

## Dérivés de l'imidazo[2,1-*b*]thiazole X. Propriétés fongistatiques de 2-aminothiazoles et de 6-aryl imidazo[2,1-*b*]thiazoles substitués respectivement en 4 et en 3 par un reste aryléthyle, aroylméthyle, β-hydroxy β-aryléthyle et éthoxycarbonylméthyle

JF Robert\*<sup>1</sup>, S Boukraa<sup>1</sup>, JJ Panouse<sup>1</sup>, V Loppinet<sup>2</sup>, JP Chaumont<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Equipe de Chimie Thérapeutique, UFR des Sciences Médicales et Pharmaceutiques,  
Place Saint-Jacques, 25030 Besançon Cedex;

<sup>2</sup>Laboratoire de Chimie Thérapeutique, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,  
rue Albert Lebrun, 54001 Nancy Cedex, France

(Reçu le 13 février 1989; accepté le 5 février 1990)

**Résumé** – Divers 2-aminothiazoles substitués en 4 par une chaîne acétate d'éthyle, aroylméthyle, β-aryl β-hydroxyéthyle et aryléthyle sont opposés à des ω-bromoacétophénonnes pour obtenir des 6-aryl imidazo[2,1-*b*]thiazoles substitués en 3 correspondants afin de les soumettre à des essais fongistatiques. Si les (2-aminothiazole-4-yl) acétates d'éthyle conduisent aisément aux imidazothiazoles attendus, il n'en est pas de même dans les autres cas. Ainsi, l'existence d'un reste aroylméthyle diminue considérablement la réactivité de l'aminothiazole. Il est nécessaire de transformer le carbonyle cétonique en alcool II, ou mieux en méthylène, pour que la condensation puisse s'effectuer avec les ω-bromoacétophénonnes; mais les rendements sont alors faibles. Les résultats des essais fongistatiques sur *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Epidermophyton floccosum* montrent l'intérêt des dérivés aminothiazoliques substitués en 4 par un reste aroylméthyle dont le phényle compte un ou plusieurs groupements méthyle ou méthoxy. Les composés de nature imidazothiazolique, malgré une substitution en 6, s'avèrent moins actifs.

**Summary** – Derivatives of the imidazo[2,1-*b*]thiazoles X. Fungistatic properties of 2-aminothiazoles and 6-arylimidazo[2,1-*b*]thiazoles respectively substituted in 4 and in 3 by arylethyl, aroylmethyl, β-hydroxy β-arylethyl and ethoxycarbonylmethyl groups. Several 2-aminothiazoles, substituted in 4 with an ethylacetate, aroylmethyl, β-hydroxy β-arylethyl or arylethyl chain, were combined with ω-bromoacetophenones in order to obtain the corresponding 3-substituted 6-arylimidazo[2,1-*b*]thiazoles to perform fungistatic tests. The ethyl (2-aminothiazole-4-yl) acetates led to the expected imidazothiazoles. This was not noted in the other cases. Thus, the presence of an aroylmethyl residue considerably decrease the reactivity of the aminothiazole. The transformation of the ketonic carbonyl to alcohol II, or even better, to methylene is necessary for the condensation to be effected with ω-bromoacetophenones. The yield of this reaction is low. The results of fungistatic tests show the interest of the aminothiazole derivatives with an aroylmethyl on *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Epidermophyton floccosum*. The best activity is observed when the phenyl has one or several methyl or methoxy groups. The imidazothiazole compounds, although there is a substitution in 6, show lower efficiency.

### 2-aminothiazoles / 6-arylimidazothiazoles / fungistatic activity

#### Introduction

Plusieurs d'entre nous ont montré l'intérêt de l'existence d'une chaîne aroylméthyle ou β-hydroxy β-phényléthyle en 3 d'un imidazo[2,1-*b*]thiazole 1, 2 pour que se développe une intéressante action fongi-

statique [1]. Il nous a paru important d'introduire en même temps que cette chaîne un reste aryle en 6 afin de voir si ce dernier est susceptible d'apporter un renforcement de cette propriété notamment vis-à-vis de *Candida albicans* et d'*Aspergillus fumigatus*. En effet, la présence d'un phényle, tel qu'on le rencontre dans le tétramisole, ou d'un aryle, fréquemment introduit dans d'autres composés imidazothiazoliques, paraît être un facteur déterminant pour le développement de propriétés pharmacologiques [2].

\*Correspondance et tirés à part

Pour ce faire, nous nous proposons d'opposer des acétophénonnes  $\omega$ -bromées **3** à des 2-aminothiazoles **6** substitués en 4 par une chaîne aroylméthyle, selon des protocoles utilisés avec succès à partir du 2-aminothiazole [3–7], du 2-amino-4-méthylthiazole **4** [8] et surtout du (2-aminothiazole-4-yl) acétate d'éthyle **5** [8–12]. Toutefois, les premiers essais à partir de **6** se sont révélés fort décevants puisque nous n'avons pu isoler les imidazothiazoles **14** attendus. La présence d'un reste phénacyle doit diminuer le caractère nucléophile de l'azote en 3 de façon analogue à ce qui est observé lors de la condensation du 2-amino-4-phénylthiazole avec le bromure de phénacyle [13, 14] (schéma 1).

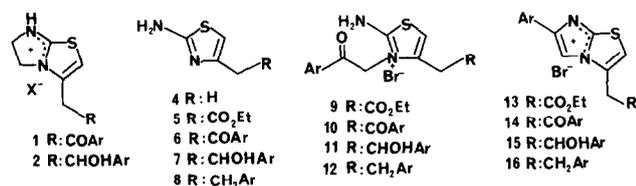


Schéma 1.

De ce fait, le présent travail a pour objet de relater les résultats obtenus lorsque le 2-aminothiazole est substitué non seulement par une chaîne acétate d'éthyle ou phénacyle, mais aussi par des restes  $\beta$ -hydroxy  $\beta$ -phénéthyle et phénéthyle afin de contourner la faible réactivité de l'azote intracyclique vis-à-vis des acétophénonnes  $\omega$ -bromées. Certains des imidazothiazoles obtenus, mais aussi certains des 2-aminothiazoles intermédiaires, ont été soumis à des essais fongistatiques sur 3 souches pathogènes: *C. albicans*, *A. fumigatus* et *E. floccosum*.

## Chimie

Nous avons successivement étudié la condensation du (2-aminothiazole-4-yl) acétate d'éthyle **5**, du 2-amino-4-phénylacylthiazole **6**, de 2-amino-4-( $\beta$ -hydroxy  $\beta$ -aryléthyl) thiazoles **7** et de 2-amino-4-aryléthylthiazoles **8** avec le bromure de phénacyle **3** et certains de ses dérivés de substitution.

### Cas du (2-aminothiazole-4-yl) acétate d'éthyle **5**

Selon un protocole déjà validé [8] et repris ensuite par d'autres auteurs [9], l'aminothiazole **5**, opposé à plusieurs acétophénonnes  $\omega$ -bromées **3**, conduit aux composés **9** si l'on opère pendant plusieurs heures, voire plusieurs jours, dans l'acétone à température ambiante. Ont été ainsi préparés, en plus de **9a** avec Ar = Ph [8], les composés **9b** (4-MePh), **9c**

(4-MeOPh), **9e** (4-BrPh) déjà obtenus par Sawhney *et al* [9] et **9d** (4-FPh). Si l'on opère dans l'éthanol à reflux pendant quelques heures, on obtient directement les bromhydrates d'imidazothiazoles **13**. Le passage de **9** à **13** est d'ailleurs aisé par simple chauffage de quelques minutes dans l'éthanol bouillant; cette cyclisation rapide empêche la recristallisation des composés **9** dans ce solvant (schéma 2). Les caractéristiques des imidazothiazoles **13** sont consignés dans le tableau II. Certaines bases correspondantes, que nous n'avons pas préparées car trop insolubles dans l'eau, ont été isolées par Sawhney *et al* [9] en tant qu'intermédiaires pour l'obtention d'acides (6-aryl imidazo[2,1-*b*]thiazole-3-yl) acétiques potentiellement anti-inflammatoires.

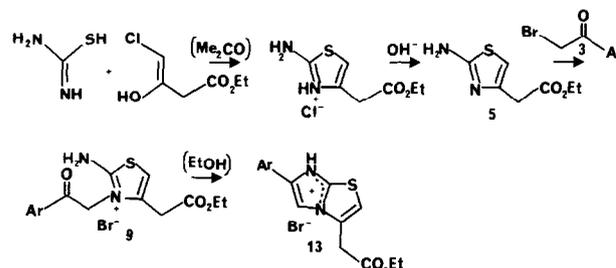


Schéma 2.

### Cas des 2-amino-4-arylméthylthiazoles **6**

Nous avons dû préparer dans un premier temps les composés **6**. Pour ce faire, les aroylacétones  $\alpha$ -bromées **17**, déjà utilisées avec succès pour préparer les imidazothiazoles **1**, sont condensées avec la thiourée selon le protocole décrit pour l'obtention de **5** [15] (schéma 3). On isole ainsi **6** sous forme de bromhydrates avec des rendements moyens, calculés à partir de l'aroylacétone (tableau I). Les bases corres-

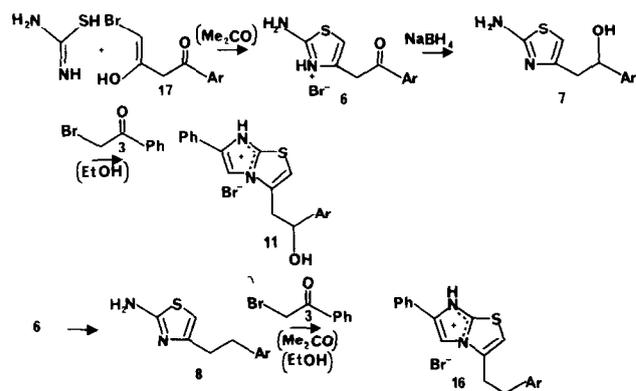
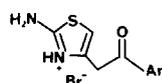


Schéma 3.

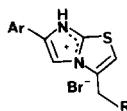
**Tableau I.** Caractéristiques physiques des composés **6** HBr.

Composés	Ar	Rdt*	F °C	PM	Formule
<b>6a</b>	Ph	40	234–236	299	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>2</sub> SOBr
<b>6b</b>	3-Me Ph	35	214–215	313	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> SOBr
<b>6c</b>	4-Me Ph	40	210–211	313	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> SOBr
<b>6d</b>	3-MeO Ph	50	190–192	329	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Br
<b>6e</b>	4-MeO Ph	30	194–196	329	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> Br
<b>6f</b>	4-F Ph	45	200–202	317	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> FBr
<b>6g</b>	3-Br Ph	47	195–196	378	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> SOBr <sub>2</sub>
<b>6h</b>	4-Br Ph	35	199–201	378	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> SOBr <sub>2</sub>
<b>6i</b>	3,4-diMe Ph	48	244–245	327	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> SOBr

\*A partir de l'aroylacétone

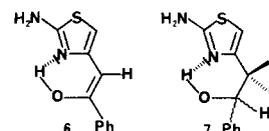
pondantes sont libérées par action de l'ammoniaque jusqu'à légère alcalinité (pH 8–9). Nous n'observons toutefois aucun réarrangement allylique comme cela se produit pour les 2-aminothiazoles **9** [11] ou les imidazothiazoles **1** [1, 16]. Opposées au bromure de phénacyle **3**, les bases **6** n'ont pu conduire aux imidazothiazoles attendus **14**, ni aux thiazoles intermédiaires **10** (schéma 3).

On peut envisager pour **6** l'existence d'une forme tautomère énolique avec une double liaison conjuguée à la fois au noyau benzénique et au cycle thiazole, autorisant la formation d'une liaison hydrogène au niveau de l'hydroxyle et de l'azote (schéma 4). Une telle forme peut expliquer la non condensation avec le bromure de phénacyle d'autant plus que l'on observe un important encombrement stérique.

**Tableau II.** Caractéristiques physiques des composés **13**, **15** et **16**.

Composés	R	Ar	Rdt*	F °C	PM	Formule
<b>13b</b>	COOEt	4-Me Ph	65	208–210	381	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> SBr
<b>13c</b>	COOEt	4-MeO Ph	70	202–204	397	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> SBr
<b>13d</b>	COOEt	4-F Ph	75	182–184	385	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> SFBr
<b>13e</b>	COOEt	4-Br Ph	75	192–194	446	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> SFBr <sub>2</sub>
<b>15a</b>	CHOH Ph	Ph	45	> 260	389	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> OSBr
<b>15b</b>	CHOH(3,4-diMe Ph)	Ph	40	> 260	417	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> OSBr
<b>16a</b>	CH <sub>2</sub> Ph	Ph	40	> 260	373	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>2</sub> SBr
<b>16b</b>	CH <sub>2</sub> (3-Br Ph)	Ph	35	> 260	452	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> SBr <sub>2</sub>

\*À partir du 2-aminothiazole

**Schéma 4.**

#### Cas des 2-amino-4-(β-hydroxy β-aryléthyl) thiazoles **7**

Afin de préparer les 2-aminothiazoles **7**, nous avons réduit par le borohydrure de sodium en milieu méthanolique les bromhydrates de **6**, selon un protocole déjà utilisé pour passer des imidazothiazoles **1** à leurs dérivés alcooliques **2** [1]. Les aminothiazoles **7** ainsi obtenus, opposés au bromure de phénacyle **3** dans l'acétone à température ambiante, ne conduisent pas aux aminothiazoles **11**, ni d'ailleurs aux imidazothiazoles **15**. Pour obtenir ces derniers, il est nécessaire de chauffer **3** et **7** dans l'éthanol à reflux pendant plusieurs heures (schéma 3). Les rendements obtenus sont moyens (tableau II). L'existence de l'hydroxyle alcoolique peut être à l'origine d'une diminution du caractère nucléophile de l'azote en 3 car une chélation de ce dernier avec le groupement hydroxyle est alors possible rappelant celle dont nous avons suggéré l'existence à propos de **6** (schéma 4).

#### Cas des 2-amino-4-aryléthylthiazoles **8**

Afin de préparer ces thiazoles, nous avons réduit les aminothiazoles **6** selon Clemmensen [25]. En milieu acétonique à température ambiante, le 2-amino-4-phényléthylthiazole **8a** réagit avec le bromure de phénacyle pour donner un composé de simple condensation **12a** très impur que l'on doit chauffer ensuite plusieurs

heures dans l'éthanol à reflux afin d'obtenir l'imidazo-thiazole **16a** désiré (schéma 3; tableau II).

L'absence de groupement oxygéné sur la chaîne en 4 du thiazole permet une réactivité proche de celle du 2-aminothiazole ou du 2-amino-4-méthylthiazole, puisque l'on observe la formation de l'intermédiaire **12**, tout en constatant que la réaction est moins aisée.

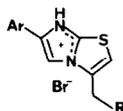
Enfin, il est vraisemblable, pour l'ensemble des aminothiazoles **6**, **7** et **8**, que des phénomènes d'encombrements stériques dus à l'existence du phényle empêchent l'approche du doublet de l'azote en 3 par le bromure de phénacyle.

### Propriétés fongistatiques

Etant donné les résultats observés dans des essais précédents [1] qui montraient peu de composés actifs sur *C. albicans* et *A. fumigatus*, il nous a paru intéressant d'étudier quelques-uns des composés que nous avons été amenés à synthétiser vis-à-vis de ces mêmes champignons. Nous avons étendu ces essais à une souche d'*E. floccosum* dont nous disposions. Les résultats obtenus sont consignés dans les tableaux III et IV.

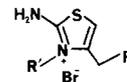
Les imidazothiazoles se sont révélés dans l'ensemble assez peu actifs vis-à-vis de *C. albicans*, confirmant ainsi les observations que nous avons faites précédemment [1]. Vis-à-vis d'*A. fumigatus* on note une action modérée, les CMI restant inférieures à celle du thiabendazole, mais aussi à celles des 3-( $\beta$ -hydroxy  $\beta$ -aryléthyl)-5,6-dihydroimidazo[2,1-*b*]thiazoles **2** (tableau III). Il semble, en première approximation, que l'introduction d'un phényle en 6 ne soit pas indispensable. Il faut toutefois noter que les composés **13** et **15** sont insaturés en 5, 6, contrairement à **2**.

**Tableau III.** CMI fongistatiques des composés **13**, **15** et **16**. NT: non testé. I, *Candida albicans*; II, *Aspergillus fumigatus*; III, *Epidermophyton floccosum*.



Composés	R	Ar	I	II	III
<b>13a</b>	COOEt	Ph	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2</sup>	NT
<b>13b</b>	COOEt	4-Me Ph	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-4</sup>	NT
<b>13c</b>	COOEt	4-MeO Ph	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-3</sup>	NT
<b>13d</b>	COOEt	4-F Ph	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-2</sup>	NT
<b>13e</b>	COOEt	4-Br Ph	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup>
<b>15a</b>	CHOH Ph	Ph	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-3</sup>
<b>16a</b>	CH <sub>2</sub> Ph	Ph	10 <sup>-1</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-2</sup>
Thiabendazole			10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>

**Tableau IV.** CMI fongistatiques des composés **6** et **9**. NT: non testé. I, *Candida albicans*; II, *Aspergillus fumigatus*; III, *Epidermophyton floccosum*.



Composés	R	R'	I	II	III
<b>6a</b>	PHCO	H	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>
<b>6b</b>	(3-Me Ph)CO	H	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4</sup>
<b>6c</b>	(4-Me Ph)CO	H	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>
<b>6d</b>	(3-MeO Ph)CO	H	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>
<b>6e</b>	(4-MeO Ph)CO	H	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-4</sup>
<b>6f</b>	(4-F Ph)CO	H	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>
<b>6g</b>	(3-Br Ph)CO	H	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-3</sup>
<b>6h</b>	(4-Br Ph)CO	H	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-4</sup>
<b>6i</b>	(3,4-diMe Ph)CO	H	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-4</sup>	10 <sup>-5</sup>
<b>9a</b>	COOEt	CH <sub>2</sub> COPh	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	NT
<b>9b</b>	COOEt	CH <sub>2</sub> CO(4-Me Ph)	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	NT
<b>9c</b>	COOEt	CH <sub>2</sub> CO(4-MeO Ph)	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	NT
<b>9d</b>	COOEt	CH <sub>2</sub> CO(4-F Ph)	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	NT
<b>9e</b>	COOEt	CH <sub>2</sub> CO(4-Br Ph)	10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-4</sup>	NT
Thia-benzazole			10 <sup>-3</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-5</sup>

Par contre, les différents 2-aminothiazoles que nous avons dû préparer comme matière première ou que nous avons obtenus comme intermédiaire (composés **6** et **9**) semblent plus intéressants sur l'ensemble des trois souches (tableau IV). En effet, on observe pour les composés **6** sous formes de bromhydrate une activité pour des CMI pratiquement analogues à celle du témoin thiabendazole dans le cas d'*A. fumigatus* et d'*E. floccosum* lorsque sont présents sur le phényle du reste phénacyle des groupements méthyle ou méthoxy, confirmant ainsi les observations faites à partir des composés **1** et **2** [1]. Les substituants halogénés ont plutôt un effet désactivant. Enfin, remarquons l'activité importante de **6b** et **6c** sur *C. albicans*.

Ces résultats montrent l'intérêt des composés aminothiazoliques en tant que fongistatiques, ce qu'on a déjà mentionné plusieurs travaux antérieurs [17-21], notamment lorsqu'en 4 du thiazole se trouve un phényle lui-même substitué par un halogène (F) ou un reste alkyle.

En l'état actuel de nos travaux, les résultats acquis incitent à privilégier les dérivés à cycle thiazolique non condensé, mais substitué en 4. Il convient de poursuivre cette étude en introduisant simultanément des groupements au niveau de l'azote aminé comme le présentent la plupart des dérivés 2-aminothiazoliques reconnus antifongiques, notamment ceux qui possèdent une fonction amide [21, 22] ou thiouréine [23, 24].

## Protocoles expérimentaux

### Préparation des composés

Les points de fusion sont déterminés au banc de Köfler et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouge sont réalisés sur un spectrophotomètre Philips Unicam SP 1100, après compression en pastille de bromure de potassium. Les spectres RMN du proton sont effectués sur un appareil Perkin-Elmer R 24 A (60 MHz) en solution dans le deutériochloroforme pour les bases et le DMSO- $d_6$  pour les sels. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS). Les analyses centésimales sont conformes aux normes exigées ( $\pm 0,4\%$ ) et ne figurent pas dans le mémoire.

#### (2-Aminothiazole-4-yl) acétate d'éthyle 5

Obtenu selon Robert et Panouse [15].

#### Bromhydrates de 2-amino-4-arylméthylthiazole 6

On maintient sous agitation à température ambiante pendant 2–8 heures dans 50 ml d'acétone 0,02 mol de  $\alpha$ -bromoaryl-acétone, obtenue selon [1], et 1,52 g (0,02 mol) de thiourée. On porte ensuite à reflux pendant 30 min. Le précipité obtenu est isolé par filtration et lavé intensément à l'acétone (l'éluant de lavage doit être incolore).

Composé **6a**, HBr. Rdt = 40%. F = 234–236°C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3400 (v NH<sub>2</sub>); 3350–3000 crénélé (v NH<sup>+</sup>); 1660 (v C=O); 1610 (v C=C). RMN <sup>1</sup>H (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 4,40 (s, -CH<sub>2</sub>-CO-); 6,50 (s, H<sub>5</sub>); 7,30–7,70 (m, 5H phényliques); 9,00 (s très large NH<sub>2</sub>, NH<sup>+</sup>).

Les bases correspondantes sont obtenues par action d'une solution d'ammoniaque à 10% jusqu'à pH légèrement alcalin (pH 8–9) sur une suspension aqueuse du bromhydrate. Le précipité obtenu, après 1 h d'agitation, est isolé par filtration, lavé à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage et recristallisé de l'éthanol.

2-Amino-4-phénacylthiazole **6a**. Rdt = 55%. F = 138–140°C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3400 (v NH<sub>2</sub>); 1670 (v C=O); 1660 (v C=C). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 4,30 (s, -CH<sub>2</sub>-CO-); 6,40 (s, H<sub>5</sub>); 7,20–7,50 (m, 5H phényliques); 8,90 (s large, NH<sub>2</sub>).

#### Chlorhydrates de 2-amino-4-( $\beta$ -hydroxy $\beta$ -aryléthyl)thiazole 7

On ajoute lentement 1,5 g de borohydrure de sodium à une suspension de 0,01 mol de **6** dans 20 ml de méthanol anhydre. Après 24 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est repris par 10 ml d'HCl 1/10 et 10 ml d'eau. On maintient une agitation pendant 1 h. Le précipité obtenu est isolé par filtration, lavé à l'eau jusqu'à neutralité des eaux de lavage et recristallisé de l'éthanol.

Composé **7a**, HCl. Rdt = 65%. F > 260°C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3440 (v NH<sub>2</sub>); 3350 (v OH); 3300 (v NH<sup>+</sup>); 1610 (v C=C). RMN <sup>1</sup>H (DMSO- $d_6$  + acide trifluoroacétique)  $\delta$  ppm: 2,70 (d,  $J = 7$  Hz, -CH<sub>2</sub>-); 4,55 (t,  $J = 7$  Hz, -CH(OH)-); 6,00 (s, H<sub>5</sub>); 6,90 (m, 5H phényliques).

Les bases correspondantes sont obtenues selon le même protocole que celui décrit précédemment à propos des composés **6**.

2-Amino-4-( $\beta$ -hydroxy  $\beta$ -phényléthyl)thiazole **7a**. Rdt = 60%. F = 152–153°C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3500 (v NH<sub>2</sub>); 3350 (v OH); 1630 (v C=C). RMN <sup>1</sup>H (DMSO- $d_6$  + acide trifluoroacétique)  $\delta$  ppm: 2,70 (d,  $J = 7$  Hz, -CH<sub>2</sub>-); 4,55 (t,  $J = 7$  Hz, -CH(OH)-); 6,00 (s, H<sub>5</sub>); 6,90 (s large, 5H phényliques).

2-Amino-4-[ $\beta$ -hydroxy  $\beta$ -(3,4-diméthylphényl)éthyl] thiazole **7b**. Rdt = 65%. F = 168–170°C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3450 (v NH<sub>2</sub>); 3340 (v OH); 1610 (v C=C). RMN <sup>1</sup>H (DMSO- $d_6$  + acide

trifluoroacétique)  $\delta$  ppm: 2,10 (s, 2CH<sub>3</sub>); 2,80 (d,  $J = 7$  Hz, -CH<sub>2</sub>-); 4,70 (t,  $J = 7$  Hz, -CH(OH)-); 5,90 (s, H<sub>5</sub>); 6,80 (s large, 3H phényliques).

#### Bromhydrates de (2-amino-3-arylméthylthiazole-4-yl) acétate d'éthyle 9

Obtenus selon [8]. Composé **9d**. Rdt = 78%. F = 200–201°C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3100 (v NH<sub>2</sub>); 1750 (v C=O ester); 1720 (v C=O cétone). RMN <sup>1</sup>H (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1,10 (t,  $J = 7$  Hz, CH<sub>3</sub>-); 4,00 (s, -CH<sub>2</sub>-COOEt); 4,10 (q,  $J = 7$  Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 5,95 (s, large CO-CH<sub>2</sub>-); 7,20 (s, H<sub>5</sub>); 7,90–8,15 (m, 4H phényliques).

#### Bromhydrates de (6-aryl imidazo[2,1-b]thiazole-3-yl) acétate d'éthyle 13

Obtenus selon [8]. Composé **13d**. Rdt = 75%. F = 182–184°C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3600 (v NH<sup>+</sup>); 1760 (v CO ester). RMN <sup>1</sup>H (DMSO- $d_6$  + acide trifluoroacétique)  $\delta$  ppm: 1,30 (t,  $J = 7$  Hz, CH<sub>3</sub>-); 4,35 (q,  $J = 7$  Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4,50 (s, -CH<sub>2</sub>-COOEt); 7,50–8,20 (m, 4H phényliques); 9,20 (s, H<sub>5</sub>).

#### Bromhydrates de 6-aryl-3-( $\beta$ -hydroxy $\beta$ -aryléthyl) imidazo[2,1-b]thiazole 15

On porte à reflux pendant 6 h dans 30 ml d'éthanol 0,01 mol d'aminothiazole **7** et 1,99 g (0,01 mol) de bromure de phénacyle. Après refroidissement, l'éthanol est chassé sous pression réduite et le résidu reprise par 50 ml d'acétone. Après 6 h de contact sous agitation il vient un précipité amorphe que l'on isole par filtration, lave abondamment à l'acétone et recristallise de l'éthanol. Composé **15a**. Rdt = 45%. F > 260°C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3400 (v NH<sup>+</sup>); 3100 (v OH); 1600 (v C=C). RMN <sup>1</sup>H (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3,10 (d,  $J = 7$  Hz, -CH<sub>2</sub>-); 5,00 (t,  $J = 7$  Hz, -CH(OH)-); 6,70 (s, H<sub>2</sub>); 7,20–8,10 (m, 10H phényliques); 8,40 (s, H<sub>5</sub>); 5,50 (s très large, OH, NH<sup>+</sup>).

#### Bromhydrates de 6-phényl-3-aryléthyl imidazo[2,1-b]thiazole 16

Pour la réduction de 0,10 mol de 2-aminothiazole **6**, on mélange 6,5 g de zinc, 54 g de chlorure mercurique et 25 ml d'HCl concentré et 70 ml d'eau. Après 5 min d'agitation, on décante la phase aqueuse. Au résidu on ajoute successivement 35 ml d'eau, 80 ml d'HCl, 45 ml de toluène et 0,10 mol d'aminothiazole **6**. On porte à reflux pendant 24 h en ajoutant toutes les 6 h environ 20 ml d'HCl. Après refroidissement, on extrait 3 fois avec 50 ml d'éther. Après séchage de la phase étherée sur sulfate de sodium anhydre, on élimine le solvant et engage directement le résidu dans la suite de la synthèse après avoir vérifié en RMN du proton que la réduction s'est bien faite.

L'équivalent de 0,05 mol du résidu précédent correspondant à **8** est placé en suspension dans 100 ml d'acétone. On ajoute 10 g (0,05 mol) de bromure de phénacyle. Après 24 h d'agitation à température ambiante, on décante le surnageant et reprend le résidu (brun et visqueux) par 100 ml d'éthanol. On maintient 2 h d'ébullition à reflux. Le solvant est chassé sous pression réduite et le résidu repris par de l'acétone. Après plusieurs heures de contact sous agitation il se forme un précipité amorphe que l'on isole par filtration, lave intensément à l'acétone et recristallise de l'éthanol. Composé **16a**. Rdt = 40% à partir de **6a**. F > 260°C. IR (cm<sup>-1</sup>): 3400 (v NH<sup>+</sup>); 1600 (v C=C). RMN <sup>1</sup>H (DMSO- $d_6$  + acide trifluoroacétique)  $\delta$  ppm: 3,00 (s, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 7,10–8,00 (m, 10H phényliques); 8,40 (s, H<sub>5</sub>); 6,90 (s, H<sub>2</sub>).

#### Détermination de l'activité fongistatique

Les essais ont été réalisés *in vitro* sur milieu gélosé solide de Sabouraud additionné de chloramphénicol à la concentration de 1/100.

Les souches pathogènes sont prélevées sur des malades du Centre Hospitalier Régional de Besançon. Les spores sont distribuées sous forme de suspension dans l'eau stérile à la concentration de  $10^5$ /ml.

Les substances essayées sont dissoutes dans le minimum de DMSO et on complète avec de l'eau désionisée en quantité suffisante pour obtenir une solution mère de  $10^{-1}$  mol/l. Celle-ci est ensuite diluée de façon à préparer des solutions de  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$  et  $10^{-5}$  mol/l pour la détermination des CMI.

Chacune des solutions est incorporée à raison de 0,1 ml pour 9 ml de gélose liquéfiée que l'on coule dans des boîtes de Pétri de 5 cm de diamètre. Après solidification, on dépose à la surface de la gélose, soit un disque mycélien d'*E floccosum*, soit une suspension de spores de *C albicans* ou d'*A fumigatus*. Après 10 jours d'incubation à 21°C pour *E floccosum* et 24 h à 37°C pour les 2 autres souches, on détermine le retard de croissance ou l'inhibition de germination des spores en comparaison avec une boîte de Pétri témoin ne contenant aucun produit et une autre boîte contenant une solution de thiabendazole de même concentration utilisé comme produit de référence. On vérifie en outre que le DMSO ne possède aucune activité significative aux quantités utilisées pour favoriser la dissolution des produits étudiés.

Une activité fongistatique se traduit par l'absence totale de croissance mycélienne ou par l'inhibition complète de la germination de spores, inhibition encore stable après 24 h pour ce qui est de *C albicans* et *A fumigatus* ou après 10 jours dans le cas d'*E floccosum*.

## Références

- 1 Hablouj M, Robert JF, Panouse JJ, Simeray J, Chaumont JP (1986) *Eur J Med Chem* 21, 499
- 2 Robert JF (1978) *Ann Med Univ Besançon* 4, 5
- 3 Kickoffen B, Kröhnke FK (1955) *Chem Ber* 88, 1107
- 4 Pyl T, Giebelman G, Beyer H (1961) *Annalen* 643, 145
- 5 Pyl T, Bulling L, Wunsch KH, Beyer H (1961) *Annalen* 643, 153
- 6 Raeymaekers AHM, Allewijn FTN, Vandenberk J, Demoen PJA, Van Offenwert TTT, Janssen PAJ (1966) *J Med Chem* 9(4), 545
- 7 Kano S (1972) *Yakugaky Zasshi* 92, 51; *Chem Abstr* 76, 85728k
- 8 Robert JF, Xicluna A, Panouse JJ (1975) *Eur J Med Chem* 10, 59
- 9 Sawhney SN, Arora SK, Singh SP (1978) *Indian J Chem* 16B, 523
- 10 Robert JF, Panouse JJ (1980) *C R Acad Sci* 291, 279
- 11 Robert JF, Panouse JJ (1982) *J Heterocycl Chem* 19, 343
- 12 Kühmstedt H, Kottke K, Knocke D, Robert JF, Panouse JJ (1982) *Ann Pharm Fr* 40, 425
- 13 Kochergin PM (1956) *J Gen Chem* 26, 2493
- 14 Patra M, Mahapatra SK, Dash B (1974) *J Ind Chem Soc* 51, 1031
- 15 Robert JF, Panouse JJ (1974) *C R Acad Sci Sér C* 278, 1289
- 16 Robert JF, Xicluna A, Hablouj M (1984) *Spectrochim Acta* 40A, 715
- 17 Patra M, Dash B (1978) *J Ind Chem Soc* 55, 587
- 18 Nath JP, Dash B (1979) *Ind J Chem* 18B, 384
- 19 Pathak VN, Singh RP (1981) *Pharmazie* 36, 331
- 20 Wadodkar SG, Jinturkar SO (1979) *Ind Drugs* 16, 119
- 21 Dash B, Praharad S, Mohapatra PK (1979) *J Inst Chem* 51, 151
- 22 Banersee M, Dash BC (1977) *J Inst Chem* 49, 291
- 23 Pathak RB, Bahel SC (1981) *Bokim Bobai* 9, 125; *Chem Abstr* 95, 24899n
- 24 Pathak RB, Bahel SC (1982) *Bokim Bobai* 10, 155; *Chem Abstr* 97, 92183r
- 25 Clemmensen E (1913) *Chem Ber* 46, 1837