

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

ES

11	NUMERO	41.208
21		
42	FECHA DE PRESENTACION	23.9.75

A 1

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	508.384		23.9.74		estadounidense
	593.620		7.7.75		

23 JUL 1977
26 JUL 1977
30 J. 77

34	FECHA DE PUBLICIDAD	35	CLASIFICACION INTERNACIONAL	36	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A61K		

39 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DEL IMADAZOL.

71 SOLICITANTE (S)

SYNTEX (U.S.A.) Inc.-

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

3401 Hillview Avenue, PALO ALTO, California 94304 ESTADOS UNIDOS.

72 INVENTOR (ES)

Keith A.M. Walker, de nacionalidad británica, el cual cedió sus derechos a la Compañía Solicitante.

73 TITULAR (ES)

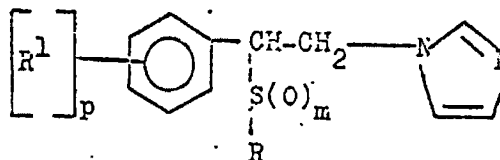
El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

**POOR
QUALITY**

1 La presente invención se refiere a nuevos deri-
vados del imidazol y más particularmente a los 1- $[\beta$ -(R-tio)
fenetil] imidazoles, 1- $[\beta$ -(R-sulfinil)fenetil]imidazo-
5 les y 1- $[\beta$ -(R-sulfonil) fenetil] imidazoles que tienen
la fórmula:



10 y sus sales de adición, donde R es alquilo, alquenilo, -
aralquenilo, aralquenilo sustituido, alquinilo, cicloalqui-
lo, cicloalquilalquilo, aralquilo, aralquilo sustituido,
arilo y arilo sustituido, conteniendo dichos aralquenilo y
15 aralquilo sustituidos por lo menos un sustituyente en la
fracción de arilo seleccionado entre el grupo que consiste
en halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluor¹metilo
nitro y ciano y conteniendo dicho arilo sustituido por lo
menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que con-
20 siste en halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluor
metilo, nitro, amino, acilamino y ciano; R¹ es hidrógeno,
halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluor²metilo, -
nitro, ciano, tiociano y el grupo $-S(O)_n$ en el que R² es
alquilo, cicloalquilo, aralquilo, aralquilo sustituido, -
25 arilo y arilo sustituido, conteniendo dichos arilo sustitui
do y aralquilo sustituido por lo menos un sustituyente en
la fracción de arilo seleccionado entre el grupo que con-
siste en halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluor
30 metilo, nitro y ciano; m, n y p están seleccionadas indepen
dientemente de los números 0, 1 y 2; previendo que, el va-

1 lor de m no puede ser mayor que el valor de n excepto cuando R^1 es el grupo $-S(O)_n$ y R^2 es arilo o arilo sustituido.

5 El término "alquilo" como se usa en la descripción y reivindicaciones finales se refiere a un grupo hidrocarbonado acíclico ramificado o no ramificado, saturado - que contiene de 1 a 20 átomos de carbono inclusive, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-dodecilo, n-octadecilo y similares. El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo como se definió previamente conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, inclusive. El término "alcoxi inferior" se refiere a los grupos de fórmula

15 $\text{alquilo inferior-O-}$

donde el sustituyente alquilo inferior es como se definió previamente. El término "cicloalquilo" como se usa aquí se refiere a un grupo hidrocarbonado monocíclico, saturado - que tiene de 5 a 8 átomos de carbono en el anillo, tal como ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió previamente unido a un grupo hidrocarbonado acíclico no ramificado que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, tal como ciclopentilpropilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, cicloheptilmetilo, y similares. El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado acíclico - ramificado o no ramificado que tiene insaturación de doble enlace carbono-carbono y contiene de 2 a 12 átomos de carbono tal como alilo, 2-hexenilo, 3-octenilo, 2-octenilo, 2-decenilo y similares. El término "aralquenilo" se refiere a



20

25

30

1 una fracción hidrocarbonada en la que la porción del al-
quenilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono está uni-
da a un grupo hidrocarbonado que consiste en uno o más -
anillos aromáticos y que contiene de 6 a 10 átomos de car-
5 bono en el anillo tal como 3-fenil-2-propenilo, 4-fenil-3-
butenilo, estirilo, 3-naftil-2-propenilo y similares. El
término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado
acíclico ramificado o no ramificado que tiene una insatura-
ción de triple ligadura carbono-carbono y contiene de 2 a
10 12 átomos de carbono tal como 2-propinilo, 3-hexinilo, 2-
octinilo y similares. El término "arilo" se refiere a un -
grupo hidrocarbonado que consiste en uno o más anillos aro-
máticos y contiene de 6 a 10 átomos de carbono en el ani-
llo tal como fenilo y naftilo, El término "aralquilo" se
15 refiere a una fracción hidrocarbonada en la que la porción
de alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y la porción
de arilo es como se definió anteriormente. Ejemplos repre-
sentativos de grupos aralquilo incluyen bencilo, 3-fenil
propilo y similares. El término "acilamino" es decir, R-C
20 (O)-NH-, se refiere a los sustituyentes que contienen hasta
12 átomos de carbono, donde R en tales sustituyentes es me-
tilo, etilo, i-propilo, n-butilo, pentilo, octilo y simila-
res. El término "halo" como se usa aquí se refiere a cloro,
fluro y bromo. El término "sales de adición de ácidos" se
25 refiere a las sales de los compuestos objeto de la inven-
ción, formados con ácidos inorgánicos tales como ácido clor
hídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico,
ácido fosfórico y similares, o ácidos orgánicos tales como
ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido -
30 pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, áci-

1 do succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, - ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares.

5 Todos los compuestos de Fórmula I poseen por lo menos un centro de simetría, es decir, el átomo de carbono al cual están unidas las fracciones $(R^1)_p$ —  $RS(O)_m$, H y $CH_2 - N$ . De acuerdo con esto, los compuestos de la presente invención pueden prepararse en cualquier forma ópticamente activa o como una mezcla racémica. A menos que se especifique de otro modo los compuestos aquí descritos son todos en forma racémica. Sin embargo, el campo de la invención de la materia aquí tratada no se considera limitado a la forma racémica sino comprende los isómeros ópticos de los compuestos presentados.

15 Si se desea, los intermediarios racémicos o productos finales aquí preparados pueden resolverse en sus antipodos ópticos por medios de resolución convencionales de por sí conocidos, por ejemplo, como se describe en las Patentes Norteamericanas Nos. 3.717.655 y 3.839.574 o por separación (v.g., cristalización fraccionada) de las sales - diastereoisoméricas formadas por reacción de, v.g., compuestos racémicos de Fórmula I con un ácido ópticamente activo o los ésteres diastereoisoméricos formados por reacción de los alcoholes racémicos precursores de compuestos de Fórmula II con un ácido ópticamente activo. Ejemplares de tales ácidos ópticamente activos son las formas ópticamente activas de los ácidos canfor-10-sulfónico α -bromocanfor- π -sulfónico, canfórico, metoxiacético, tartárico, málico, diacetiltartárico, pirrolidona-5-carboxílico, y similares. Las sales diastereoisoméricas

1 los compuestos de la presente invención exhiben actividad anti-hongos en contra de patógenos para los humanos y animales tales como:

- 5 Microsporum audouini,
Microsporum gypseum,
Microsporum gypseum - canis,
Epidermophyton floccosum,
Trichophyton mentagrophytes,
Trichophyton rubrum,
10 Trichophyton tonsurans,
Candida albicans, y
Cryptococcus neoformans.

15 Los compuestos de la presente invención exhiben también actividad anti-hongos contra hongos de importancia agrícola básica tales como:

- Aspergillus flavus,
Cladosporium herbarum,
Fusarium graminearum,
Penicillium notatum,
20 Aspergillus niger,
Penicillium oxalicum,
Penicillium spinulosum, y
Pithomyces chartarum.

25 Además, los compuestos de la presente invención exhiben actividad antibacteriana contra patógenos para humanos y animales, tales como:

- Staphylococcus aureus,
Streptococcus faecalis,
Corynebacterium acnes,
30 Erysipelothrix insidiosa,

1 Escherichia coli,
Proteus vulgaris,
Salmonella choleraesuis,
Pasteurella multocida, y
5 Pseudomonas aeruginosa.

En vista de las actividades mencionadas anteriormente, se encuentra que los compuestos objeto de la invención son útiles antimicrobianos, que tienen no solamente aplicación farmacéutica sino también agrícola e industrial.
10

De acuerdo con esto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a composiciones para uso farmacéutico, agrícola e industrial, cuyas composiciones comprenden los compuestos tratados de Fórmula (I) en combinación con un vehículo adecuado. Un aspecto más aún de la presente invención se refiere a los métodos de inhibición del crecimiento de hongos y bacterias por aplicación a un huésped que contiene, o sujeto que es atacado por hongos o bacterias, una cantidad efectiva fungicida o bactericida de un compuesto de la presente invención o una composición adecuada conteniendo el mismo.
15
20

En aplicaciones farmacéuticas, las composiciones pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, en forma tal como tabletas, cápsulas, polvos, supositorios, soluciones líquidas, suspensiones, cremas, lociones, ungüentos y similares. Vehículos farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, o excipientes empleados normalmente para las formulaciones sólidas incluyen fosfato tricálcico, carbonato de calcio, caolín, bentonita, talco, gelatina, lactosa, almidón y similares; para formulaciones semisólidas pueden
25
30

1 mencionarse. por ejemplo, polialquilenglicoles, vaselina
y otras bases de crema; para formulaciones líquidas se -
pueden mencionar, por ejemplo, agua, aceites de origen ve-
5 getal y disolventes de bajo punto de ebullición tales como
isopropanol, naftalenos hidrogenados, etc. Las composicio-
nes farmacéuticas que contienen los compuestos de la pre-
sente invención pueden someterse a procesos farmacéuticos
convencionales tales como esterilización y pueden contener
excipientes farmacéuticos convencionales tales como pre-
10 servativos, agentes de estabilización, agentes emulsifi-
cantes, sales para el ajuste de presión osmótica y regula-
dores. Las composiciones pueden contener también otros -
materiales activos farmacéuticamente. En las aplicaciones
farmacéuticas los compuestos de que tratamos y composicio-
15 nes pueden administrarse a humanos y a animales por méto-
dos convencionales, v.g. por vía tópica, oral y parenteral,
etc. Cuando los compuestos se dan oralmente, solos o en -
mezcla con un vehículo adecuado, pueden administrarse en
una dosis de aproximadamente 12,5 mg. a aproximadamente -
20 1000 mg. (considerando un peso de 70 Kg. del paciente), -
una o más veces diariamente extendiéndose a un periodo de
varios días a muchas semanas. Los supositorios pueden con-
tener aproximadamente 1 mg. a 500 mg. de compuestos acti-
vos.

25 Se prefiere la aplicación tópica, Para dicho tra-
tamiento, puede tratarse un área que tiene un crecimiento
existente de hongos o bacterias, o protegerse contra el -
ataque de hongos o bacterias, con los compuestos o composi-
ciones de la presente invención, con por ejemplo, espolvo-
30 reación, aspersion, aplicación por spray, enjuague, frota-

1 miento, inmersión, untadura, revestimiento, impregnación,
embarradura y similares. Las composiciones farmacéuticas
que contienen los compuestos de la presente invención --
exhiben actividades anti-hongos y anti-bacteriana en una
5 extensa gama de concentración, por ejemplo, de aproximada-
mente 0,1 a 10% en peso de la composición. En cualquier
caso, la composición para administrarse contendrá una can-
tidad del compuesto en una cantidad efectiva para aliviar
o prevenir la condición específica que está siendo tratada.
10 El régimen exacto para la administración farmacéutica de
los compuestos y composiciones aquí expuestos necesariamen-
te dependerá de las necesidades del individuo que está --
siendo tratado, el tipo de tratamiento, v.g., ya sea pre-
ventivo o curativo, el tipo de organismo involucrado y,
15 por supuesto, el juicio del médico que lo asiste.

En aplicaciones agrícolas, los compuestos de la
presente invención pueden aplicarse directamente a plantas
(v.g., semillas, follaje) o al suelo. Por ejemplo, los com-
puestos de la presente invención pueden aplicarse a semi-
20 llas solos o en mezcla con un vehículo sólido en polvo.
Los vehículos en polvo típicos son los diversos silicatos
minerales, v.g. mica, talco, pirofilita y arcillas. Los com-
puestos objeto de la invención pueden también aplicarse a
las semillas en mezcla con un agente humectante activo en
25 la superficie convencional con o sin adición de un vehícu-
lo sólido. Los agentes humectantes activos en la superficie
que pueden usarse son cualquiera de los tipos aniónico, no
aniónico o catiónico convencionales. Como un tratamiento
del suelo para hongos y similares, los compuestos que tra-
30 tamos se pueden aplicar como un polvo en mezcla con arena,

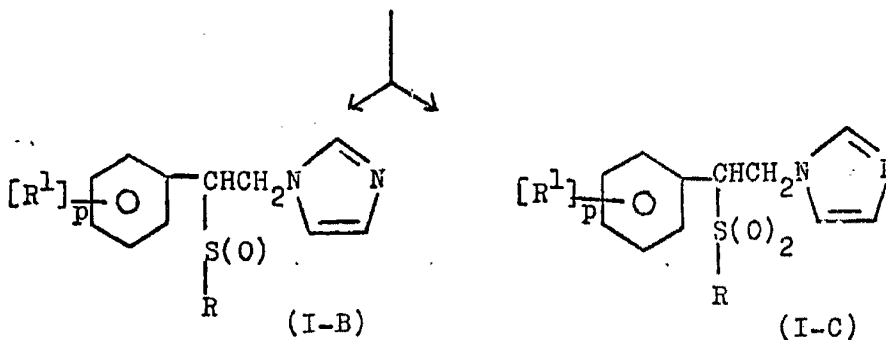
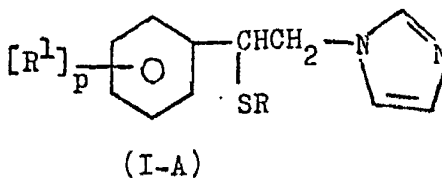
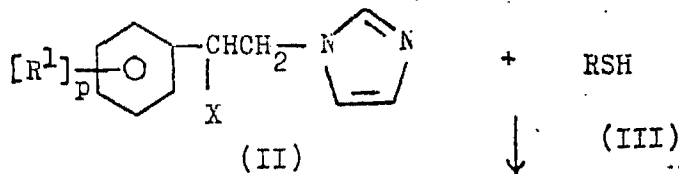
1 tierra o un vehículo sólido en polvo tal como un silicato
mineral con o sin agente activo para la superficie adicio-
5 nal, o los compuestos se pueden aplicar como un spray acu-
so conteniendo opcionalmente un agente de dispersión activo
para la superficie y un vehículo sólido en polvo. Como un
tratamiento de follaje, los compuestos objeto de la inven-
ción pueden aplicarse a plantas en crecimiento como un - -
10 spray acuoso que contiene un agente de dispersión activo
para la superficie con o sin un vehículo sólido en polvo
y disolventes hidrocarbonados.

En las aplicaciones industriales los compuestos
pueden usarse para el control de bacterias y hongos ponien-
do en contacto los patógenos con los compuestos en cualquier
15 cantidad conocida. Los materiales capaces de soportar las
bacterias y los hongos y pueden protegerse poniendo en con-
tacto, por mezcla o impregnación de estos materiales con -
los compuestos objeto de la invención. Para incrementar su
efecto, los compuestos se pueden combinar con otros agentes
de control pesticida tales como fungicidas, bacteriocidas,
20 insecticidas, acaromicidas y similares. Un uso industrial
agrícola particularmente importante para los compuestos ob-
jeto de la presente invención es como un conservador alimen-
ticio contra las bacterias y hongos que causan deterioro o
desperdicio de alimentos.

25 Descripción Detallada

La presente invención, en un aspecto más aún, es-
tá dirigida a los métodos para la preparación de los compues-
30 tos de Fórmula (I) de acuerdo con la secuencia de reacciones

1 siguiente:



20 donde R, R¹ y p son como se definió previamente y X representa un grupo de partida convencional tal como cloro, bromo o un grupo éster reactivo tal como CH₃-S(O)₂-O- ó p-CH₃-C₆H₄-S(O)₂-O-.

25 Los 1-[β -(R-tio) fenetil] imidazoles de Fórmula I-A se preparan por condensación de un compuesto de Fórmula II con un tiol de Fórmula III.

30 En dicha condensación, los materiales de partida y reactivos pueden ponerse en contacto en cualquier forma - conveniente y mantenerse a una temperatura por un periodo suficiente para completar la reacción. Además, los productos de la reacción pueden aislarse y recuperarse de la reacción usando, como en el caso de las condiciones mismas de la reacción, procedimientos convencionales o conocidos en la materia para conducir tales reacciones o parecidas. La naturale

1 za del grupo de partida (X) no es crítica, se selecciona
basándose en las proporciones conocidas de reactividad pa-
ra las reacciones de este tipo. El cloro, bromo, y los dos
grupos de éster anotados anteriormente se dan solamente a
5 modo de ejemplos típicos.

Generalmente, la reacción de compuestos de Fórmula
II con los compuestos de Fórmula III donde R en la Fórmu-
la III es alquilo, alquenilo, aralquenilo, aralquenilo sus-
tituido, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aral-
10 quilo y aralquilo sustituido, se lleva a cabo en presencia
de un disolvente orgánico inerte v.g., tetrahidrofurano,
éter, metanol y los similares, en presencia de hidruro de
sodio u otra base adecuada, a una temperatura de 20-65°C por
un periodo de 30 minutos a 24 horas.

15 La reacción de los compuestos de Fórmula II con
los compuestos de Fórmula III, donde R en la Fórmula III es
arilo o arilo sustituido, se lleva a cabo en presencia de
un disolvente orgánico inerte, v.g., acetona, metanol y si-
milares, y en presencia de carbonato de potasio u otra base
20 adecuada bajo condiciones de reflujo por un periodo de 30
minutos a 12 horas.

Los 1- $[\beta$ -(R-tio) fenetil]imidazoles así obtenidos
de Fórmula I-A se oxidan entonces opcionalmente para obtener
los 1- $[\beta$ -(R-sulfinil)fenetil]- y los 1- $[\beta$ -(R-sulfonil) fe-
25 netil]imidazoles de Fórmula I-B y I-C, respectivamente. La
oxidación se lleva a cabo por métodos bien conocidos en la
materia usando peróxido de hidrógeno, un perácido orgánico
tal como ácido peracético, ácido p-nitrobenzoico y ácido m-
cloroperbenzoico o un perácido inorgánico tal como ácido pe-
30 riódico. La reacción de oxidación se efectúa preferiblemente

1 usando ácido m-cloroperbenzoico en un medio de reacción
líquido, tal como un hidrocarburo clorado.

5 En dicha oxidación, los materiales de partida y
reactivos pueden ponerse en contacto en cualquier forma -
conveniente y mantenerse a una temperatura por un periodo
de tiempo suficiente para completar la reacción. Además,
los productos de reacción pueden aislarse y recuperarse de
la reacción usando, como en el caso de las condiciones mis
mas de la reacción, procedimientos convencionales o conoci
dos en la materia para efectuar tales reacciones o reac
ciones análogas.

10 En general, cuando los compuestos de Fórmula I-A
se ponen en contacto con aproximadamente uno o más equiva
lentes del agente de oxidación, tal como ácido m-cloroper
benzoico, a una temperatura de aproximadamente -30°C a apro
ximadamente 30°C, preferiblemente en un medio orgánico,
tal como cloroformo, y por un periodo de aproximadamente
30 minutos a aproximadamente 6 horas, se obtienen los sul
finil productos de Fórmula I-B correspondientes. Similar
mente, cuando los compuestos de Fórmula I-A se ponen en -
contacto con aproximadamente 2 o más equivalentes del agen
te de oxidación, tal como ácido m-cloroperbenzoico, a una
temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C,
preferiblemente en un medio orgánico, como cloroformo, y
por un periodo de aproximadamente 1 a 24 horas, se obtie
nen los sulfonil productos de Fórmula I-C correspondientes.

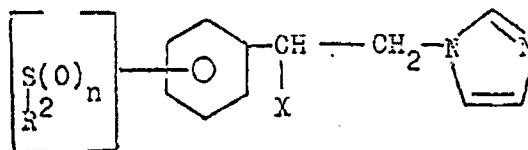
25 Los compuestos objeto de la presente invención
pueden aislarse como bases libres, sin embargo, puesto que
muchos de los compuestos en la forma básica son aceites o
30 gomas, es más conveniente aislar y caracterizar los com-

1 puestas como sales de adición de ácidos. Estas sales se -
preparan en la forma usual, es decir, por reacción del com-
puesto básico con un ácido orgánico o inorgánico adecuado.
Si se desea, las sales pueden convertirse rápidamente en
5 los compuestos en forma básica por tratamiento con un alcali,
tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidróxido de sodio o potasio.

Los compuestos de partida de Fórmula II donde R^1 es hidrógeno, metilo, metoci, halo, nitro o alquil (inferior) sulfonilo se exponen junto con un método para su
10 preparación en la patente norteamericana 3.679.697. Los -
compuestos de Fórmula II donde R^1 es diferente de aquellos
grupos publicados en la patente identificada anteriormente,
con la excepción del $R^2S(O)$ -pueden prepararse análogamente,
15 es decir, por bromación de la acetofenona apropiada,
la reacción de la 2-bromoacetofenona resultante con el imidazol,
reducción de la 2-(1-imidazolil)acetofenona resultante con tetrahidroborato de sodio, y finalmente la reacción del 1-imidazoletanol resultante con haluro de tionilo
20 se obtienen los 1-(β -halofenetil)-imidazoles de Fórmula II. Los compuestos de Fórmula II donde R^1 es el grupo -
 $R^2S(O)$ - se preparan por oxidación de los compuestos correspondientes de Fórmula II, donde R^1 es el grupo R^2S - usando
métodos conocidos convencionales en la materia como se describió anteriormente en esta invención.
25

Cuando las acetofenonas que contienen el grupo
- $\underset{\text{R}}{\text{S}}(O)_n$, donde R^2 es como se definió previamente, son requeridas como compuestos reaccionantes para la preparación de
30 compuestos de partida de Fórmula II, es decir,

1



5

donde R^2 y X son como se definió previamente, estas acetofenonas pueden prepararse por los procedimientos siguientes:

10

(A) Acilación de Friedel-Crafts de un sulfuro de alquil-, cicloalquil-, aralquil-, o arilfenilo con cloruro de acetilo o con anhídrido acético en presencia de $AlCl_3$ para dar la alquiltio-, cicloalquiltio-, aralquiltio o ariltioacetofenona correspondientes que pueden convertirse a los sulfonil derivados correspondientes por oxidación con peróxido de hidrógeno en ácido acético. Estos métodos se describen en el Journal of American Chemical Society 74, 5475-81, (1952) y la Patente Norteamericana 2.763.692.

15

20

(B) Acoplamiento de una aminoacetofenona diazotada con un ariltiol o un ariltiolsustituido, conteniendo dicho tiol sustituido por lo menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, nitro y ciano para obtener la ariltioacetofenona sustituida. Alternativamente, un derivado arilaminodiazotado, sustituido con por lo menos uno de los sustituyentes anteriores, puede acoplarse con una mercaptoacetofenona para obtener la ariltioacetofenona sustituida. Estos procedimientos están descritos en el Boll. sci. fac. chim. ind. Bologna 17, 33-43 (1959)

25

30

(C) Alquilación de una o-,m- o p- mercaptoacetofenona con un alquilo, cicloalquilo, aralquilo o haluro de aralquilo sustituido, estando dicho haluro de aralquilo sustituido, sustituido en la fracción de arilo, con por lo menos

1 un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste
en halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo,
nitro y ciano para obtener la alquil-, cicloalquil-, aral-
quilitio- o aralquiltioacetofenona sustituida correspondiente.
5 Este procedimiento se describe en el Journal of American
Chemical Society 78, 4792-7 (1956).

La oxidación de los productos de los procedimien-
tos (B) y (C) en la forma descrita en el procedimiento (A)
produce las R²-sulfonilacetofenonas correspondientes donde
10 R² es como se definió previamente.

DESCRIPCION DE REPRESENTACIONES ESPECIFICAS

15 La descripción específica siguiente se da para
facilitar a aquellos entendidos en la materia la compren-
sión de la invención y para llevarla a cabo. No debe consi-
derarse como una limitación del campo de la invención sino
solamente como una ilustración y representación de la mis-
ma.

Preparacion A

20 Una mezcla de 1,52 g. de 4-mercaptoacetofenona,
1,72 g. de cloruro de 4-metoxibencilo y 1,5g. de carbonato
de potasio anhidro en 50 ml de acetona se agita y somete a
reflujo bajo nitrógeno. Después de 4 horas el disolvente
y el exceso de cloruro de 4-metoxibencilo se evaporan al -
vacío y se agrega agua al residuo . La mezcla acuosa resul-
25 tante se extrae con éter y el extracto etéreo se lava con
agua, seca sobre el sulfato de magnesio y evapora a seque-
dad. El residuo resultante se recristaliza de ciclohexano
para dar la 4-(4'- metoxibenciltio) acetofenona.

30 Similarmente, reemplazando el cloruro de 4-metoxi-

1 bencilo por otros haluros de alquilo o haluros de alquilo
sustituidos conteniendo por lo menos un sustituyente en la
fracción de arilo seleccionado entre el grupo que consiste
en halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo,
5 nitro y ciano se producen las aralquiltioacetofenonas sus-
tituidas correspondientes.

Los compuestos de partida de Fórmula II se pre-
paran a partir de las aralquiltioacetofenonas sustituidas
anteriores de acuerdo con el procedimiento descrito en la
10 Patente Norteamericana 3.679.697.

Preparacion B

Una mezcla de 2 g. de 4-metiltioacetofenona, 5 g.
de ácido acético y aproximadamente 3,8 g. de peróxido de hi-
drógeno al 30% se calienta a 85°-95°C hasta que se inicia
15 una reacción exotérmica. Cuando la reacción se calma, se in-
troducen 0,002 g. de paladio sobre carbón y la mezcla reac-
cionante se filtra a través de tierra de diatomáceas. El -
filtrado se enfría para precipitar el producto que se aísla
por filtración y seca al aire para dar la 4-metilsulfonila-
20 cetofenona.

Similarmente, reemplazando la 4-metiltioacetofeno-
na por otras tioacetofenonas, como por ejemplo,

4-t-butiltioacetofenona,
4-benciltioacetofenona,
25 4-(4'-clorobenciltio) acetofenona,
4-(4'-metoxibenciltio)acetofenona,
4-feniltioacetofenona y
4-(4'-clorofeniltio) acetofenona

se producen las acetofenonas sulfonil sustituidas siguientes:

30

1 4-t-butilsulfonilacetofenona,
4-bencilsulfonilacetofenona,
4-(4'-clorobencilsulfonil)acetofenona,
4-(4'-metoxibencilsulfonil)acetofenona,
5 4-fenilsulfonilacetofenona y
4-(4'-clorofenilsulfonil)acetofenona.

Los compuestos de partida de Fórmula II se prepara-
ran a partir de las acetofenonas sulfonil sustituidas ante-
riores de acuerdo con el procedimiento de la Patente Nortea-
10 mericana 3.679.697.

EJMPLO 1

A) Una mezcla de 1 g. de 1-(2,4, β - tricolrofene-
15 til) imidazol, 1,8 g. de 3,4-diclorotiofenol y 1,5 g. de -
carbonato de potasio en 50 ml. de acetona se agita y refluj-
ja por 4 horas. El solvente se evapora al vacío y al residuo
se le agregan 20 ml. de agua. La mezcla acuosa resultante -
se extrae con éter y el extracto etéreo se lava con 50 ml.
de solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica
se seca sobre sulfato de magnesio y evapora para dar el 1-
20 [2,4-dicloro- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol.

La sal oxalato, de la base libre, se prepara por
la adición, gota a gota, de ácido oxálico etéreo a la base
libre en éter ^{hasta} que la precipitación es completa. El producto
se recoge por filtración y recrystaliza de una mezcla de ace-
25 tona y acetato de etilo para ^{dar} el oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -
(3', 4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol, p.f. 161,5-163,5°C.

B) Similarmente, empleando otros materiales de -
partida de Fórmula II en lugar de 1-(2,4, β -tricolrofenetil)
imidazol, por ejemplo,
30

- 1 1-(β -clorofenetil)imidazol,
1-(β -cloro-4-etilfenetil)imidazol,
1-(β -cloro-4-t-butilfenetil)imidazol,
1-(β -cloro-4-etoxifenetil)imidazol,
5 1-(β -cloro-4-n-butoxifenetil)imidazol,
1-(β -cloro-4-t-butoxifenetil)imidazol,
1-(4, β -diclorofenetil)imidazol,
1-(3,4, β -triclorofenetil)imidazol,
1-(4-bromo- β -clorofenetil)imidazol,
10 1-(2,4-dibromo- β -clorofenetil)imidazol,
1-(β -cloro-4-fluorofenetil)imidazol,
1-(β -cloro-2,4-difluorofenetil)imidazol,
1-(β -cloro-2-trifluorometilfenetil)imidazol,
1-(β -cloro-4-trifluorometilfenetil)imidazol,
15 1-(β -cloro-4-cianofenetil)imidazol,
1-(β -cloro-4-nitrofenetil)imidazol, y
1-(β -cloro-2-tiocianatofenetil)imidazol,
se producen los 1-[β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazo-
les siguientes que, donde se indica, se caracterizan ade-
20 más como las sales de adición de ácido por tratamiento en
forma convencional con el ácido apropiado:
1-[β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol,
1-[4-etil- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imi-
25 dazol, nitrato de 1-(4-t-butil- β -(3',4'-diclorofeniltio)
fenetil] - imidazol, descomposición 142,5-146,5°C.,
1-[4-etoxi- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]
imidazol,
1-[4-n-butoxi- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]
imidazol,
30 1-[4-t-butoxi- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]
imidazol,

1 1-[4-cloro- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol,
nitrato de 1-[3,4-dicloro- β -(3',4'-diclorofeniltio)
fenetil] - imidazol, descomposición 133-137°C.,

5 1-[4-bromo- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol,
nitrato de 1-[2,4-dibromo- β -(3',4'-diclorofeniltio)
fenetil] - imidazol, descomposición 132,5-134,5°C.,

1-[4-fluoro- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imida-
zol,

10 oxalato de 1-[2,4-difluoro- β -(3',4'-diclorofeniltio)
fenetil] - imidazol, descomposición 172,5-175°C.,

1-[2-trifluorometil- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]
imidazol,

1-[4-trifluorometil- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]
imidazol.

15 1-[4-ciano- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol,

1-[4-nitro- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol, y

1-[2-tiocianato- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imi-
dazol.

20 C) En forma semejante, empleando otros materiales
de partida de Fórmula III en lugar del 3,4-diclorotiofenol,
por ejemplo, 4-clorotiofenol y 2,4-diclorotiofenol, y usan-
do los compuestos de partida de Fórmula II citados anterior-
mentem se producen los 1-[β -(R-tio)fenetil]imidazoles si-
guientes que, donde se indica, se caracterizan además como
25 las sales de adición de ácidos por tratamiento en forma con-
vencional con el ácido apropiado:

oxalato de 1-[β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol,
descomposición 147,5-149°C.;

1-[β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;

30 1-[4-etil- β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol;

- 1 1-[4-etil- β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
1-[4-t-butil- β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol;
1-[4-t-butil- β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
1-[4-etoxi- β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol;
- 5 1-[4-etoxi- β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
1-[4-n-butoxi- β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol;
1-[4-n-butoxi- β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
1-[4-t-butoxi- β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol;
1-[4-t-butoxi- β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
- 10 oxalato de 1-[4-cloro- β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol, descomposición 190-191°C.;
1-[4-cloro- β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol, p.f. 169,5-170°C.;
- 15 nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol, p.f. 150-151°C.;
- nitrato de 1-[3,4-dicloro- β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol, descomposición 123-125,5°C.;
- 20 oxalato de 1-[3,4-dicloro- β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol, descomposición 169-171,5°C.;
- 1-[4-bromo- β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol;
1-[4-bromo- β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
1-[2,4-dibromo- β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol;
1-[2,4-dibromo- β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
- 25 1-[4-fluoro- β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol;
1-[4-fluoro- β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
1-[2,4-difluoro- β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol;
1-[2,4-difluoro- β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
- 30 zol;

1 1- [2-trifluorometil- β -(4'-clorofeniltio)fenetil] imidazol;

1- [2-trifluorometil- β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil] imidazol;

5 1- [4-trifluorometil- β -(4'-clorofeniltio)fenetil] imidazol;

1- [4-trifluorometil- β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil] imidazol;

1- [4-ciano- β -(4'-clorofeniltio)fenetil] imidazol;

10 1- [4-ciano- β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil] imidazol;

1- [4-nitro- β -(4'-clorofeniltio)fenetil] imidazol; y

1- [4-nitro- β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil] imidazol.

EJEMPLO 2

15 (A) Una solución de 1 g. de 1- (2,4, β -tricloro-fenetil) imidazol en 10 ml. de tetrahidrofurano se agrega a una mezcla de 1 g. de 2,4-diclorobencilmercaptano y 220 mg. de una dispersión de hidruro de sodio al 56% en 40 ml. de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 1.2 horas a temperatura ambiente el disolvente se evapora al vacío y se agregan al residuo 10 ml. de agua. La mezcla acuosa resultante se extrae con éter y el extracto etéreo se lava con 20 50 ml. de una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se seca sobre el sulfato de magnesio y evapora para dar el 1- [2,4-dicloro- β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil] imidazol.

25 El nitrato de la base libre se prepara agregando gota a gota, ácido nítrico a la base libre en éter hasta que la precipitación es completa. El producto se recoge por filtración y recristaliza de acetato de etilo para dar el 30

1 nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]-imidazol, descomposición 133.5-134.5°C.

5 (B) Similarmente, empleando otros materiales de partida de Fórmula II, es decir, aquellos mencionados en el párrafo B) del Ejemplo 1, se producen los 1-[β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazoles siguientes que, donde se indica, están caracterizados además como las sales de adición de ácidos por tratamiento en forma convencional con el ácido apropiado:

10 1-[β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;
 1-[4-etil- β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;
 1-[4-t-butyl- β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;
 1-[4-etoxi- β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;
15 1-[4-n-butoxi- β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;

 1-[4-t-butoxi- β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;
 1-[4-cloro- β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;
20 nitrato de 1-[3,4-dicloro- β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol, descomposición 107-110°C.;

 1-[4-bromo- β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;
 1-[2,4-dibromo- β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol,
25 1-[4-fluoro- β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;
 1-[2,4-difluoro- β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;

 1-[2-trifluorometil- β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;

30 1-[4-trifluorometil- β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;

1 1- [4-ciano-β-(2',4'-diclorobenciltio)fenetil] imidazol;
1- [4-nitro-β-(2',4'-diclorobenciltio)fenetil] imidazol;
y
1- [2-tiocianato-β-(2',4'-diclorobenciltio)fenetil] imi-
dazol.

5 (C) En forma semejante, empleando otros materia-
les de partida de Fórmula III en lugar del 2,4-dicloroben-
cil mercaptano, por ejemplo, 4-clorobencilmercaptano, - -
3,4-diclorobencilmercaptano o heptilmercaptano y usando -
los materiales de partida de Fórmula II citados en el pá-
rrafo B) del Ejemplo 1, se producen los 1- [β-(R-tio) fene-
til] imidazoles siguientes que, donde se indica, están ca-
racterizados además como las sales de adición de ácidos -
por tratamiento en la forma convencional con el ácido - -
apropiado.

15 1- [β-(4'-clorobenciltio)fenetil] imidazol;
1- [β-(3',4'-diclorobenciltio)fenetil] imidazol;
1- [β-(n-heptiltio)fenetil] imidazol;
1- [4-etil-β-(4'-clorobenciltio)fenetil] imidazol;
20 1- [4-etil-β-(3',4'-diclorobenciltio)fenetil] imidazol;
1- [4-etil-β-(n-heptiltio)fenetil] imidazol;
oxalato de 1- [4-t-butil-β-(4'-clorobenciltio)fenetil] -
imidazol, descomposición 156-158,5°C.;
1- [4-t-butil-β-(3',4'-diclorobenciltio)fenetil] imidazol;
25 1- [4-t-butil-β-(n-heptiltio)fenetil] imidazol;
1- [4-etoxi-β-(4'-clorobenciltio)fenetil] imidazol;
1- [4-etoxi-β-(3',4'-diclorobenciltio)fenetil] imidazol;
1- [4-etoxi-β-(n-heptiltio)fenetil] imidazol;
30 nitrato de 1- [4-n-butoxi-β-(4'-clorobenciltio)fenetil] -
imidazol, descomposición 113-114°C.;

- 1 1- $\boxed{4}$ -n-butoxi- β -(3',4'-diclorobenciltio)fenetil] imidazol;
oxalato de 1- $\boxed{4}$ -n-butoxi- β -(n-heptiltio)fenetil] imidazol, descomposición 124,5-130°C.;
- 5 1- $\boxed{4}$ -t-butoxi- β -(4'-clorobenciltio)fenetil] imidazol;
1- $\boxed{4}$ -t-butoxi- β -(3',4'-diclorobenciltio)fenetil] imidazol;
1- $\boxed{4}$ -t-butoxi- β -(n-heptiltio)fenetil] imidazol;
oxalato de 1- $\boxed{4}$ -cloro- β -(4'-clorobenciltio)fenetil] imidazol; descomposición 148-149,5°C; nitrato p.f. 103,5-105,5°C.;
- 10 1- $\boxed{4}$ -cloro- β -(3',4'-diclorobenciltio)fenetil] imidazol;
1- $\boxed{4}$ -cloro- β -(n-heptiltio)fenetil] imidazol;
nitrato de 1- $\boxed{2,4}$ -dicloro- β -(4'-clorobenciltio)fenetil] imidazol, p.f. 130,5-132°C.;
- 15 nitrato de 1- $\boxed{2,4}$ -dicloro- β -(3',4'-diclorobenciltio)fenetil] imidazol, descomposición 95-96,5°C.;
- oxalato de 1- $\boxed{2,4}$ -dicloro- β -(n-heptiltio)fenetil] imidazol, p.f. 106-109°C.;
- 20 oxalato de 1- $\boxed{3,4}$ -dicloro- β -(4'-clorobenciltio)fenetil] imidazol, descomposición 174-175°C.;
- oxalato de 1- $\boxed{3,4}$ -dicloro- β -(3',4'-diclorobenciltio)fenetil] imidazol, descomposición 176-177,5°C.;
- 25 1- $\boxed{3,4}$ -dicloro- β -(n-heptiltio)fenetil] imidazol;
1- $\boxed{4}$ -bromo- β -(4'-clorobenciltio)fenetil] imidazol;
1- $\boxed{4}$ -bromo- β -(3',4'-diclorobenciltio)fenetil] imidazol;
1- $\boxed{4}$ -bromo- β -(n-heptiltio)fenetil] imidazol;
nitrato de 1- $\boxed{2,4}$ -dibromo- β -(4'-clorobenciltio)fenetil] - imidazol, descomposición 126,5-128°C.;
- 30

1 1-[2,4-dibromo- β -(3',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;

1-[2,4-dibromo- β -(n-heptiltio)fenetil]imidazol;

1-[4-fluoro- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

5 1-[4-fluoro- β -(3',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;

1-[4-fluoro- β -(n-heptiltio)fenetil]imidazol;

1-[2,4-difluoro- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

oxalato de 1-[2,4-difluoro- β -(3',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol, descomposición 89,5-93,5°C.;

10 1-[2,4-difluoro- β -(n-heptiltio)fenetil]imidazol;

1-[2-trifluormetil- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

nitrate de 1-[2-trifluormetil- β -(3',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol, descomposición 134,5-173°C.;

15 1-[2-trifluorometil- β -(n-heptiltio)fenetil]imidazol;

1-[4-trifluormetil- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

1-[4-trifluormetil- β -(3',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;

20 1-[4-trifluormetil- β -(n-heptiltio)fenetil]imidazol;

1-[4-ciano- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

1-[4-ciano- β -(3',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;

1-[4-ciano- β -(n-heptiltio)fenetil]imidazol;

1-[4-nitro- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

25 1-[4-nitro- β -(3',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;

1-[4-nitro- β -(n-heptiltio)fenetil]imidazol;

1-[2-tiocianato- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

1-[2-tiocianato- β -(3',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol; y

30 1-[2-tiocianato- β -(n-heptiltio)fenetil]imidazol.

EJEMPLO 3

1 Repitiendo el procedimiento citado en el párrafo
A) del Ejemplo 1 usando 1-(2,4, β -triclorofenetil)imidazol
y 1-(3,4, β -triclorofenetil)imidazol como materiales de par
5 tida de Fórmula II y usando 4-trifluorometiltiofenol, 4-
cloro-3- trifluorometiltiofenol, 3,4,5-triclorotiofenol y -
pentaclorotiofenol como materiales de partida de Fórmula
III se producen los 1- β -(R-tio)fenetil imidazoles siguien
tes que, donde ^{se} indica, están caracterizados como las sales
10 de adición de ácidos por tratamiento en forma convencional
con el ácido apropiado:

oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(4'-trifluorometilfenil-
tio)-fenetil]imidazol, descomposición 178-178,5°C.;

15 oxalato de 1-[2,4,-dicloro- β -(4'-cloro-3'-trifluorome-
til-feniltio)fenetil]imidazol, descomposición 186-187,5°C.;

nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(3',4',5'-triclorofeniltio)
fenetil]imidazol, descomposición 178-185,5°C.;

nittrato de 1-[2,4-dicloro- β -(pentaclorofeniltio)fenetil]-
imidazol, descomposición 201-202,5°C.;

20 oxalato de 1-[3,4-dicloro- β -(4'-trifluorometilfenil-
tio)-fenetil]imidazol, descomposición 170-171°C.;

oxalato de 1-[3,4-dicloro- β -(4'-cloro-3'-trifluorome-
til feniltio)fenetil]imidazol, descomposición 165-166°C.;

25 1-[3,4-dicloro- β -(3',4',5'-triclorofeniltio)fenetil]
imidazol; y

1-[3,4-dicloro- β -(pentaclorofeniltio) fenetil]imidazol.

EJEMPLO 4

30 Repitiendo el procedimiento citado en el párrafo
(A) del Ejemplo 2 pero empleando otros materiales de parti-

1 da de Fórmula III en lugar del 2,4-diclorobencilmercapta-
no, por ejemplo,

etilmercaptano,
pentilmercaptano,
5 octilmercaptano,
nonilmercaptano,
dodecilmercaptano,
octadecilmercaptano,

3-fenilpropilmercaptano,

10 ciclopentilpropilmercaptano,
ciclohexilmercaptano,
ciclohexilmetilmercaptano,
ciclohexiletilmercaptano,
cicloheptilmetilmercaptano,
15 alilmercaptano,
2-octenilmercaptano,
3-fenil-2-propenilmercaptano,
3-(4-clorofenil)-2-propenilmercaptano,
3-hexinilmercaptano,
20 2-octinilmercaptano,
bencilmercaptano,
4-metilbencilmercaptano,
4-t-butilbencilmercaptano,
4-trifluorometilbencilmercaptano,
25 4-metoxibencilmercaptano,
3,4,5-trimetoxibencilmercaptano,
4-n-butoxibencilmercaptano,
2,4,5-triclorobencilmercaptano,
4-bromobencilmercaptano,
30 4-fluorobencilmercaptano,

1 4-nitrobencilmercaptano, y

4-cianobencilmercaptano,

se producen los 1-[2,4-dicloro- β -(R-tio)fenetil] imidazoles
siguientes que, donde se indica, están caracterizados ade-
5 más como sales de adición de ácidos por tratamiento en for-
ma convencional con el ácido apropiado:

1-[2,4-dicloro- β -(etiltio) fenetil] imidazol;

oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(n-pentiltio)fenetil] imida-
zol, funde a 99°C.;

10 oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(n-octiltio)fenetil] imida-
zol, p.f. 101,5-103,5°C.;

oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(n-noniltio)fenetil] imida-
zol, gelatiniza a 82,5°C.;

15 oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(n-dodeciltio)fenetil] imi-
dazol, p.f. 124,5°C.;

oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(octadeciltio) fenetil] imi-
dazol, gelatiniza a 91,5-150°C.;

oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(3-fenilpropiltio)fenetil] -
imidazol, p.f. 87,5-90°C.;

20 1-[2,4-dicloro- β -(cliclopentilpropiltio)fenetil] imida-
zol; nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(ciclohexiltio) fenetil]
imidazol, p.f. 114,5-117,5°C.;

oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(ciclohexilmetiltio)fenetil]
-imidazol, descomposición 122,5-140°C.;

25 oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(ciclohexiletiltio)fenetil]
imidazol, descomposición 104-108,5°C.;

1-[2,4-dicloro- β -(cicloheptilmetiltio)fenetil] imidazol;

oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(aliltio)fenetil] imidazol,
30 p.f. 84,5-123°C.;

- 1 oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(2-octeniltio)fenetil]imidazol, p.f. 112,5-116,5 $^{\circ}$ C.;
- oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(3-fenil-2-propeniltio)fenetil]imidazol, descomposición 151-160,5 $^{\circ}$ C.;
- 5 nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(4'-clorofenil)-2-propeniltio)fenetil]imidazol, descomposición 123-126 $^{\circ}$ C.;
- oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(3-hexiniltio)fenetil]imidazol, p.f. 90,5-95 $^{\circ}$ C.;
- oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(2-octiniltio)fenetil]imidazol, descomposición 118-119,5 $^{\circ}$ C.;
- 10 nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(benciltio)fenetil]imidazol, p.f. 110-112 $^{\circ}$ C.;
- nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(4'-metilbenciltio)fenetil]imidazol, p.f. 110,5-112 $^{\circ}$ C.;
- 15 nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(4'-t-butilbenciltio)fenetil]imidazol, descomposición 162,5-163 $^{\circ}$ C.;
- nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(4'-trifluorometilbenciltio)fenetil]imidazol, descomposición 112-114 $^{\circ}$ C.;
- nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(4'-metoxibenciltio)fenetil]imidazol, descomposición 118-119,5 $^{\circ}$ C.;
- 20 oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(3',4',5'-trimetoxibenciltio)fenetil]imidazol, gelatiniza a 147 $^{\circ}$ C.;
- 1-[2,4-dicloro- β -(4'-n-butoxibenciltio)fenetil]imidazol;
- nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(2',4',5'-triclorobenciltio)fenetil]imidazol, descomposición 172,5-173,5 $^{\circ}$ C.;
- 25 nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(4'-bromobenciltio)fenetil]imidazol, descomposición 137-138 $^{\circ}$ C.;
- nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(4'-fluorobenciltio)fenetil]imidazol, descomposición 104,5-107,5 $^{\circ}$ C.;
- 30 nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(4'-nitrobenciltio)fenetil]imidazol, descomposición 104,5-107,5 $^{\circ}$ C.;

1 imidazol, descomposición 129,5-132°C.;
nitrate de 1-[2,4-dicloro- β -(4'-cianobenciltio)fenetil
imidazol, descomposición 119,5-123°C.

5 EJEMPLO 5

Repetiendo el procedimiento citado en el párrafo
A del Ejemplo 1 usando 1-[4, β -diclorofenetil)imidazol y
1-[2,4, β -triclorofenetil)imidazol como materiales de parti
da de Fórmula II y usando otros materiales de partida de -
Fórmula III en lugar del 3,4-diclorotiofenol, por ejemplo,

10 tiofenol,

β -tionaftol,

4-metiltiofenol,

4-metoxitiofenol,

15 3-metoxitiofenol,

2-clorotiofenol,

3-clorotiofenol,

2,5-diclorotiofenol

4-bromotiofenol,

20 4-fluorotiofenol,

4-nitrotiofenol,

4-aminotiofenol,

4-acetamidotiofenol, y

4-cianotiofenol,

25 se producen los 1-[4-cloro- β -(R-tio)fenetil]imidazoles y -
1-[2,4-dicloro- β -(R-tio)fenetil]imidazoles siguientes que,
donde se indica, están caracterizados además como las sales
de adición de ácidos por tratamiento en forma convencional
con el ácido apropiado:

30 oxalato de 1-[4-cloro- β -(feniltio)fenetil]imidazol,

- 1 descomposición 166-167°C.;
oxalato de 1-[4-cloro-β-(2-naftiltio)fenetil]imidazol,
p.f. 193,5-194°C.;
- 5 oxalato de 1-[4-cloro-β-(4'-metilfeniltio)fenetil]imi-
dazol, descomposición 199,5-200°C.;
- oxalato de 1-[4-cloro-β-(4'-metoxifeniltio)fenetil]imi-
dazol, descomposición 177-178°C.;
- oxalato de 1-[4-cloro-β-(3'-metoxifeniltio)fenetil]imi-
dazol, p.f. 164,5-165°C.;
- 10 oxalato de 1-[4-cloro-β-(2'-clorofeniltio)fenetil]imida-
zol, p.f. 177-78°C.;
- oxalato de 1-[4-cloro-β-(3'-clorofeniltio)fenetil]imida-
zol, p.f. 169,5-171,5°C.;
- 15 oxalato de 1-[4-cloro-β-(2',5'-diclorofeniltio)fenetil] -
imidazol, p.f. 181,5-183,5°C.;
- oxalato de 1-[4-cloro-β-(4'-bromofeniltio)fenetil] imida-
zol, descomposición 185-186,5°C.;
- oxalato de 1-[4-cloro-β-(4'-fluorofeniltio)fenetil] imida-
zol, p.f. 182,5-183°C.;
- 20 oxalato de 1-[4-cloro-β-(4'-nitrofeniltio)fenetil] imida-
zol, p.f. 203-204,5°C.;
- 1-[4-cloro-β-(4'-aminofeniltio)fenetil]imidazol;
- oxalato de 1-[4-cloro-β-(4'-acetamidofeniltio)fenetil] -
imidazol, p.f. 149,5-152°C.;
- 25 1-[4-cloro-β-(4'-cianofeniltio)fenetil]imidazol;
- 1-[2,4-dicloro-β-(feniltio)fenetil]imidazol;
- 1-[2,4-dicloro-β-(2-naftiltio)fenetil]imidazol;
- 1-[2,4-dicloro-β-(4'-metilfeniltio)fenetil]imidazol;
- 1-[2,4-dicloro-β-(4'-metoxifeniltio)fenetil]imidazol;
- 30 1-[2,4-dicloro-β-(3'-metoxifeniltio)fenetil]imidazol;

- 1 1-[2,4-dicloro- β -(2'-clorofeniltio)fenetil imidazol;
1-[2,4-dicloro- β -(2',5'-diclorofeniltio)fenetil imida-
zol;
1-[2,4-dicloro- β -(4'-bromofeniltio)fenetil imidazol;
5 1-[2,4-dicloro- β -(4'-fluorofeniltio)fenetil imidazol;
1-[2,4-dicloro- β -(4'-nitrofeniltio)fenetil imidazol;
1-[2,4-dicloro- β -(4'-aminofeniltio)fenetil imidazol;
1-[2,4-dicloro- β -(4'-acetamidofeniltio)fenetil imidazol
y 1-[2,4-dicloro- β -(4'-cianofeniltio)fenetil imidazol.

10

EJEMPLO 6

15

A una solución de 400 mg. de oxalato de 1-[4-cloro- β -(4'-aminofeniltio)fenetil]imidazol en 20 ml. de tetrahidrofurano conteniendo 1 ml. de trietilamina se le agregan 0,5 ml. de cloruro de hexanoilo. Después de agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente, el disolvente se evapora al vacío y se agrega al residuo, carbonato de potasio acuoso. La mezcla acuosa resultante se extrae con diclorometano y la fase orgánica se acidifica con ácido oxálico. El producto se precipita se filtra y recristaliza de una mezcla de acetona y acetato de etilo para dar el oxalato de 1-[4-cloro- β -(4'-hexanoilaminofeniltio)fenetil]imidazol, p.f. 98,5-102°C.

20

25

Similarmente, empleando otros cloruros de ácido en lugar de cloruro de hexanoilo, por ejemplo, cloruro de propionilo, cloruro de n-valerilo, cloruro de decanoilo y similares, se producen los correspondientes compuestos:

oxalato de 1-[4-cloro- β -(4'-propionilaminofeniltio)fenetil]imidazol,

30

oxalato de 1-[4-cloro- β -(4'-decanoilaminofeniltio)fenetil]imidazol,

1 oxalato de 1-[4-cloro- β -(4'-valeroilaminofeniltio)fenetil]imidazol, etc.

EJEMPLO 7

5 Un gramo de nitrato de 1-[4-cloro- β -(4'clorofeniltio) fenetil]imidazol se trata con carbonato de potasio acuoso hasta que se obtiene un pH de aproximadamente 11, después de esto la base libre, es decir, el 1-[4-cloro- β -(4'-clorofeniltio) fenetil]imidazol, que se separa se extrae con diclorometano. El extracto se seca con sulfato de magnesio y evapora. Al residuo resultante, en 50 ml. de cloroformo a 20°C, se le agrega lentamente con agitación, una solución de 700 mg. de ácido m-cloroperbenzoico al 85% en 50 ml. de cloroformo. Cuando se completa la adición la agitación a 0°C se continua por aproximadamente tres horas. Después de esto, la mezcla reaccionante se lava con carbonato de potasio acuoso y cloruro de sodio acuoso, se ca sobre sulfato de magnesio y evapora. El residuo se cristaliza de benceno para dar el 1-[4-cloro- β -(4'-clorofenilsulfinil)fenetil]imidazol, p.f. 139-140°C, que se caracteriza además como el oxalato, p.f. 167-167,5°C.

20 Similarmente, repitiendo el procedimiento anterior con las sales del 1-[β -(R-tio)fenetil]imidazol obtenidas en los Ejemplos 1 a 6 se producen los 1-[β -(R-sulfinil)fenetil]imidazoles correspondientes que pueden caracterizarse además por la conversión en la forma usual, a las sales de adición del ácido indicado, v.g.,

25 oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(n-dodecilsulfinil)fenetil]imidazol, descomposición 134-138°C.;

nitrato de 1-[4-cloro- β -(4'-clorobencilsulfinil)fenetil]imidazol, descomposición 161,5-162°C.; etc.

EJEMPLO 8

1 Un gramo de nitrato de 1-[4-cloro- β -(4'-cloro-
feniltio)fenetil]imidazol se trata con carbonato de pota-
sio acuoso hasta que se obtiene un pH de aproximadamente
5 11, después de esto la base libre, es decir, el 1-[4-cloro-
 β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol, que se separa, se -
extrae con diclorometano. El extracto se seca con sulfato
de magnesio y evapora. Al residuo resultante en 50 ml. de -
cloroformo a temperatura ambiente, se le agrega lentamen-
10 te con agitación, una solución de 1,7 g. de ácido m-cloro-
perbenzoico al 85% en 50 ml. de cloroformo. Cuando se com-
pleta la adición, la agitación a temperatura ambiente se
continúa durante aproximadamente 24 horas. Después de esto
la mezcla reaccionante se lava con carbonato de potasio -
15 acuoso y cloruro de sodio acuoso, se seca sobre sulfato de
magnesio y evapora. El residuo se cristaliza de benceno -
para dar el 1-[4-cloro- β -(4'-clorofenilsulfonil)fenetil]
imidazol, p.f. 176-178, 5°C.

20 Similarmente, repitiendo el procedimiento ante-
rior con los 1-[β -(R-tio)fenetil]imidazoles o las sales de
adición de ácidos obtenidas en los Ejemplos 1 a 6 se produ-
cen los 1-[β -(R-sulfonil)fenetil]imidazoles correspondien-
tes que pueden caracterizarse además por conversión en forma
usual a las sales de adición del ácido indicado, v.g.

25 oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(dodecilsulfonil)fenetil]
imidazol, descomposición 105,5-110°C.;

nitrato de 1-[4-cloro- β -(4'-clorobencilsulfonil)fenetil]
imidazol, descomposición 181°C.; etc.

EJEMPLO 9

1 Una solución de ácido m-cloroperbenzoico al 85%
en cloroformo (2 g./100 ml.) se agrega, gota a gota, en
un período de 1 hora, a una solución agitada de 2,53 g.
de 1-[β-cloro-4-metiltiofenetil]imidazol en 150 ml. de clo
5 roformo a 0°C. Después de 6 horas la solución resultante
se lava con carbonato de potasio acuoso y con agua. La fa-
se orgánica se separa y seca sobre sulfato de magnesio.
La evaporación del disolvente da el 1-[β-cloro-4-metilsul
finilfenetil]imidazol.

10 Similarmente, reemplazando el 1-[β-cloro-4-metil-
tiofenetil]imidazol por otros 1-[β-cloro-tiofenetil imida-
zoles, por ejemplo,

- 1-[β-cloro-4-t-butiltiofenetil]imidazol;
- 1-[β-cloro-4-benciltiofenetil]imidazol;
- 15 1-[β-cloro-4-(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;
- 1-[β-cloro-4-(4'-metoxibenciltio)fenetil]imidazol;
- 1-[β-cloro-4-feniltiofenetil]imidazol; y
- 1-[β-cloro-4-(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol;

se producen:

- 20 1-[β-cloro-4-t-butilsulfinilfenetil]imidazol;
- 1-[β-cloro-4-bencilsulfinilfenetil]imidazol;
- 1-[β-cloro-4-(4'-clorobencilsulfinil)fenetil]imidazol;
- 1-[β-cloro-4-(4'-metoxibencilsulfinil)fenetil]imidazol;
- 1-[β-cloro-4-fenilsulfinilfenetil]imidazol, y
- 25 1-[β-cloro-4-(4'-clorofenilsulfinil)fenetil]imidazol.

EJEMPLO 10

Repetiendo el procedimiento citado en el párrafo
A del Ejemplo 1 usando 3,4-diclorotiofenol como material
30 de partida de Fórmula III y usando otros materiales de par

1 tida de Fórmula II en lugar del 1-(2,4- β -triclorofenetil)
imidazol, por ejemplo,

1-(β -cloro-4-metiltiofenetil)imidazol;

1-(β -cloro-4-t-butiltiofenetil)imidazol;

5 1-(β -cloro-4-benciltiofenetil)imidazol;

1-[β -cloro-4-(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

1-[β -cloro-4-(4'-metoxibenciltio)fenetil]imidazol;

1-(β -cloro-4-feniltiofenetil)imidazol;

1-[β -cloro-4-(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol;

10 1-(β -cloro-4-metilsulfinilfenetil)imidazol;

1-(β -cloro-4-t-butilsulfinilfenetil)imidazol;

1-(β -cloro-4-bencilsulfinilfenetil)imidazol

1-[β -cloro-4-(4'-clorobencilsulfinil)fenetil]imidazol;

1-[β -cloro-4-(4'-metoxibencilsulfinil)fenetil]imidazol;

15 1-(β -cloro-4-fenilsulfinilfenetil)imidazol;

1-[β -cloro-4-(4'-clorofenilsulfinil)fenetil]imidazol;

1-(β -cloro-4-metilsulfonilfenetil)imidazol;

1-(β -cloro-4-t-butilsulfonilfenetil)imidazol;

1-(β -cloro-4-bencilsulfonilfenetil)imidazol;

20 1-[β -cloro-4-(4'-clorobencilsulfonil)fenetil]imidazol;

1-[β -cloro-4-(4'-metoxibencilsulfonil)fenetil]imidazol;

1-[β -cloro-4-fenilsulfonilfenetil]imidazol, y

1-[β -cloro-4-(4'-clorofenilsulfonil)fenetil]imidazol;

25 se producen los 1-[β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazoles siguientes:

1-[4-metiltio- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;

1-[4-butiltio- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;

1-[4-benciltio- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;

1-[4-(4-clorobenciltio)- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]

30 imidazol;

- 1 1-[4-(4-metoxibenciltio)- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
- 1-[4-feniltio- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
- 1-[4-(4-clorofeniltio)- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]
- 5 imidazol;
- 1-[4-metilsulfinil- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
- 1-[4-t-butilsulfinil- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
- 10 1-[4-bencilsulfinil- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]-imidazol;
- 1-[4-(4-clorobencilsulfinil)- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
- 15 1-[4-(4-metoxibencilsulfinil)- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
- 1-[4-fenilsulfinil- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]-imidazol;
- 1-[4-(4-clorofenilsulfinil)- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
- 20 1-[4-metilsulfonil- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
- 1-[4-t-butilsulfonil- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]-imidazol;
- 1-[4-bencilsulfonil- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
- 25 1-[4-(4-clorobencilsulfonil)- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
- 1-[4-(4-metoxibencilsulfonil)- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;
- 30 1-[4-fenilsulfonil- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]-

1 imidazol; y

1-[4-(4-clorofenilsulfonil)- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol.

EJEMPLO 11.

5 Repitiendo el procedimiento citado en el párrafo A del Ejemplo 2 usando 4-clorobencilmercaptano como material de partida de Fórmula III y usando otros materiales de partida de Fórmula II en lugar del 1-(2,4, β -triclorofenil)imidazol, es decir, aquellos materiales de partida de Fórmula II citados en el Ejemplo 10, se producen los

10 1-[β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazoles siguientes:

1-[4-metiltio- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

1-[4-t-bultiltio- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

1-[4-benciltio- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

15 1-[4-(4-clorobenciltio)- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

1-[4-(4-metoxibenciltio)- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

1-[4-feniltio- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

20 1-[4-(4-clorofeniltio)- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

1-[4-metilsulfinil- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

25 1-[4-t-butilsulfinil- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

1-[4-bencilsulfinil- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

1-[4-(4-clorobencilsulfinil)- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

30 1-[4-(4-metoxibencilsulfinil)- β -(4'-clorobenciltio)fe

- 1 netil] imidazol;
- 1-[4-fenilsulfinil- β -(4'-clorobenciltio)fenetil] imidazol;
- 5 1-[4-(4-clorofenilsulfinil)- β -(4'-clorobenciltio)fenetil] imidazol;
- 1-4-metilsulfonyl- β -(4'-clorobenciltio)fenetil imidazol;
- 1-[4-t-butilsulfonyl- β -(4'-clorobenciltio)fenetil] imidazol;
- 10 1-[4-bencilsulfonyl- β -(4'-clorobenciltio)fenetil] imidazol;
- 1-[4-(4-clorobencilsulfonyl)- β -(4'-clorobenciltio)fenetil] imidazol;
- 1-4-(4-metoxibencilsulfonyl)- β -(4'-clorobenciltio)-fenetil] imidazol;
- 15 1-[4-fenilsulfonyl- β -(4'-clorobenciltio)fenetil] imidazol
- y
- 1-[4-(4-clorofenilsulfonyl)- β -(4'-clorobenciltio)fenetil] imidazol.

20

EJEMPLO 12

Repetiendo el procedimiento citado en el Ejemplo 7 (usando la cantidad apropiada de ácido m-cloroperbenzoico) con los productos obtenidos en los Ejemplos 10 y 11, se producen los 1-[β -(R-sulfinil)fenetil] imidazoles siguientes:

25

1-[4-feniltio- β -(3',4'-diclorofenilsulfinil)fenetil] imidazol;

1-[4-(4-clorofeniltio)- β -(3',4'-diclorofenilsulfinil)fenetil] imidazol;

30

1-[4-metilsulfinil- β -(3',4'-diclorofenilsulfinil)fenetil] imidazol;

- 1 1-[4-t-butilsulfinil- β -(3',4'-diclorofenilsulfinil)fenetil], imidazol;
- 1-[4-bencilsulfinil- β -(3',4'-diclorofenilsulfinil)fenetil] imidazol;
- 5 1-[4-(4-clorobencilsulfinil)- β -(3',4'-diclorofenilsulfinil) fenetil] imidazol;
- 1-[4-(4-metoxibencilsulfinil)- β -(3',4'-diclorofenilsulfinil) fenetil] imidazol;
- 10 1-[4-fenilsulfinil- β -(3',4'-diclorofenilsulfinil)fenetil] imidazol;
- 1-[4-(4-clorofenilsulfinil)- β -(3',4'-diclorofenilsulfinil)-fenetil] imidazol;
- 1-[4-metilsulfonil- β -(3',4'-diclorofenilsulfinil)-fenetil] imidazol;
- 15 1-[4-t-butilsulfonil- β -(3',4'-diclorofenilsulfinil)fenetil] imidazol;
- 1-[4-bencilsulfonil- β -(3',4'-diclorofenilsulfinil)fenetil]-imidazol;
- 20 1-[4-(4-clorobencilsulfonil)- β -(3',4'-diclorofenilsulfinil)fenetil] imidazol;
- 1-[4-(4-metoxibencilsulfonil)- β -(3',4'-diclorofenilsulfinil)fenetil] imidazol;
- 1-[4-fenilsulfonil- β -(3',4'-diclorofenilsulfinil)fenetil]-imidazol;
- 25 1-[4-(4-clorofenilsulfonil- β -(3',4'-diclorofenilsulfinil) fenetil] imidazol;
- 1-[4-feniltio- β -(4'-clorobencilsulfinil)fenetil] imidazol;
- 30 1-[4-(4-clorofeniltio)- β -(4'-clorobencilsulfinil)fenetil] imidazol;

1 1-[4-metilsulfinil- β -(4'-clorobencilsulfinil)fenetil]imidazol;

1-[4-t-butilsulfinil- β -(4'-clorobencilsulfinil)fenetil]imidazol;

5 1-[4-bencilsulfinil- β -(4'-clorobencilsulfinil)fenetil]imidazol;

1-[4-(4-clorobencilsulfinil)- β -(4'-clorobencilsulfinil)fenetil]imidazol;

10 1-[4-(4-metoxibencilsulfinil)- β -(4'-clorobencilsulfinil)fenetil]imidazol;

1-[4-fenilsulfinil- β -(4'-clorobencilsulfinil)fenetil]imidazol;

1-[4-(4-clorofenilsulfinil)- β -(4'-clorobencilsulfinil)fenetil]imidazol;

15 1-[4-metilsulfonil- β -(4'-clorobencilsulfinil)fenetil]imidazol;

1-[4-t-butilsulfonil- β -(4'-clorobencilsulfinil)fenetil]imidazol;

20 1-[4-bencilsulfonil- β -(4'-clorobencilsulfinil)fenetil]imidazol;

1-[4-(4-clorobencilsulfonil)- β -(4'-clorobencilsulfinil)fenetil]imidazol; y

1-[4-(4-metoxibencilsulfonil)- β -(4'-clorobencilsulfinil)fenetil]imidazol.

25

EJEMPLO 13

Repetiendo el procedimiento citado en el Ejemplo 8 con los productos obtenidos en los Ejemplos 10 y 11 se producen los 1-[β -(R-sulfonil)fenetil]imidazoles siguientes:

30 1-[4-feniltio- β -(3',4'-diclorofenilsulfonil)fenetil]imidazol;

- 1 1-[4-(4-clorofeniltio)- β -(3',4'-diclorofenilsulfonil)fenetil]imidazol;
- 1-[4-fenilsulfinil- β -(3',4'-diclorofenilsulfonil)fenetil]imidazol;
- 5 1-[4-(4-clorofenilsulfinil)- β -(3',4'-diclorofenilsulfonil)fenetil]imidazol;
- 1-[4-metilsulfonil- β -(3',4'-diclorofenilsulfonil)fenetil]imidazol;
- 10 1-[4-t-butilsulfonil- β -(3',4'-diclorofenilsulfonil)fenetil]imidazol;
- 1-[4-bencilsulfonil- β -(3',4'-diclorofenilsulfonil)fenetil]imidazol;
- 1-[4-(4-clorobencilsulfonil)- β -(3',4'-diclorofenilsulfonil)fenetil]imidazol;
- 15 1-[4-(4-metoxibencilsulfonil)- β -(3',4'-diclorofenilsulfonil)fenetil]imidazol;
- 1-[4-fenilsulfonil- β -(3',4'-diclorofenilsulfonil)fenetil]imidazol;
- 20 1-[4-(4-clorofenilsulfonil)- β -(3',4'-diclorofenilsulfonil)fenetil]imidazol;
- 1-[4-feniltio- β -(4'-clorobencilsulfonil)fenetil]imidazol;
- 1-[4-(4-clorofeniltio)- β -(4'-clorobencilsulfonil)fenetil]imidazol;
- 25 1-[4-fenilsulfinil- β -(4'-clorobencilsulfonil)fenetil]imidazol;
- 1-[4-(4-clorofenilsulfinil)- β -(4'-clorobencilsulfonil)fenetil]imidazol;
- 30 1-[4-metilsulfonil- β -(4'-clorobencilsulfonil)fenetil]imidazol;

1 1-[4-t-butilsulfonil- β -(4'-clorobencilsulfonil)fenetil]
imidazol;

1-[4-bencilsulfonil- β -(4'-clorobencilsulfonil)fenetil]
imidazol;

5 1-[4-(4-clorobencilsulfonil)- β -(4'-clorobencilsulfonil)
fenetil] imidazol;

1-[4-(4-metoxibencilsulfonil)- β -(4'-clorobencilsulfonil)
fenetil] imidazol;

10 1-[4-fenilsulfonil- β -(4'-clorobencilsulfonil)fenetil] -
imidazol; y

1-[4-clorofenilsulfonil)- β -(4'-clorobencilsulfonil) -
fenetil] imidazol.

EJEMPLO 14

15 Repetiendo el procedimiento citado en el Ejemplo
1, usando reactivos según se prescriben para el 1-[β -(R-tio)
fenetil] imidazol deseado, se producen los compuestos si-
guientes que, donde se indica, están caracterizados como
las sales de adición de ácidos por tratamiento en forma con-

20 nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(4'-nitro-3'-trifluorometil-
feniltio)fenetil] imidazol, descomposición 127,5-130,5°C.;

oxalato de 1-[4-trifluorometil- β -(4'-tert-butilfeniltio)
fenetil] imidazol, p.f. 161-162°C.;

25 nitrato de 1-[2,4-dimetil- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]
imidazol, descomposición 165,5-166°C.;

oxalato de 1-[4-metoxi- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]
imidazol, p.f. 145,5°C.;

30 oxalato de 1-[4-metoxi- β -(4'-tert-butilfeniltio)fenetil]
imidazol, p.f. 139,5-141,5°C.;

1 nitrato de 1-[2,4-dimetoxi- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol, descomposición 155,5-158°C.;

 nitrato de 1-[4-nitro- β -(pentaclorofeniltio)fenetil]imidazol, descomposición 163,5-165,5°C.;

5 oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(n-butoxifeniltio)fenetil]imidazol, p.f. 143-144°C.;

 nitrato de 1-[4-ciano- β -(pentaclorofeniltio)fenetil]imidazol, p.f. 182,5-183,5°C. (espumoso);

 1-[4-n-butiltio- β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol;

10 y 1-[4-metiltio- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol.

EJEMPLO 15

 Repetiendo el procedimiento citado en el Ejemplo 2, usando reactivos ^{según} se determina para el 1- β -(R-tio)fenetilimidazol deseado, se producen los compuestos siguientes que, donde se indica, se caracterizan además como las sales de adición de ácidos por tratamiento en forma convencional con el ácido apropiado:

15 oxalato de 1-[2,4-difluoro- β -(n-noniltio)fenetil]imidazol, p.f. 79,5-84°C.;

20 oxalato de 1-[2,4-dimetil- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol, descomposición 80,5-83°C.;

 oxalato de 1-[4-metoxi- β -(3-fenilpropiltio)fenetil]imidazol, p.f. 75-83°C.;

25 oxalato de 1-[4-metoxi- β -(n-dodeciltio)fenetil]imidazol; p.f. 90-93°C.;

 oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(1'-naftilmetiltio)fenetil]imidazol, funde a 86°C, hace espuma a 86-121,5°C.;

30 oxalato de 1-[4-cloro- β -(etiltio)fenetil]imidazol, p.f. 157-158°C.;

1 oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(n-undec-10-eniltio)fenetil]imidazol, p.f. 82-107°C.;

nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(3-(4--metilfenil)prop-2-eniltio)fenetil]imidazol, p.f. 133,5-137°C.;

5 nitrato de 1-[2,4-dicloro- β -(3-(4'-tert-butilfenil)prop-2-eniltio)fenetil]imidazol, p.f. 147-153,5°C.;

1-[2,4-dicloro- β -(4-fenilbut-3-eniltio)fenetil]imidazol;

oxalato de 1-[2,4-dicloro- β -(3-(4'-clorofenil)propiltio)fenetil]imidazol, p.f. 111-113°C.;

10 1-[2,4-dicloro- β -(prop-2-iniltio)fenetil]imidazol;

1-[4-metiltio- β -(3',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;

1-[4-n-butiltio- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol;

1-[2,4-dicloro- β -(n-hexiltio)fenetil]imidazol;

1-[2,4-dibromo- β -(n-hexiltio)fenetil]imidazol;

15 1-[2,4-dibromo- β -(n-octiltio)fenetil]imidazol

1-[2,4-difluoro- β -(n-octiltio)fenetil]imidazol; y

1-[2,4-difluoro- β -(n-deciltio)fenetil]imidazol.

EJEMPLO 16

20 Un gramo de nitrato de 1-[4-cloro- β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol en 100 ml. de diclorometano se -- agita con un exceso de solución diluida de carbonato de potasio hasta que la sal se disuelve completamente. La fase orgánica se separa, después se lava con agua y seca sobre sulfato de magnesio. La evaporación del disolvente produce

25 el 1-[4-cloro- β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol como una goma.

En forma similar, las sales de adición de ácidos de todos los compuestos de Fórmula I se pueden convertir a

30 los compuestos correspondientes en forma de base, por ejem-

1 plo,

1-[2,4-dicloro- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol;

1-[2,4-dicloro- β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol;

5 1-[2,4-dicloro- β -(n-heptiltio)fenetil]imidazol;

1-[2,4-dicloro- β -(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol;

1-[2,4-dicloro- β -(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol, etc.

EJEMPLO 17

10 Se agrega, gota a gota, ácido nítrico (70%; -
d=1,42) a una solución agitada de 2,5 g. de 1-[4-cloro- β -
(4'-clorofeniltio)fenetil]imidazol en 40 ml. de éter anhi-
dro hasta que la precipitación se completa. El producto se
filtra, lava con éter y seca. La recristalización de aceta-
to de etilo da el nitrato de 1-[4-cloro- β -(4'-clorofeniltio)
15 fenetil]imidazol, p.f. 136,5-137,5°C.

En forma similar, todos los compuestos de Fórmula
I en forma de base pueden convertirse a las sales de adi-
ción de ácidos por tratamiento en forma convencional con el
ácido apropiado.

20

EJEMPLO 18

La actividad antibacteriana de algunos de los com-
puestos de la presente invención y del Keflin (sal sódica
del ácido 7-(tiofeno-2-acetamido)cefalosporánico) se ilustra
en el procedimiento siguiente.

25

El Streptococcus faecalis, una bacteria gram posi-
tiva, se cultiva a 37°C en infusión de cerebro corazón -
(Difco). Después de 24 horas el cultivo se diluye a una con-
centración de 1×10^8 células/ml. con el medio de creci-
30 miento. Se agregan 0,05 ml. de esta suspensión a varias di-

luciones de los compuestos de prueba.

Los compuestos de prueba se disuelven en sulfóxido de dimetilo, etanol o agua a una concentración de 10 mg./ml. y después se diluyen con agua estéril para dar una solución patrón que tiene una concentración de 100 µg./ml. De esta solución patrón se hacen diluciones apropiadas. Se agregan aproximadamente 4 ml. de cada dilución a un tubo de prueba estéril y después se agregan a cada tubo 0,05 ml. del inóculo preparado anteriormente. La incubación se lleva a cabo después por 24 horas y se determina entonces la concentración inhibitoria máxima (CIM), que es la concentración a la cual no aparece crecimiento visible.

Tabla I

Compuesto	Concentración inhibitoria Mínima µg./ml.
Keflin	33
nitrate de 1-[3,4-dicloro-β-(3',4'-diclorofeniltio)fenetil]imidazol	10
nitrate de 1-[2,4-dicloro-β-(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol	10
nitrate de 1-[4-cloro-β-(4'-cloro feniltio) fenetil]imidazol	3,3

EJEMPLO 19

La actividad anti-hongos de ciertos compuestos de la presente invención y de Miconazole (nitrate de 1-[2,4-dicloro-β-(2',4'-diclorobenciloxi)fenetil]imidazol se ilustra en el procedimiento siguiente.

El *Trichophyton rubrum* se cultiva en Dextrosa de Sabouraud agar (Difco) a temperatura ambiente durante 14 días. Las colonias de hongos se eliminan de la placa de --

1

agar y se homogeneizan para dar una suspensión fina en Caldo Dextrosa de Sabouraud. Esta suspensión se diluye para dar una concentración uniforme (OD de 0,1 a 600 nm) y se agregan 0,05 ml. a varias diluciones de los compuestos de prueba.

5

Los compuestos de prueba se disuelven en sulfóxido de dimetilo, etanol o agua a una concentración de 10 mg./ml. y después se diluye con agua estéril para dar una concentración de 100 µg/ml. A partir de esta solución patrón se hacen diluciones apropiadas. Se agregan aproximadamente 4 ml. de cada dilución a un tubo de prueba estéril y 0,05 ml. del inóculo preparado anteriormente. La incubación se lleva a cabo durante 7 a 14 días dependiendo del crecimiento en el control negativo.

10

15

La concentración inhibitoria mínima (CIM), que es la concentración a la cual no aparece crecimiento visible, se determina entonces para cada compuesto de prueba y para el Miconazole. Los resultados obtenidos están ilustrados en la Tabla I

20

Tabla I

Compuesto	Concentración inhibitoria mínima µg/ml.
Miconazole	10
25 nitrato de 1-[2,4-dicloro-β-(2',4'-diclorobenciltio)fenetil]imidazol	3
nitrato de 1-[2,4-dicloro-β-(4'-clorobenciltio)fenetil]imidazol	3
oxalato de 1-[2,4-dicloro-β-(n-heptiltio)fenetilimidazol	3

30

1

EJEMPLO 20

Las formulaciones siguientes son típicas de formas de dosificación para vía tópica, oral y parenteral para los compuestos de la presente invención:

5

Crema:

un compuesto de la presente invención	1,0 g.
ácido esteárico	10,0 g.
Span 60 (Nombre registrado para agentes tensoactivos comerciales)	5,2 g.
Span 80 (Nombre registrado para agentes tensoactivos comerciales)	1,0 g.
propilenglicol	5,0 g.
metilparabén	0,05 g.
propilparabén	0,01 g.
agua destilada qs. para	100,0 g.

10

15

Los constituyentes se mezclan a 60°C y enfrían con agitación para producir una crema suave.

Tabletas:

Un compuesto de la presente invención	100 mg.
lactosa USP	80 mg.
almidón de maíz	16 mg.
polivinilpirrolidona	5,6 mg.
estearato de magnesio	0,4 mg.
	<hr/>
	200,0 mg.

20

25

Los constituyentes se mezclan y granulan con un disolvente apropiado, v.g., metanol seco, después se hacen las tabletas usando un equipo de tableteo adecuado.

Supositorios:

un compuesto de la presente invención	0,1 g.
polietilenglicol 1000	1,0 g.
polietilenglicol 4000	0,1 g.
	<hr/>
	1,2 g.

30

1 Los constituyentes se mezclan a 50°C, después se
vierten en moldes y dejan enfriar a temperatura ambiente.

Solución inyectable:

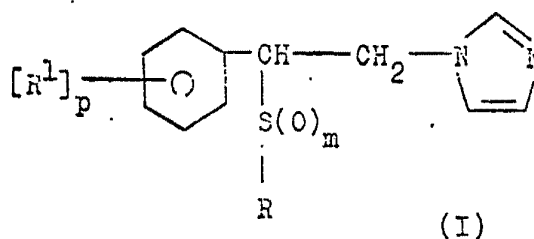
5 un compuesto de la presente invención 0,5 g.
propilenglicol 30,0 g.
cloruro de sodio 0,8 g.
agua destilada qs. para 100,0 ml.

10 Una solución del compuesto activo de referencia en
el propilenglicol se mezcla con el cloruro de sodio en agua,
se lleva al volumen final y filtra a través de un filtro de
membrana de 0,2 u y envasa bajo condiciones estériles.

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

REIVINDICACIONES

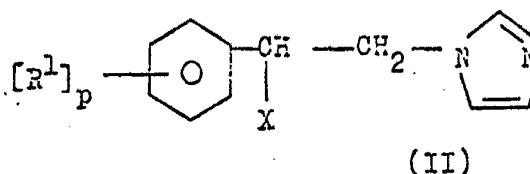
15 1. Un procedimiento para preparar nuevos deriva-
dos del imidazol de formula:



25 y sus sales de adición de ácidos, donde R es alquilo, alque-
nilo, aralqueno, aralqueno sustituido, alquino, cicloal-
quilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, aralquilo sustituido,
30 arilo y arilo sustituido, conteniendo dichos aralqueno y
aralquilo sustituidos por lo menos un sustituyente en la
fracción de arilo seleccionado entre el grupo que consiste
en halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo,
nitro y ciano y conteniendo dicho arilo sustituido por lo
menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consis

1 te en halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorme-
tilo, nitro, amino, acilamino y ciano; R^1 es hidrógeno,
halo, alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluormetilo, ni-
tro, ciano, tiocianato y el grupo $-S(O)_n$ en el que R^2 es
5 alquilo, cicloalquilo, aralquilo $\begin{matrix} | \\ R^2 \end{matrix}$
aralquilo sustituido, arilo y arilo sustituido, conteniendo
dichos aralquilo sustituido y arilo sustituido por lo menos
un sustituyente en el radical arilo seleccionado entre el
grupo que consiste en halo, alquilo inferior, alcoxi infe-
rior, trifluormetilo, nitro, y ciano; m, n y p están selec-
10 cionadas independientemente de los números 0, 1 y 2; pre-
viendo que, el valor de m no puede ser mayor que el valor
de n excepto que cuando R^1 es el grupo $-S(O)_n$ y R^2 es arilo
 $\begin{matrix} | \\ R^2 \end{matrix}$
15 o arilo sustituido; que comprende:

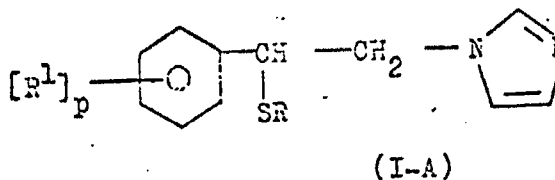
a) condensar un compuesto de fórmula:



donde R^1 y p son como se definió anteriormente y X es un
grupo de partida, con un compuesto de fórmula:

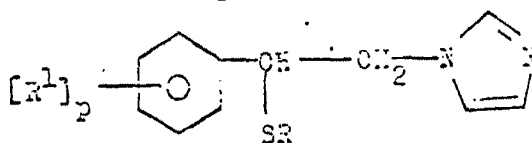


donde R es como se definió anteriormente, para producir un
1- $[\beta - (R\text{-tio})\text{fenetil}]$ imidazol de la fórmula:



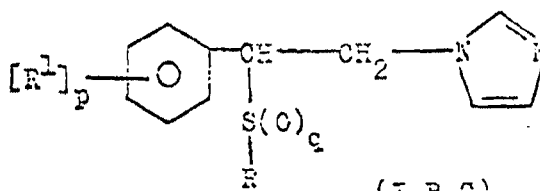
1 donde R, R¹ y p son como se definió anteriormente, o

b) oxidar un compuesto de fórmula:



(I-A)

5 donde R, R¹ y p son como se definió anteriormente para producir un compuesto de fórmula:



(I-B,C)

10 donde R, R¹ y p son como se definió anteriormente y q es 1 ó 2; o

15 c) convertir un compuesto de la Fórmula (I) a su sal de adición de ácido o convertir una sal de adición de ácido de un compuesto de Fórmula (I) a su base libre.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde m es cero.

20 3. Un procedimiento según la reivindicación 2 donde R¹ es halo y R es alquilo, alquenilo, aralquenilo, aralquenilo halosustituido, aralquilo, aralquilo halosustituido, arilo o arilo halosustituido.

25 4. Un procedimiento según la reivindicación 3 donde $[R^1]_p$ es monohalo o dihalo y R es alquilo conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono, 2-alquenilo, fenil-2-alquenilo, fenil-2-alquenilofluorosustituido, bencilo, bencilocloro o fluoro sustituido, fenilo o fenilo fluoro sustituido.

30 5. Un procedimiento según la reivindicación 4 donde $[R^1]_p$ es 2,4-dicloro, 2,4-dibromo o 2,4-difluoro.

1 6. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-dicloro- β -(n-pentiltio) fe-
netil] imidazol y sus sales de adición de ácidos.

5 7. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-dicloro- β -(n-heptiltio) fene-
til] imidazol y sus sales de adición de ácidos.

8. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-dicloro- β -(n-octiltio)fenetil]
imidazol y sus sales de adición de ácidos.

10 9. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-dicloro- β -(n-noniltio)fenetil]
imidazol y sus sales de adición de ácidos.

15 10. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-dicloro- β -(n-hexiltio) fene-
til] imidazol y sus sales de adición de ácidos.

11. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-dibromo- β -(n-hexiltio)fenetil]
imidazol y las sales de adición de ácidos.

20 12. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-dibromo- β -(n-heptiltio) fene-
til] imidazol y las sales de adición de ácidos.

13. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-dibromo- β -(n-octiltio) fene-
til] imidazol y las sales de adición de ácidos.

25 14. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-difluoro- β -(n-octiltio) fene-
til] imidazol y las sales de adición de ácidos.

30 15. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-difluoro- β -(n-noniltio) fene-
til] imidazol y las sales de adición de ácidos.

1 16. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-difluoro- β -(n-deciltio)fenetil] imidazol y las sales de adición de ácidos.

5 17. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-dicloro- β -(2-octeniltio)fenetil] imidazol y las sales de adición de ácidos.

18. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-dicloro- β -(3-fenil-2-propeniltio)fenetil] imidazol y las sales de adición de ácidos.

10 19. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-dicloro- β -(3-(4'-clorofenil)-2-propeniltio)fenetil] imidazol y las sales de adición de ácidos.

15 20. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-dicloro- β -(4'-clorobenciltio)fenetil] imidazol y las sales de adición de ácidos.

21. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-dicloro- β -(4'-fluorobenciltio)fenetil] imidazol y las sales de adición de ácidos.

20 22. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-dicloro- β -(2',4'-diclorobenciltio)fenetil] imidazol y las sales de adición de ácidos.

25 23. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-dicloro- β -(3',4'-diclorobenciltio)fenetil] imidazol y las sales de adición de ácidos.

24. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-dibromo- β -(4'-clorobenciltio)fenetil] imidazol y las sales de adición de ácidos.

30 25. Un procedimiento según la reivindicación 5,
para la preparación de 1-[2,4-dicloro- β -(4'-clorofeniltio)

1 fenetil] imidazol y las sales de adición de ácidos.

26. Un procedimiento según la reivindicación 5, para la preparación de 1-[2,4-dicloro- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil] imidazol y las sales de adición de ácidos.

5 27. Un procedimiento según la reivindicación 5, para la preparación de 1-[2,4-dicloro- β -(2',4'-diclorofeniltio)fenetil] imidazol y las sales de adición de ácidos.

28. Un procedimiento según la reivindicación 5, para la preparación de 1-[2,4-dicloro- β -(3',4',5-triclorofeniltio)fenetil] imidazol y las sales de adición de ácidos.

10 29. Un procedimiento según la reivindicación 5, para la preparación de 1-[2,4-dibromo- β -(3',4'-diclorofeniltio)fenetil] imidazol y las sales de adición de ácidos.

15 30. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS DEL IMIDAZOL.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y siete páginas mecanografiadas.

Madrid, 23 setiembre 1.975

BERNARDO UNGRIA

P.P.


25

30