



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

 (51) Int. Cl.³: C 07 D 233/60
 A 61 K 31/415

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
 Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein


 (12) **FASCICULE DU BREVET** A5

(11)

639 075

(21) Numéro de la demande: 4569/79

(22) Date de dépôt: 16.05.1979

(30) Priorité(s): 18.05.1978 IT 23546/78

(24) Brevet délivré le: 31.10.1983

 (45) Fascicule du brevet
 publié le: 31.10.1983

 (73) Titulaire(s):
 Recordati S.A. Chemical and Pharmaceutical
 Company, Chiasso

 (72) Inventeur(s):
 Dante Nardi, Milano (IT)
 Elena Massarani, Milano (IT)
 Alberto Tajana, Milano (IT)
 Mario Veronese, Bresso/Milano (IT)

 (74) Mandataire:
 Kirker & Cie SA, Genève

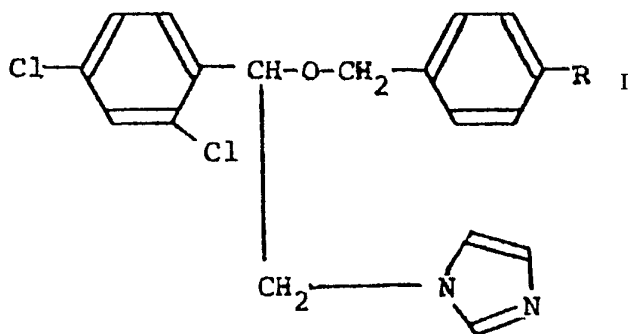
(54) Ethers dibenzyliques substitués actifs sur le plan thérapeutique.

(57) On décrit les éthers 2,4-dichloro-4'-phényl- -(N-imidazolyl-méthyl)-dibenzylque et 2,4-dichloro-4'-phénylthio- -(N-imidazolyl-méthyl)-dibenzylque ainsi que leurs sels d'addition qui sont acceptables du point de vue pharmaceutique. Ces composés présentent une activité contre certains champignons, levures et bactéries gram positives aérobies et anaérobies.

Ces nouveaux composés peuvent être préparés par la condensation du 1-(2', 4'-dichlorophényl)-2-(N-imidazolyl-méthyl)-éthanol avec le 4-chlorométhyl-biphényle, le 4-bromométhyl-biphényle, le 1-phénylthio-4-chlorométhyl-benzène ou le 1-phénylthio-4-bromométhyl-benzène dans un solvant qui est de préférence le diméthylsulfoxyde.

REVENDICATIONS

Composés de formule générale:



dans laquelle R représente un groupe phényle ou phénylthio et leurs sels d'addition d'acide pharmacologiquement acceptables.

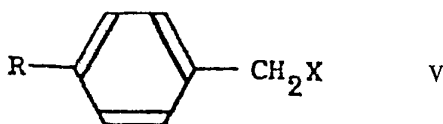
2. En tant que composé selon la revendication 1, l'éther 2,4-dichloro-4'-phénylthio- α -(N-imidazolyméthyl)dibenzyle ou un sel d'addition d'acide de celui-ci qui soit acceptable sur le plan pharmaceutique.

3. En tant que composé selon la revendication 1, l'éther 2,4-dichloro-4'-phényl- α -(N-imidazolyméthyl)dibenzyle ou un sel d'addition d'acide de celui-ci qui soit acceptable sur le plan pharmaceutique.

4. Sel d'addition d'acide selon la revendication 2, qui est un chlorhydrate, nitrate, maléate, méthanesulfonate, p-toluènesulfonate ou phosphate.

5. Sel d'addition d'acide selon la revendication 3, qui est un chlorhydrate, nitrate, sulfate, maléate, p-toluènesulfonate ou citrate.

6. Procédé de préparation d'un composé de formule I selon la revendication 1, caractérisé par la condensation du 1-(2',4'-dichlorophényl)-2-(N-imidazolyméthyl)éthanol avec un dérivé halo-benzyle de formule V:



dans laquelle R a le même sens que précédemment et X représente un atome de chlore ou de brome, dans un solvant.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé par le fait que le solvant est l'un des suivants: hydrocarbure aromatique, diméthylformamide, tétrahydrofurane, hexaméthylphosphoramide ou diméthylsulfoxyde, et par le fait que la condensation est effectuée en présence d'un hydruure de métal alcalin ou d'un amide.

8. Procédé selon la revendication 6, caractérisé par le fait que le solvant est un alcool aliphatique qui contient entre 3 et 6 atomes de carbone et que la réaction est effectuée en présence d'un alcoolate de métal alcalin.

9. Procédé selon l'une des revendications 6 à 8, effectué en présence d'iodure de potassium comme catalyseur.

10. Procédé selon l'une des revendications 6 à 9, effectué à une température située entre 20 et 100° C et qui dure entre 6 et 36 h.

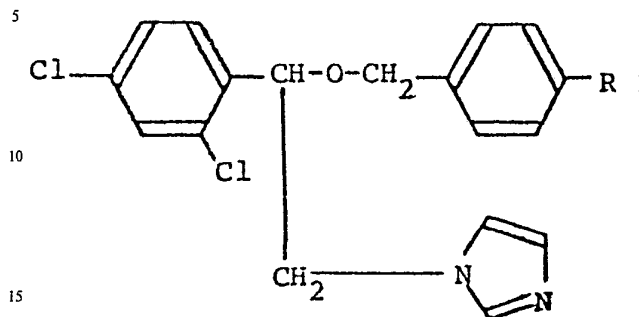
11. Composition pharmaceutique, caractérisée par la présence d'un composé selon l'une des revendications 1 à 5, mélangé à un diluant ou support qui soit acceptable du point de vue pharmaceutique.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée par le fait que ledit composé est présent en une quantité comprise entre 0,5 et 5% poids.

13. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 11 ou 12, qui est sous forme d'onguent, de poudre, de solution glycolique ou de gel.

Cette invention concerne des éthers dibenzyles substitués, leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Cette invention fournit des corps de formule générale I:



dans laquelle R représente un groupe phényle ou phénylthio, qui sont donc les éthers 2,4-dichloro-4'-phényl- α -(N-imidazolyméthyl)dibenzyle et 2,4-dichloro-4'-phénylthio- α -(N-imidazolyméthyl)dibenzyle, ainsi que les sels d'addition d'acide de ceux-ci.

Les sels d'addition d'acide des composés de formule I, qui conviennent le mieux du point de vue pharmaceutique, sont ceux formés par les acides minéraux et organiques tels que les acides chlorhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, méthanesulfonique, succinique, maléique, fumarique, citrique et tartrique. Ces sels peuvent être préparés suivant des procédés conventionnels, par exemple en ajoutant à la base une quantité équimolaire de l'acide choisi puis en faisant cristalliser le sel ainsi obtenu dans un solvant approprié.

Les composés I ainsi que leurs sels sont intéressants du fait de leur activité contre certains champignons, levures et bactéries aérobies et anaérobies Gram positives. Cette activité s'accompagne d'une faible toxicité. Les composés obtenus par cette invention ont été comparés à deux produits antimycoses bien connus, le clotrimazole ou (imidazol-1-yl)-2-(o-chlorophényl)-2,2-diphénylméthane et le miconazole.

La comparaison entre l'activité et la toxicité des composés de formule I et le miconazole ou éther 2,2',4,4'-tétrachloro- α -(N-imidazolyméthyl)dibenzyle s'est révélée particulièrement intéressante. Dans le miconazole, les deux groupes benzyles sont substitués en position 2- et 4- par des atomes de chlore, alors que dans les composés de formule I le groupe benzyle, qui est non substitué en α , est substitué en position 4- par un des groupes phényle ou thiophényle. Cette différence entraîne une réduction notable de la toxicité, qui est pour les nouveaux produits de trois à quatre fois plus basse que celle du miconazole, alors que l'activité antifongique et antibactérienne est environ la même. Ces composés, selon cette invention, peuvent être utilisés avec succès en thérapeutique humaine pour le traitement local des dermatoses, telles que la trichophytie et les mycoses provoquées par les candidas, ainsi que les autres infections provoquées par les staphylocoques et les streptocoques. Les corps de cette invention peuvent être administrés avec des diluants et des supports qui soient acceptables du point de vue pharmaceutique, pour former des compositions pharmaceutiques, qui peuvent être sous n'importe quelle forme appropriée, par exemple, des poudres, des onguents, des crèmes, des suspensions et des dispersions.

Les résultats obtenus dans les essais biologiques sont reportés dans les tableaux I, II et III.

Dans le tableau I sont reportées les valeurs de toxicité aiguë (LD₅₀) des composés de formule I ainsi que celles de deux substances de comparaison. La toxicité, exprimée en mg/kg, a été évaluée *per os* chez la souris par des méthodes conventionnelles. Dans le tableau II on a reporté les concentrations minimales d'inhibition MIC des composés I et des deux substances de référence. On entend par MIC la concentration minimale qui est capable d'inhiber la croissance de plusieurs champignons et levures. Les valeurs MIC ont été déterminées en suivant la technique habituelle de double dilution en série du milieu.

Les valeurs MIC des produits examinés et des produits de référence, qui se rapportent à un certain nombre de bactéries Gram positives et qui sont déterminées d'après la technique conventionnelle de double dilution en série du milieu, sont reportées dans le tableau III.

Les conditions expérimentales étaient fixées comme suit:

Pour les champignons

Milieu: liquide de Sabouraud à pH 5,7 (5 ml par tube).

Inoculum: une culture sur agar de 10 d est lavée avec une solution physiologique contenant 10% de Tween 80, puis on la filtre à travers une gaze et on la remet en suspension dans une solution physiologique jusqu'à ce que la solution présente une transmission (T) de 50% (0,1 ml de suspension de spores par ml) mesurée avec un spectrophotomètre Coleman Jr II à une longueur d'onde de 650 nm. Pour l'*Aspergillus niger*, on prépare, après filtration, une dilution à 1/10 dans une solution physiologique. 0,1 ml de cette dilution constitue l'inoculum pour 5 ml. Température et temps d'incubation: 25° C pendant 7 d.

Pour les levures

Milieu: liquide de Sabouraud à pH 5,7 (5 ml par tube).

Inoculum: des levures se sont développées dans du liquide de Sabouraud pendant 24 h (*Cryptococcus neoformans* pendant 2 d). Les cellules sont recueillies par centrifugation à 6500 tr/min et sont

remises en suspension dans une solution physiologique de façon à avoir une transmission (T) de 50%, mesurée avec un spectrophotomètre Coleman Jr II à 650 nm. 0,1 ml de cette suspension constitue l'inoculum pour 5 ml.

5 Température et temps d'incubation: 37 °C pendant 48 h.

Pour les bactéries Gram positives

Milieu: solution triptyque de soja à pH 7,3 (5 ml par tube).

Inoculum: le jour avant le test, les micro-organismes qui seront soumis à l'essai sont transplantés dans leur milieu respectif. Après une incubation de 18 h à 37° C, on utilise 0,1 ml d'une suspension diluée à 1/100 de chaque souche pour inoculer 5 ml d'un milieu contenant les produits à examiner selon des concentrations variant entre 0,009 et 160 mcg/ml.

15 Température et temps d'incubation: 37° C pendant 18 h.

Tableau I

20 Toxicité aiguë (LD 50) per os chez la souris en mg/kg

Formule I I: R = C ₆ H ₅	Formule I I: R = C ₆ H ₅ S	Miconazole	Clotrimazole
2400	3000	870	880

Tableau II

Activité antimycotique (MIC) en mcg/ml

Agent pathogène	Formule I R = C ₆ H ₅	Formule I R = C ₆ H ₅ S	Miconazole	Clotrimazole
<i>C. albicans</i> R	5	40	5	10
<i>C. albicans</i> Grünenthal	5	40	5	10
<i>C. albicans</i> 1040	10	80	20	40
<i>C. albicans</i> 1041	20	80	20	40
<i>C. neoformans</i>	0,312	0,156	0,078	0,625
<i>T. mentagroph.</i> 2538	0,156	0,156	0,078	0,078
<i>T. mentagroph.</i> 10148	0,625	0,625	0,625	1,25
<i>T. mentagroph.</i> 5865	1,25	1,25	0,31	0,62
<i>T. verrucosum</i>	10	1,25	2,5	1,25
<i>T. rubrum</i> 2121	0,625	0,625	0,312	1,25
<i>M. canis</i> 28	20	2,5	5	2,5
<i>A. niger</i>	20	10	40	10
<i>P. chrysogenum</i>	20	5	20	40
<i>E. floccosum</i>	10	5	5	5

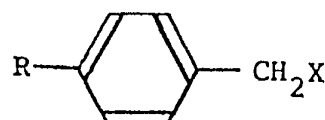
Tableau III

Activité antibactérienne (MIC) en mcg/ml

Agent pathogène	Formule I R = C ₆ H ₅	Formule I R = C ₆ H ₅ S	Miconazole	Clotrimazole
<i>S. aureus</i> SG 511	0,039	0,039	0,312	0,312
<i>S. aureus</i> 10 B	0,039	0,018	0,312	1,25
<i>Str. hemolyt.</i> 821	0,156	0,156	1,25	2,5
<i>B. subtilis</i>	0,156	0,078	0,625	2,5
<i>Cl. novyi</i>	< 1,25	5,0	< 1,25	> 160
<i>Str. hemolyt.</i> 203	0,312	0,078	0,625	5

Cette invention fournit en outre un procédé de préparation des composés de formule I décrits ici, ce procédé consistant en la condensation dans un solvant du 1-(2',4'-dichlorophényl)-2-(N-imidazolyl)éthanol avec un corps halobenzyle de formule générale V:

65



V

dans laquelle R a le même sens que précédemment et X représente un atome de chlore ou de brome.

On peut utiliser comme solvant des hydrocarbures aromatiques, du diméthylformamide, de l'hexaméthylphosphoramide, du tétrahydrofur et/ou un mélange de ceux-ci, mais on a constaté que la condensation est plus complète si on utilise du diméthylsulfoxyde. Cela conduit à un rendement supérieur et à l'obtention d'un produit plus pur. Dans ce cas, il n'est pas nécessaire de soumettre la base obtenue par condensation à une purification par colonne chromatographique, alors que ladite purification est nécessaire si l'on utilise comme solvant du diméthylformamide ou de l'hexaméthylphosphoramide. Une simple filtration de la solution de la base à travers une colonne de gel de silice est en fait suffisante pour retenir la petite quantité d'impuretés. Pour le composé I, dans lequel R est un groupe phényle, la filtration n'est même pas nécessaire et la cristallisation du nitrate conduit à un produit qui est suffisamment pur pour des applications pharmaceutiques. En même temps que les solvants aprotiques mentionnés ci-dessus, on utilise généralement un hydrure de métal alcalin ou un amide qui est capable de salifier l'hydroxyle du dérivé éthanolique.

D'une autre manière, le solvant de condensation peut être un alcool aliphatique qui contient entre 3 et 6 atomes de carbone, tel que le t-butanol et dans ce cas l'hydrure de métal alcalin ou l'amide doit être remplacé par un alcoolate de métal alcalin, par exemple le t-butyrate de potassium.

Un autre moyen très utile consiste à ajouter de petites quantités d'iodure de potassium en tant que catalyseur, avant l'addition du dérivé halobenzyle.

Le 1-(2',4'-dichlorophényl)-2-(N-imidazolyl)éthanol peut être préparé à partir du 1-chloroacétyl-2,4-dichlorobenzène (Beilstein-Handbuch der «Org. Chem.» IV^e éd., vol. 7, p. 28) par réduction du groupe cétonique par le borohydrure de sodium, et par condensation avec l'imidazole. La réduction et la condensation peuvent être effectuées dans n'importe quel ordre. La réduction peut être effectuée dans le méthanol et la condensation dans le diméthylformamide et le méthanol en présence de sodium. Les composés halobenzyles de formule générale V sont bien connus. La préparation du 4-chlorométhylbiphényle est décrite dans «Chem. Ber.» 66B, 1471, 1933 et la préparation du 1-bromométhyl-4-phénylthiobenzène est décrite dans le brevet US No 3242193.

Les exemples 1 à 4, qui suivent, illustrent cette invention, alors que les exemples A et B décrivent la préparation des produits de départ utilisés dans les exemples 1 à 4.

Exemple A

1-(2',4'-dichlorophényl)-2-chloroéthanol

On ajoute lentement 49,5 g de borohydrure de sodium en petites portions à une suspension de 233 g de 1-(1'-hydroxy-2'-chloroéthyl)-2,4-dichlorobenzène dans 1 l de méthanol en agitant à température ambiante. La solution ainsi obtenue est brassée pendant 2 h supplémentaires, puis on la verse dans 1 l d'acide chlorhydrique 5N refroidi par de la glace. Après extraction avec de l'acétate d'éthyle ou du chloroforme, on lave l'extrait avec de l'eau, avec de l'hydroxyde de sodium 1N, puis de nouveau avec de l'eau jusqu'à la neutralité et finalement avec une solution saturée de chlorure de sodium. L'extrait est séché, on évapore le solvant et on obtient 220 g d'une huile. L'huile se solidifie après un temps de repos et le solide fond entre 48 et 51 °C.

Analyse pour $C_8H_7Cl_3O$:

Calculée: C 42,61 H 3,13 Cl 47,17%
Trouvée: C 42,75 H 3,19 Cl 47,43%

Exemple B

1-(2',4'-dichlorophényl)-2-(N-imidazolyl)éthanol

On ajoute 30 g de sodium à une solution de 88,5 g d'imidazole dans 600 ml de méthanol, puis on évapore le solvant.

Le résidu est dissous dans 300 ml de diméthylformamide et on chauffe à 115-120 °C. On ajoute goutte à goutte à la solution ainsi obtenue, en agitant, une solution de 225 g de 1-(2',4'-dichlorophényl)-2-chloroéthanol dans 400 ml de diméthylformamide. On chauffe le mélange ainsi obtenu entre 115 et 120 °C et on le maintient à cette température pendant 20 min, puis on le refroidit jusqu'à 40 °C, et on ajoute 2500 ml d'eau glacée en brassant vigoureusement. Le produit précipite durant le brassage pendant une période d'environ 2 h, on décante le liquide surnageant puis on ajoute une nouvelle portion de 2500 ml d'eau et, après avoir reposé, on filtre le tout.

Le précipité ainsi obtenu est séché et recristallisé dans du toluène. On obtient ainsi 170 g du produit désiré, fondant entre 134 et 135 °C.

Analyse pour $C_{11}H_{10}Cl_2N_2O$:

Calculée: C 51,38 H 3,92 Cl 27,58%
Trouvée: C 51,62 H 3,80 Cl 27,76%

Exemple 1

Ether 2,4-dichloro-4'-phénylthio- α -(N-imidazolylméthyl)dibenzyle (I: R = C_6H_5S)

Procédé I

Une solution de 2,57 g de 1-(2',4'-dichlorophényl)-2-(N-imidazolyl)éthanol, préparée comme dans l'exemple B dans 10 ml d'hexaméthylphosphoramide est ajoutée goutte à goutte à 25 °C dans une suspension de 0,52 g d'hydrure de sodium (50% dans l'huile) dans 5 ml d'hexaméthylphosphoramide. Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminé on finit la salification en chauffant 1 h à 50 °C. Après refroidissement à 25 °C on ajoute 2,58 g de 1-chlorométhyl-4-phénylthiobenzène. On élève la température à 50 °C et on la maintient pendant 12 h à ce niveau. A la fin de la réaction, on verse le mélange dans 200 ml d'eau, on extrait le produit avec de l'éther diéthylique, on évapore le solvant, et le résidu est purifié deux fois sur une colonne de gel de silice en utilisant de l'acétate d'éthyle comme éluant et en testant les différentes fractions par CCM. On évapore le solvant des fractions médianes pour obtenir 2,4 g de la base désirée sous forme d'une huile jaunâtre qui donne une seule tache sur la CCM.

Analyse pour $C_{24}H_{20}N_2Cl_2OS$:

Calculée: C 63,30 H 4,44 N 6,13 Cl 15,57 S 7,04%
Trouvée: C 63,86 H 4,24 N 6,41 Cl 15,29 S 6,97%

Procédé II

On ajoute 0,66 g d'hydrure de sodium (à 50% dans de l'huile) entre 20 et 30 °C sous atmosphère d'azote à 3,86 g de 1-(2',4'-dichlorophényl)-2-(N-imidazolyl)éthanol dans 15 ml de diméthylsulfoxyde (séché sur de l'hydrure de calcium).

On chauffe le mélange en brassant à 50-60 °C jusqu'à ce que le dégagement de gaz soit terminé. Après refroidissement à 20-25 °C, on ajoute 0,5 g d'iodure de potassium, puis lentement une solution de 3,51 g de 1-chlorométhyl-4-phénylthiobenzène dans 4 ml de diméthylsulfoxyde est versée goutte à goutte.

Le mélange est brassé entre 20 et 25 °C jusqu'à la fin de l'addition du 1-chlorométhyl-4-phénylthiobenzène. Le mélange est alors versé dans 150 ml d'eau puis on extrait avec de l'éther diéthylique. A la solution éthérée, après séchage sur du sulfate de sodium anhydre, on ajoute un excès de solution d'acide nitrique 4N dans de l'éther diéthylique: le produit désiré précipite sous forme de nitrate une huile qui se solidifie en reposant. Après un repos de 20 h, le liquide éthéré est décanté et le résidu est recristallisé dans de l'éthanol. Le nitrate ainsi obtenu, qui n'est pas totalement pur, est dissous dans de l'eau et on ajoute un excès de carbonate de sodium de manière à libérer la base, qui est alors extraite dans de l'acétate d'éthyle. La base, obtenue par filtration, est purifiée sur une colonne de gel de

silice en utilisant de l'acétate d'éthyle comme éluant. Les fractions contenant le produit sont rassemblées et évaporées à sec. Le résidu est dissous dans de l'éther diéthylique puis on le retransforme en nitrate et on le cristallise dans l'éthanol. Rendement: 3,1 g de poudre cristalline blanche fondant à 134 °C.

Analyse pour $C_{24}H_{20}N_2Cl_2OS \cdot HNO_3$:

Calculée: C 55,61 H 4,08 N 8,11 Cl 13,68 S 6,18%

Trouvée: C 55,32 H 4,08 N 8,16 Cl 13,56 S 6,32%

Exemple 2

Ether 2,4-dichloro-4'-phényl- α -(N-imidazolylméthyl)dibenzylque (I: R = C_6H_5)

Méthode I:

On prépare un mélange fait de 2,02 g de t-butylate de potassium dans 30 ml de t-butanol à 20-25 °C sous atmosphère d'azote. On ajoute 3,86 g de 1-(2',4'-dichlorophényl)-2-(N-imidazolyl)éthanol, préparés selon l'exemple B. La solution est chauffée à reflux pendant 1 h puis est refroidie à 20-25 °C. On ajoute 3,03 g de 4-chlorométhylbiphényle et la solution est à nouveau chauffée à reflux pendant 5 h. Après refroidissement à 20-25 °C, on verse le tout dans de l'eau et on extrait la base au moyen d'acétate d'éthyle. L'extrait est lavé avec de l'éther diéthylique et on évapore le solvant. Le résidu est dissous dans de l'éther diéthylique (80 ml) et on le laisse reposer pendant la nuit. On élimine les parties insolubles par filtration et on traite le filtrat avec de l'acide nitrique dissous dans de l'éther diéthylique. On obtient ainsi une huile qui se solidifie après un temps de repos. Le résidu qui est du nitrate de l'éther 2,4-dichloro-4'-phényl- α -(N-imidazolylméthyl)dibenzylque est recristallisé dans l'éthanol ou l'acétate d'éthyle.

On obtient un produit (4,3 g) qui se révèle être pur par CCM et qui fond à 140-141 °C.

Analyse pour $C_{24}H_{20}N_2Cl_2O \cdot HNO_3$:

Calculée: C 59,25 H 4,35 N 8,64 Cl 14,57%

Trouvée: C 59,17 H 4,14 N 8,61 Cl 14,46%

Méthode I (a)

A une solution de 0,37 g de sodium métallique dans 20 ml de n-propanol on ajoute 4,1 g de 1-(2',4'-dichlorophényl)-2-(N-imidazolyl)éthanol et on chauffe le mélange à reflux pendant 2 h sous agitation. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute, en brassant, 0,5 g d'iode de potassium et 3,25 g de 4-chlorométhylbiphényle et on rechauffe le mélange à reflux. A la fin de la réaction on filtre le mélange et on le lave avec de l'éthanol. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu est dissous dans de l'éther diéthylique. Le résidu insoluble est éliminé par filtration et la solution éthérée limpide ainsi obtenue est traitée avec un mélange d'acide nitrique et d'éther diéthylique. Le nitrate de l'éther 2,4-dichloro-4'-phényl- α -(N-imidazolylméthyl)dibenzylque ainsi formé est cristallisé dans l'éthanol. On obtient un produit (2,1 g) qui possède les mêmes caractéristiques que celui préparé selon la méthode précédente et qui donne une seule tache sur la CCM.

Méthode II

On ajoute, sous atmosphère d'azote et à 20-25 °C, 0,66 g d'hydru de sodium à une solution de 3,86 g de 1-(2',4'-dichlorophényl)-2-(N-imidazolyl)éthanol dans 15 ml de diméthylsulfoxyde (séché sur de l'hydru de calcium). Le mélange est chauffé entre 50 et 60° jusqu'à ce que le dégagement gazeux soit terminé. Le mélange est alors refroidi à 20-25 °C et on ajoute 0,5 g d'iode de potassium ainsi qu'une solution de 3,03 g de 4-chlorométhylbiphényle dans 7 ml de diméthylsulfoxyde (séché sur de l'hydru de calcium) goutte à goutte. On brasse le tout pendant environ 20 h à 20-25 °C puis on le verse dans de l'eau. On extrait le produit par de l'acétate d'éthyle

Tableau IV

Sel	Solvant de cristallisation	P.F. (°C)	Calculé (%)					Trouvé (%)				
			C	H	N	Cl	S	C	H	N	Cl	S
Chlorhydrate	Isopropanol	181-183	58,61	4,30	5,69	21,62	6,51	58,42	4,31	5,67	21,40	6,79
Maléate	Ethanol	117-118	58,85	4,23	4,90	12,41	5,61	58,61	4,50	4,77	12,24	5,91
Méthanesulfonate	Ethanol	153-155	54,45	4,39	5,08	12,86	11,63	54,21	4,32	4,78	12,97	11,94
p-Toluènesulfonate	Ethanol	127-128	59,33	4,50	4,46	11,30	10,22	59,43	4,49	4,43	11,63	10,44
Phosphate	Ethanol	143-145	52,09	4,19	5,06	12,81	5,79	51,86	4,18	5,12	12,90	5,91

Tableau V

Sel	Solvant de cristallisation	P.F. (°C)	Calculé (%)					Trouvé (%)				
			C	H	N	Cl	S	C	H	N	Cl	S
Chlorhydrate	Acétate d'éthyle	171-172	62,69	4,60	6,09	23,13	6,15	62,40	4,80	5,86	23,18	6,23
Sulfate	Ethanol	72-80	55,28	4,25	5,37	13,60	5,25	54,99	3,90	5,25	13,48	5,33
Maléate	Ethanol	128-129	62,35	4,48	5,19	13,14	5,53	62,05	4,19	4,91	13,51	5,63
p-Toluènesulfonate	Ethanol	182-184	64,25	4,87	4,83	12,23	5,53	63,81	4,82	4,54	12,52	5,63
Citrate	Ethanol	150	58,55	4,58	4,55	11,52	5,79	58,97	4,47	4,61	11,60	5,91

et on traite comme cela est décrit dans la méthode I. Rendement 4,6 g.

Exemple 3

Les sels de l'éther 2,4-dichloro-4'-phénylthio- α -(N-imidazolylméthyl)dibenzyle sont préparés en faisant réagir la base libre, dissoute dans de l'éthanol, avec une solution alcoolique de l'acide désiré, puis en faisant précipiter le sel ainsi obtenu dans un solvant approprié. La base libre est préparée d'après l'exemple I, méthode I ou par libération à partir de son nitrate, préparé d'après la méthode II, par traitement au carbonate de sodium, extraction à l'éther diéthylique et évaporation.

Dans le tableau IV on a reporté les solvants de cristallisation, l'analyse élémentaire et le point de fusion de certains sels.

Dans le tableau V on a reporté les mêmes données pour certains sels de l'éther 2,4-dichloro-4'-phényl- α -(N-imidazolylméthyl)dibenzyle, obtenus par les méthodes décrites ci-dessus.

(Tableaux en page précédente)

Exemple 4

On prépare des formulations pharmaceutiques antifongiques et antibactériennes qui consistent en les composés de cette invention à des concentrations variant entre 0,5 et 5% poids et de préférence entre 1 et 3% poids, mélangés à des diluants ou supports acceptables du point de vue pharmaceutique. On donne ci-dessous des exemples de compositions d'un onguent, d'une poudre, d'une solution glycolique et d'un gel.

6

Onguent

Nitrate de l'éther 2,4-dichloro-4'-phénylthio- α -(N-imidazolylméthyl)dibenzyle	2 g
Lanoline	20 g
Vaseline pour faire	100 g

Solution glycolique

Nitrate de l'éther 2,4-dichloro-4'-phénylthio- α -(N-imidazolylméthyl)dibenzyle	2 g
Propylèneglycol pour faire	100 ml

Poudre

Nitrate de l'éther 2,4-dichloro-4'-phénylthio- α -(N-imidazolylméthyl)dibenzyle	2 g
Lanoline	1,5 g
Lécithine de soja	2 g
Talc pour faire	100 g

Gel

Eau	2 g
Nitrate de l'éther 2,4-dichloro-4'-phénylthio- α -(N-imidazolylméthyl)dibenzyle	2 g
Carbopol	2 g
Ethylèneglycol pour faire	100 g
Triéthanolamine pour fixer le pH à environ 3	