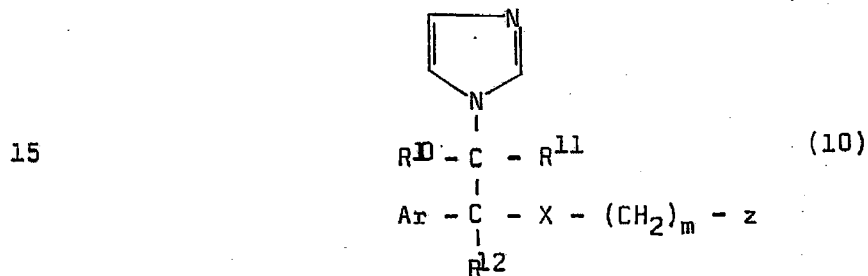


El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados imidazoliletíl-oxialcoxílicos, presentes eventualmente como sales por adición de ácido, incluyendo sus análogos con agrupación tío, ambos de los cuales gracias a su efecto antimicótico y antibacteriano son apropiados para la utilización en la medicina humana y veterinaria así como para la protección de plantas.

Son conocidos diferentes derivados de imidazol y sales de los mismos con efecto fungicida o antimicótico, por ejemplo los 1-(β-aril)-etilimidazoles (DE-OS 940.388) así como los 1-aril-2-(1-imidazolil)-alcoholésteres o -etiltioésteres (DE-OS 2.619.381). Una estructura general, deducible de este estado conocido de la técnica, de derivados de imidazol conocidos, corresponde por lo tanto a la fórmula (10)

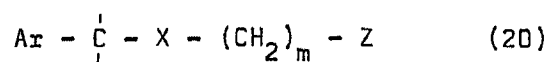


y los compuestos (10) o sus sales tienen considerable interés farmacológico para combatir micosis, especialmente cuando los símbolos generales de la fórmula (10) tienen los siguientes significados:

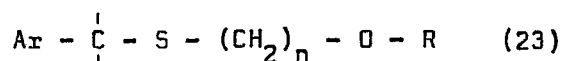
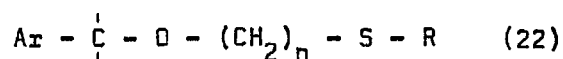
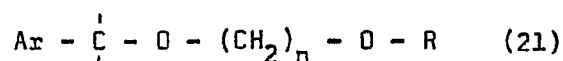
20 R^{10} hasta R^{12} son átomos de hidrógeno o radicales alcohilo inferiores, X es oxígeno o azufre, Ar es un radical

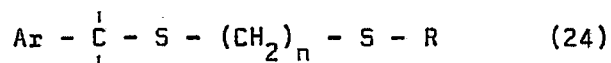
arilo eventualmente sustituido, Z es un grupo aromático o heteroaromático y m significa cero, 1 ó 2. En tal caso, el radical 1-imidezolilo puede llevar eventualmente, por lo menos, un sustituyente adicional, por ejemplo alcohol inferior.

Para fines quimioterapéuticos, especialmente en el caso de administración por vía oral así como también por vía rectal o vaginal de agentes antimicóticos para el tratamiento de micosis sistémicas - aparte de la actividad antimicótica - tienen importancia predominante la toxicidad oral y/o la solubilidad de la sustancia activa. Lo mismo sirve "mutatis-mutandis" igualmente también para la utilización de fungicidas para la protección de plantas. Se ha encontrado que pueden lograrse importantes ventajas a este respecto, prácticamente sin perjuicio o incluso con mejoras del efecto antimicótico, si la estructura de la fórmula (10) es modificada de acuerdo con el invento mediante un puente de oxígeno o azufre introducido adicionalmente en la cadena entre el puente alcoholeno - $(CH_2)_m$ y el grupo Z, es decir que la cadena de la estructura (20)



está estructurada a elección como sigue:





en donde R significa hidrógeno, un grupo alcoholo inferior o un grupo fenilo eventualmente sustituido y n significa 1, 2 ó 3.

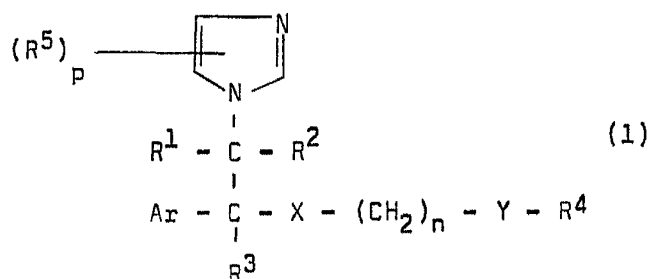
5 Aquí hay que hacer observar que en el caso de algunos compuestos de la fórmula (10) conocidos a partir de la DE-OS 2.619.381 antes mencionada, el grupo arriba designado como Z puede ser un grupo tienilo. No obstante, esto no permitía de ningún modo esperar que compuestos (10)
10 con las estructuras de cadenas modificadas (21) hasta (24) pudieran tener propiedades farmacológicas comparables o - incluso mejoradas, dado que el azufre de un anillo heteroaromático no puede ser equiparado en general con el azufre en un modo de enlace acílico.

15 El hecho de que a las estructuras de cadenas (21) hasta (24) les corresponda una considerable importancia, se deduce además del sorprendente descubrimiento de que el grupo Z en la fórmula (10), que correspondientemente a las memorias de publicación mencionadas debe ser un
20 grupo aromático o heteroaromático, puede ser reemplazado no sólo por un grupo alifático, sino incluso por el átomo de hidrógeno, sin que esto suprima el efecto antimicótico.

25 El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevos compuestos con esta cadena característica así como a las correspondientes sales por adición.

ción con ácidos farmacológicamente admisibles.

Los nuevos compuestos obtenidos de acuerdo con el invento están caracterizados por la fórmula (1)



5 en la cual,

R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son átomos de hidrógeno o grupos alcoholo inferior;

R^4 significa el átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo cicloalcoholo $\text{C}_4\text{-C}_8$, bencilo o fenilo, que eventualmente lleva por lo menos un sustituyente, que es un átomo de halógeno o un grupo alcoholo inferior, alcoxi inferior, alcoholitio inferior, fenilo, ciano, nitro o amino, o un grupo piridilo eventualmente sustituido con halógeno;

15 R^5 representa un grupo nitro o alcoholo inferior que se encuentra en cualquier posición del anillo imidazol;

Ar significa un grupo fenilo, que eventualmente lleva por lo menos un sustituyente, que es un átomo de halógeno o un grupo alcoholo inferior, alcoxi inferior o cicloalcoholo

20 $\text{C}_4\text{-C}_8$ o un grupo bencilo eventualmente sustituido con uno de

los sustituyentes enumerados para R^4 ;

X e Y, independientemente entre sí, significan átomos de oxígeno o de azufre;

n representa un número de 1 a 5 y

5 p es cero, 1, 2 ó 3.

El invento abarca también la obtención de sales por adición de ácido farmacológicamente admisibles de compuestos de la fórmula (1).

Los nuevos compuestos (1) tienen, al igual que
10 los compuestos (10) conocidos, al menos un átomo de C asimétrico (el átomo de C β) y el invento abarca tanto los racematos como también los estereoisómeros.

Cuando, en el caso de los nuevos compuestos (1), R^1 es distinto de R^2 , también es asimétrico el átomo de
15 C α , es decir los compuestos (1) pueden contener dos átomos de C asimétricos y también en este caso el invento debe abarcar los correspondientes racematos y estereoisómeros. Sorprendentemente, compuestos (1) con átomo de C α asimétrico tienen una toxicidad oral en ratones de nuevo
20 considerablemente más favorable (véase Ejemplo 25) es decir un más elevado valor DL_{50} .

Ejemplos de ácidos orgánicos o inorgánicos apropiados para la formación de las sales por adición se indican en las mencionadas memorias de publicación alemanas.
25 Los nitratos son preferidos para muchos fines. Otros ejemplos son hidrácidos halogenados, es decir ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, ácido sulfúrico,

ácido tiociánico, ácidos fosfóricos, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, -
5 ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido para-tolueno-sulfónico, ácido salicílico, ácido para-aminosalicílico, ácido 2-fenoxibenzoico o ácido 2-acetoxibenzoico.

10 En la anterior definición para la fórmula (1) "alcohilo inferior" o "alcoxi inferior" y "alcohiltio inferior" significan grupos con 1 a 6 átomos de carbono en cadena recta o ramificada. Metilo es un grupo preferido - para alcohilo inferior, alcoxi inferior y alcohiltio infe
15 rior. Halógeno significa flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren la mayor parte de las veces cloro y bromo.

En el caso de un grupo de compuestos preferidos de la fórmula (1) R^1 significa hidrógeno o metilo, mientras que R^2 y R^3 son átomos de hidrógeno y p es igual a
20 cero. Además, se prefieren la mayor parte de las veces compuestos (1), en los cuales n es un número de 1 a 4, especialmente 1 a 3. Son especialmente ventajosos muchos - compuestos en los cuales n es 2 ó 3. Ejemplos preferidos de R^4 son metilo como alcohilo inferior, eventualmente -
25 grupos bencilo o ciclohexilo eventualmente monosustituídos con halógeno, en especial sustituidos con cloro, el grupo fenilo eventualmente monosustituído o disustituído

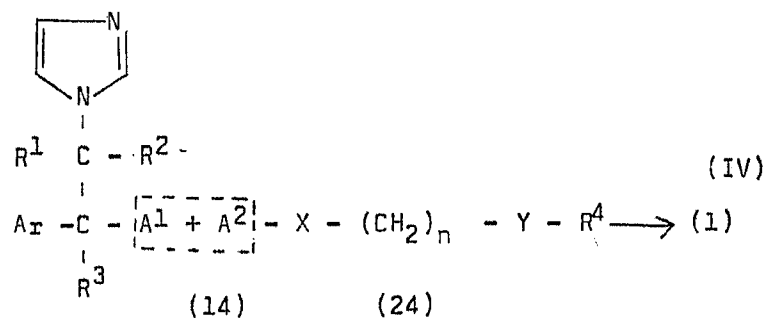
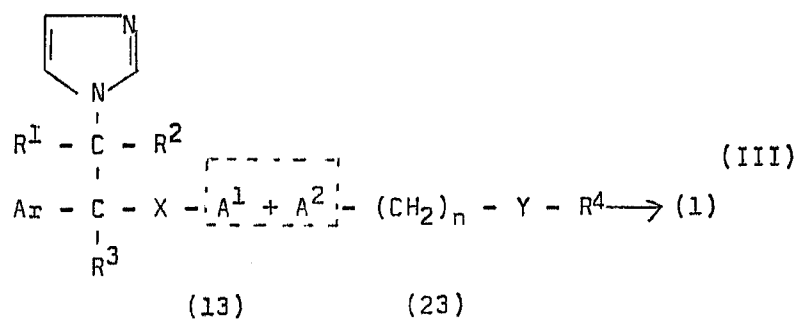
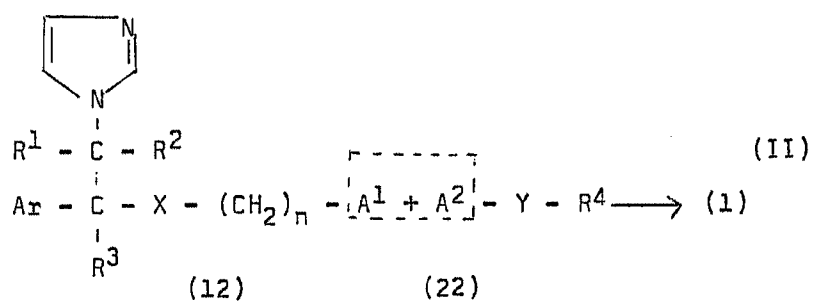
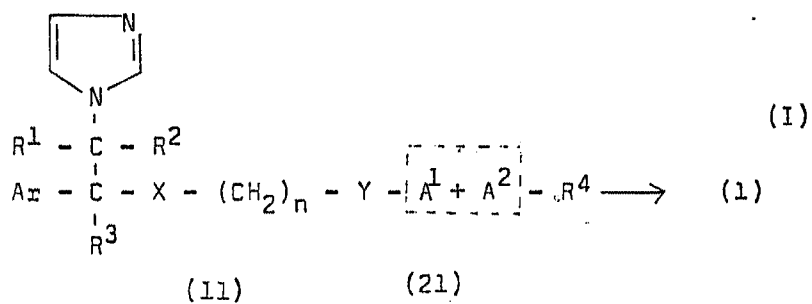
cuyos sustituyentes pueden ser uno o dos átomos de halógeno, preferiblemente cloro y/o bromo, un grupo alcoholo inferior, alcoxi inferior o alcoholtio inferior, eventualmente junto con un átomo de halógeno como segundo sustituyente, o un grupo fenilo. Ejemplos especiales de grupos fenilo sustituidos son 2- o 4-halogenofenilo (con Cl o Br), 2,4- o 3,4-dihalogenofenilo (con Cl o/y Br), 2- ó 4-metilfenilo, 2- ó 4-metoxifenilo, 4-metiltiofenilo, 4-fenilfenilo, 3-metil-4-bromofenilo, etc. Otros ejemplos apropiados son 4-clorobencilo y 5-cloropirid-2-ilo.

Ejemplos preferidos de Ar son grupos fenilo que están sustituidos con uno o dos átomos de halógeno, con un grupo bencilo o ciclohexilo eventual o preferentemente monosustituido con halógeno. Un ejemplo especial preferido de Ar es el grupo 2,4-diclorofenilo.

En el caso de otro grupo preferido de compuestos (1) Y es oxígeno cuando R^4 es hidrógeno o alcoholo inferior. También se prefieren compuestos (1), en los cuales R^4 es el radical 4-clorofenilo y (a) X significa oxígeno, Y azufre y n 1 ó (b) ambos X e Y son azufre y n es 2.

Compuestos (1) especiales preferidos se mencionan más abajo en los ejemplos.

Los compuestos (1) pueden ser preparados, por ejemplo de acuerdo con uno de los siguientes esquemas - (I) hasta (IV)

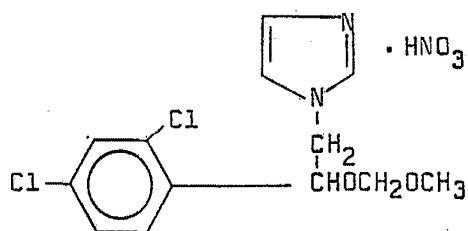


en donde A^1 y A^2 significan correspondientes grupos sobran-
 tes activos, que son separados en las condiciones de reac-
 ción con formación de los productos (1) buscados. Cuando
 A^1 ó A^2 significa, por ejemplo, hidrógeno, la mayor parte
 5 de las veces es conveniente transformar el correspondien-
 te grupo hidroxilo o tiol, antes de la condensación con -
 los otros grupos correspondientes A^1 , A^2 , que son por ejem-
 plo átomos de halógeno, especialmente átomos de cloro, o
 también grupos metilsulfonilo o para-metilbencenosulfoni-
 10 lo, primeramente en un alcoholato o tiolato metálico que
 contiene como metal un metal alcalino.

Métodos de condensación, agentes de condensación
 y medios de reacción apropiados para síntesis de modo co-
 rrespondiente a los esquemas (I) hasta (IV) pertenecen en
 15 sí también al estado conocido de la técnica, igual que la
 preparación de los compuestos de partida en cada caso ne-
 cesarios, por lo que es superflua una explicación más de-
 tallada.

EJEMPLO 1

20 Nitrato de 1-β-(metoxi-metoxi-2,4-diclorofenetil)-imidazol



En un matraz de tres bocas, con termómetro interno, refrigerante de reflujo y agitador magnético se disuelven 7,71 g de α -(2,4-diclorofenil)-imidazol-1-etanol (preparación de acuerdo con Godefroi y otros, J. med. Chem. 12, 784, 1969) en 20 ml de hexametiltriamida de ácido fosfórico ("Hexametapol"), y se agregan a esto 1,68 g de una dispersión al 50% de hidruro de sodio en aceite mineral. La temperatura sube a 40°C con intensa formación de espuma. Luego se agita durante 60 minutos a temperatura ambiente y finalmente se calienta a 40-60°C durante 60 minutos. Seguidamente se añaden gota a gota, a una temperatura interna del matraz de 5-10°C, 2,98 g de clorodimetiléter, se deja llegar a temperatura ambiente, y se deja reposar durante 15 horas.

La mezcla de reacción es vertida sobre 450 ml de agua. Se extrae en el embudo separador con tres veces 150 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas son secadas con sulfato de sodio, son filtradas y el filtrado es concentrado por evaporación en vacío. El residuo consiste en 11,2 g de aceite oscuro, que se cromatografía mediante diclorometano en gel de sílice (preparado para cromatografía en columna seca de la firma Woelm). Los elutos con producto puro son reunidos y concentrados por evaporación. El residuo de evaporación es disuelto con acetato de etilo/éter. Se precipita el producto con ácido nítrico al 65% y se obtienen 3,6 g de producto buscado en forma de cristales casi incoloros. Después de la recrista

lización en agua/metanol (9:1) quedan 2,91 g de producto buscado puro (27% del rendimiento teórico) en forma de cristales incoloros, p. f. 122-123°C.

Análisis (%) calculado

5 para $C_{13}H_{14}Cl_2N_2O_2 \cdot HNO_3$: 42,88 C, 4,15 H, 11,54 N
 encontrado : 42,44 C, 4,11 H, 11,34 N

EJEMPLOS. 2-20

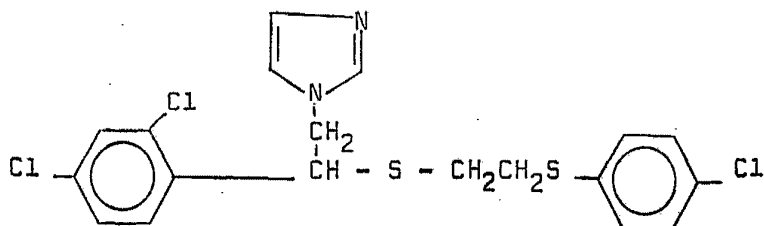
Los siguientes compuestos de la fórmula (1) pueden obtenerse por analogía al procedimiento descrito en el Ejemplo 1:

2. Nitrato de 1-β-(fenoximetoxi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 138-144°C.
3. Nitrato de 1-β-(2-clorofenoximetosi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 152-153°C.
- 15 4. Nitrato de 1-β-(4-clorofenoximetoxi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 144-145°C.
5. Nitrato de 1-β-(2,4-diclorofenoximetoxi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 154-157°C.
6. Nitrato de 1-β-(4-metilfenoximetoxi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 158-159°C.
- 20 7. Nitrato de 1-β-(4-metoxifenoximetoxi-2,4-diclorofenil)-imidazol, p. f. 130-132°C.
8. Nitrato de 1-β-(4-metiltiofenoximetoxi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 142-143°C.
- 25 9. Nitrato de 1-β-(4-fenilfenoximetosi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 172-173°C.

10. Nitrato de 1- β -(metiltiometoxi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 144-145°C.
11. Nitrato de 1- β -(feniltiometoxi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 142-143°C.
- 5 12. Nitrato de 1- β -(4-bromofeniltiometoxi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 155-157°C.
13. Nitrato de 1- β -(4-clorofeniltiometoxi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 140-142°C.
14. Nitrato de 1- β -(4-metilfeniltiometoxi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 144-145°C.
- 10 15. Nitrato de 1- β -(3,4-diclorofeniltiometoxi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 112-113°C.
16. Nitrato de 1- β -(4-bromo-3-metilfeniltiometoxi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 127-129°C.
- 15 17. Clorhidrato de 1- β -(4-ciclohexilfenetil- β -hidroxietoxi)-imidazol, p. f. 163-164°C.
18. Nitrato de 1- β -(2,4-diclorofenetil- β' -hidroxietiltio)-imidazol, p. f. 90-92°C.
19. Nitrato de 1- β -metiltiometoxi-4(4'-clorobencil)-fenetil-7-imidazol, p. f. 145-147°C.
- 20 20. Metansulfonato de 1- β -(3-fenoxipropiloxi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 90-92°C.

EJEMPLO 21

1- β -(4-clorofeniltioetiltio-2,4-diclorofenetil)-imidazol



La síntesis se efectuó de acuerdo con el esquema (IV) arriba indicado con $A^1 = Cl$ y $A^2 = H$. El compuesto (24) del esquema (IV) es aquí por lo tanto el 2-(4-clorofeniltio)-etilmercaptano, el cual puede obtenerse del siguiente modo.

Una mezcla de 14,5 g de para-clorofenol, 6,61 g de sulfuro de etileno, 1,25 ml de trietilamina y 50 ml de éter de petróleo (margen de ebullición 35-70°C) es calentada a reflujo durante 7 horas. La temperatura de colas es en tal caso de aproximadamente 50°C. Se deja reposar durante la noche. La mezcla de reacción es concentrada por evaporación en vacío. El residuo, que resulta en una cantidad de 20,36 g en forma de un producto oleoso, es destilado y proporciona 14,3 g de 2-(4-clorofeniltio)-etilmercaptano puro con un rendimiento de 70%, p. e. 110-112°C/0,5 mm, n_D^{20} 1,6238

Análisis (%) calculado

para $C_8H_9ClS_2$: 46,93 C, 4,43 H

encontrado : 47,20 C, 4,56 H

Una mezcla de 10,23 g del mercaptano así obtenido con 19,00 g de cloruro de 1-(2,4-diclorofenil)-2-(1-imidazolil)-etilo en forma de la sal semicloruro de zinc-clorhidrato, 16,6 g de carbonato de potasio anhidro en -

forma de polvo y 300 ml de metilisobutilcetona, se calentada a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción es filtrada en caliente y el filtrado es concentrado por evaporación en vacío. Quedan 24,5 g de residuo en forma de un aceite de color pardo claro, el cual es cromatografiado con cloruro de metileno en gel de sílice (preparado para la cromatografía en columna seca, firma Woelm). Las fracciones puras son reunidas y concentradas por evaporación. Se obtienen 12,3 g (55% de la teoría) del producto buscado en forma de un aceite claro.

Análisis (%) calculado

para $C_{19}H_{17}Cl_3N_2S_2$: 51,41 C, 3,86 H, 6,31 N

encontrado: 51,27 C, 3,90 H, 6,18 N

EJEMPLO 22-28

Según el procedimiento del Ejemplo 1 con sustancias de partida correspondientemente modificadas se preparan los siguientes compuestos:

22. Nitrate de 1- β -(ciclohexiltiometoxi-2,4-diclorofenetil) γ -imidazol, p. f. 144-145°C.
- 20 23. Nitrate de 1- β -(para-clorobenciltiometoxi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 139-140°C.
24. Nitrate de 1- β -(2-metoxifenoximetiloxi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 125-126°C.
- 25 25. Nitrate de 1- β -(para-clorofeniltiometoxi)-2,4-diclorofenetil- α -metil γ -imidazol, p. f. 115-126°C.
26. Nitrate de 1- β γ [5'-cloropiridil-2'-tio-2-metoxi)-2,4-

diclorofenetil) γ -imidazol, p. f. 159-161°C.

27. Nitrato de 1- β -(fenoxietoxi-2,4-diclorofenetil)-imidazol, p. f. 111-112°C.

5 28. Nitrato de 1- β -(para-clorofenoxietoxi)-2,4-diclorofenetil γ -imidazol, p. f. 129,5-132,5°C.

EJEMPLO 29

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21, a partir de sulfuro de etileno y 5-cloropiridin-2-mercaptano en tetrahydrofurano se prepara el 2-(5'-cloropiridil-2'-tio)-etilmercaptano, el cual al igual que en el Ejemplo 2 es hecho reaccionar adicionalmente para formar el producto buscado del Ejemplo 29, el 1- β - γ {5'-cloropiridil-2'-tio-2-etiltio)-2,4-diclorofenetil γ }-imidazol. La base libre es obtenida en forma de un jarabe.

15 Análisis (%) calculado para

$C_{18}H_{16}Cl_3N_3S_2$: 48,60 C, 3,63 H, 9,45 N, 14,42 S, 23,91 Cl
 encontrado : 48,76 C, 3,75 H, 9,10 N, 14,20 S, 24,30 Cl

EJEMPLOS 30-31

De acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, con sustancias de partida correspondientemente modificadas, se preparan los siguientes compuestos:

30. Nitrato de 1- β - β -(para-clorofenoxi)-propoxi-2,4-diclorofenetil γ }-imidazol. p. f. 118-119°C

25 31. Nitrato de 1- β - β -(para-clorofeniltio)-propoxi γ -2,4-diclorofenetil γ }-imidazol, p.f. 108-110°C.

EJEMPLO 32

Se hace reaccionar bromuro de 3-fenoxipropilo en etanol al 95%, durante 4 horas a reflujo, con tiourea para formar el 3-fenoxipropilmercaptano, p. e. 121-123°C/ 9 milibares, y éste se hace reaccionar, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21, para obtener el producto buscado del presente Ejemplo 32, el 1- β -(fenoxipropiltio)-2,4-diclorofenetil γ -imidazol.

Esta base es obtenida como aceite espeso y es purificada por cromatografía en columna sobre gel de sílice con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3$.

Análisis (%) calculado para

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$: 58,97 C, 4,95 H, 6,88 N, 7,87 S, 17,41 Cl
 encontrado: 59,01 C, 5,13 H, 6,52 N, 7,50 S, 17,63 Cl

15 EJEMPLO 33

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 32 se prepara 3-(4-clorofenoxi)-propilmercaptano, p. e. 83-93°C/0,006 milibares, y de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21 se hace reaccionar para formar el producto buscado del presente Ejemplo 33, el 1- β - β -(paraclorofenoxi)-propiltio-2,4-diclorofenetil γ -imidazol, el cual fue purificado igual que en el Ejemplo 32 y proporcionó los siguientes datos analíticos:

Análisis (%) calculado para

25 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{OS}$: 54,37 C, 4,33 H, 6,34 N
 encontrado: 54,44 C, 4,72 H, 6,02 N

EJEMPLO 34

Según el procedimiento del Ejemplo 32, a partir de cloruro de 3-(4-clorofeniltio)-propilo (p. e. 116-120°C/0,4 milibares) se prepara el 3-(4-clorofeniltio)-propilmercaptano (p. e. 120-125°C/0,2 milibares) y éste se hace reaccionar luego de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 21 para formar el producto buscado del presente Ejemplo 34, el nitrato de 1- β - $\sqrt{3}$ -(para-clorofeniltio)propil- $\sqrt{2,4}$ -diclorofenetil}-imidazol, p. f. 79-83°C. La purificación del producto se efectuó igual que en el Ejemplo 32.

EJEMPLOS 35-36

De acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, a partir de bromuro de 4-(4-clorofenoxi)-butilo (p. e. 114-120°C/0,6 milibares) se obtuvo el producto buscado del Ejemplo 35, a saber el nitrato de 1- β - $\sqrt{4}$ -(para-clorofenoxi)-butoxi $\sqrt{2,4}$ -diclorofenetil}-imidazol, p. f. 110-113°C.

El material utilizado como sustancia de partida se obtuvo por calentamiento durante 6 horas de 1,4-dibromobutano, 4-clorofenol y K_2CO_3 en dimetilformamida. De modo análogo, a partir de bromuro de 4-(4-clorofeniltio)-butilo (p. e. 132-135°C/0,05 milibares) se obtuvo el producto buscado del Ejemplo 36, a saber el nitrato de 1- β - $\sqrt{4}$ -(para-clorofeniltio)-butoxi $\sqrt{2,4}$ -diclorofenetil}-imidazol, p. f. 105-108°C.

Los compuesto (1) o sus sales por adición de ácido obtenidos según los Ejemplos 1-21 fueron ensayados, para determinar la concentración inhibitoria mínima (en $\mu\text{g}/\text{ml}$) para diferentes bacterias y hongos pequeños de acuerdo con el conocido método de placas en gradiente, con gradientes desde cero hasta 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ como solución en dimetilformamida al 10%. La lectura de los ensayos se efectuó tras haber transcurrido tres días. Los resultados están recopilados en la siguiente Tabla I juntamente con correspondientes datos de la sustancia comparativa Econazol (valor de toxicidad según Thienpont y otros, *Arzneimittelforschung*, 25, 1975, 224).

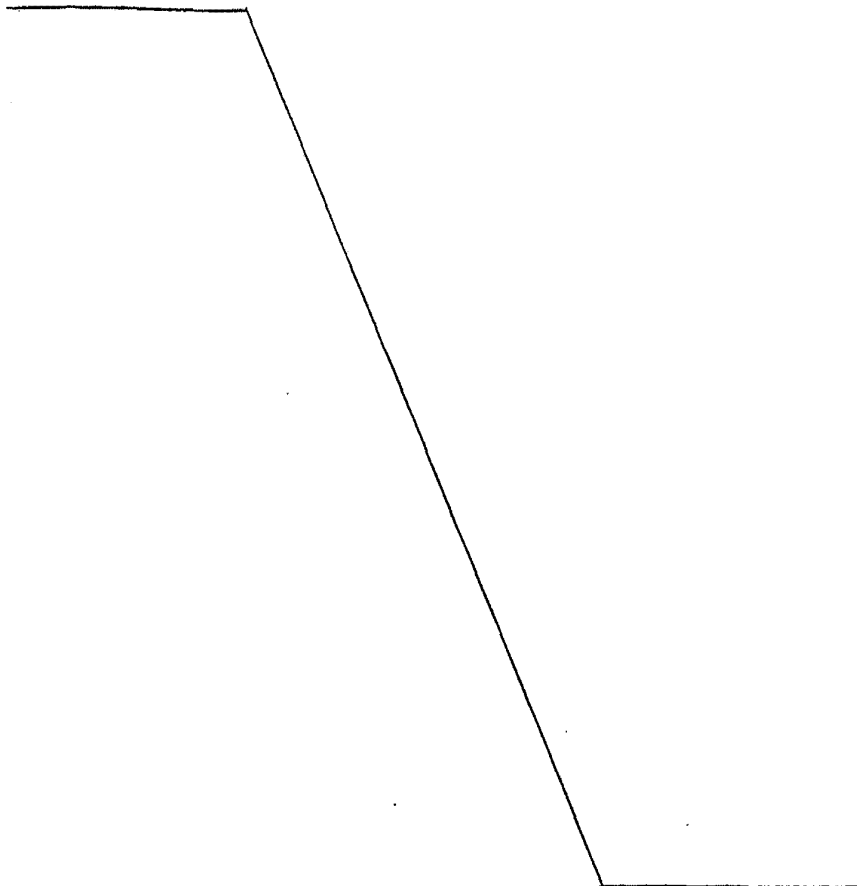


TABLA I

Ejemplo Nº	Toxicidad DL ₅₀ per-oral (mg/ kg) (ratón)	Concentración inhibitoria mínima (µg/ml)			
		Bacterias		Hongos	
		St	Str	Tri	Asp
1	540			< 10	< 10
2	> 3000	10	25	< 10	< 10
3	> 3000	< 10	15	< 10	< 10
4	aprox. 2750	< 10	< 10	< 10	< 10
5	>> 3000	< 10	< 10	< 10	< 10
6	> 3000	< 10	15	< 10	< 10
7	2600	10	30	< 10	< 10
8	aprox. 2100	10		< 10	< 10
9	aprox. 3500				
10	aprox. 950	20	30	< 10	< 10
11	> 3000	< 10	20	< 10	< 10
12	12500	< 10	10	< 10	< 10
13	3850	10	10	< 10	< 10
14	>> 3000	< 10	< 10	< 10	< 10
15	~ 7500	< 10	< 10	< 10	25 r
16	>> 3000	< 10	10	< 10	< 10
17	>> 1000	50		30	60
18	1300	50	40	30	
19	970	10	25	< 10	10
20	~ 2400	< 10	< 10	< 10	< 10
21	> 3000	< 10		< 10	< 10
22	> 3000	< 10	< 10	< 10	< 10
23	>> 2000	< 10		< 10	< 10
24	~ 1350	r		< 10	< 10
25	>> 10000	< 10	< 10	< 10	r
26	~ 2700	10	20	< 10	< 10
27	~ 800	20 r	30	< 10	< 10
28	>> 3000	< 10	10	< 10	< 10
29	>> 2000	< 10		< 10	< 10
30	> 4000	< 10	< 10	< 10	< 10

TABLA I (Continuación)

Ejemplo Nº	Toxicidad DL ₅₀ per-oral (mg/ kg) (ratón)	Concentración inhibitoria mínima (µg/ml)				
		Bacterias		Hongos		
		St	Str	Tri	Asp	
5	31	4300	<10	<10	<10	<10
	32	>> 2000	<10	r	<10	<10
	33	>1000	<10	10	<10	25
	34	>> 3000	10	r	<10	r
10	35	>> 4000	10	r	<10	<10
	36	>> 3000	<10	r	<10	35
15	ECONA ZOL (Comparación)	462,7	<10	<10	<10	<10

Las abreviaturas en la Tabla I significan:

- St = Staphylococcus aureus haemolyticus
- Str = Streptococcus faecalis
- Tri = Trichophyton mentagrophytes
- 20 Asp = Aspergillus niger
- r = se observó resistencia parcial

EJEMPLOS 37-39

De acuerdo con el modo de preparación arriba descrito se prepararon los siguientes compuestos:

- 25 37. 1- $\{\beta$ - $\underline{\underline{5}}$ -(para-clorofeniltio)-pentoxi $\underline{\underline{7}}$ -2,4-diclorofenetil $\}$ -imidazol en forma de la sal metansulfonato, p. f. 130-130,5^o C.
38. 1- $\{\beta$ - $\underline{\underline{5}}$ -(para-clorofenoxi)-pentoxi $\underline{\underline{7}}$ -2,4-diclorofenetil $\}$ -

imidazol, también en forma de la sal metansulfonato, p. f. 138-139°C.

39. 1- $\left\{ \beta\text{-}\overline{5}\text{-(para-clorofenoxi)-pentiltio}\overline{7}\text{-2,4-diclorofenil} \right\}$ -imidazol como nitrato, p. f. 88-89°C.

5 . Estos compuestos son algo menos activos en comparación con los ejemplos de compuestos (1) con cadena $(\text{CH}_2)_n$ más corta, pero también tienen una toxicidad esencialmente menor en comparación con el ECONAZOL.

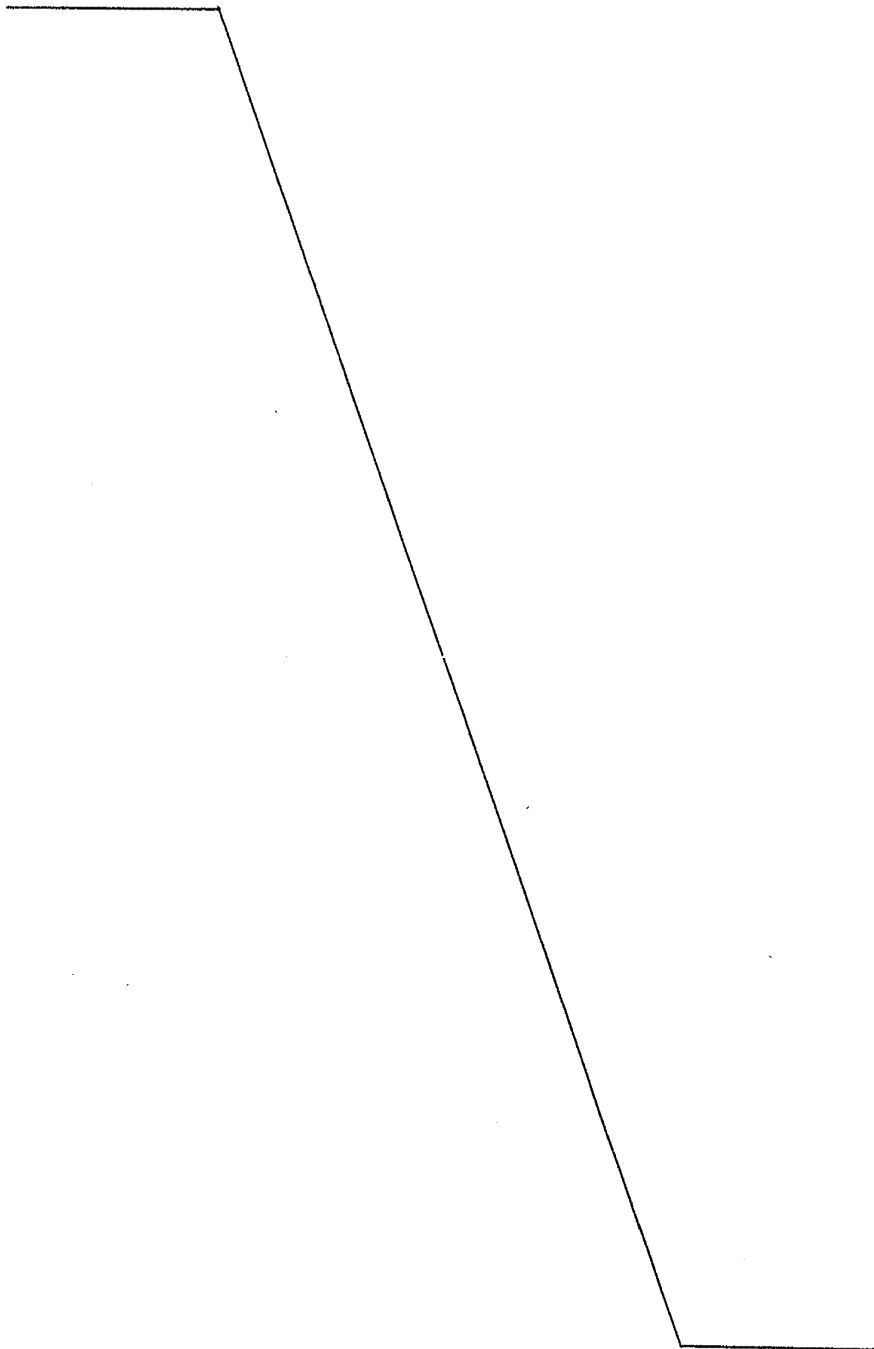
10 Preparados de acuerdo con el invento pueden obtenerse a partir de los compuestos (1) o sus sales por adición de ácido, de modo en sí usual para agentes antimicrobicos o antibacterianos, mezclando, dispersando, emulsionando, disolviendo, etc. en excipientes sólidos, líquidos o semilíquidos, en caso deseado agregando otras sustancias
15 activas y/o coadyuvantes. Algunos ejemplos se indican en lo que sigue:

(A) 70 partes en peso de sustancia activa de la fórmula (1) fueron granuladas con 3 partes en peso de fécula de maíz y 22 partes en peso de lactosa; luego se añadieron 3
20 partes en peso más de fécula de maíz y 1 parte en peso de estearato de magnesio. La mezcla fue granulada de nuevo y envasada en cápsulas.

(B) 2 partes en peso de sustancia activa de la fórmula (1) fueron incorporadas en 10 partes en peso de polietilenglicol de bajo peso molecular y mezcladas con 88 partes en
25 peso de una base para pomadas.

(C) 2 partes en peso de sustancia activa de la fórmula (1)

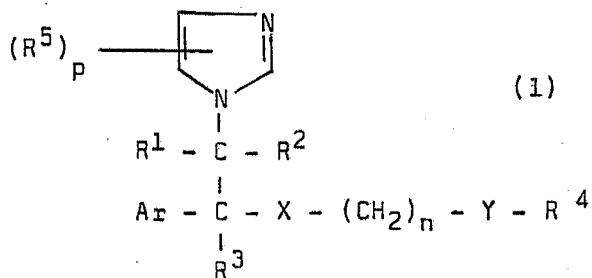
fueron molidas con 9 partes en peso de fécula de maíz; -
luego se agregaron 90 partes en peso de polvo de talco y
se molió adicionalmente hasta obtener la deseada finura
de polvo para espolvorear.



- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de derivados imidazoliletíl-oxialcoxílicos y sus análogos con agrupación tio según la fórmula (1)

5



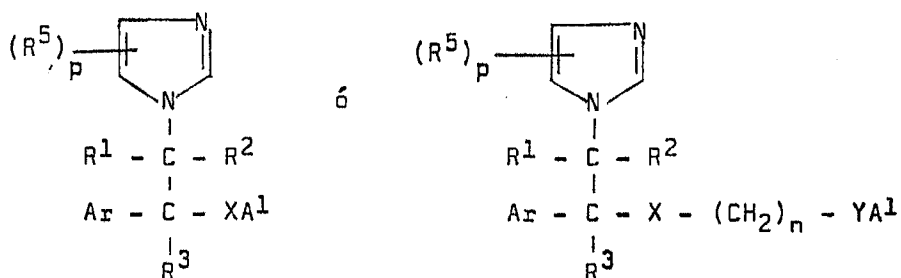
10

15

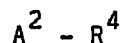
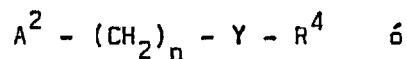
20

en que R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes y son átomos de hidrógeno o grupos alcohilo inferior; R^4 significa el átomo de hidrógeno un grupo alcohilo inferior, un grupo cicloalcohilo C_4-C_8 , bencilo o fenilo, que eventualmente lleva por lo menos un sustituyente, que es un átomo de halógeno o un grupo alcohilo inferior, alcoxi inferior, alcoholtilio inferior, fenilo, ciano, nitro o amino, o un grupo piridilo eventualmente sustituido con halógeno; R^5 representa un grupo nitro o alcohilo inferior que se encuentra en cualquier posición del anillo imidazol; Ar significa un grupo fenilo, que eventualmente lleva, por lo menos, un sustituyente, que es un átomo de halógeno o un grupo alcohilo inferior, alcoxi inferior o cicloalcohilo C_4-C_8 o un grupo bencilo eventualmente sustituido con uno de los sustituyentes enumerados para R^4 ; X e Y, independientemente entre sí, significan átomos de oxígeno o de

azufre; n representa un número de 1 a 5 y p es cero, 1, 2 ó 3, caracterizado porque se condensan los correspondientes alcoholes o tioles de la fórmula

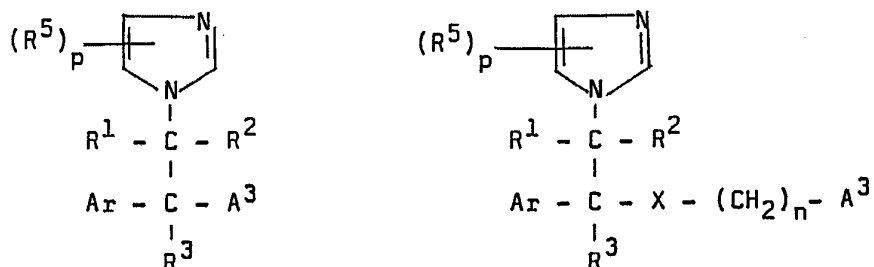


5 con correspondientes compuestos reactivos de las fórmulas:

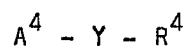
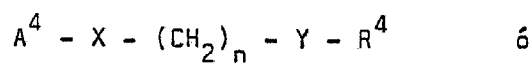


en donde A^1 y A^2 son grupos sobrantes activos correspondientes.

10 2.- Procedimiento, según reivindicación anterior, caracterizado porque se condensan los correspondientes imidazoles de las fórmulas



con correspondientes alcoholes o tioles de las fórmulas



en donde A^3 y A^4 son grupos sobrantes activos correspondientes.

5 3.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS IMIDAZOLILETIL-OXIALCOXILICOS Y SUS ANALOGOS CON AGRUPACION TIO".

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

Madrid, 13 OCT. 1978

