

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 12668

(54) Procédé de préparation de dérivés de benzylimidazole, nouveaux produits ainsi obtenus, et leur utilisation pour leurs activités antimycotique et fongicide.

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 233/58; A 01 N 43/50; A 61 K 31/415;
C 07 D 403/04.

(22) Date de dépôt..... 6 juin 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Japon, 7 juin 1979, n° 71953/1979; 7 septembre 1979,
n° 115465/1979.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.Q.P.I. — « Listes » n° 1 du 2-1-1981.

(71) Déposant : Société dite : SHIONOGI & CO., LTD., résidant au Japon.

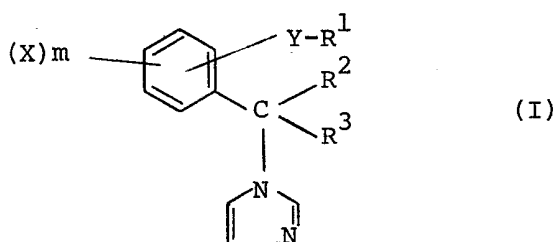
(72) Invention de : Masaru Ogata, Katsuya Tawara, Yoshihachi Watanabe, Hiroshi Matsumoto et
Toshio Takahashi.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Chéreau et Cabinet Rodes réunis,
107, bd Péreire, 75017 Paris.

1.

La présente invention se rapporte à de nouveaux dérivés de benzylimidazole utiles comme produits pharmaceutiques antimycotiques ou comme fongicides en agriculture. Ce type de composés est décrit, par exemple, dans la demande de brevet japonais publiée sans examen n° 50-148.357 et dans European Journal of Medicinal Chemistry 14, n° 3, p. 227-230, 231-237, 243-245 (1979). Cependant, les composés ayant la forme suivante (I) et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables sont nouveaux :



15

où X est un halogène, le groupe nitro, un groupe alkyle en C_1 à C_5 , un groupe alcoxy en C_1 à C_5 ou un groupe halobenzyloxy; m est un nombre entier de 0 à 3; Y est le groupe oxa, thia ou imino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alcanoyles en C_1 à C_5 , haloalcanoyles en C_1 à C_5 ou alkyles en C_1 à C_5 ; R^1 est un groupe alkyle en

20

2.

C_1 à C_5 , un groupe dialkylaminoalkyle en C_3 à C_{10} , un groupe dibenzylaminoalkyle en C_{15} à C_{20} , le groupe 1-pyrrolidinyle, le groupe 2-imidazolin-2-yle, ou un groupe ayant la formule : $-(CH_2)_n-Z-Q$ (où n est un nombre entier de 0 à 4; Z est le
 5 groupe oxa, thia ou une liaison simple; Q est le groupe phényle ou le groupe thiényle éventuellement substitué par 1 à 3 membres choisis parmi des halogènes, le groupe nitro, des groupes alkyles en C_1 à C_5 et alcoxy en C_1 à C_5); $R^2-\overset{\cdot}{C}-R^3$ est le groupe méthylène, le groupe 1-(1-imidazolyl)-1-méthyl-
 10 méthylène, 1-(1-imidazolyl)-1-phénylméthylène, 1-phénylméthylène, ou un groupe alkylidène en C_1 à C_5 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes phényles; le noyau benzénique dans la formule indiquée ci-dessus est éventuellement condensé avec un autre noyau benzénique, en prévoyant que,
 15 lorsque $R^2-\overset{\cdot}{C}-R^3$ est le groupe méthylène, ce noyau benzénique est condensé avec un autre noyau benzénique.

Dans la formule générale indiquée ci-dessus, le terme "halogène" signifie le chlore, le brome, le fluor et l'iode, de préférence le chlore. L'expression "alkyle en C_1 à
 20 C_5 " signifie les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, sec-butyle, pentyle, isopentyle, et analogues et l'expression "alcoxy en C_1 à C_5 " signifie les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butyloxy, sec-butyloxy, pentyloxy, isopentyloxy et analogues. L'expression "alcanoyle en C_1
 25 à C_5 " signifie les groupes formyle, acétyle, propionyle, butyryle et analogues. L'expression "dialkylaminoalkyle en C_3 à C_{10} " signifie les groupes diméthylaminoéthyle, diéthylaminoéthyle, dipropylaminobutyle, méthyléthylaminoéthyle et analogues. L'expression "alkylidène en C_1 à C_5 " signifie les
 30 groupes méthylène, éthylidène, propylidène, isopropylidène, butylidène, pentylidène et analogues.

Les composés (I) peuvent être facilement transformés en sels correspondants d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, qui sont compris dans le domaine de
 35 protection de la présente invention. Des acides à titre d'illustration qui peuvent former des sels pharmaceutiquement acceptables sont des acides organiques, tels que l'acide acéti-

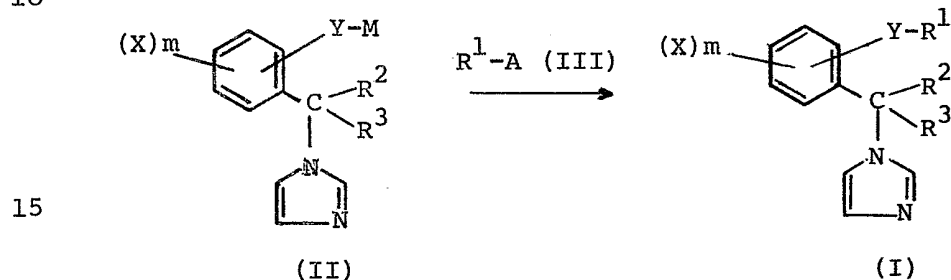
3.

que, l'acide citrique, l'acide tartrique, l'acide méthane-sulfonique, l'acide malique, l'acide succinique, l'acide oxalique, l'acide salicylique ou analogues, et des acides minéraux tels que l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique ou analogues.

Les composés (I) peuvent être préparés selon le schéma suivant :

Première voie

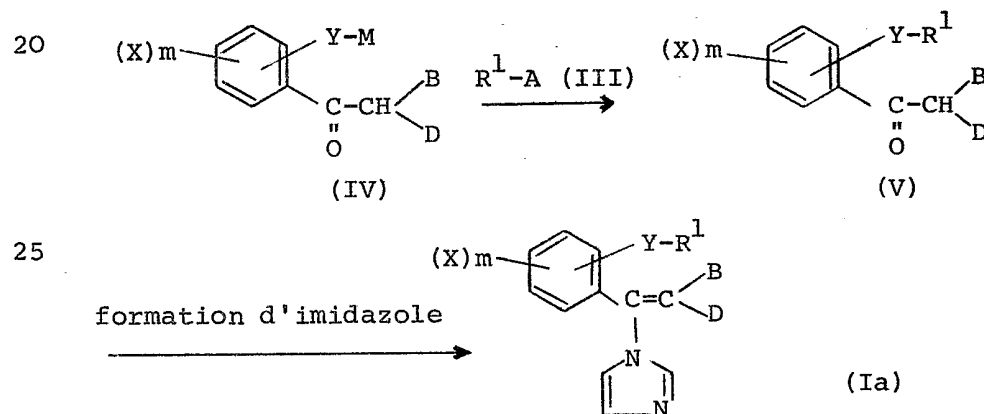
10



15

Deuxième voie

20



25

30

Dans ces différentes formules, M est l'hydrogène ou un métal alcalin; A est un halogène ou reste d'ester; B et D représentent chacun l'hydrogène ou un groupe alkyle et X, m, Y, R¹, R² et R³ sont chacun tels que définis précédemment.

35 (Première voie)

Ce procédé peut être réalisé en faisant réagir le composé (II) avec le composé (III) en présence d'une base dans

4.

un solvant inerte, à la température ambiante ou en chauffant. Des bases à titre d'illustration sont la soude, la potasse, l'hydrure de sodium, l'amidure de sodium, l'amidure de potassium, l'éthylate de sodium, le carbonate de potassium et analogues. Des solvants inertes à titre d'illustration sont la diméthylformamide, le benzène, le méthanol, le chloroforme, le dioxane, le tétrahydrofurane, l'acétone et analogues.

Le composé de départ (II) peut être obtenu, par exemple, en traitant l'acétone (IV) avec le N,N'-thionyl-diimidazole ou le N,N'-carbonyldiimidazole pour la formation d'imidazole. La réaction est réalisée dans un solvant inerte, tel que le chlorure de méthylène, le chloroforme, le tétrahydrofurane, le dioxane, le benzène, l'acétonitrile ou le 1,2-dichloroéthane, à la température ambiante ou en refroidissant.

(Deuxième voie)

La réaction du composé de départ (IV) avec le composé (III) peut être réalisée de la même manière que dans la première voie. Ensuite, l'intermédiaire (V) est soumis à la formation d'imidazole de la même manière que dans la préparation ci-dessus du composé de départ (II).

Les composés (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, préparés dans la présente invention, présentent d'excellentes activités antimycotiques et sont utiles comme produits pharmaceutiques antimycotiques pour les êtres humains et les animaux.

La concentration d'inhibition minima (CIM, γ /ml) in vitro de certains composés typiques (I) sont indiqués dans le tableau I suivant. Les composés indiqués par un numéro ont chacun la même structure que celle des produits préparés dans les exemples à numérotation correspondante.

5.

TABLEAU I
Valeurs de CIM (γ /ml)

	Champignon Composé n°	Aspergillus fumigates	Candida albicans M-9	Trichophyton asteroides
5	1	3,1	6,2	< 0,1
	7	1,6	100,0	< 0,1
	8	1,6	25,0	50,0
	13	1,6	6,2	< 0,1
	17	3,1	3,1	< 0,1
	22	1,6	6,2	< 0,1
10	28	6,2	12,5	< 0,1
	34	6,2	50,0	1,6
	39	0,4	6,2	< 0,1
	40	12,5	25	1,6
	41	6,2	3,1	< 0,1
	42	3,1	12,5	3,1
	43	1,6	12,5	3,1
15	44	3,1	12,5	3,1
	45	6,2	25	3,1
	46	6,2	25	3,1
	47	6,2	12,5	1,6
	62	0,8	25,0	< 0,1
	66	6,2	12,5	0,2
	67	6,2	6,2	0,2
	68	6,2	12,5	3,1
20	69	12,5	25	1,6

Les composés (I) et leurs sels d'addition avec les acides présentent d'excellentes activités antifongiques contre divers champignons phytopathogènes et divers pathogènes contenus dans le sol, et sont utiles comme fongicides en agriculture.

1. Test de contrôle pour la pourriture due au Botrytis (moisissure grise) du concombre :

(1) Procédé expérimental

Une graine de concombre (espèce : Matsukaze) a été semée dans une coupelle en polychlorure de vinyle, de 9 cm de diamètre, contenant du sol dans une serre et cultivée. Au stade de feuilles primaires, 2,5 ml de la solution contenant une concentration prescrite du composé expérimental ont été appliqués sur le concombre indiqué ci-dessus, qui a été maintenu entre 25 et 26°C sous une humidité de 80 % pendant 24 heures. Une suspension de spores de Botrytis cinerea a été inoculée sur les feuilles, dans cinq emplacements par feuille, et les

6.

feuilles ont été maintenues à 80°C sous une humidité de 95 % pendant 72 heures.

(2) Résultats

Les résultats sont présentés par le pourcentage de contrôle de maladie (%), calculé à partir du degré de maladie selon la formule suivante :

Pourcentage de contrôle de maladie (%) =

$$\frac{(\text{Degré de maladie dans le lot de terrain non traité}) - (\text{Degré de maladie dans le lot de terrain traité})}{\text{Degré de maladie dans le lot de terrain non traité}} \times 100$$

Les composés numérotés dans le tableau II suivant ont chacun la même structure que celle des composés dans les exemples à numérotation correspondante.

TABLEAU II

Composé n°	Concentration (ppm)	Degré de maladie	Pourcentage de contrôle de maladie (%)
1	500	0	100
3	"	"	"
6	"	"	"
7	"	40	60
8	"	0	100
15	"	"	"
17	"	"	"
24	"	"	"
27	"	"	"
34	"	"	"
61	"	"	"
62	"	"	"
Non traité	-	100	0

(Note)

Les degrés de maladie ont été calculés selon la formule suivante :

7.

Etat de la maladie	Evalua- tions	Nombre de feuilles examinées
Emplacements de lésions grandement flétris, formés sur les parties inoculées	20	a
5 Envers de la feuille ino- culée à l'état flétri	10	b
Envers de la feuille ino- culée à l'état légèrement flétri	5	c
Pas de maladie	0	d

10 Degré de maladie = $\frac{20a+10b+5c+0d}{(a+b+c+d) \times 20} \times 100$

2. Test de contrôle pour l'anthracnose du concombre :

(1) Procédé expérimental

Une graine de concombre (espèce : Matsukaze) a été semée sur une coupelle en polychlorure de vinyle, de 9 cm
15 de diamètre, dans une serre contenant du sol et cultivée. Au stade de feuilles primaires, 2,5 ml de la solution contenant une concentration prescrite du composé expérimental ont été appliqués sur le concombre indiqué ci-dessus, qui a été main-
20 tenu entre 25 et 26°C sous une humidité de 80 % pendant 24 heures. Une suspension de spores de *Colletotrichum lagenarium* a été inoculée sur les feuilles indiquées ci-dessus, dans cinq emplacements par feuille, et les feuilles ont été maintenues à 25°C sous une humidité de 95 % pendant 1 jour et à 25°C sous une humidité de 75 à 80 % pendant 6 jours.

25 (2) Résultats

Le pourcentage de contrôle de maladie (%) a été calculé comme mentionné dans le test 1 ci-dessus.

TABLEAU III

30

Composé n°	Concentration (ppm)	Degré de ma- ladie	Pourcentage de contrôle de mala- die (%)
46	500	20	80
58	"	0	100
Non traité	-	100	0

3. Test de contrôle pour le mildiou pulvérulent du concombre:

35 (1) Procédé expérimental

Une graine de concombre (espèce : Matsukaze) a été semée dans une coupelle en polychlorure de vinyle, de 9 cm de

8.

diamètre, contenant du sol dans une serre et cultivée. Au stade de feuilles primaires, 5 ml d'une solution du composé expérimental, à une concentration prescrite, ont été appliqués sur le concombre indiqué ci-dessus, qui a été maintenu entre 25 et 26°C pendant 1 jour. Les feuilles primaires du concombre préalablement infectées par les champignons pathogènes du mildiou pulvérulent (*Sphaerotheca fuliginea*) ont été prises et celles ayant des lésions couvertes de spores ont été coupées en morceaux de 1 centimètre carré, qui ont été collés aux feuilles primaires dans les coupelles pour l'inoculation, au taux de quatre emplacements par feuille. Les feuilles traitées ci-dessus ont été maintenues entre 25 et 26°C pendant 10 jours.

La formation de spores sur les emplacements inoculés a été observée au microscope.

Norme de l'évaluation :

- (+) : formation de nombreuses spores et de nombreux hyphes observée sur les emplacements inoculés
- (-) : ni taches d'infection ni formation de spores observées sur les emplacements inoculés.

(2) Résultats

Composé n°	Concentration (ppm)	Degré de maladie
5	500	-
21	"	-
36	"	-
78	"	-
80	"	-
Non traité	-	+

4. Test de contrôle contre la flétrissure des plants de riz

(1) Procédé expérimental

Des plants de riz non repiqués (espèce : Aichi-asahi), qu'on a fait pousser dans une serre pendant 10 jours, ont été transplantés dans une coupelle en polychlorure de vinyle de 9 cm de diamètre. Une solution du composé expérimental, à une concentration prescrite, a été appliquée aux plants de riz indiqués ci-dessus 14 jours après la plantation. Un jour après l'application, on a pulvérisé sur le limbe des

feuilles des jeunes plants une suspension de spores de champignons pathogènes de la flétrissure des plants de riz (*Pyricularia oryzae*), les jeunes plants étant maintenus à 28°C sous une humidité de 98 % pendant 24 heures et à 28°C sous une humidité de 90 % pendant 7 jours dans une serre. Le nombre d'emplacements infectés sur les feuilles inoculées a été observé.

(2) Résultats

Les résultats sont présentés par le pourcentage de contrôle de maladie, qui a été calculé selon la formule suivante :

Pourcentage du contrôle de maladie (%) =

$$\frac{(\text{Nombre d'emplacements dans le lot de terrain non traité}) - (\text{Nombre d'emplacements dans le lot de terrain traité})}{\text{Nombre d'emplacements dans le lot de terrain non traité}} \times 100$$

Composé n°	Concentration (ppm)	Nombre d'emplacements	Pourcentage de contrôle de maladie (%)
23	500	271	89,5
28	"	45	98,3
36	"	25	99,0
78	"	99	96,2
Non traité	-	2589	0

Les composés (I) ou leurs sels peuvent être appliqués suivant un grand nombre de formes de doses orales ou parentérales ou mélangés avec des additifs tels que des diluants, des supports, des produits de dispersion et analogues. Les compositions pharmaceutiques peuvent être sous la forme de solutions, de suspensions, de poudres, de granulés, de tablettes, d'injections, d'onguents, de teintures et analogues. Les formulations peuvent être distribuées de manière classique. Par exemple, les composés (I) peuvent être administrés à une dose de 100 à 2.000 mg par jour pour l'application entérale.

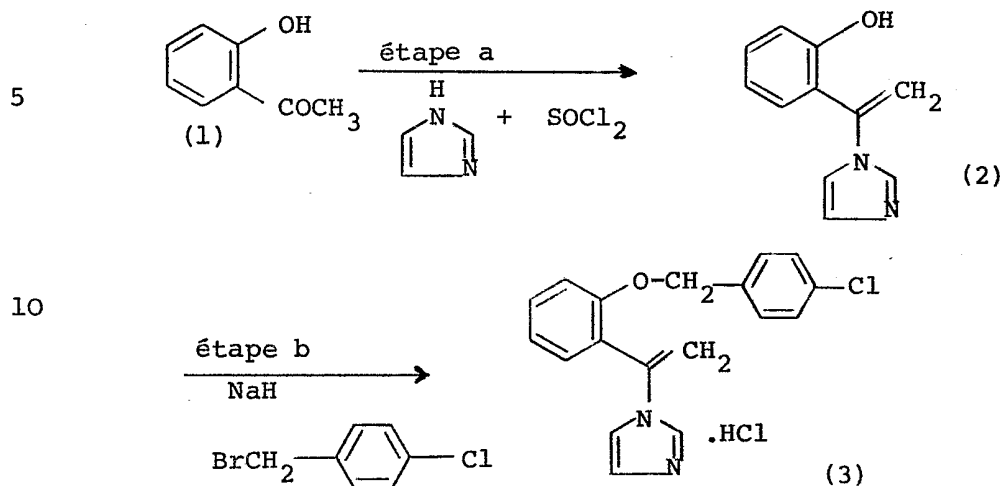
D'autres composés (I) et leurs sels présentent un excellent effet de contrôle contre les champignons phytopathogènes suivants et d'autres pathogènes se trouvant dans le sol.

10.

- Plant de riz : flétrissure, destruction par moisissure,
taches sur les feuilles
- Blé et orge : rouille de la tige, suie ou nielle lâche,
mildiou pulvérulent
- 5 Poire : tache rouge, gale, taches des feuilles dues à
l'*Alternaria*
- Raisin : rouille grise, pourriture mûre, mildiou duveteux,
taches sur les feuilles, pourriture blanche, mois-
sissure grise, mildiou pulvérulent
- 10 Pomme : taches sur les feuilles dues à l'*Alternaria*, gan-
grène, tache noire, tache rouge, nielle ou cloque
des fleurs
- Pêche : pourriture marron
- Concombre : mildiou duveteux, anthracnose, pourriture due
15 au sclerotinia, moisissure grise, mildiou pul-
vérulent
- Poivre vert : mildiou pulvérulent
- Tabac : tache marron, mildiou pulvérulent
- Lés composés (I) ou leurs sels peuvent être
- 20 transformés en poudres mouillables, en granulés, en poudres,
en émulsions, en tablettes, en aérosols, en fumigations, en
huiles et analogues, individuellement ou sous forme de mé-
langes avec des additifs ou des supports ordinairement em-
ployés dans des fongicides pour l'agriculture. Les composés
- 25 (I) peuvent être appliqués aux plantes à une dose de 0,5 à
100 g par are.

Les exemples suivants sont fournis pour illustrer
encore la présente invention.

11.

EXEMPLE 1

15

(étape a)

Dans une solution de 60 g d'imidazole dans 300 ml de chlorure de méthylène sec, on ajoute 26,2 g de chlorure de thionyle, et le mélange est agité à la température ambiante pendant 10 minutes, mélangé avec 20 g du composé (1), et agité à la température ambiante pendant 1 heure et demie. Le mélange réactionnel est mélangé avec de l'eau et de la glace et extrait au chlorure de méthylène. La couche organique est lavée avec de l'eau, séchée sur du sel de Glauber et concentrée. Le résidu est dissous dans un mélange de 5 % de méthanol et de chlorure de méthylène et chromatographié sur une colonne de gel de silice. L'éluat est concentré et le résidu est lavé avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther isopropylique pour donner 25,8 g de composé (2).

30 p.f. 150 - 151°C.

I.R.: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3300 - 2100, 2570, 1630 cm^{-1}

(étape b)

Dans une solution de sel de sodium du composé (2), préparée à partir de 500 mg de composé (2), de 164 mg d'hydrure de sodium à 60 % et de 5 ml de diméthylformamide sèche, on ajoute 828 mg de bromure de p-chlorobenzyle, et le mélange est agité à la température ambiante pendant 15 minutes. Le mé-

12.

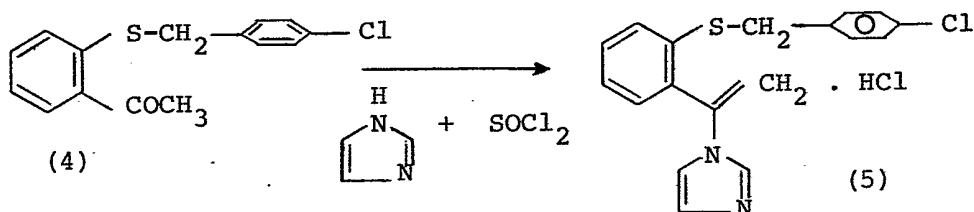
lange réactionnel est mélangé avec de l'eau et de la glace
 et extrait au chlorure de méthylène. La couche organique
 est lavée avec de l'eau, séchée sur du sel de Glauber et
 concentrée. Le résidu est chromatographié sur une colonne
 5 de gel de silice, qui est éluée avec un mélange de méthanol
 à 2 % et de chlorure de méthylène. L'éluat est rassemblé et
 mélangé avec un mélange d'acide chlorhydrique et d'éthanol,
 et le mélange est concentré. Le résidu est cristallisé à
 10 partir d'un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther et recriss-
 tallisé dans un mélange de méthanol et d'acétate d'éthyle
 pour donner 345 mg du chlorhydrate du composé (3).

p.f. 180,5 - 181°C (décomposition).

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 2600 2300,1649 cm^{-1}

EXEMPLE 2

15

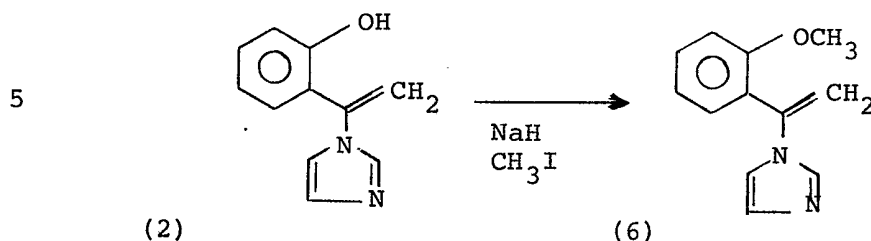


20

Dans une solution de N,N'-thionyl-diimidazole,
 préparée à partir de 2,95 g d'imidazole et de 1,29 g de chlo-
 rure de thionyle dans 15 ml de chlorure de méthylène sec, on
 25 ajoute 2,0 g de composé (4), et le mélange est extrait avec
 du chlorure de méthylène. La couche organique est lavée
 avec de l'eau, séchée sur du sel de Glauber et concentrée.
 Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de si-
 lice, qui est éluée avec du chlorure de méthylène pour ré-
 30 cupérer 750 mg du composé (4) n'ayant pas réagi. L'éluat
 obtenu en passant du méthanol à 1 %-chlorure de méthylène
 au méthanol à 2 %-chlorure de méthylène est rassemblé et
 concentré, et le résidu résultant est cristallisé dans de
 l'acide chlorhydrique-éthanol et recristallisé dans du mé-
 35 thanol-acétate d'éthyle-éther pour donner 310 mg du compo-
 sé (5).

p.f. 153-163°C.

13.

EXEMPLE 3

10 Dans une solution de 1 g de composé (2) dans 5 ml de diméthylformamide, on ajoute 322 mg de suspension à 60 % d'hydruure de sodium dans de l'huile minérale avec refroidissement par de la glace, et le mélange est agité pendant 5 minutes, mélangé avec 1,14 g d'iodure de méthyle, et agité à

15 la température ambiante pendant 10 minutes. Le mélange réactionnel est dilué avec de l'eau et de la glace et extrait à l'éther. La couche organique est lavée avec de l'eau, séchée sur du sel de Glauber et concentrée. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice et élué

20 avec du méthanol à 37 %-chlorure de méthylène. L'éluat est concentré, et le résidu est cristallisé dans de l'acide chlorhydrique-éthanol et recristallisé dans du méthanol-acide acétique pour donner 520 mg du composé (6). p.f. 190-195°C.

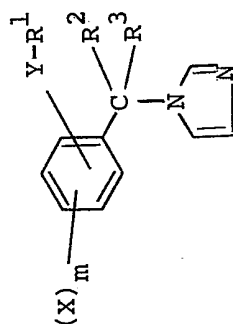
25 Analyse élémentaire (pour $C_{12}H_{12}ON_2 \cdot HCl$)

Calculée (%) : C, 60,89; H, 5,54; N, 11,84;
Cl, 14,98

Trouvé (%) : C, 60,78; H, 5,52; N, 11,73;
Cl, 15,02

30 EXEMPLES 4 A 91

Les composés suivants sont préparés de la même manière que celle mentionnée dans les exemples ci-dessus.



Ex. N°	m	X	Y	R ¹	R ²	R ³	Sel	p.f. (°C) ou IR
4	O	—	2-O	-CH ₃	CH ₃	Im	—	164 - 165
5	"	"	"	-CH ₂ - 	Ph	Im	"	155 - 156
6	"	"	"	-C ₂ H ₅	=CH ₂		HCl. 1/2H ₂ O	159 - 162
7	"	"	"	-n-C ₃ H ₇	"	"	"	146 - 148
8	"	"	"	-n-C ₄ H ₉	"	"	—	produit huileux v _{film} 1638 cm ⁻¹
9	"	"	"	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	"	"	1/4CH ₃ OH	produit huileux v _{film} 1632 cm ⁻¹
10	"	"	"	-CH ₂ Ph	"	"	HCl	154 - 156
11	"	"	"	-CH ₂ - 	"	"	—	85 - 86
12	"	"	"	"	"	"	HCl	180,5 - 181

TABLEAU (Suite)

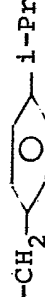
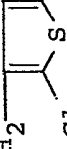
13	"	"	"	"		"	"	148,5 - 149
14	"	"	"	"		"	"	161 - 163
15	"	"	"	"		"	"	172 - 174
16	"	"	"	"		"	—	94 - 94,5
17	"	"	"	"		"	HCl	180 - 183
18	"	"	"	"		"	"	138 - 147
19	"	"	"	"		"	—	produit huileux ν_{film} 1639 cm^{-1}
20	"	"	"	"		"	"	produit huileux ν_{film} 1630 cm^{-1}

TABLEAU (Suite)

21	"	"	"	"	$-\text{CH}_2-$ 	"	HCl	139 - 142
22	"	"	"	"	$-\text{CH}_2-$ 	"	"	165 - 172
23	"	"	"	"	$-(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$	"	$(\text{COOH})_2$	122,5 - 124,5
24	"	"	"	"	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	"	$2(\text{COOH})_2$	80 - 81
25	"	"	"	"	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$	"	—	produit huileux film 1634 cm^{-1}
26	"	"	"	"	$-(\text{CH}_2)_2-\text{N}$ 	"	$2(\text{COOH})_2$	153,5 - 155
27	"	"	"	"	$-(\text{CH}_2)_2-\text{OPh}$	"	HCl	158 - 160
28	"	"	"	"	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ 	"	"	140 - 142
29	"	"	"	"	$-(\text{CH}_2)_3-\text{Ph}$	"	—	produit huileux film 1639 cm^{-1}
30	"	"	"	"	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	"	$2(\text{COOH})_2$	125 - 127
31	"	"	"	"	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	"	"	146,5 - 147,5
32	"	"	"	"	$-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-$ 	"	—	produit huileux film 1635 cm^{-1}

17.

TABLEAU (Suite)

33	"	"	"	"	$-(CH_2)_3-S-\langle \bigcirc \rangle-Cl$	"	HCl	138 - 140
34	"	"	"	"	$-CH_3$	$=CH-CH_3$ *	—	produit huileux v _{film} 1660 cm ⁻¹
35	"	"	"	"	$-CH_2Ph$	" ***	"	produit huileux v _{film} 1659 cm ⁻¹
36	"	"	"	"	$-CH_2-\langle \bigcirc \rangle-Cl$	$=CH-CH_3$ *	HCl	175 - 177
37	"	"	"	"	"	" **	"	185 - 187
38	"	"	"	"	$-CH_2-\langle \bigcirc \rangle-Cl$	" ***	—	produit huileux v _{film} 1658 cm ⁻¹
39	"	"	"	"	$-CH_2-\langle \bigcirc \rangle-Cl$	" ***	HCl	156 - 158
40	"	"	"	"	$-CH_2Ph$	$=C(CH_3)_2$	—	produit huileux v _{film} 1665 cm ⁻¹
41	"	"	"	"	$-CH_2-\langle \bigcirc \rangle-Cl$	"	HCl	137 - 138
42	"	"	"	"	$-CH_2-\langle \bigcirc \rangle-Cl$	"	—	62,5 - 64

TABLEAU (Suite)

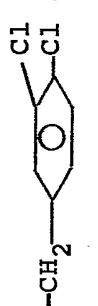
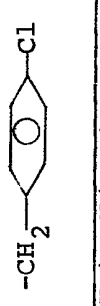
43	"	"	"		"	"	"	100 - 102
44	"	"	"		"	"	"	100 - 101
45	"	"	"		"	"	"	58 - 60
46	"	"	"	$-(CH_2)_2OPh$	"	"	"	76 - 78
47	"	"	"	$-(CH_2)_3O-C_6H_4-Cl$	"	"	"	ν_{film} produit huileux 1670 cm^{-1}
48	1	4-Cl	"	$-CH_3$	"	$=CH_2$	HCl.1/2H ₂ O	193 - 196
49	"	"	"		"	"	—	132 - 133
50	"	"	"	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$	"	"	2(COOH) ₂	142 - 143,5
51	"	5-Cl	"		"	H	Ph	115 - 116

TABLEAU (Suite)

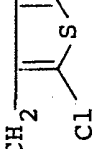
52	1	5-Cl	2-O	-CH ₂ Ph	Ph	Im	—	166,5 - 167
53	"	"	"	-CH ₂ - 	"	"	—	187 - 188
54	"	"	"	-CH ₂ - 	"	"	—	189 - 191
55	"	"	"	Cl- 	"	"	—	165 - 167
56	"	"	"	-CH ₂ - 	"	"	—	172 - 173,5
57	"	"	"	-CH ₂ Ph	=CH ₂		HCl.1/10H ₂ O	174 - 175
58	"	"	"	-CH ₂ - 	"	"	"	188 - 190
59	"	"	"	-CH ₂ - 	"	"	HCl.H ₂ O	172 - 174
60	"	"	"	-CH ₂ - 	"	"	HCl	165 - 172

TABLEAU (Suite)

61	"	"	"	"	"	"	"	239
62	"	"	"	"	"	-CH ₃	"	178 - 181
63	"	"	"	"	"	-n-C ₃ H ₇ -CH ₂ Ph	"	132 - 134
64	"	"	"	"	"	-CH ₂ - 	"	211 - 212
65	"	"	"	"	"	Cl- 	"	170 - 174
66	"	"	"	"	"	-CH ₂ Ph =C(CH ₃) ₂	"	192 - 193,5
67	"	"	"	"	"	-CH ₂ - 	"	201 - 203
68	"	"	"	"	"	-CH ₂ - 	"	193 - 194
69	"	"	"	"	"	-CH ₂ - 	"	106 - 108
70	"	"	"	"	"	-(CH ₂) ₃ -O- 	1/3H ₂ O	produit huileux ν _{film} 1668 cm ⁻¹
71	"	"	"	"	"	-CH ₃ =CH-Ph	"	118 - 118,5

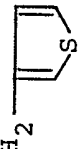
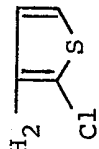
72		1	5-Cl	2-O	-CH ₂ Ph	TABLEAU (Suite)		158,5 - 159,5
						=CH-C ₂ H ₅	***	---
73	"		"	"	-CH ₂ - 	"	***	HCl 220 - 222
74	"		"	"	Cl -CH ₂ - 	"	***	HCl 166 - 167
75	"		"	"	-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂	=CH ₂		2 (COOH) ₂ 105,5 - 107
76	"	4-OCH ₂ - 		"	-CH ₂ - 	"		HCl 193 - 195
77	2	3,5-Cl		"	-CH ₂ Ph	"		" 170 - 172
78	"	"		"	-CH ₂ - 	"		" 155 - 165
79	"	"		"	-CH ₂ - 	"		" 170 - 171
80	"	"		"	-CH ₂ - 	"		" 150 - 153,5

TABLEAU (Suite)

81	"	"	"		"	$2(\text{COOH})_2 \cdot \frac{1}{3}\text{H}_2\text{O}$	153 - 154
82	"	"	"	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	"	$2(\text{COOH})_2$	119 - 120
83	O	—	3-O		"	$1/2\text{H}_2\text{O}$	produit huileux film : 1638 cm^{-1}
84	"	"	2-NH-	"	CH_3	Im	143,5 - 144
85	"	"	"	"	$=\text{CH}_2$	"	147 - 148
86	"	"	Tr 2-N-	"	"	"	101 - 101,5
87	1	5-Cl	2-O	$-(\text{CH}_2)_3-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	$=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	$2(\text{COOH})_2 \cdot \text{CH}_3\text{CN}$	101 - 104
88	3,4		"		H	H	166 - 167
89	4,5	"	"	"	"	"	154 - 156
90	5,6	"	"	"	"	"	142 - 143
91	"	"	"	"	$=\text{CH}_2$	"	120 - 121

(Note)

Les significations des abréviations sont les suivantes :

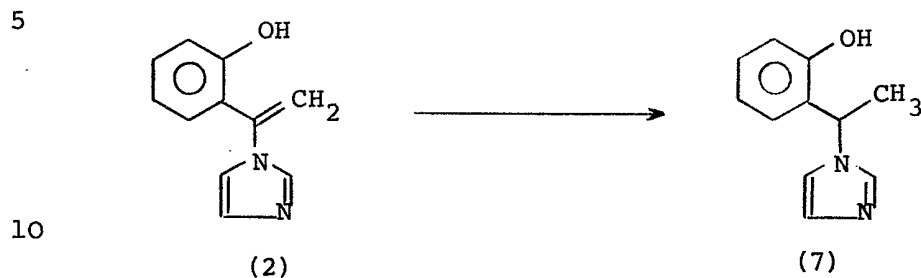
Ph = phényle, Im = imidazolyle, i-Pr = isopropyle, Tr = trifluoroacétyle

* signifie que le groupe méthyle (éthyle, phényle) a la position cis par rapport au groupe imidazolyle

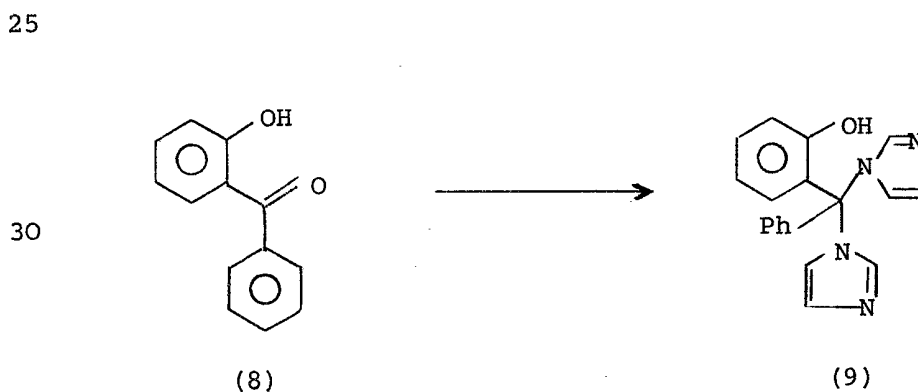
** signifie que le groupe méthyle (éthyle, phényle) a la position trans par rapport

23.

au groupe imidazolyle
 *** signifie le mélange de forme cis et de forme trans

EXEMPLE DE REFERENCE 1

Le composé (2) (500 mg) est hydrogéné dans de
 l'acide chlorhydrique à 14 % - méthanol (5 ml) en présence
 15 d'oxyde de platine dans un courant d'hydrogène. Après absorp-
 tion de 1 mole d'hydrogène, la réaction est arrêtée. Le mélange réactionnel
 est filtré et le filtrat est concentré. Le résidu est mélangé avec une so-
 lution aqueuse de bicarbonate de sodium et extrait au chlorure de méthylène.
 La couche organique est lavée avec de l'eau, séchée sur du sel de Glau-
 20 ber et concentrée. Le résidu est cristallisé dans de l'acétate
 d'éthyle-éther isopropylique pour donner le composé (7) (456
 mg).
 p.f. 170,5-172°C.

EXEMPLE DE REFERENCE 2

35 Dans une solution de N,N'-thionyl-diimidazole, pré-
 parée à partir d'imidazole (4,12 g) de chlorure de thionyle
 (1,8 g) et de chlorure de méthylène sec (20 ml), on ajoute

le composé (1) (2 g), et on laisse le mélange reposer à la température ambiante toute la nuit. Le mélange réactionnel est mélangé avec de l'eau et de la glace et extrait avec du chlorure de méthylène. La couche organique est lavée avec
5 de l'eau, séchée et concentrée. Le résidu est lavé avec de l'acétate d'éthyle-éther pour donner le composé (9) (2,72 g).

p.f.: 183-193°C.

Chlorhydrate du composé (9) ($2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$)

10 p.f. : 124-127°C

Les préparations pour les fongicides sont comme suit :

Préparation 1

15 Un mélange de chlorhydrate du composé (3) préparé dans l'exemple 1 (5 parties en poids), d'argile (85 parties en poids) et de talc (10 parties en poids) est pulvérisé et formulé pour fournir une poussière.

Préparation 2

20 Un mélange d'un composé préparé dans l'exemple 8 (50 parties en poids), de terre de diatomées (45 parties en poids) et d'un alkylbenzènesulfonate de calcium (2,5 parties en poids) est pulvérisé, mélangé et formulé pour fournir une poudre mouillable.

Préparation 3

25 Un mélange du composé préparé dans l'exemple 27 (30 parties en poids), de xylène (60 parties en poids) et d'un éther alkylarylique de polyoxyéthylène (10 parties en poids) est mélangé et formulé pour fournir une émulsion.

Préparation 4

30 Un mélange du composé préparé dans l'exemple 3 (5 parties en poids), d'argile (85 parties en poids) et de talc (10 parties en poids) est pulvérisé et formulé pour fournir une poussière.

Préparation 5

35 Un mélange du composé préparé dans l'exemple 48 (50 parties en poids), de terre de diatomées (45 parties en poids) et d'un alkylbenzènesulfonate de calcium (2,5

25.

parties en poids) est pulvérisé, mélangé et formulé pour fournir une poudre mouillable.

Préparation 6

Un mélange du composé préparé dans l'exemple 7
 5 (30 parties en poids), de xylène (60 parties en poids) et d'un éther alkylarylique de polyoxyéthylène (10 parties en poids) sont mélangés et formulés pour fournir une émulsion.

Préparation 7

10 Le composé préparé dans l'exemple 62 (10 parties en poids) est dissous dans l'eau (90 parties en poids) pour donner une solution.

Les préparations pour les produits antimycotiques sont les suivantes :

15 Préparation 8

Crème : Le composé préparé dans l'exemple 13		10 g
	Cire d'abeilles	100 g
	Alcool cétylique	50 g
	2-octyldodécanol	50 g
20	Propylèneglycol	300 g
	Mélange: (1:1 en poids/poids) de monostéarate de sorbitan et de monostéarate de polyoxyéthylènesorbitan	50 g
	Mélange (1,9:0,2 en poids/poids) de butylparaben et de méthylparaben	2 g
25	Mélange (0,06:1,25:9 en poids/poids/poids) d'acide phosphorique, de soude et de dihydrate de phosphate monosodique	10 g
	<u>Eau distillée</u>	<u>428 g</u>
		1000 g

30 Préparation 9

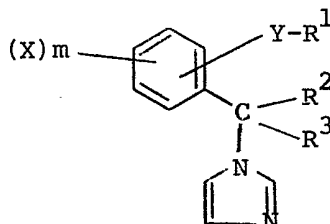
Gel : Nitrate du composé préparé dans l'exemple 13		10 g
	Produit dit Carbopol 940 (polymère carboxyvinyle)	15 g
	Ethanol	100 g
35	Propylèneglycol	650 g
	Triisopropanolamine	10 g
	<u>Eau distillée</u>	<u>215 g</u>
		1000 g

La présente invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation qui viennent d'être décrits, elle est au contraire susceptible de variantes et de modifications qui apparaîtront à l'homme de l'art.

REVENDECATIONS

1 - Composé, caractérisé en ce qu'il a la formule:

5



10

où X est un halogène, le groupe nitro, un groupe alkyle en C₁ à C₅, un groupe alcoxy en C₁ à C₅, ou un groupe halobenzoyloxy; m est un nombre entier de 0 à 3; Y est le groupe
 15 oxa, thia, ou le groupe imino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alcanoyles en C₁ à C₅, haloalcanoyles en C₁ à C₅ ou alkyles en C₁ à C₅; R¹ est un groupe alkyle en C₁ à C₅, un groupe dialkylaminoalkyle en C₃ à C₁₀, un groupe dibenzylaminoalkyle en C₁₅ à C₂₀, le groupe 1-pyrro-
 20 lidinyle, le groupe 2-imidazolin-2-yle, ou un groupe de formule : -(CH₂)_n-Z-Q (où n est un nombre entier valant 0 à 4; Z est le groupe oxa, thia, ou une liaison simple; Q est le groupe phényle ou le groupe thiényl éventuellement substitué par 1 à 3 membres choisis parmi des halogènes, le
 25 groupe nitro, des groupes alkyles en C₁ à C₅ et des groupes alcoxy en C₁ à C₅); R²-C-R³ est le groupe méthylène, le groupe 1-(1-imidazolyl)-1-méthylméthylène, 1-(1-imidazolyl)-1-phénylméthylène, 1-phénylméthylène, ou alkylidène en C₁ à C₅ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes phény-
 30 les et le noyau benzénique dans la formule indiquée ci-dessus est éventuellement condensé avec un autre noyau benzénique, en prévoyant que, lorsque R²-C-R³ est le groupe méthylène, ce noyau benzénique est condensé avec un autre noyau benzénique, et ses sels d'addition avec les acides, pharmaceutiquement acceptables.

35

2 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe se composant de 1-[1-

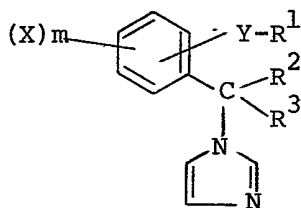
(2-(3-chlorobenzoyloxy)phényl)vinyl]imidazole, de 1-[1-(2-(4-chlorobenzoyloxy)phényl)vinyl]imidazole, de 1-[1-(2-(phénéthoxy)phényl)vinyl]imidazole et de 1-[2-(4-chlorobenzoyloxy)phényl]-1,1-bis(1-imidazolyl)-1-phénylméthane.

5 3 - Composition pharmaceutique pour le traitement antimycotique d'êtres humains ou d'animaux, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité efficace du composé de la revendication 1, avec un ou plusieurs supports inertes et/ou adjuvants.

10 4 - Composition fongicide pour l'application en agriculture, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité efficace du composé de la revendication 1, avec un ou plusieurs supports inertes et/ou adjuvants.

15 5 - Procédé d'application d'une composition fongicide de la revendication 4, caractérisé en ce que cette composition fongicide est appliquée à des plantes d'agriculture et/ou à des champs.

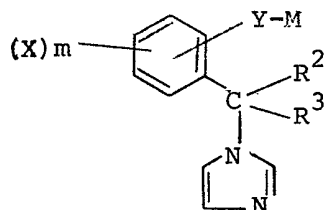
6 - Procédé de préparation d'un composé ayant la formule :



25

où X, m, Y, R¹, R² et R³ sont tels que définis dans la revendication 1 et de ses sels d'addition avec les acides,
 30 pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé ayant la formule suivante :

29.



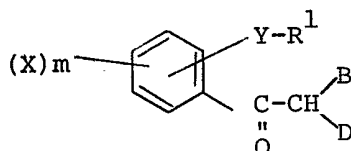
5

- 10 (où M est l'hydrogène ou un métal alcalin et R^2 , R^3 , X, Y et m sont chacun tels que définis dans la revendication 1) avec un composé ayant la formule :



- 15 (où A est un halogène ou un reste d'ester et R^1 est tel que défini dans la revendication 1), dans un solvant inerte, à la température ambiante ou en chauffant.

- 7 - Procédé de préparation d'un composé ayant la formule telle qu'indiquée dans le préambule de la revendication 6 ou de ses sels d'addition avec les acides, pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'il consiste à
20 faire réagir un composé ayant la formule :



25

- (où B et D représentent chacun l'hydrogène, un groupe alkyle en C_1 à C_3 ou le groupe phényle, et R^1 , X, Y et m sont chacun tels que définis dans la revendication 1) avec le N,N'-thionyl-diimidazole ou le N,N'-carbonyl-diimidazole, dans un
30 solvant inerte, à la température ambiante, ou en refroidissant ou en chauffant.