

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10	ES	11	NUMERO	453867	10	A I
		21				
		22	FECHA DE PRESENTACION	-2 DIC. 1976		

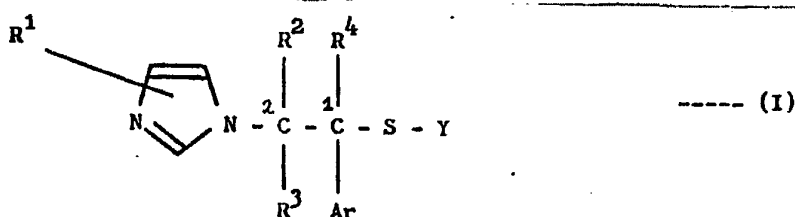
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
49797/75	4 de diciembre de 1.975	Inglaterra
67 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO4D / A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para preparar derivados de imidazol.		
71 SOLICITANTE (S)		
PFIZER CORPORATION.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colon, República de Panamá.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. David Alexander Cox, Dr. Geoffrey Edward Gymer, Dr. Braham Shroob.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO.		

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de imidazol y, en particular, para preparar 1-aril-2-(1-imidazolil)-alquil-sulfuros que poseen actividad antifungal.

5

Por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar nuevos 1-aril-2-(1-imidazolil)-alquil-sulfuros de fórmula general:



10 en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; Ar es un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, grupos alquilo inferior o grupos alcoxi inferior; o puede ser un grupo tienilo o halotienilo; e Y es un grupo mono o bi-cíclico, que contiene al menos un heteroátomo en un anillo de 5 ó 6

15 miembros y unido al átomo de azufre de la fórmula (I) mediante un átomo de carbono de dicho anillo; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

A través de toda esta memoria, el término "halógeno" significa fluor, cloro, bromo o yodo y el término

20 "inferior" aplicado a un grupo alquilo o alcoxi, indica que dicho grupo contiene de 1 a 6 átomos de carbono y puede ser de cadena recta o ramificada. Los grupos alcanilo inferior contienen de 2 a 6 átomos de carbono y pueden ser de cadena recta

o ramificada.

Los grupos alquilo y alcoxi inferior preferidos son metilo y metoxi respectivamente. El grupo alcanilo inferior preferido es acetilo. Los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son preferiblemente cada uno un átomo de hidrógeno y el grupo arilo Ar es con preferencia un grupo dihalofenilo, en particular un grupo 2,4-diclorofenilo.

El grupo heterocíclico Y puede ser un grupo aromático o no aromático; por ejemplo, puede ser un grupo tienilo, tiazolilo, tiazolinilo, 2- ó 4-imidazolilo, 3- $\overline{[1,2,4]}$ -triazolilo, tiadiazolilo, satazolilo, 5-tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, 2-benzotiazolilo, 2-bencimidazolilo o 2-, 3- ó 4-quinolilo, los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de halógeno o grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, amino, mercapto, alquiltio inferior, fenilo, fenilo sustituido, arilalquilo inferior, carboxi, alcocarbonilo inferior, mono- o dialquilamino inferior, alcanoilamino inferior, alcoxi (inferior) carbonilalquilo inferior, arilalquil(inferior)amino, carbamilo, cicloalquilo C_3-C_6 , nitro, aminoalquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcocarbonilamino inferior, alquilsulfonilamino inferior, amidino, guanidino o ureido. Grupos heterocíclicos preferidos son piridilo (particularmente 2-piridilo opcionalmente sustituido por amino y/o cloro o bromo, especialmente 3-cloro-2-piridilo, 5-cloro- y 5-bromo-2-piridilo, 5-amino-2-piridilo y 5-amino-3-cloro-2-piridilo), tienilo (particularmente 2-tienilo), tiazolilo (particularmente 2-tiazolilo y 4,5-dimetil-2-tiazolilo), imidazolilo (particularmente 1-metil-2-imidazolilo), 1,2,4-tiadiazolilo (particularmente 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il), y pirimidinilo (particularmente 2-pirimidinilo).

Los sustituyentes arilo preferidos, cuando están presentes en Y, son fenilo y fenilo sustituido, siendo los grupos hidroxil y halógeno los sustituyentes preferidos en el radical fenilo.

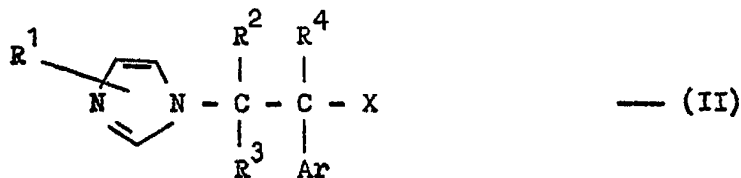
5

Compuestos individuales particularmente preferidos, preparados por el proceso de la invención, incluyen:

- 1- β ,4-dicloro- β -(1-metil-imidazolil-2-tio)fenetil/imidazol,
 1- β ,4-dicloro- β -(4,5-dimetiltiazolil-2-tio)fenetil/imidazol,
 1- β ,4-dicloro- β -(2-pirimidiniltio)fenetil/imidazol,
 10 1- β ,4-dicloro- β -(2-piridiltio)fenetil/imidazol,
 1- β ,4-dicloro- β -(2-tieniltio)fenetil/imidazol,
 1- β ,4-dicloro- β -(5-bromopiridil-2-tio)fenetil/imidazol,
 1- β ,4-dicloro- β -(3-metil-1,2,4-tiadiazolil-2-tio)fenetil/imidazol,
 15 1- β ,4-dicloro- β -(2-tiazoliniltio)fenetil/imidazol,
 1- β ,4-dicloro- β -(5-cloro-piridil-2-tio)fenetil/imidazol,
 1- β ,4-dicloro- β -(3-cloro-piridil-2-tio)fenetil/imidazol,
 1- β -(2-piridiltio)-5-cloro-2-tienil-etil/imidazol,
 1- β ,4-dicloro- β -(5-aminopiridil-2-tio)fenetil/imidazol, y
 20 1- β ,4-dicloro- β -(5-amino-3-cloro-piridil-2-tio)fenetil/imidazol,
 y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en particular sus sales hidrocioruro.

25

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula (I) comprende hacer reaccionar un haluro de 1-aril-2-(imidazolil)alquilo adecuado, de fórmula:



en la que Ar y R¹ a R⁴ se definen como anteriormente y X es un

átomo de halógeno, preferiblemente cloro, con un tiol de fórmula



en la que Y se define como anteriormente.

5 Sin embargo, los compuestos en los cuales Y contiene un sustituyente alcanoilamino inferior, alcoxicarbonilamino inferior o alquilsulfonilamino inferior, se preparan preferiblemente por una vía de síntesis indicada más adelante.

10 La reacción se efectúa generalmente en un disolvente orgánico acuoso, preferiblemente dimetilformamida acuosa, en presencia de un agente aceptor de ácido, por ejemplo carbonato o bicarbonato sódico, o una base orgánica tal como trietilamina. El tiol se utiliza normalmente en un ligero exceso. La
15 reacción se puede efectuar a una temperatura que oscila entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente y puede durar de 1 a 48 horas en función de la naturaleza particular de los reactantes y temperatura implicada. Se ha encontrado que la reacción se completa generalmente de forma sustancial en el espacio de 3 a 4 horas a una temperatura de
20 100°C, o puede necesitar 48 horas a temperatura ambiente. El producto se puede aislar convenientemente de la mezcla de reacción en bruto, vertiendo esta última en agua y extractando la mezcla con un disolvente orgánico inmiscible con agua para el producto, por ejemplo éter dietílico, separándose a continuación el disolvente orgánico para proporcionar el producto,
25 frecuentemente, en forma de un aceite o goma. Alternativamente, la mezcla de reacción en bruto se puede evaporar simplemente y extractarse el producto con un disolvente orgánico, por ejemplo acetato de etilo o éter. En cualquier caso, el producto en
30 bruto se puede purificar, si se desea, bien como la base libre o

bien mediante conversión a una sal de adición de ácido. Por ejemplo, se puede tratar con una solución de cloruro de hidrógeno en éter para dar la sal hidrocioruro o con una solución de ácido oxálico en éter para producir la sal oxalato. El producto sólido se puede purificar entonces, si se desea, por técnicas convencionales, por ejemplo recristalización. La sal oxalato se puede convertir a una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo mediante una técnica de intercambio iónico convencional.

Los haluros de fórmula (II) son compuestos conocidos descritos en la Patente USA No. 3.679.697. Los tioles de fórmula (III) son en general compuestos conocidos, fácilmente accesibles o se pueden preparar mediante métodos de sobra conocidos.

Algunos compuestos de fórmula (I) se pueden preparar también mediante conversión de uno de los sustituyentes en el grupo Y en otro sustituyente, del siguiente modo:

(a) Los compuestos en donde Y contiene un sustituyente alcanoilamino inferior se pueden preparar por acilación del correspondiente compuesto amino-sustituído con el cloruro o bromuro de ácido C_2-C_6 adecuado (por ejemplo CH_3COCl ó CH_3COBr) ó anhídrido de ácido C_4-C_{12} (por ejemplo $(CH_3CO)_2O$);

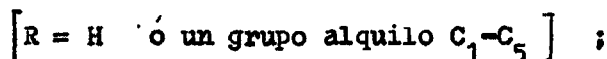
(b) Los compuestos en donde Y contiene un sustituyente alcocarbonilamino inferior, se pueden preparar por reacción del correspondiente compuesto amino-sustituído con el cloroformato o bromoformato de alquilo inferior adecuado;

(c) Los compuestos en donde Y contiene un sustituyente alquilsulfonilamino inferior, se pueden preparar por reacción del correspondiente compuesto amino-sustituído con el anhídrido alcano(C_2-C_{12}) sulfónico (por ejemplo $(CH_3SO_2)_2O$) ó

cloruro o bromuro de alcano(C₁-C₆)sulfonilo (por ejemplo
CH₃SO₂Cl);

5 (d) Los compuestos en donde Y contiene un sustituyente amino se pueden preparar por reducción del correspondiente compuesto nitro-sustituído, por ejemplo con sulfato ferroso y amoníaco.

10 (e) Los compuestos en donde Y contiene un sustituyente alquilamino inferior primario se pueden preparar por reacción del correspondiente compuesto amino-sustituído con el aldehído C₁-C₆ adecuado, seguido por reducción, por ejemplo con borohidruro sódico. Este método se puede representar del siguiente modo:



15 y

(f) Los compuestos en donde Y contiene un sustituyente ureído se pueden preparar por reacción del correspondiente compuesto amino-sustituído con cianato sódico o potásico en presencia de un ácido.

20 Los compuestos de fórmula (I) existen en las formas isoméricas ópticamente activas D y L y la invención incluye la preparación de estas formas así como de las mezclas racémicas. Los productos racémicos pueden resolverse por técnicas bien conocidas, por ejemplo mediante cristalización fraccionada de una sal de adición formada con un ácido ópticamente activo.

25

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente

5 aceptables de los compuestos preparados por la invención, son las formadas a partir de ácidos que forman sales de adición de ácido no tóxicas conteniendo aniones farmacéuticamente aceptables, tales como las sales hidrocioruro, hidrobromato, hidroyoduro, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, maleato, fumarato, nitrato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, sacarato y p-toluenosulfonato.

10 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables son agentes antifungales, útiles para combatir infecciones fungales en animales, incluyendo personas.

15 La evaluación in vitro de la actividad antifungal de los compuestos ha sido realizada determinando la concentración mínima inhibitoria (m.i.c.) de los compuestos del ensayo, en un medio adecuado en el cual deja de presentarse el crecimiento del microorganismo particular.

20 En la práctica, una serie de placas de agar, cada una de ellas teniendo el compuesto del ensayo incorporado en una concentración particular, se inoculan con un cultivo standard de Candida albicans y cada placa se incuba entonces durante 24 horas a 37°C. Las placas son entonces examinadas con respecto a la presencia o ausencia de crecimiento de hongo y se anota el valor m.i.c. adecuado. Otros microorganismos utilizados en tales ensayos incluyen Cryptococcus neoformans, Aspergillus fumigatus, Trichophyton rubrum, Epidermophyton floccosum, Blastomyces dermatitidis, y Torulopsis glabrata.

30 La evaluación in vivo de los compuestos ha sido realizada en una serie de niveles de dosificación mediante inyección intraperitoneal o intravenosa o mediante administración oral, a ratones que están inoculados con una cepa de Candida

albicans. La actividad está basada en la supervivencia de un grupo tratado de ratones después de la muerte de un grupo de ratones sin tratar tras 48 horas de observación. El nivel de dosificación en el cual el compuesto proporciona una protección del 50 % contra el efecto letal de la infección, es anotado.

Para su utilización en personas, los compuestos antifungales de fórmula (I) pueden administrarse solos, pero en general se administran en mezcla con un vehículo seleccionado con respecto a la vía proyectada de administración y práctica farmacéutica convencional. Por ejemplo, se pueden administrar oralmente en forma de tabletas, que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas bien solos o en mezcla con excipientes, o en forma de elixires o suspensiones que contienen agentes sazonzantes o colorantes. Se pueden también inyectar parenteralmente, por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Para la administración parenteral, los compuestos se utilizan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otros solutos, por ejemplo suficientes sales o glucosa para hacer que la solución sea isotónica.

Para la administración oral y parenteral a pacientes humanos, se supone que el nivel de dosificación diario de los compuestos antifungales de fórmula I será comparable con el nivel de agentes antifungales corrientemente en utilización por ejemplo de 0,5 a 50 mg/kg (en dosis divididas) cuando se administra por vía parenteral, o de 2 a 200 mg/kg (en dosis divididas) cuando se administra por vía oral. De este modo, se puede decir que las tabletas o cápsulas de los compuestos pueden contener de 30 mg a 3 g de compuesto activo para la administración oral de hasta 4 veces al día, mientras que las unidades de dosificación para administración parenteral contenen-

drán de 10 mg a 1 g de compuesto activo.

5 En cualquier caso, será el médico quien deter-
mine el nivel de dosificación real, que resulte más adecuado
para un paciente individual, variando dicho nivel de dosifica-
ción en función de la edad, peso y respuesta del paciente par-
ticular. Las dosis anteriores son ejemplificativas del anfi-
trión medio. Naturalmente, pueden existir casos individuales
en donde se requieran gamas de dosificación superiores o infe-
riores, encontrándose sin embargo dichas gamas dentro del al-
10 cance de la presente invención.

Por lo tanto, la invención proporciona una com-
posición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I)
junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Por otra parte, los compuestos antifúngales de
fórmula I se pueden aplicar localmente, por ejemplo en forma
de una crema o unguento. Por ejemplo, se pueden incorporar en
una crema consistente en una emulsión acuosa de polietilengli-
coles o parafina líquida; o se pueden incorporar, a una concen-
tración entre 1 y 10 %, en un unguento que consiste en una base
20 de cera blanca o de parafina blanca y blanda, junto con los
estabilizadores y agentes preservativos que puedan necesitarse.

La invención proporciona igualmente una composi-
ción antifungal para administración local, que comprende un
compuesto de fórmula (I) junto con un diluyente o vehículo lo-
25 calmente aceptable.

A continuación se ofrecen ejemplos de la prepa-
ración de los nuevos compuestos de fórmula (I) según el proce-
dimiento de esta invención:

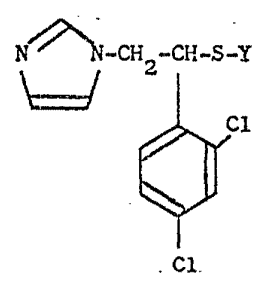
EJEMPLO 1

Una solución de 0,85 g (8 mmoles) de carbonato
sódico en 10 ml de agua, se añade a una solución de 0,82 g
(2,6 mmoles) de hidrocioruro de 1-(β-cloro-2,4-diclorofenetil)-
imidazol en 5 ml de agua y se añade suficiente dimetilformamida
para proporcionar 25 ml de una solución clara. Se añaden 0,46 g
(3,1 mmoles) de 3-cloro-2-mercaptopiridina en 5 ml de dimetil-
formamida y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante
2 días. Los disolventes se eliminan bajo vacío y el residuo se
recibe en 50 ml de agua y se extracta con éter (3 x 50 ml).
Los extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato de mag-
nesio y se evapora. El residuo oleoso se recibe en 25 ml de
éter seco y se añade una solución de cloruro de hidrógeno en
éter para precipitar la sal hidrocioruro, la cual se recoge
por filtración y se recristaliza en una mezcla de metanol y
éter diisopropílico, para dar hidrocioruro de 1-(2,4-dicloro-
β-(3-cloro-piridil-2-tio)fenetil/imidazol (0,4 g, 36 %),
p.f. 225-226°C. (Encontrado: C, 45,4; H, 3,2; N, 9,8.
C₁₆H₁₂Cl₃N₃S.HCl requiere C, 45,6; H, 3,1; N, 10,0 %).

EJEMPLOS 2 - 49

Del mismo modo que se ha descrito en el ejemplo
1, se preparan los siguientes derivados de 1-(2,4-diclorofenil)-
2-(1-imidazolil)etil-sulfuro, pero a partir de 1-(β-cloro-2,4-
diclorofenetil)imidazol y del correspondiente tiol heterocíclico.
La Tabla 1 muestra la estructura del grupo heterocíclico Y junto
con los puntos de fusión y datos analíticos. Las estructuras de
los compuestos para los cuales no se obtuvieron los datos de
punto de fusión y restantes datos analíticos, se confirmaron
mediante espectroscopia i.r. y r.m.n.

TABLA I



Ejemplo No.	Y	Sal	P.f.	Análisis (Teórico entre paréntesis)		
				C	H	N
2		(HCl) ₂	Cris- tal	Sin obtener		
3		HCl	157- 159º	39,00 (38,21)	2,76 2,96	17,32 17,14)
4		HCl	Cris- tal	Sin obtener		
5		HCl	184,5- 185,5º	41,28 (41,25)	3,10 3,21	13,53 13,74)
6		HCl	192- 194º	45,93 (46,48)	3,42 3,38	14,15 14,15)

TABLA I (Continuación)

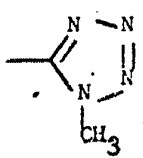
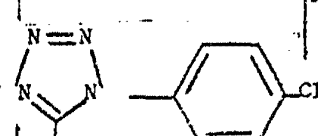
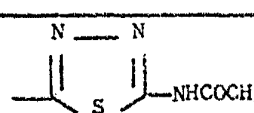
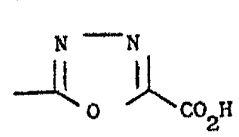
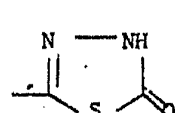
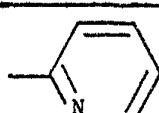
Ejemplo No.	Y	Sal	P.f.	Análisis (Teórico entre paréntesis)		
				C	H	N
7		Base libre	120-123°	4,22 (43,93)	3,44 3,40	23,50 23,65)
8		HCl	178°	43,90 (44,26)	2,77 2,87	16,68 17,21)
9		HCl	Descomposición a 233°	40,10 (39,99)	3,20 3,11	10,91 10,54)
10		2H ₂ O	96° o - (disuelto en agua)	36,75 (39,90)	3,30 3,30	10,66 10,30)
11		HCl	265-272°	38,53 (38,09)	2,73 2,71	10,71 10,67)
12		CO ₂ H CO ₂ H	140-145°	49,09 (49,11)	3,37 3,43	0,25 0,55)

TABLA I (Continuación)

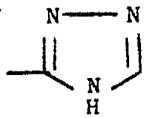
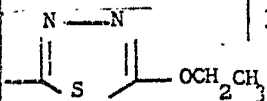
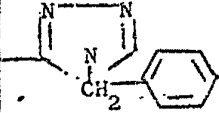
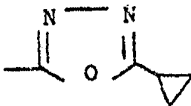
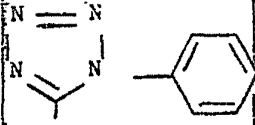
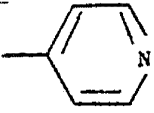
Ejemplo No.	Y	Sal	p.f.	Análisis (Teórico entre paréntesis)		
				C	H	N
13		HCl • H ₂ O	75-110°	40,14 (39,57)	3,24 3,58	17,56 17,75)
14		Base libre	goma	Sin obtener		
15		HCl	190-192°	48,76 (48,79)	3,55 3,66	16,14 17,97)
16		CO ₂ H CO ₂ H	88-90°	43,61 (43,52)	3,49 3,55	10,97 11,28)
17		(CO ₂ H) CO ₂ H) ₂	94-95°	44,58 (44,22)	3,02 3,01	13,40 14,07)
18		(CO ₂ H) CO ₂ H) ₂	147-149°	44,63 (45,30)	3,17 3,23	7,78 7,92)

TABLA I (Continuación)

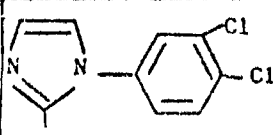
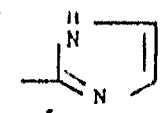
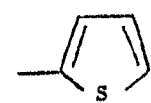
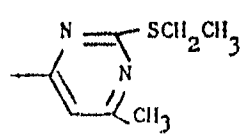
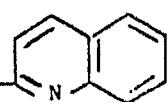
Ejemplo No.	Y	Sal	p.f.	Análisis (teórico entre paréntesis)		
				C	H	N
19		$(\text{CO}_2\text{H})_{1/2}$ $(\text{CO}_2\text{H})_{1/2}$	167-168	47,03 (47,66)	3,08 2,81	10,42 10,59)
20		$(\text{H}_2\text{O})_{1/4}$	124- 126 ^g	49,58 (48,91)	3,57 3,67	16,52 16,30)
21		HCl	159- 161 ^g	45,88 (45,98)	3,36 3,35	7,22 7,15)
22		HCl	197- 199,5 ^g	46,52 (46,80)	4,16 4,15	12,17 12,15)
23		Base libre	133- 135 ^g	59,71 (59,98)	3,76 3,78	10,66 10,50)

TABLA I (Continuación)

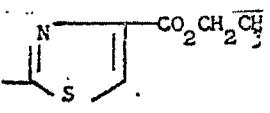
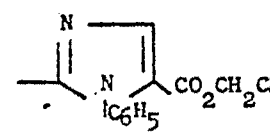
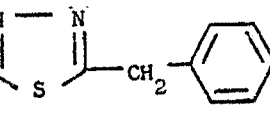
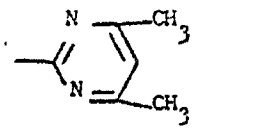
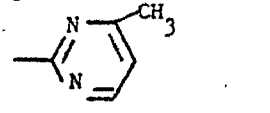
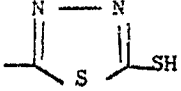
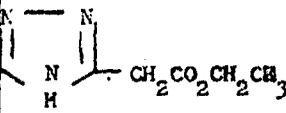
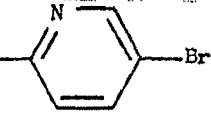
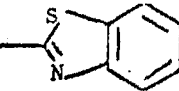
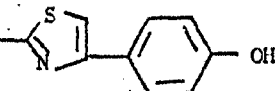
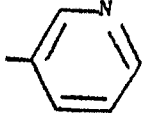
Ejemplo No.	Y	Sal	p.f.	Análisis (teórico entre paréntesis)		
				C	H	N
24		CO ₂ H CO ₂ H ⁻	160-163 ^o	44,30 (44,03)	3,35 3,31	8,19 8,12)
25		HCl	194-195 ^o	52,41 (52,73)	3,96 4,05	10,95 10,70)
26		HCl	189-192 ^o	49,03 (49,18)	3,34 3,38	10,08 10,43)
27		(HCl) ₂	217-220 ^o	45,19 (45,25)	3,87 3,97	12,29 12,08)
28		(HCl) ₂	130-133 ^o	44,27 (43,86)	3,69 3,68	13,18 12,79)

TABLA I (Continuación)

Ejemplo No.	Y	Sal	p.f.	Análisis (teórico entre paréntesis)		
				C	H	N
29		HCl	260-265 ^o	37,24 (36,65)	2,95 2,60	13,13 13,16
30		CO ₂ H CO ₂ H	100 ^o	40,72 (44,19)	3,56 3,68	12,45* 13,57
31		Base libre	144 ^o	44,85 (44,75)	2,91 2,80	9,79 9,79
32		HCl	196-197 ^o	45,16 (45,31)	2,81 2,75	9,05 8,81
33		CO ₂ H CO ₂ H	170-171 ^o	48,84 (49,07)	3,32 3,19	7,72 7,81
34		CO ₂ H CO ₂ H 1/4 ^o (CH ₃ OH)	90-92 ^o	48,54 (48,88)	3,61 3,60	9,45 9,37

* presenta impureza

TABLA I (Continuación)

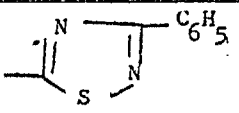
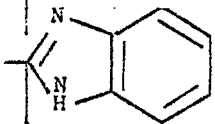
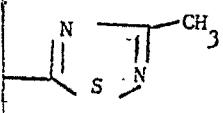
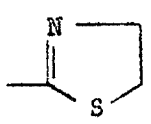
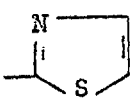
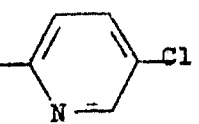
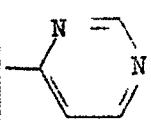

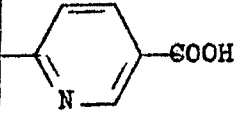
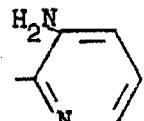
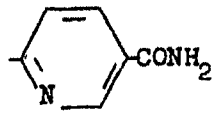
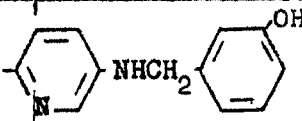
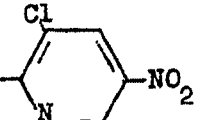
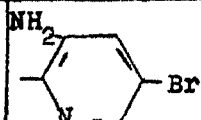
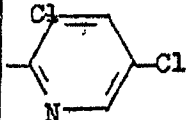
Ejemplo No.	Y	Sal	p.f.	Análisis (teórico entre paréntesis)		
				C	H	N
35		CO ₂ H CO ₂ H	148- 151 ^o	48,18 (48,20)	3,04 3,08	10,62 10,71)
36		Base libre	197- 200 ^o	54,57 (54,54)	3,71 3,63	14,43 14,39)
37		CO ₂ H CO ₂ H	130- 140 ^o	42,27 (41,67)	3,19 3,06	12,03 12,15)
38		CO ₂ H CO ₂ H	148- 150 ^o	42,62 (42,86)	3,28 3,37	9,26 9,38)
39		HCl	176- 180 ^o	42,51 (42,83)	3,04 3,08	10,94 10,70)
40		HCl	147- 149 ^o	45,36 (45,64)	3,11 3,11	10,11 9,98)
41		Base libre	149- 150 ^o	51,8 (51,3)	3,5 3,4	16,2 16,0)

TABLA I (Continuación)

Ejemplo No.	Y	Sal	p.f.	Análisis (teórico entre paréntesis)		
				C	H	N
42		Base libre	213- 215 ^o	49,4 (48,6)	3,1 3,1	14,1 14,2)
43		Base libre	199- 203 ^o	52,2 (51,8)	3,4 3,3	10,4 10,6)
44		3HCl	vidrio	caracterizado por r.m.n. y espectro de masas		
45		HCl	247- 252 ^o	46,3 (47,5)	3,2 3,5	12,3 13,0)
46		oxalato	vidrio	caracterizado por r.m.n. y espectro de masas		
47		Base libre	156 ^o	44,9 (44,7)	2,4 2,6	11,4 13,0)
48		1½ tartrato	vidrio	39,3 (39,5)	3,6 3,3	8,2 8,4)
49		HCl	228-230 ^o	40,8 (42,1)	2,8 2,6	9,3 9,2)

EJEMPLO 50

Se disuelven 0,77 g (7 mmoles) de 2-mercapto-piridina en una solución de 1,5 g de carbonato sódico en 70 ml de agua y se añade a una solución de 1,5 g (6 mmoles) de hidroclo-
5 ruro de 1-(β -clorofenetil)imidazol en 70 ml de dimetilformamida. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y se vierte entonces en 300 ml de agua y se extracta con éter (4 x 100 ml). Los extractos etéreos combinados se lavan con agua y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El
10 producto oleoso se recibe en éter seco y se añade una solución saturada de ácido oxálico en éter para precipitar la sal oxalato como una goma que solidifica tras trituración con éter seco. La recrystalización en metanol y éter proporciona dioxalato de 1- β -(2-piridil-tio)fenetil/imidazol (0,38 g, 14%), p.f.
15 128°C. (Encontrado: C, 54,9; H, 4,55; N, 9,6. $C_{16}H_{15}N_3S \cdot (C_2H_2O_4)_2$ requiere C, 54,8; H, 4,3; N, 10,1 %).

EJEMPLO 51

Se agita a temperatura ambiente, durante 5 horas, una mezcla de 1,5 g (5,3 mmoles) de cloruro de 1-(2-cloro-5-tienil)-2-(1-imidazolil)-etilo, 0,75 g (6,7 mmoles) de 2-mercapto-
20 piridina y 2 g (19 mmoles) de carbonato sódico en 100 ml de dimetilformamida seca. La solución se filtra y el disolvente orgánico se separa bajo vacío. El aceite residual se recibe en acetato de etilo, se filtra y se añade una solución saturada de
25 ácido oxálico en éter. La sal oxalato precipitada se recoge por filtración, se lava con éter y se recrystaliza en una mezcla de acetona, metanol y éter diisopropílico para dar oxalato de 1- β -(2-piridiltio)-5-cloro-2-tienil-etil/imidazol (0,98 g, 46 %), p.f. 190-191°C. (Encontrado: C, 46,6; H, 3,5; N, 10,1.
30 $C_{16}H_{12}ClN_3S \cdot C_2H_2O_4$ requiere C, 46,7; H, 3,4; N, 10,2 %).

EJEMPLO 52

Se disuelven 240 g de sulfato ferroso en 600 ml de agua y se añade entonces a la solución 1 ml de ácido clorhídrico concentrado y 22,5 g de 1- β ,4-dicloro- β -(5-nitropiridil-2-tio)fenetil/imidazol (preparado como en el ejemplo 42). La mezcla resultante se agita vigorosamente y se calienta a 90° y se añade amoniaco "0,88" (100 ml seguido por 3 x 50 ml a intervalos de 2 minutos). La mezcla se calienta luego a 90° durante 40 minutos.

La mezcla de reacción se enfría a continuación, se diluye con agua y se filtra el residuo que contiene hierro. El filtrado se extrae con acetato de etilo, se separa y la fase orgánica se seca y trata con una solución saturada de ácido d-tartárico en metanol, proporcionando, como un precipitado, el cual se filtra, bis-tartrato de 1- β ,4-dicloro- β -(5-aminopiridil-2-tio)fenetil/imidazol (1,5 g cosecha 2). El residuo de hierro se agita entonces en acetato de dietilo y la fase de acetato de etilo se decanta, seca y trata con una solución de ácido d-tartárico en metanol para precipitar otra cosecha (22 g - cosecha 2) del producto deseado. El residuo de hierro se trata entonces otra vez con acetato de etilo/ácido d-tartárico en metanol para dar una cosecha final (cosecha 3 - 3 g) del producto. Las cosechas se combinan y se secan hasta un polvo fino e higroscópico, p.f. 75-85° (rendimiento 26 g - 68 %).

Análisis %:

Encontrado: C, 44,40; H, 4,34; N, 8,15
Calculado para $C_{16}H_{14}N_4SCl_2 \cdot 2HOOC_7(CHOH)_2COOH$: C, 43,32; H, 3,94;
N, 8,42.

Mediante un procedimiento similar al anterior, pero utilizando una solución de ácido oxálico en éter en lugar de una solución de ácido d-tartárico en metanol, se prepara el

mono-oxalato de 1- β ,4-dicloro- β -(5-aminopiridil-2-tio)fenetil/
imidazol, p.f. 105 - 125^o,

Análisis %:

Encontrado: C, 47,83; H, 3,71; N, 11,63.

5 Calculado para $C_{16}H_{14}N_4Cl_2S.C_2H_2O_4$: C, 47,49; H, 3,54; N, 12,31.

EJEMPLO 53

10 Monohidrocioruro de 1- β ,4-dicloro- β -(3-cloro-5-aminopiridil-2-
tio)fenetil/imidazol, p.f. 222 - 224^o, se prepara mediante un
procedimiento similar al del ejemplo 52, a partir del correspon-
diente 3-cloro-5-nitropiridilimidazol y utilizando cloruro de
hidrógeno en éter en lugar de ácido tartárico en metanol.

Análisis %:

Encontrado: C, 44,1; H, 3,2; N, 12,5

Calculado para $C_{16}H_{13}N_4S.Cl_3.HCl$: C, 44,0; H, 3,2; N, 12,8.

EJEMPLO 54

15 Una solución acuosa de 2,5 g de bis-tartrato de 1-
 β ,4-dicloro- β -(5-aminopiridil-2-tio)fenetil/imidazol (preparado
como en el ejemplo 52) se trata con una solución acuosa de car-
bonato sódico y se extracta con cloruro de metileno. Después de
20 la separación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magne-
sio, se filtra y el disolvente se separa bajo presión reducida.
El residuo resultante de la base libre se recibe en ácido acé-
tico acuoso al 30 % y se añade gota a gota una solución acuosa
de cianato sódico (conteniendo 0,5 g de cianato). La mezcla re-
25 sultante se deja a temperatura ambiente durante la noche y se
añaden entonces 0,25 g más de cianato sódico y la mezcla de reac-
ción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se ña-
den entonces 0,25 g más de cianato sódico y la mezcla de reacción
se deja reposar durante 24 horas. La mezcla de reacción se basi-
30 fica luego con solución acuosa de carbonato sódico y se extracta

con acetato de etilo. Después de la separación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo resultante se recibe en un mínimo de metanol y se cromatografía sobre una columna de sílice, eluyéndose el producto deseado, 1- β -2,4-dicloro- β -(5-ureidopiridil-2-tio)fenetil/imidazol, con acetato de etilo/metanol.

El rendimiento en producto deseado es de 225 mg, fundiendo a 106-110°. El producto se caracteriza por los datos r.m.n., i.r. y espectro de masa.

10

EJEMPLO 55

Una solución acuosa de 1,5 g de bis-tartrato de 1- β -2,4-dicloro- β -(5-aminopiridil-2-tio)fenetil/imidazol (preparado como en el ejemplo 52), se trata con una solución acuosa de carbonato sódico y se extracta con cloruro de metileno. Después de la separación, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante de la base se recibe en tetrahidrofurano y se añaden entonces 0,5 ml de trietilamina y 0,44 g de anhídrido metanosulfónico, agitándose la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añade una porción adicional del anhídrido (80 mg) y la mezcla resultante se agita de nuevo a temperatura ambiente durante la noche. Se añade entonces otra porción de 80 mg del anhídrido y la mezcla de reacción se agita de nuevo a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evapora entonces hasta sequedad bajo presión reducida y se añade entonces, para recibir el residuo, agua y una pequeña cantidad de solución acuosa de carbonato sódico. La mezcla resultante se extracta con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se separa bajo presión reducida. El residuo se recibe en una pequeña cantidad de acetato

15
20
25
30

de etilo y se añade una solución saturada de ácido oxálico en éter. El precipitado de mono-oxalato de 1- $\sqrt{2}$,4-dicloro- β -(5-metilsulfonilamino-piridil-2-tio)fenetil/imidazol se filtra y se recrystaliza en MeOH/Et₂O. El rendimiento del producto, p.f. 141-143^o, es de 270 mg.

Análisis %:

Encontrado: C, 43,52; H, 3,53; N, 10,62

Calculado para C₁₇H₁₆N₄O₂S₂Cl₂·(COOH)₂: C, 42,78; H, 3,38; N, 10,50.

Muchos de los compuestos preparados en los ejemplos han sido ensayados con respecto a la actividad antifungal mediante los métodos anteriormente descritos. Los valores m.i.c. in vitro contra Candida Albicans C₆₆ se ofrecen en la Tabla II.

TABLA II

Ejemplo	m.i.c. (μ g/ml)	Ejemplo	m.i.c. (μ g/ml)
1	6,25	27	12,5
2	6,25	28	12,5
4	6,25	31	6,25
5	12,5	32	25
6	6,25	33	25
7	50	36	25
8	3,1	37	3,1
9	25	38	12,5
10	25	39	6,25
11	12,5	40	6,25
12	1,6	41	12,5
13	50	44	25
14	6,25	45	50

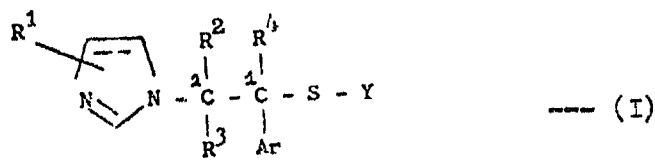
TABLA II (Continuación)

Ejemplo	m.i.c. ($\mu\text{g/ml}$)	Ejemplo	m.i.c. ($\mu\text{g/ml}$)
15	3,1	46	50
16	12,5	47	25
17	6,25	48	6,25
18	50	49	25
21	6,25	50	12,5
22	12,5	51	3,1
23	25	52	6,25
24	12,5	53	6,25
25	50	54	50
26	6,25		

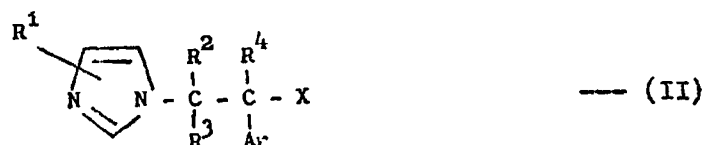
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse contar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

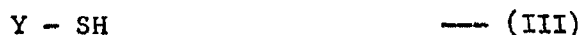
1.- Procedimiento para preparar 1-aryl-2-(1-imidazolil)-alquil-sulfuros, de fórmula general:



5 en la que R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; Ar es un grupo fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, grupos alquilo inferior o grupos alcoxi inferior; o puede ser un grupo tienilo o halotienilo; e Y es un grupo mono o bi-cíclico, que
 10 contiene al menos un heteroátomo en un anillo de 5 ó 6 miembros y unido al átomo de azufre de la fórmula (I) mediante un átomo de carbono de dicho anillo; y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un haluro de fórmula:



15 en la que Ar y R¹ a R⁴ se definen como anteriormente y X es un átomo de halógeno, con un tiol de fórmula:



en la que Y se define como anteriormente, seguido opcionalmente por:

20 (a) conversión de un sustituyente amino de Y en un susti-

tuyente alcanoilamino por acilación con un cloruro o bromuro de ácido C_2-C_6 o anhídrido de ácido C_4-C_{12} ;

5 (b) conversión de un sustituyente amino de Y en un sustituyente alcoxycarbonilamino inferior por reacción con un cloroformato o bromoformato de alquilo inferior;

(c) conversión de un sustituyente amino de Y en un sustituyente alquilsulfonilamino inferior por reacción con un anhídrido alcano C_2-C_{12} sulfónico o cloruro o bromuro de alcano C_1-C_6 sulfonilo;

10 (d) conversión de un sustituyente nitro de Y en un sustituyente amino por reducción;

(e) conversión de un sustituyente amino de Y en un sustituyente alquilamino inferior primario por reacción con un aldehído C_1-C_6 , seguido por reducción;

15 (f) conversión de un sustituyente amino de Y en un sustituyente ureido por reacción con cianato sódico o potásico en presencia de ácido; y

(g) conversión de un compuesto de fórmula (I) preparado como anteriormente en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable por reacción con un ácido adecuado.

20 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 hasta R^4 son cada uno hidrógeno y Ar es un grupo dihalofenilo.

25 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque Ar es un grupo 2,4-diclorofenilo.

30 4.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque Y es un grupo elegido entre tienilo, tiazolilo, tiazolinilo, 2- ó 4-imidazolilo, 3-[1,2,4]-triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, 5-tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, 2-benzotiazolilo, 2-bencimidazolilo

5 y 2-, 3- ó 4-quinolilo, los cuales pueden estar opcionalmente
sustituidos por halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior,
hidroxi, amino, mercapto, alquiltio inferior, fenilo, fenilo
sustituido, arilalquilo inferior, carboxi, alcoxicarbonilo
inferior, mono- ó dialquilamino inferior, alcanoilamino in-
ferior, alcoxi(inferior) carbonilalquilo inferior, arilalquil -
10 (inferior)amino, carbamoilo, cicloalquilo C₃-C₆, nitro, amino-
alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxicarbonilamino
inferior, alquilsulfonilamino inferior, amidino, guanidino o
ureido.

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracte-
terizado porque Y es un grupo 2-piridilo opcionalmente susti-
tuido por amino y/o cloro o bromo.

6.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracte-
10 terizado porque Y se elige entre 2-piridilo, 3-cloro-2-piridilo,
5-cloro-2-piridilo, 5-bromo-2-piridilo, 5-amino-2-piridilo,
5-amino-3-cloro-2-piridilo, 2-tienilo, 2-tiazolilo, 4,5-dime-
til-2-tiazolilo, 1-metil-2-imidazolilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-
ilo y 2-pirimidinilo.

20 7.- Procedimiento para preparar derivados de imi-
dazol, tal y como queda sustancialmente descrito en la presen-
te Memoria.

Esta Memoria consta de 27 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

25

Madrid, - 2 DIC. 1976

PFIZER CORPORATION.

Agencia AGENSA y ASISTET
de Madrid L. Gorta Fovóndez

