-2-(2-hidroxietiltio)-imidazol, y se obtienen 0,43 g de 4,5-bis-(2-piridil)-2-(2-hidroxietilsulfonil)-imidazol de punto de fusión 216°C.

Ejemplo 19

25 A una suspensión de 2,64 g de 4,5-di-(2-tienil)-2-mercaptoimidazol en 50 ml de etanol absoluto se añaden 1,38 g de 2-bromoe-

tanol en 10 ml de etanol absoluto y se calienta a reflujo bajo argon durante 8 horas. La solución enfriada es neutralizada con lejía de sosa 2 n y vertida en 600 ml de agua, El aceite precipitado es recogido en acetato de etilo. La solución orgánica es secada sobre sulfato de sodio y concentrada hasta sequedad en vacío. El residuo es recristalizado en acetato de etilo, y se obtienen 2,29 g de 4,5-di-(2-tienil)-2-(2-hidroxi-etiltio)-imidazol de punto de fusión 125°C.

Ejemplo 20

En las condiciones del Ejemplo 2 se oxidan 0,5 g de 4,5-di-(2-tienil)-2-(2-hidroxi-etiltio)-imidazol, y se obtienen 0,29 g de 4,5-di-(2-tienil)-2-(2-hidroxi-etilsulfinil)-imidazol de punto de fusión 98°C.

Ejemplo 21

En las condiciones del Ejemplo 3 se oxidan 0,5 g de 4,5-di-(2-tienil)-2-(2-hidroxi-etiltio)-imidazol, y se obtienen 0,42 g de 4,5-di-(2-tienil)-2-(2-hidroxi-etilsulfonyl)-imidazol de punto de fusión 101-103°C.

Ejemplo 22

Una mezcla de 6,25 g de 4,5-bis-(4-metoxi-fenil)-2-mercapto-imidazol y 3,66 g de éster etílico de ácido 2-bromopropiónico en 100 ml de etanol absoluto es calentada a reflujo bajo argon durante 2,5 horas. La solución enfriada es neutralizada con lejía de sosa 2 n y vertida en 1000 ml de hielo/agua. El aceite precipitado es recogido en acetato de etilo, la solución es secada sobre sulfato de sodio y concentrada en vacío. Se obtienen 7,12 g de éster etílico de ácido

[4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-imidazol]-2-tiopropiónico como aceite incoloro.

Análisis elemental:

$C_{22}H_{24}N_2O_4S$ (412,52) Calculado: C 66,64 H 6,10 N 7,06 S 8,09 %
Encontrado: 66,41 6,23 7,15 8,21 %

Ejemplo 23

A una solución de 8,25 g de éster etílico de ácido [4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-imidazol]-2-tio-propiónico en 150 ml de tetrahidrofurano absoluto se añaden en porciones 0,607 g de hidruro de litio y aluminio. Se sigue agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos más, se descompone con solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Tras secar la solución orgánica sobre sulfato de sodio se concentra hasta sequedad en vacío. El residuo cristalino es recristalizado en tolueno, y se obtienen 5,07 g de [4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-1-metil-etiltio)-imidazol] de punto de fusión 141°C.

Ejemplo 24

A una solución de 3,71 g de [4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-1-metil-etiltio)-imidazol] en 200 ml de cloroformo se añade gota a gota a temperatura ambiente una solución de 2,16 g de ácido 3-cloroperbenzoico en 150 ml de cloroformo. Se agita a temperatura ambiente durante la noche y se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio. La solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se la concentra en vacío. El residuo es purificado por cromatografía sobre 200 g de gel de sílice con acetato de etilo en calidad de agente

de elución. Después de eliminación del disolvente se obtienen 2,67 g de [4,5-bis-(4-metoxifenil)]-2-(2-hidroxi-1-metil-etilsulfinil)-imidazol como espuma amorfa.

$C_{20}H_{22}N_2O_4S$ (386,47) Calculado C 62,16 H 5,74 N 7,25 S 8,30
Encontrado 62,40 5,82 7,19 8,22

5

Ejemplo 25

A una solución de 3,71 g de [4,5-bis-(4-metoxifenil)]-2-(2-hidroxi-1-metil-etiltio)-imidazol en 200 ml de cloroformo se añade gota a gota a temperatura ambiente una solución de 5,20 g de ácido 3-cloroperbenzoico en 250 ml de cloroformo. Se agita durante la noche a temperatura ambiente, luego se lava con solución saturada de bicarbonato de sodio, la solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se la concentra en vacío hasta sequedad. Se obtienen 3,70 g de [4,5-bis-(4-metoxifenil)]-2-(2-hidroxi-1-metil-etilsulfonil)-imidazol como espuma amorfa de punto de fusión 68°C.

10

15

$C_{20}H_{22}N_2O_5S$ (402,47) Calculado C 59,69 H 5,51 N 6,96 S 7,97
Encontrado 59,51 5,61 7,08 7,88

Ejemplo 26

Una mezcla de 9,36 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol y 9,13 g de éster etílico de ácido 2-bromoisobutírico en 150 ml de etanol es calentada a reflujo bajo argón durante 6 horas. La solución enfriada es neutralizada con lejía de sosa 2 n, vertida en 600 ml de hielo/agua, y el producto bruto se extrae con diclorometano, la solución orgánica es secada sobre sulfato de sodio y concentra

20

da hasta sequedad en vacío. El residuo cristaliza en diclorometano/dietiléter, y se obtienen 11,29 g de éster etílico de ácido [4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-imidazolil]-2-metil-2-tiopropiónico de punto de fusión 115°C.

5

Ejemplo 27

8,53 g de éster etílico de ácido [4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-imidazolil]-2-metil-2-tiopropiónico son disueltos en una mezcla de 75 ml de tetrahidrofurano absoluto y 75 ml de dietiléter y se mezcla en porciones con 570 mg en total de hidruro de litio y aluminio. Se sigue agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos, se descompone con solución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. Tras secar la solución orgánica sobre sulfato de sodio se concentra hasta sequedad en vacío. En tolueno cristalizan 6,33 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(1,1-dimetil-2-hidroxietiltio)imidazol de punto de fusión 195°C.

10

15

Ejemplo 28

En las condiciones del Ejemplo 2 se oxidan 3,81 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(1,1-dimetil-2-hidroxietiltio)imidazol, y se obtienen 2,67 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(1,1-dimetil-2-hidroxietilsulfinil)imidazol de punto de fusión 215°C.

20

Ejemplo 29

En las condiciones del Ejemplo 3 se oxidan 3,81 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(1,1-dimetil-2-hidroxietiltio)imidazol, y se obtienen 3,22 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(1,1-dimetil-2-hidroxietilsulfonyl)imidazol de punto de fusión 187°C.

25

Ejemplo 30

A una solución de 3,95 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-
 mercaptoimidazol en 100 ml de metanol absoluto, en la que están disuel-
 tos 320 mg de sodio, se añaden 2,14 g de 2-bromobutirolactona en 30 ml
 5 de metanol absoluto, y se calienta a reflujo bajo argon durante 2,5 ho-
 ras. Después del enfriamiento se vierte la solución en 500 ml de hielo/
 agua y se neutraliza con ácido sulfúrico 2 n. El producto se extrae
 con acetato de etilo, la solución orgánica se seca sobre sulfato de so-
 dio y se la concentra en vacío. El aceite remanente es llevado a cris-
 10 talización en tetrahidrofurano/hexano. De este modo se obtienen 1,23
 g de [4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-imidazolil]-2-tiobutirolactona de pun-
 to de fusión 140-142°C.

Ejemplo 31

Una solución de 3,96 g de [4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-im-
 15 idazolil]-2-tiobutirolactona en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto se
 mezcla con 300 mg de hidruro de litio y aluminio. Se continúa agitando
 a temperatura ambiente durante 30 minutos, se descompone con solución
 saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. Tras se-
 car la solución orgánica sobre sulfato de sodio se concentra hasta se-
 20 quedad en vacío, y se obtienen 3,26 g de [4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-
 imidazolil]-2-tio-1,4-butanodiol en forma de un aceite viscoso.

$C_{21}H_{24}N_2O_4S$	(400,50)	Calculado	C 62,98	H 6,04	N 7,00	S 8,01
		Encontrado	62,71	6,13	6,89	8,17

Ejemplo 32

A una solución de 6,25 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol en 50 ml de dimetilformamida absoluta se añaden 0,96 g de hidruro de sodio al 50%, y se sigue agitando durante 30 minutos a 60°C. Luego se vierten 2,74 g de cloroacetaldehidodimetil-acetal en 20 ml de dimetilformamida absoluta y se agita durante 4 horas bajo argón a 80°C. La solución enfriada es vertida en 700 ml de agua y extraída con cloroformo. La solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se concentra en vacío hasta sequedad y el residuo de color pardo oscuro se purifica por cromatografía sobre 500 g de gel de sílice. Con acetato de etilo/hexano en la proporción 1:3 se eluyen 5,01 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2,2-dimetoxietiltio)-imidazol como aceite de color amarillo claro.

$C_{21}H_{24}N_2O_4S$ (400,50)	Calculado	C 62,98	H 6,04	N 7,00	S 8,01
	Encontrado	62,69	6,16	7,08	8,11

Ejemplo 33

A una solución de 2,0 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2,2-dimetoxietiltio)-imidazol en 150 ml de diclorometano se añaden gota a gota 1,19 g de ácido 3-cloroperbenzoico, disueltos en 100 ml de diclorometano, y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. Luego se lava con solución de bicarbonato de sodio, la solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo es cristalizado en acetato de etilo/hexano. Después de recristalización en acetato de etilo/etanol se obtienen 1,52 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2,2-dimetoxietilsulfínil)-imidazol de punto de fusión

sión 127-128°C.

Ejemplo 34

A una solución de 2,5 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2,2-dimetoxietiltio)-imidazol en 150 ml de diclorometano se añade go
5 ta a gota la solución de 2,97 g de ácido 3-cloroperbenzoico en 100 ml de diclorometano, y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se lava luego con solución de bicarbonato de sodio, la solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se la concentra hasta sequedad en vacío. El residuo es cristalizado en acetato de etilo/hexano. Tras
10 recristalización en etanol/éter se obtienen 1,96 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2,2-dimetoxietilsulfonil)-imidazol de punto de fusión 78-80°C.

Ejemplo 35

A una solución de 12,48 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-
15 mercaptoimidazol en 150 ml de dimetilformamida absoluta se añaden 1,92 g de hidruro de sodio al 50%. Tras agitar durante 30 minutos a 60°C se mezcla con 7,35 g de bromoacetaldehídoetilencetal en 40 ml de dimetil
formamida absoluta y se agita durante 4 horas a 90°C bajo argón. La
solución enfriada se vierte en 1.000 ml de agua, el aceite separado
20 se recoge en acetato de etilo, la solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se la concentra en vacío hasta sequedad. El residuo es recristalizado en acetato de etilo. De este modo se obtienen 11,65 g de [4,5-bis(4-metoxifenil)-2-imidazolil]-(1,3-dioxolan-2-il-metil)-sulfuro de punto de fusión 118-119°C.

25

Ejemplo 36

A una solución de 1,99 g de [4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-imidazolil]-(1,3-dioxolan-2-il-metil)-sulfuro en 150 ml de diclorometano se añaden gota a gota 1,19 g (80%) de ácido 3-cloroperbenzoico en 100 ml de diclorometano. Se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, luego se lava con solución de bicarbonato de sodio, la solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se la concentra en vacío. El residuo es cristalizado en acetato de etilo/hexano. Tras recristalización en acetato de etilo/hexano se obtienen 1,43 g de [4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-imidazolil]-(1,3-dioxolan-2-il-metil)-sulfóxido de punto de fusión 203-204°C.

Ejemplo 37

A una solución de 1,99 g de [4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-imidazolil]-(1,3-dioxolan-2-il-metil)-sulfuro en 150 ml de diclorometano se añade gota a gota la solución de 2,38 g (80%) de ácido 3-cloroperbenzoico en 150 ml de diclorometano. Se agita durante la noche a temperatura ambiente, luego se lava con solución de bicarbonato de sodio, la solución orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se la concentra en vacío. El residuo es cristalizado en acetato de etilo/etanol. Tras recristalización en acetato de etilo/etanol se obtienen 1,71 g de [4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-imidazolil]-(1,3-dioxolan-2-il-metil)-sulfona de punto de fusión 150°C.

Ejemplo 38

A una solución de 320 mg de sodio en 100 ml de metanol absoluto se añaden con agitación 3,95 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol. La solución amarilla, transparente, es mezclada con

la solución de 2,53 g de bromoacetaldehidodietilacetal en 30 ml de metanol absoluto. Se calienta durante 48 horas bajo argon a reflujo, se deja enfriar y se vierte en 600 ml de hielo/agua. El producto es extraído con acetato de etilo. La solución orgánica es secada sobre sulfato de sodio y concentrada hasta sequedad en vacío. Por cristalización en acetona/hexano se elimina el imidazol que no ha reaccionado. Luego las aguas madres son incorporadas con agitación en hexano. El aceite precipitado es separado y es secado a 50°C en el vacío de bomba de aceite. De este modo se obtienen 2,93 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2,2-dietoxietiltio)-imidazol como aceite viscoso, amarillento.

$C_{23}H_{28}N_2O_4S$	(428,55)	Calculado	C 64,46	H 6,58	N 6,54	S 7,48
		Encontrado	64,49	6,69	6,48	7,22

Ejemplo 39

A una solución de 6,24 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol en 100 ml de dimetilformamida absoluta se añaden 0,96 g de hidruro de sodio al 50%, y se calienta durante 30 minutos a 60°C. Luego se mezcla con una solución de 4,33 g de bromoacetaldehidodietilacetal en 20 ml de dimetilformamida absoluta y se agita durante 4 horas a 80°C bajo argon. Se deja enfriar, se vierte en 800 ml de hielo/agua y se extrae con cloroformo. La solución orgánica es secada sobre sulfato de sodio y concentrada hasta sequedad en vacío. El residuo, es tratado tal como se describe en el Ejemplo 39, y de este modo se obtienen 6,53 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2,2-dietoxietiltio)-imidazol como aceite amarillo.

$C_{23}H_{28}N_2O_4S$	(428,55)	Calculado	C 64,46	H 6,58	N 6,54	S 7,48
-----------------------	----------	-----------	---------	--------	--------	--------

Encontrado 64,53 6,68 6,57 7,31

Ejemplo 40

A una solución de 4,29 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2,2-dietoxietiltio)-imidazol en 150 ml de cloruro de metileno se añaden gota a gota a temperatura ambiente 2,38 g (80%) de ácido 3-clorobenzoico en 150 ml de cloruro de metileno. Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y se lava con solución de NaHCO_3 . La solución orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y concentrada en vacío. El aceite remanente es recogido en dietiléter y llevado a cristalización por adición de diisopropiléter. De este modo se obtienen 3,49 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2,2-dietoxietilsulfínil)-imidazol de punto de fusión 173-174°C.

Ejemplo 41

A una solución de 4,29 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2,2-dietoxietiltio)-imidazol en 150 ml de cloruro de metileno se añaden gota a gota a temperatura ambiente 4,76 g (80%) de ácido 3-clorobenzoico en 150 ml de cloruro de metileno. Se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se lava con solución de NaHCO_3 . La solución orgánica es secada sobre Na_2SO_4 y concentrada en vacío. El aceite remanente es tratado, tal como se describe en el Ejemplo 40, y de esta manera se obtienen 3,09 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2,2-dietoxietil-sulfonil)-imidazol de punto de fusión 149-150°C.

Ejemplo 42

A una solución de 3,95 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol en 100 ml de metanol absoluto, en la que están disueltos

tos 320 mg de sodio, se añaden 2,53 g de 3-cloropropanol, y se calien
ta a reflujo durante 24 horas bajo argon. La solución enfriada es ver
tida en 500 ml de agua, es neutralizada con ácido sulfúrico 2 n y ex
traída con cloroformo. Se seca la solución orgánica sobre sulfato de
5 sodio, se la concentra hasta sequedad en vacío y se recristaliza el
residuo en etanol. De este modo se obtienen 2,93 g de 4,5-bis-(4-meto
xifenil)-2-(3-hidroxiopropiltio)-imidazol de punto de fusión 163°C.

Ejemplo 43

A una solución de 506 mg de sodio en 150 ml de etanol ab
10 soluto se añaden con agitación 6,24 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-
mercaptoimidazol. La solución amarilla, transparente, es mezclada lue
go con la solución de 1,24 g de óxido de propileno en 40 ml de etanol
absoluto. Se agita durante 2 horas bajo argon a temperatura ambiente,
luego se vierte en 600 ml de hielo/agua, se filtran con succión los
15 cristales precipitados, se les lava con agua y se les seca en vacío a
70°C. De este modo se obtienen 5,39 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-
(2-hidroxiopropiltio)-imidazol de punto de fusión 163°C.

Ejemplo 44

A una solución de 483 mg de sodio en 100 ml de etanol ab
20 soluto se añaden con agitación 6,24 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-
mercaptoimidazol. La solución amarilla, transparente, es mezclada lue
go con la solución de 1,59 g de óxido de isobuteno en 30 ml de etanol
absoluto y se agita durante 3 horas bajo argon a temperatura ambiente.
Luego se vierte en 600 ml de hielo/agua, se filtran con succión los
25 cristales precipitados, se les lava con agua y se les seca en vacío a

70°C. tras recristalización en benceno se obtienen 6,57 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(2-hidroxi-2-metil-propiltio)-imidazol de punto de fusión 185°C.

Ejemplo 45

En una mezcla de 40 ml de dioxano y 40 ml de tetrahidrofurano se disuelven 3,12 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol y se mezclan con 1,08 g de éster etílico de ácido propiólico en 10 ml de dioxano. Tras añadir 1 ml de lejía de sosa 1 n se agita bajo argon durante 10 minutos. Luego se vierte en 500 ml de hielo/agua, se extrae con cloroformo, se seca la solución orgánica sobre sulfato de sodio y se la concentra hasta sequedad en vacío. El residuo cristaliza en éter/hexano. Tras recristalización en acetato de etilo/hexano se obtienen 3,14 g de éster etílico de ácido [4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-imidazolil]-3-tiopropenoico de punto de fusión 206°C.

Ejemplo 46

A una solución de 2,95 g de 4(5)-(4-dimetilaminofenil)-5(4)-fenil-2-mercaptoimidazol en 100 ml de dimetilformamida se añaden 1,25 g de 2-bromoetanol en 50 ml de etanol. Se agita durante 3 horas a 75°C bajo argon, se deja enfriar y se neutraliza con lejía de sosa 2 n. La solución es vertida en 1.000 ml de hielo/agua y es extraída con acetato de etilo. La solución orgánica es socada sobre sulfato de sodio y concentrada hasta sequedad en vacío. El residuo es filtrado sobre 200 g de gel de sílice con acetato de etilo/hexano 8:2. El eluato concentrado es cristalizado en acetato de etilo/hexano. De este modo se obtienen 2,37 g de 4-(4-dimetilaminofenil)-5-fenil-2-(2-hidroxi-etil-

tio)-imidazol de punto de fusión 135-137°C.

Ejemplo 47

Una mezcla de 7,81 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-mercap-
 to-imidazol y 4,87 g de 1-bromoetilmetiléter es calentada a reflujó -
 5 bajo argón durante 3 horas en 150 ml de etanol. Se deja enfriar, se -
 neutraliza con lejía de sosa 2 n y se vierte en 1200 ml de hielo/agua.
 Los cristales precipitados son filtrados con succión, lavados con - -
 agua y secados en vacío a 50°C. El producto bruto es recristalizado -
 en acetato de etilo, y se obtienen 6,37 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-
 10 2-(2-metoxietiltio)-imidazol de punto de fusión 139°C.

Ejemplo 48

A una solución enfriada de 3,12 g de 4,5-bis-(4-metoxife-
 nil)-2-(2-hidroxietiltio)-imidazol y 0,7 g de metilviniléter en 150 -
 ml de tetrahidrofurano absoluto se añade una gota de H₂SO₄ en 1 ml de.
 15 tetrahidrofurano absoluto. Se deja agitar a temperatura ambiente du-
 rante la noche en un recipiente cerrado, luego se mezcla con carbona-
 to de calcio en forma de polvo, se sigue agitando durante 30 minutos,
 se diluye con tetrahidrofurano y se separa por filtración el material
 sólido. El filtrado es concentrado hasta sequedad en vacío, y se ob-
 20 tienen 3,53 g de 2-[4,5-bis-(4-metoxifenil)-imidazol-2-il-tio]-1'-me-
 toxi-dietiléter como aceite incoloro.

C	H	N	O	S	(414,53)	Calculado	C	63,75	H	6,32	N	6,76	S	7,74
22	26	2	4			Encontrado	63,68	6,41	6,67	7,66				

Ejemplo 49

25 A una solución de 3,12 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-

(2-hidroxietiltio)-imidazol y 0,95 g de 2,3-dihidropirano en 100 ml - de tetrahydrofurano absoluto se añade una gota de ácido sulfúrico en 1 ml de tetrahydrofurano absoluto. Se deja agitar a temperatura ambiente durante la noche con exclusión de la humedad, luego se mezcla con carbonato de calcio en forma de polvo, se sigue agitando durante 30 - minutos, se diluye con tetrahydrofurano y se separa por filtración el material sólido. El filtrado es concentrado hasta sequedad en vacío y se obtienen 3,71 g de 2-[4,5-bis-(4-metoxifenil)-imidazol-2-il-tio]-etil-tetrahidropiraniéter como aceite incoloro.

10	$C_{24}H_{28}N_2O_4S$	(440,57)	Calculado	C 65,43	H 6,41	N 6,36	S 7,23
			Encontrado	65,36	6,52	6,33	7,19

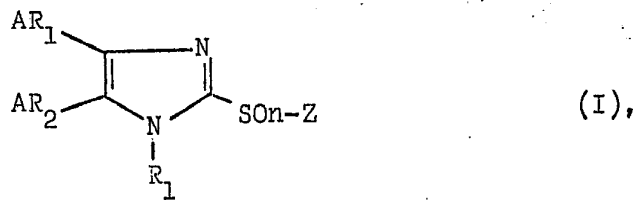
Ejemplo 50

A una solución de 6,24 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-mercaptoimidazol en 50 ml de dimetilformamida se añaden 1,12 g de alcohol propargílico y 300 mg de cloruro de cobre divalente. Se calienta bajo argón durante 12 horas a 120°C, se deja enfriar, se agita en hielo/agua amoniacal y se extrae con éter el producto. La solución orgánica es secada sobre sulfato de sodio y concentrada hasta sequedad en vacío. De este modo se obtienen 4,13 g de 4,5-bis-(4-metoxifenil)-2-(3-hidroxi-1-propenil-tio)-imidazol como espuma amorfa.

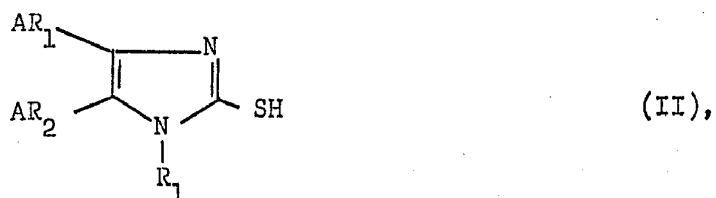
20	$C_{20}H_{20}N_2O_3S$	(368,46)	Calculado	C 65,20	H 5,47	N 7,60	S 8,70
			Encontrado	65,10	5,53	7,49	8,62

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de imidazol de la fórmula general I



5 en donde AR_1 y AR_2 representan un radical fenilo eventualmente sustituido con átomos de halógeno, radicales alcoholo, radicales alcoxi o radicales dialcoholamino, un radical piridilo, un radical furilo o un radical tienilo, con la condición de que ambos substituyentes AR_1 y AR_2 no representan a la vez un radical fenilo no sustituido, en donde R_1 significa un átomo de hidrógeno o un radical alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono eventualmente sustituido con grupos hidroxilo, grupos alcoxi o grupos aciloxi, en donde n representa las cifras 0, 1 ó 2, en donde Z representa un radical hidrocarbonado que contiene 2 a 6 átomos de carbono, saturado o insaturado, sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos alcoholendioxi, grupos aciloxi o con un grupo alcoxycarbonilo, y sus sales con ácidos fisiológicamente inocuos, caracterizado porque se condensa un derivado de imidazol de la fórmula general II

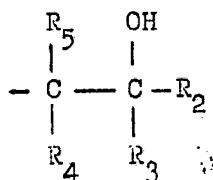


20 en donde AR_1 , AR_2 y R_1 poseen los significados antes mencionados, con

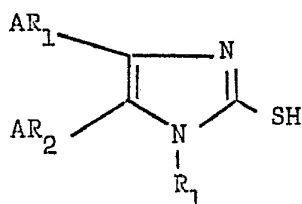
un compuesto de la fórmula general III



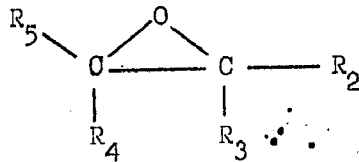
en donde Z posee los significados antes mencionados y W representa - un átomo de halógeno, un radical alcohilsulfoniloxi o un radical aril sulfoniloxi, habiéndose previsto que para la preparación de derivados de imidazol de la fórmula general I en que Z tiene el significado de una agrupación



10 en donde R_2 , R_3 , R_4 y R_5 significan átomos de hidrógeno o radicales - hidrocarbonados en total con 1 a 4 átomos de carbono eventualmente - sustituidos con un grupo hidroxilo, un grupo alcohiloxi, un grupo alco hilendioxi o un grupo aciloxi, con un derivado de imidazol de la fórmula general II



15 en donde AR_1 , AR_2 y R_1 poseen los significados antes mencionados, se hace reaccionar por adición un epóxido de la fórmula general IV,

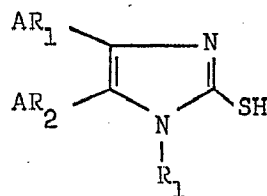


en donde R_2 , R_3 , R_4 y R_5 poseen los significados antes mencionados -
previéndose, asimismo, que para la preparación de derivados de imidazol de la fórmula general I en que Z tiene el significado de una agrupación

5



en donde R_2 y R_4 poseen los significados arriba mencionados, con un derivado de imidazol de la fórmula general II



(II),

10 en donde AR_1 , AR_2 y R_1 poseen los significados antes mencionados, se hace reaccionar por adición un compuesto etínfilico de la fórmula general V



15 en donde R_2 y R_4 poseen los significados antes mencionados, y eventualmente los compuestos con agrupación tio de la fórmula general I - obtenido según se ha indicado anteriormente se oxidan para formar los correspondientes compuestos sulfinílicos o compuestos sulfonílicos, - eventualmente los compuestos alcoxicarbonílicos obtenidos según el procedimiento descrito se reducen para formar los correspondientes com-

puestos hidroximetílicos, se someten a alcoholación derivados de imidazol no substituidos en posición 1, se esterifican derivados de imidazol que contienen grupos hidroxilo y/o derivados de imidazol de la fórmula general I se transforman con ácidos fisiológicamente inocuos, en sus sales.

2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE IMIDAZOL"

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de treinta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 MAYO 1973

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Zarcey', written over a horizontal line.