



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 26.01.76 (P. 186814)

Pierwszeństwo: 27.01.75 dla zastrz. 1;
06.10.75 dla zastrz. 2, 3
Stany Zjednoczone
Ameryki

Int. Cl.² C07D 405/06
C07D 233/60

Zgłoszenie ogłoszono: 14.03.77

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1979

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse (Belgia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym Ar oznacza rodnik fenyłowy, tienyłowy, chlorowcotienyłowy lub naftyłowy albo podstawiony rodnik fenyłowy, zawierający 1—3 podstawników jednakowych lub różnych, takich jak atomy chlorowców, niższe rodniki alkilowe lub alkoksylowe, grupy nitrowe lub cyjanowe, a R oznacza rodnik alkilowy o 2—10 atomach węgla, rodnik alkiloksymetyłowy, w którym rodnik alkilowy zawiera 1—10 atomów węgla, rodnik alkenyłowy lub alkenyloksymetyłowy, w którym rodnik alkenyłowy zawiera 2—10 atomów węgla, rodnik hydroksymetyłowy, 2-propynyloksymetyłowy, chlorowcometyłowy, aryłowy, rodnik aryloalkilowy z niższym rodnikiem alkilowym, rodnik aryloksymetyłowy, aryliotiometyłowy lub arylometoksymetyłowy, w którym rodnik aryłowy stanowi rodnik fenyłowy, rodnik naftyłowy, rodnik mono- lub dwuchlorowconafityłowy, albo podstawiony rodnik fenyłowy, zawierający 1—3 podstawników, jednakowych lub różnych, takich jak atomy chlorowca, niższe rodniki alkilowe lub alkoksylowe, grupy cyjanowe lub nitrowe, rodniki fenyłowe, fenyłometylowe, benzoilowe, chlorowcobenzoilowe lub niższe rodniki chlorowcoalkilokarbonyłowe lub alkiloksykarbonyłowe albo rodniki trójfluorometylowe, przy czym jeżeli występuje więcej niż jeden podstawnik, wówczas tylko jeden z nich może oznaczać rodnik fenyłowy, fenyłometylowy, benzoilowy

2

lub chlorowcobenzoilowy, jak również farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami.

Rodnik alkilowy stanowiący podstawnik R oznacza w szczególności prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 2—10 atomach węgla, taki jak np. rodnik etylowy, propylowy, 1-metyloetyłowy, 1,1-dwumetyloetyłowy, butylowy, pentylowy, heksylowy, heptyłowy, oktyłowy, decylowy itp.

Rodnik alkilowy wchodzący w skład rodnika alkiloksymetyłowego R, oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1—10 atomach węgla, taki jak np. rodnik metylowy i rodniki wymienione wyżej. Niższy rodnik alkilowy wchodzący w skład podstawników R oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, taki jak np. rodnik metylowy, etylowy, propylowy, 1-metyloetyłowy, 1,1-dwumetyloetyłowy, butylowy, pentylowy, heksylowy itp., określenie rodnik alkenyłowy oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkenyłowy o 2—10 atomach węgla, taki jak np. rodnik etenylowy, 2-propenyłowy, 2-butenylowy, 3-butenylowy, 2-pentenyłowy, 2-heksenyłowy, 2-decenyłowy itp. Określenie „atom chlorowca” oznacza atomy chlorowców o ciężarze atomowym mniejszym niż 127, to jest fluoru, chloru, bromu lub jodu.

Z opisu patentowego St. Zj. Am. nr 3 575 999 znane są niektóre 1-/2-arylo-1,3-dioksoalan-2-ylometylo/-imidazole, ale związki wytwarzane sposobem

według wynalazku różnią się od tych znanych związków rodzajem podstawnika R w pozycji 1 grupy dioksoalanowej.

Sposobem według wynalazku związku o wzorze 1, w którym R i Ar mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez reakcję imidazolu o wzorze 2 z odpowiednim, zdolnym do reakcji *estrem* o wzorze 3, w którym R i Ar mają wyżej podane znaczenie, a W oznacza atom chlorowca, grupę p-toluenosulfonyloksylową lub grupę metanosulfonyloksylową. Korzystnie stosuje się związki o wzorze 3, w którym W oznacza atom chlorowca, zwłaszcza bromu lub chloru.

Reakcję tę korzystnie prowadzi się w sposób, że imidazol przeprowadza się w sól metaliczną, działając odpowiednim środkiem będącym źródłem metalu, np. alkanolanem metalu, takim jak np. metanolan sodowy lub potasowy, albo wodorkiem metalu, np. wodorkiem sodowym, po czym otrzymaną sól poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3 w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym, takim jak np. dwumetyloformamid lub dwumetyloacetamid. Korzystnie jest, zwłaszcza gdy stosuje się związek o wzorze 3, w którym W oznacza atom chloru lub bromu, dodać małą ilość jodku sodowego lub potasowego jako inicjatora reakcji.

Proces ten można prowadzić bez uprzedniego wytwarzania soli imidazolu, bezpośrednio mieszając imidazol ze związkiem o wzorze 3 w odpowiednim rozpuszczalniku, np. takim jak dwumetyloformamid lub dwumetyloacetamid. W takich warunkach korzystnie jest stosować nadmiar imidazolu lub dodawać do mieszaniny reakcyjnej odpowiedniej zasady, np. węgla lub wodorowęglanu sodowego lub potasowego, w celu związania kwasu, który wytwarza się w toku reakcji. Korzystniej jest jednak stosować nadmiar imidazolu. Poza tym, korzystnie jest prowadzić tę reakcję w obecności jodku metalu, np. jodku sodowego lub potasowego.

Obie wyżej opisane reakcje można prowadzić w temperaturze nieco podwyższonej, gdyż zwiększa to prędkość reakcji, a najkorzystniej jest utrzymywać mieszaninę reakcyjną w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Otrzymane produkty można wyosobniać i w razie potrzeby oczyszczać znanymi sposobami, np. przez ekstrakcję, rozcieranie z rozpuszczalnikiem, krystalizację, chromatografię itp.

Pochodne imidazolu o wzorze 1, otrzymane w postaci wolnych zasad, można przeprowadzać w ich farmakologicznie przydatne sole addycyjne z kwasami drogą reakcji z odpowiednim kwasem, np. kwasem nieorganicznym, takim jak kwas chlorowcowodorowy, mianowicie kwas solny, bromowodorowy lub jodowodorowy, z kwasem siarkowym, azotowym, tiocyjjanowym lub fosforowym, albo z kwasem organicznym, np. propionowym, hydroksoctowym, α -hydroksypropionowym, 2-ketopropionowym, etanodwukarboksylowym, propanodwukarboksylowym, butenodwukarboksylowym-1,4, *Z*-2-butenodwukarboksylowym, *E*-2-butenodwukarboksylowym, 2-hydroksybutanodwukarboksylowym-1,4, 2,3-dwuhydroksybutanodwukarboksylowym-1,4, 2-hydroksypropanotrójkarboksylowym-1,2,3, benzoesowym, 3-fenylpropionowym, α -hydroksybenzenoocowym, metanosulfonowym, etanosulfonowym, 2-hydroksyetanosulfonowym, 2-metylobenzenosulfonowym, 2-hydroksybenzoesowym, 4-amino-2-hydroksybenzoesowym, 2-fenoksybenzoesowym lub 2-acetylobenzoesowym. Sole te można przeprowadzać w odpowiadające im wolne zasady, np. działając w znany sposób alkaliami, takimi jak wodorotlenek sodowy lub potasowy.

Związki wyjściowe o wzorze 3 można wytwarzać z odpowiednich ketonów o wzorze 4, w którym Ar i W mają wyżej podane znaczenie, przez ketalizowanie ich odpowiednim diolem o wzorze 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, w sposób analogiczny do znanego sposobu wytwarzania 2-bromometylo-2,4-dwufenylo-1,3-dioksoalanu [Synthesis, 1974 /I/, 23].

Związki o wzorze 3 można też dogodnie wytwarzać przez transketalizację pochodnej ketalowej ketonu o wzorze 4, np. niższego alkiloketalu lub niższego, cyklicznego alkilenoketalu, glikolem o wzorze 5 w warunkach podobnych do opisanych wyżej przy bezpośredniej ketalizacji. Niższe alkiloketale i niższe cykliczne alkilenoketale, stosowane jako produkty wyjściowe, można wytwarzać łatwo przez ketalizację ketonu o wzorze 4 niższym alkanolem lub alkanodiolem w znany sposób. Liczne związki tego typu i ich sposoby wytwarzania są omówione w opisie patentowym St. Zj. Am. nr 3 575 999.

Związki o wzorze 3, w których W ma wyżej podane znaczenie, Ar oznacza rodnik fenyłowy, a R ma wyżej podane znaczenie, ale nie oznacza rodnika fenyłowego, są związkami nowymi.

Liczne glikole o wzorze 5 są związkami znanymi i można je wytwarzać znanymi sposobami. Ogólnie biorąc można je wytwarzać z odpowiednich 2-R-oksiranów o wzorze 6 przez hydrolytyczne rozszczepianie pierścienia oksiranowego odpowiednim mocnym kwasem, np. kwasem etanodwukarboksylowym, siarkowym, solnym, w obecności wody i 1,4-dioksanu.

Oksirany o wzorze 6 można wytwarzać licznymi sposobami. Na przykład, oksirany o wzorze 6, w którym R oznacza rodnik alkilowy lub rodnik aryloalkilowy z niższym rodnikiem alkilowym, to jest związek o ogólnym wzorze 6a, w którym R¹ oznacza rodnik alkilowy lub rodnik aryloalkilowy z niższym rodnikiem alkilowym, można wytwarzać z odpowiedniego alkenu lub aryloalkenu o wzorze 7, w którym R² ma wyżej podane znaczenie, działając nań odpowiednim środkiem utleniającym, np. kwasem nadbenzoesowym, takim jak na przykład kwas 3-chloronadbenzoesowy.

Związki o wzorze 6a, w którym R¹ ma wyżej podane znaczenie, można też wytwarzać w ten sposób, że halogenek o wzorze 8, w którym R³ oznacza rodnik alkilowy lub aryloalkilowy, w których rodnik alkilowy zawiera o 1 atom węgla więcej niż odpowiadający mu rodnik R², a Hal oznacza atom chlorowca, przeprowadza się za pomocą magnezu w kompleks Grignarda, który poddaje się reakcji z 2-chlorowcometylooksiranem o wzorze 9, otrzymując alkohol α -chlorowcometylowy o wzorze

10, w którym R^4 i H_{al} mają wyżej podane znaczenie, po czym w związku tym zamyka się pierścień działając alkaliem, np. wodorotlenkiem sodowym, w odpowiednim rozpuszczalniku, np. takim jak 2,2'-oksybispropan.

Związki o wzorze 6, w którym R oznacza rodnik alkiłoksymetylowy, alkenyloksymetylowy, 2-propynyloksymetylowy, aryloksymetylowy lub aryloksymetylowy, to jest związki o wzorze 6b, w którym R^5 oznacza rodnik alkiłowy, alkenylo-, 2-propynylo-, aryłowy lub aryloksymetylowy, wytwarza się korzystnie przez reakcję związku o wzorze R^5-OH , w którym R^5 ma wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze 9, stosując znane sposoby 0-alkilowania. Reakcję tę prowadzi się np. w środowisku propanonu-2 i w obecności węgla potasowego.

Związki o wzorze 6, w którym R oznacza grupę aryliotometylową, to jest związki o wzorze 6c, otrzymuje się w sposób analogiczny, mianowicie, przez reakcję związku o wzorze Aryl-SH ze związkiem o wzorze 9, np. w środowisku propanonu-2 i w obecności węgla potasowego.

Związki o wzorze 5, w którym R oznacza rodnik alkenylo-, wytwarza się np. z etanodiolu podstawionego rodnikiem hydroksyalkilowym, przez katalizowanie grupy etanodiolu odpowiednim ketonem, np. propanonem-2 i następnie przekształcenie pozostałej grupy hydroksylowej w łańcuchu alkiłowym w grupę metanosulfonową, przez działanie chlorkiem metanosulfonylu i odszczepianie grupy metanosulfonowej za pomocą mocnej zasady, np. wodorotlenku sodowego, w odpowiednim rozpuszczalniku i na koniec uwalnianie diolu z ketalu przez działanie mocnym kwasem mineralnym, np. solnym lub siarkowym.

Opisane wyżej reakcje prowadzi się korzystnie stosując w etapie katalizacji związków o wzorze 4, przy czym alkenylopodstawione dioksolany o wzorze 3 otrzymuje się bezpośrednio w toku opisanych wyżej reakcji. Aryloketony o wzorze 4 są związkami znanymi i wytwarza się je znanymi sposobami. Na przykład, bromki wytwarza się łatwo przez bromowanie odpowiedniego metyloarylometanonu bromem.

Jak widać z wzoru 1, związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają 2 asymetryczne atomy węgla, mianowicie w pozycjach 3 i 4 pierścienia dioksolanowego, toteż mogą występować w różnych postaciach stereoizomerów optycznych. Wytwarzanie wszystkich tych izomerów i ich dopuszczalnych, w farmakologii soli addycyjnych z kwasami wchodzi w zakres wynalazku.

Diastereoizomeryczne racematy związków o wzorze 1, oznaczane jako odmiany cis i trans zgodnie z danymi zawartymi w publikacji „Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts during the 9-th Collective Period 1972—1976”, opublikowanej w C.A. 1972, 76, Index Guide Section IV, str. 85, można wytwarzać oddzielnie znanymi sposobami. Korzystne metody, które można stosować do tego celu, są to np. metody selektywnej krystalizacji i chromatografii kolumnowej. Układ przestrzenny wielu tych związków ustalono doświadczalnie, a w pozostałych przy-

padkach oznacza się umownie pierwszy wy osobniony izomer przestrzenny jako „A” i drugi jako „B”, nie wchodząc w szczegóły ich przestrzennego układu.

Ponieważ asymetryczne atomy węgla znajdują się już w związkach wyjściowych o wzorze 3, przeto już w tym stadium procesu można oddzielać izomery cis i trans lub ogólnie izomery „A” i „B”, po czym przez dalszą reakcję z imidazolem otrzymuje się odpowiednie odmiany związków o wzorze 1. Rozdzielanie izomerów o wzorze 3 można prowadzić znanymi sposobami, np. opisanymi przy omawianiu rozdzielania izomerów cis i trans związków o wzorze 1.

Gdy R w związkach o wzorze 3 oznacza rodnik hydroksymetylowy, wówczas może być korzystnym najpierw estryfikować ten rodnik odpowiednim halogenkiem acylu, np. chlorkiem benzoylu, a następnie rozdzielać otrzymane estry na izomery cis i trans, w których po tym odszczepia się grupę acylową hydrolytycznie w alkalicznym środowisku, otrzymując odpowiednie postaci związków o wzorze 3.

Jest rzeczą oczywistą, że racemiczne diastereoizomery cis i trans można dalej rozdzielać na ich optyczne izomery cis /+/, cis /-/, trans /+/, trans /-/, znanymi sposobami.

Związki o wzorze 1 i ich addycyjne sole z kwasami są użyteczne do zwalczania grzybów i bakterii i mogą być stosowane w medycynie ludzkiej, w weterynarii do traktowania roślin zakażonych chorobotwórczymi mikroorganizmami, jak również do zwalczania mikroorganizmów na materiałach. Szeroki zakres grzybobójczego i bakteriobójczego działania związków o wzorze 1 wykazano w podanych niżej przykładach i związki podane w tablicach nie ograniczają zakresu wynalazku.

Badania właściwości grzybobójczych prowadzono w cieklej pożywce Sabouraud w próbkach zawierających po 4,5 ml tej pożywki, utrzymywanej w autoklawie w temperaturze 120°C w ciągu 15 minut. Badane substancje rozpuszczano w 50% etanolu w ilości 20 mg/ml i następnie rozcieńczano wyjąłowioną wodą destylowaną do stężenia 10 mg/ml. Następnie rozcieńczano dziesięciokrotnie destylowaną wodą, otrzymując szeregi roztworów podstawowych. Do każdej próbki zawierającej 4,5 ml cieklej pożywki Sabouraud dodawano 0,5 ml jednego z podstawowych roztworów tak, aby uzyskać stężenie badanej substancji wynoszące 100, 10,1 i 0,1 mikrograma na 1 ml pożywki. Włókniste grzyby hodowano w temperaturze 25°C w ciągu 2—3 tygodni, po czym wycinano szkiełko o kręwej 2 mm i zanurzano go w cieklej pożywkę. Do zaszczerpienia stosowano trzydniową hodowlę w cieklej pożywkę Sabouraud w ilości 0,05 ml na każdą próbkę. Wszystkie kultury poddawano hodowli w temperaturze 25°C w ciągu 14 dni. Ostateczne wyniki określano po upływie 2 tygodni. Wyniki te podano w tablicach A₁—A₆, w których, tak jak i w dalszych tablicach stosowano następujące symbole:

++++ oznacza całkowite zahamowanie wzrostu przy stężeniu 0,1 µg/ml,

- +++ oznacza całkowite zahamowanie wzrostu przy stężeniu 1 µg/ml,
 ++ oznacza całkowite zahamowanie wzrostu przy stężeniu 10 µg/ml,
 + oznacza całkowite zahamowanie wzrostu przy stężeniu 100 µg/ml,
 0 oznacza brak oddziaływania na wzrost nawet przy stężeniu badanej substancji wynoszącym 100 µg/ml.

W pierwszej serii prób badano działanie związków o wzorze 1 na następujące grzyby, przy czym w tablicy A grzyby te oznaczano skrótem podanym w nawiasach obok nazwy grzyba:

1. *Microsporum canis* /M.c./,
2. *Ctenomyces mentagrophytes* /Ct.m./,
3. *Trichophyton rubrum* /Tr.r./,
4. *Phialophora verrucosa* /Ph.v./,
5. *Cryptococcus neoformans* /Cr.n./,
6. *Candida tropicalis* /C.tr./,
7. *Candida albicans* /C.alb./,
8. *Mucor species* /Muc./,
9. *Aspergillus fumigatus* /A.f./,
10. *Sporotrichum schenckii* /Sp.s./,
11. *Saprolegnia species* /Sap./.

W tablicy A₁ podano wyniki badań związków o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 11, w którym R₁ ma znaczenie podane w tej tablicy, a R oznacza grupę o wzorze 12, w którym R₂ ma znaczenie podane w tej tablicy.

W tablicy A₂ podano wyniki badań związków o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 11, w którym R₁ ma znaczenie podane w tej tablicy, a R oznacza grupę o wzorze 13, w którym R₂ ma znaczenie podane w tej tablicy.

W tablicy A₃ podano wyniki badań związków o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 11, w którym R₁ ma znaczenie podane w tej tablicy, a R oznacza grupę o wzorze 14, w którym R₂ ma znaczenie podane w tej tablicy.

W tablicy A₄ podano wyniki badań związków o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 11, w którym R₁ ma znaczenie podane w tej tablicy, a R oznacza grupę o wzorze 15, w którym R₂ ma znaczenie podane w tej tablicy.

W tablicy A₅ podano wyniki badań związków o wzorze 1, w którym Ar i R mają znaczenie podane w tej tablicy.

W tablicy A₆ podano wyniki badań związków o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 16, a R oznacza grupę o wzorze Alkil-O-CH₂, w którym Alkil oznacza rodnik podany w tej tablicy.

W tablicy A₇ podano wyniki badań związków o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 16, a R oznacza grupę o wzorze Aryl-CH₂-O-CH₂, w którym Aryl oznacza rodnik podany w tej tablicy.

W tablicy A₈ podano wyniki badań związków o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 16, a R oznacza grupę o wzorze Aryl-CH₂, w którym Aryl oznacza rodnik podany w tej tablicy.

Tablica A₁

R ₁	R ₂	Działanie grzybobójcze										
		M.c. (1)	Ct. m. (2)	Tr. r. (3)	Ph.v. (4)	Cr. n. (5)	C. tr. (6)	C. alb. (7)	Muc. (8)	A.f. (9)	Sp. s. (11)	Sap. (12)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
4-Cl	4-Cl	+++	++++	++++	+	+++	++	+	+++	+++	++	++
4-Cl	H	++	+++	+++	+	++	0	+	+	++	++	+
4-Cl	2,4-/Cl ₂	++	+++	+++	+	++	0	+	+	+	++	+
4-Br	4-Cl	+++	+++	+++	+	+	+	0	0	++	++	+
4-Br	2,4-/Cl ₂	++	++	+++	0	0	0	0	+	0	+	0
2,4-/Cl ₂	H	+++	+++	+++	+	+	0	+	+	+++	++	+
4-OCH ₃	4-Cl	+++	+++	++	+	0	0	0	+	+++	++	+
H	2,4-/Cl ₂	++	+++	+++	+	++	0	0	+	++	++	+
2,4-/Cl ₂	4-Cl	+++	+++	+++	+	+++	++	+	+++	+++	++	+
H	4-Cl	+++	+++	+++	+	++	+	0	+	++	++	+
4-Cl	2-Cl	++	+++	+++	+	++	0	0	+	+	+++	++
2-Cl	2,4-/Cl ₂	+++	+++	+++	+	+++	0	0	0	+++	+++	++
4-Br	2-Cl	+++	+++	+++	+	+++	0	+	++	+	++	+
2-Cl	4-Cl	+++	+++	+++	+	+	+	+	+	+++	++	++
2,4-/Cl ₂	2,4-/Cl ₂	++	+++	+++	+	+++	0	0	+	+++	++	+
4-Br	H	+++	+++	+++	+	++	0	+	+	+	+	+
H	4-Br	+++	+++	+++	+	++	0	+	+	++	++	+
4-CH ₃	2,4-/Cl ₂	++	+++	+++	+	++	0	0	+	+	++	+
4-Br	4-Br	+++	+++	+++	+	+++	+	0	++	+++	++	+
2,4-/Cl ₂	2-Cl	++	+++	+++	+	+++	+	+	+	+	++	+

Tablica A₁ d.c.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
4-CH ₃	4-Cl	+++	+++	+++	+	+++	+	0	++	+++	++	+
2,4-/Cl ₂	4-Br	+++	+++	+++	+	+++	++	+	+++	+++	++	+
4-Cl	4-Br	+++	+++	+++	+	+++	++	++	++	+++	++	++
4-CH ₃	4-Br	+++	+++	+++	0	0	0	0	0	+++	0	++
3-Cl	2,4-/Cl ₂	+	++	+++	0	+	0	0	+	+	++	+
2-Cl	4-Br	+++	+++	+++	++	+++	++	+	++	+++	++	++
4-CH ₃	2-Cl	++	+++	+++	+	+	0	0	+	+	++	+
4-Cl	4-CH ₃	+++	+++	+++	+	+++	0	+	+	+++	++	+
4-Br	4-CH ₃	+++	++	+++	+	++	0	++	++	+++	++	+
4-Cl	4-F	+++	++	+++	+	++	+	+	++	+++	++	+
4-Br	4-F	+++	+++	+++	+	++	+	+	+++	+++	++	+

Tablica A₂

R ₁	R ₂	Działanie grzybobójcze											
		Izomer	M. c. (1)	Ct. m (2)	Tr. r (3)	Ph. v (4)	Cr. n (5)	C. sr (6)	C. alb (7)	Muc. (8)	A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sap. (11)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
4-Cl	2-CH ₃ , 4-Cl	cis	0	++	++	0	+	0	0	0	0	0	0
4-Cl	4-CH ₃	trans	++	++++	+++	++	+++	0	+	+	++	++	++
4-Cl	2-CH ₃ , 4-Cl	trans	+	+++	+++	0	++	0	0	++	+	++	+
4-Cl	4-CH ₃	cis	+++	++++	++++	++	+++	0	0	+	+++	+++	++
4-Cl	4-Cl	A	+++	++++	++++	0	++	0	0	+	+++	0	+
4-Cl	4-Cl	B	++	++++	+++	+	+	0	0	++	++	++	++
4-Cl	4-F	cis	+++	++++	++++	+	+	0	0	++	++	++	++
4-Cl	2-CH ₃	A	++	+++	+++	+	++	0	+	++	++	++	+
4-Cl	2-Cl	A	0	+++	+++	0	++++	0	0	0	0	0	0
4-Cl	2-CH ₃	B	++	++++	++++	+	++	0	+	0	++	++	+
4-Cl	2,4-/Cl ₂	B	++	+++	+++	0	++	0	0	++	++	++	+
4-Cl	4-OCH ₃	A	+++	++++	++++	+	+++	0	0	0	++	++	++
4-Cl	4-F	trans	++	++++	+++	+	++	0	0	+	+	+	++
4-Cl	4-OCH ₃	B	+	++++	++	+	++	0	0	0	+	++	++
4-Cl	2,6-/Cl ₂	A	+	++++	++++	0	++	0	0	++	++	++	+
4-Cl	2-Cl	E	++	+++	++++	+	++	0	0	0	++	++	+
4-Cl	2,6-/Cl ₂	E	++	++	+++	+	+	0	0	+	++	+	0
2,4-/Cl ₂	4-CH ₃	B	++	++	++	+	++	0	0	+	++	++	++
2,4-/Cl ₂	4-F	A	++	++	++	++	++	++	0	+	++	++	++
2,4-/Cl ₂	2-CH ₃	A	+++	+++	+++	+	+++	0	0	+++	++	++	+
2,4-/Cl ₂	4-CH ₃	A	++	+++	+++	++	+++	0	0	+++	+++	+++	++
2,4-/Cl ₂	4-OCH ₃	A	++++	++++	++++	++	++++	0	0	++	++	++++	+++
2,4-/Cl ₂	4-Cl	cis	++++	++++	++++	++	++++	0	0	+++	++	+++	++
2,4-/Cl ₂	2-CH ₃	B	++	+++	+++	+	++	0	0	++	++	++	+
2,4-/Cl ₂	2,4-/Cl ₂	A	++	+++	+++	0	+++	0	0	0	0	++	+
2,4-/Cl ₂	4-Cl	trans	++	+++	+++	+	++	0	0	++	++	++	+
2,4-/Cl ₂	4-Br	A	++	+++	+++	+	+++	+++	0	++	+++	++	++
2,4-/Cl ₂	2,4-/Cl ₂	B	++	+++	+++	+	++	0	0	+	+	++	+
2,4-/Cl ₂	H	A	+++	+++	+++	++	+++	++	0	++	+++	+++	++
2,4-/Cl ₂	3,4-/Cl ₂	A	+++	+++	+++	+	+++	0	0	++	+++	+++	+
2,4-/Cl ₂	3-Cl	A	+++	+++	+++	+	+++	++	0	++	+++	+++	+
2,4-/Cl ₂	2-Cl	A	+++	+++	+++	+	+++	++	+	++	+++	+++	+
2,4-/Cl ₂	2-CH ₃ , 4-Cl	A+B	+++	+++	+++	0	+++	0	0	++	++	++	+

Tablica A₂ d.c.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
2,4-/Cl ₂	2-Cl	B -	++	+++	+++	0	++	0	0	0	+	++	+
2,4-/Cl ₂	2,6-/Cl ₂	A	++	+++	+++	+	+++	0	0	0	++	++	+
2,4-/Cl ₂	3,5-/CH ₃ / ₂ , 4-Cl	A	0	0	++	0	0	0	0	0	0	0	0
2,4-/Cl ₂	2,4-/Br/ ₂	A	0	0	+	0	+++	0	0	0	0	0	0
2,4-/Cl ₂	4-CN	A	+++	+++	+++	++	+++	++	0	0	++	+	++
2,4-/Cl ₂	2-Br	cis	++	+++	+++	0	+++	0	0	+++	++	++	+
2,4-/Cl ₂	2-OCH ₃	A	++	+++	+++	+	+++	+	0	0	++	++	+
2,4-/Cl ₂	2-Br	trans	++	+++	++	0	+++	0	0	+	++	++	+
2,4-/Cl ₂	2,4,6-/Cl/ ₂	A	0	+++	++	0	+++	+	0	0	0	0	0
2,4-/Cl ₂	2,5-/CH ₃ / ₂	A	+++	+++	+++	0	+++	0	0	+	++	++	+
2,4-/Cl ₂	2,5-/CH ₃ / ₂	B	++	++	+++	0	++	0	0	0	++	+	+
2,4-/Cl ₂	2-Cl, 4-tert. but.	A	0	+	++++	0	++++	0	0	0	0	0	0
2,4-/Cl ₂	2,4,5-/Cl/ ₂	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2,4-/Cl ₂	2-Cl, 4-tert. but.	B	+	+	+	0	+	0	0	0	+	0	0
2,4-/Cl ₂	2,4,5-/Cl/ ₂	B	+	++	++	0	+	0	0	0	0	0	0
2,4-/Cl ₂	2,5-/Br/ ₂ , 4-CH ₃	A	+	++	++++	0	++++	0	0	+	+	+	0
2,4-/Cl ₂	2-F	A	++	++++	++++	+	++++	++	+	++	++++	++++	++
4-CH ₃	4-Br	A	++++	++++	++++	++	++++	+	0	0	++++	++++	++
4-Cl	4-Br	A	++++	++++	++++	++	++++	0	0	0	++++	++	+
4-Br	1-Br	A	++++	++++	++++	+	++++	0	0	0	+	+	++
2,4-/Cl ₂	2-OC ₂ H ₅	A	++	++++	++++	+	++++	+	0	0	++	++	+
2-Cl	4-Br	A+B	++	++++	++	++	++++	+	+	0	++	++	++
2-Cl	4-Br	B	++	++++	++++	++	++++	0	+	+	+	++++	++
H	4-Br	A	++	++++	++++	+	++++	0	0	0	++	++	++
2-Br	4-Br	A	++	++++	++++	++	++++	++	+	++	++	++	++
2-Br	4-Br	B	++	++++	++++	++	++	0	0	0	++	++++	++
2,4-/Cl ₂	4-C ₆ H ₅	A+B	0	++++	++++	0	++++	0	0	0	0	0	0
2,4-/Cl ₂	4-C ₆ H ₅	B	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2,4-/Cl ₂	2,6-/CH ₃ / ₂	A	++++	++++	++++	0	+	+	0	+	++	+	+
2,4-/Cl ₂	4-Br	B	++	++++	++++	+	0	0	0	++	+	++++	+
2,4-/Cl ₂	2,6-/CH ₃ / ₂	A+B	++	++++	++++	0	0	0	0	+	+	++	0
2,4-/Cl ₂	3,5-/CH ₃ / ₂	A	+++	+++	+++	0	+++	0	0	0	++	0	0
2,4-/Cl ₂	4-C ₁₀ H ₇	A+B	+++	+++	+++	+	+++	+++	0	+	+++	+++	+
2,4-/Cl ₂	2-Cl, 6-CH ₃	A	+++	+++	+++	+	+++	+++	+	+++	+++	+++	+
2,4-/Cl ₂	4-tert.but.	A	++	++++	++++	0	++	0	0	0	+	+	0
2,4-/Cl ₂	3,5-/Cl/ ₂	A	++++	++++	++++	0	0	0	0	++	++	0	0
2,4-/Cl ₂	3-CH ₃ , 4-Cl	A	++++	++++	++++	+	++++	0	0	+	++++	++	+

Tablica A₃

R ₁	R ₂	Izomer	Działanie grzybobójcze										
			M. c. (1)	Ct. m (2)	Tr. R (3)	Ph. V (4)	Cr. n (5)	C. tr. (6)	C. alb. (7)	Muc. (8)	A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sap. (11)
2,4-/Cl ₂	4-Br	A+B	++++	++++	++++	+	++++	++	+	++	++	++++	+
2,4-/Cl ₂	H	A+B	++++	++++	++++	++	++++	++	+	+++	++	++++	++

Tablica A₄

R ₁	R ₂	Izomer	Działanie grzybobójcze										
			M. c. (1)	Ct. m. (2)	Tr. r. (3)	Ph. v (4)	Cr. n (5)	C. tr. (6)	C. alb. (7)	Muc. (8)	A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sap. (11)
2,4-/Cl/2	2-Cl		++++	++++	++++	+	++++	++	0	++	++++	++	+
2,4-/Cl/2	2,4-/Cl/2		++	++++	++++	0	++++	++	0	++	++	++	+
2,4-/Cl/2	2,6-/Cl/2	A+B	++	++++	++++	0	++++	6	0	++	++	++	0
2,4-/Cl/2	4-OCH ₃	A+B	++++	++++	++++	+	++++	++	0	0	++++	++	+
2,4-/Cl/2	4-Cl		++++	++++	++++	+	++++	++	++	++	++	++++	+
2,4-/Cl/2	H		++++	++++	++++	+	++++	++	+	++	++++	++++	+

Tablica A₅

Ar	R	Działanie grzybobójcze										
		M. c. (1)	Ct. m. (2)	Tr. r. (3)	Ph. v (4)	Cr. n (5)	C. tr. (6)	C. alb. (7)	Muc. (8)	A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sap (11)
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	++	+++	+++	0	+	+++	++	++
2-Cl-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	+	+	0	0	++	+	++
2-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	++	+++	+++	+	+	+	0	0	++	+	+
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	++	+++	+++	+	+	+	0	0	+	0	+
2,3,4-/Cl/3-C ₆ H ₂	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	+	+	++	+	++	++	+
2-Br-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	+	+	+	0	+++	++	++
2,3-/Cl/2-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	+	0	+	0	++	+	+
2-Cl, 4-F-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	++	++	+	0	+++	++	++
4-Br-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	+	+	+	0	++	+	+
3-Cl-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	++	+++	+++	+	+	0	+	0	+	+	+
2-Cl, 4-Br-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	++	++	+	+	+++	++	++
2,4-/Br/2-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	++	+++	++	0	+	+++	++	++
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	++	++	+++	0	0	0	0	0	+	0	+
2-tienyl	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	0	+	0	0	+	0	+
2-CH ₃ , 4-Cl-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	++	+++	++	+	0	+++	++	++
2-Cl, 4-OCH ₃ -C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	+++	+++	+++	+	+	+	0	0	+++	+	+
3,4,5-/Cl/3-C ₆ H ₂	C ₂ H ₅	++	++	+++	+	+	0	+	+	+	+	+
2-naftyl	C ₂ H ₅	++	+++	+++	+	+	0	0	+	+	+	+
5-Cl-2-tienyl	C ₂ H ₅	++	+++	+++	+	+	+	0	0	++	+	+
2,4-/Cl/2-C ₆ H ₃	nC ₃ H ₇	+++	+++	+++	++	+++	++	+	++	+++	++	++
2,4-/Cl/2-C ₆ H ₃	nC ₄ H ₉	+++	++	+++	++	+++	++	0	+	+++	+++	++
2,4-/Cl/2-C ₆ H ₃	nC ₅ H ₁₁	+++	+++	+++	+	+++	++	++	++	++	+++	++
2,4-/Cl/2-C ₆ H ₃	nC ₆ H ₁₃	+++	+++	+++	+	+++	0	++	++	+++	+++	+
2,4-/Cl/2-C ₆ H ₃	nC ₇ H ₁₅	++	+++	+++	+	+++	0	0	++	++	+++	+
2,4-/Cl/2-C ₆ H ₃	nC ₈ H ₁₇	++	+++	+++	+	++	0	0	+	+	++	+
2,4-/Cl/2-C ₆ H ₃	Cl-CH ₂	+++	+++	+++	++	++	+	0	+	+++	+++	++

Tablica A₆

Alkil	Izomer	Działanie grzybobójcze										
		M. c. (1)	Ct. m. (2)	Tr. r. (3)	Ph. v. (4)	Cr. n (5)	C. tr. (6)	C. alb. (7)	Muc. (8)	A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sap. (11)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
CH ₃	cis	++	+++	+++	++	++	++	0	0	++	+	++
C ₂ H ₅	trans	++	+++	++	+	+	0	0	0	+	+	+
nC ₃ H ₇	cis	++	+++	+++	++	+++	++	0	0	++	++	++
nC ₄ H ₉	A+B	++	+++	+++	+	++	+	+	+	+	++	++

Tablica A₄ c.d.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
nC ₈ H ₁₁	cis	++	+++	+++	+	+++	++	0	++	++	++	++
nC ₈ H ₁₃	cis	++	+++	+++	+	+++	++	0	+	+	++	+
nC ₇ H ₁₅	cis	+	+++	+++	+	+++	0	0	+	+	++	+
nC ₉ H ₁₇	cis	+	+++	+++	+	+++	0	0	+	0	++	0

Tablica A₇

Aryl	Izomer	Działanie grzybobójcze										
		M. c. (1)	Ct. m. (2)	Tr. r. (3)	Ph. v. (4)	Cr. n. (5)	C. tr. (6)	C. alb. (7)	Muc. (8)	A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sap. (11)
4-/C ₆ H ₅ /-C ₆ H ₄	cis	0	+++	++	0	++	0	0	0	0	0	0
4-/C ₆ H ₅ /-C ₆ H ₄	trans	0	+++	+	0	0	0	0	0	0	0	0
4-Br-C ₆ H ₄	cis	+++	+++	+++	+	+++	+	+	+++	++	++	++
2,4-/Cl/ ₂ -C ₆ H ₃	cis	+++	+++	+++	0	+++	0	0	+	++	++	+
2,4-/Cl/ ₂ -C ₆ H ₃	trans	+	+++	++	0	0	0	0	+	0	++	0

Tablica A₈

Aryl	Działanie grzybobójcze										
	M. c. (1)	Ct. m. (2)	Tr. r. (3)	Ph. v. (4)	Cr. n. (5)	C. tr. (6)	C. alb. (7)	Muc. (8)	A. f. (9)	Sp. s. (10)	Sap. (11)
C ₆ H ₅	+++	+++	+++	+	+++	++	+	++	+++	++	++
4-Cl-C ₆ H ₄	+++	+++	+++	+	+++	++	++	++	++	++	+
4-F-C ₆ H ₄	+++	+++	+++	+	+++	++	+	+++	++	++	++
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	+++	+++	+++	+	+++	0	++	++	++	++	++
4-Br-C ₆ H ₄	+++	+++	+++	+	+++	0	++	+++	++	++	+
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	+++	+++	+++	++	+++	+	0	+++	+++	++	++
4-/C ₆ H ₅ /-C ₆ H ₄	++	+++	+++	0	+	0	0	0	++	+	0

Badano również działanie niektórych związków o wzorze 1 na *Phycomycetes* *Mucor*, a mianowicie:

1. *Absidia ramosa* /Abs./,
2. *Basidiobolus meristoporus* /Bas.m./,
3. *Mortierella species* /Mort./,
4. *Rhizopus* /Rhi./.

Badane związki stosowano w stężeniu 10 µg/ml i próby prowadzono w sposób opisany wyżej. Wyniki podano w tablicach B₁ i B₂, przy czym w tablicy B₁ wyniki te dotyczą związków o wzorze 1, w którym R₁ ma znaczenie podane w tej tablicy, a R₂ oznacza grupę o wzorze 12, w którym R₂ ma znaczenie podane w tej tablicy, zaś w tablicy B₂ podano wyniki badania związków o wzorze 1, w którym R₁ ma znaczenie podane w tej tablicy, a R₂ oznacza grupę o wzorze 13, w którym R₂ ma znaczenie podane w tej tablicy.

Badano również działanie związków o wzorze 1 na bakterie, a mianowicie następujące bakterie gram-negatywne:

1. *Salmonella pullorum gallinarum* /SPC/,
2. *Escherichia coli* /M.coli/,

3. *Pseudomonas aeruginosa* /Ps.aer./
jak również na następujące bakterie i ziarenkowce:

1. *Erysipelothris insidiosa* /E.ins./,
2. *Staphylococcus homolyticus* /Staph./,
3. *Streptococcus pyogenes* /Strept./.

Tablica B₁Działanie przeciwko *Phycomycetes*

R ₁	R ₂	Abs.r.	Bas.m.	Mort.	Rhi.
2,4-/Cl/ ₂	4-Cl	++	++	+	++
4-Br	2-Cl	+	+	+	++
4-Br	4-Br	+++	++	++	++
4-CH ₃	4-Cl	++	+	+	+
2,4-/Cl/ ₂	4-Br	+++	++	++	++
4-Cl	4-Br	+++	++	++	++
2-Cl	4-Br	++	++	+	++
4-Br	4-CH ₃	++	++	++	++
4-Cl	4-F	++	++	+	+
4-Br	4-F	++	++	+	++

Tablica B₂
Działanie przeciwko Phycomycetes

R ₁	R ₂	Izomer	Abs.r.	Bas.m.	Mort.	Rhi.
4-Cl	4-Cl	B	+++	+	+	+
4-Cl	4-F	cis	++	+	+	+
4-Cl	2-CH ₃	A	++	++	+	+
4-Cl	2,4-/Cl ₂	B	+++	++	++	+
2,4-/Cl ₂	2-CH ₃	A	+	+	+	+
2,4-/Cl ₂	4-Cl	trans	++	+	++	+
2,4-/Cl ₂	2-CH ₃ , 4-Cl	A+B	++	++	+	+
4-Cl	2,6-/Cl ₂	A	++	+	+	+
2,4-/Cl ₂	2-CH ₃	A	++	++	+	+
2,4-/Cl ₂	4-CH ₃	A	+	++	+	+
2,4-/Cl ₂	4-OCH ₃	A	++	++	+	+
2,4-/Cl ₂	4-Cl	cis	++	++	+	+
2,4-/Cl ₂	4-Br	A	+++	++	++	++
2,4-/Cl ₂	H	A	++	++	+	+
2,4-/Cl ₂	3,4-/Cl ₂	A	+++	+++	+	++
2,4-/Cl ₂	3-Cl	A	++	+++	++	++
2,4-/Cl ₂	2-Cl	A	+++	++	+	+
2,4-/Cl ₂	2-Br	cis	++	++	+	+

Badania te prowadzono w kulturach na pożywce Difco fenol czerwona dekstroza, stosując również dziesięciokrotne rozcieńczenie i opisaną wyżej metodę. Zaszczepiono 24 godziną hodowlą pożywki pobierając ją za pomocą platynowej pętli o średnicy 5 mm. Po upływie 48 godzin z każdej kultury sporządzano kultury do ustalania skuteczności badanych związków, którą określano po 7 dniach hodowania. Wyniki prób podano w tablicach C₁—C₈.

W tablicy C₁ podano wyniki badań związków o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 11, w którym R₁ ma znaczenie podane w tej tablicy, a R oznacza grupę o wzorze 12, w którym R₂ ma znaczenie również podane w tej tablicy.

W tablicy C₂ podano wyniki badań związków o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 11, w którym R₁ ma znaczenie podane w tej tablicy, a R oznacza grupę o wzorze 13, w którym R₂ ma znaczenie podane także w tej tablicy.

W tablicy C₃ podano wyniki badań związków o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 11, w którym R₁ ma znaczenie podane w tej tab-

licy, a R oznacza grupę o wzorze 14, w którym R₂ ma znaczenie podane również w tej tablicy.

W tablicy C₄ podano wyniki badań związków o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 11, w którym R₁ ma znaczenie podane w tej tablicy, a R oznacza grupę o wzorze 15, w którym R₂ ma znaczenie podane także w tej tablicy.

W tablicy C₅ podano wyniki badań związków o wzorze 1, w którym Ar i R mają znaczenie podane w tej tablicy.

W tablicy C₆ podano wyniki badań związków o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 16, a R oznacza grupę o wzorze Alkil-O-CH₂, w którym Alkil oznacza rodniki podane w tej tablicy.

W tablicy C₇ podano wyniki badań związków o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 16, a R oznacza grupę o wzorze Aryl-CH₂-O-CH₂, w którym Aryl oznacza rodniki podane w tej tablicy.

W tablicy C₈ podano wyniki badań związków o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 16 i R oznacza grupę o wzorze Aryl-CH₂, w którym Aryl oznacza rodniki podane w tej tablicy.

Tablica C₁
Działanie na bakterie

R ₁	R ₂	Działanie bakterio- statyczne			Działanie bakterio- bójcze		
		E. ins.	Staph.	Strept.	E. ins.	Staph.	Strept.
1	2	3	4	5	6	7	8
4-Cl	4-Cl	++	++	++	++	++	++
4-Cl	H	++	++	+++	++	+	+++
4-Cl	2,4-/Cl ₂	+++	++	+++	++	++	+++
4-Br	4-Cl	+++	+++	+++	+++	+	+++

1	2	3	4	5	6	7	8
4-Br	2,4-/Cl ₂	+++	+	+++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	H	++	0	++	++	0	++
4-OCH ₃	4-Cl	++	+	++	+	+	++
H	2,4-/Cl ₂	++	++	+++	+	+	++
2,4-/Cl ₂	4-Cl	+++	++	+++	++	+	+++
H	4-Cl	+++	+	+++	+	+	++
4-Cl	2-Cl	+++	++	+++	++	+	++
2-Cl	2,4-/Cl ₂	+++	++	+++	++	+	+++
4-Br	2-Cl	+++	+	++	+++	+	++
2-Cl	4-Cl	+++	+	+++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	2,4-/Cl ₂	+++	++	+++	+++	+	+++
4-Br	H	++	+	+++	++	+	+++
H	4-Br	+++	0	+++	+++	0	+++
4-CH ₃	2,4-/Cl ₂	+++	+++	+++	+++	++	+++
4-Br	4-Br	+++	++	+++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	2-Cl	+++	+++	+++	+++	++	+++
4-CH ₃	4-Cl	+++	++	+++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	4-Br	+++	++	+++	++	+	++
4-Cl	4-Br	+++	++	+++	+++	++	+++
4-CH ₃	4-Br	+++	++	+++	+++	+	+++
3-Cl	2,4-/Cl ₂	++	+	+++	++	+	+++
2-Cl	4-Br	++	++	++	++	+	++
4-CH ₃	2-Cl	+++	+	+++	++	+	+++
4-Cl	4-CH ₃	+++	+	+++	++	+	+++
4-Br	4-CH ₃	+++	++	++	++	+	++
4-Cl	4-F	+	0	++	+	0	++
4-Br	4-F	++	+	+++	++	+	+++

Tablica C₂
Działanie na bakterie

R ₁	R ₂	Izomer	Działanie bakterio- statyczne			Działanie bakterio- bójcze		
			E. ins.	Staph.	Strept.	E. ins.	Staph.	Strept.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
4-Cl	2-CH ₃ , 4-Cl	cis	++++	0	++++	++++	0	++++
4-Cl	4-CH ₃	trans	++	++	+++	+++	+	+++
4-Cl	4-CH ₃ , 4-Cl	trans	++++	++	++++	++++	+	+++
4-Cl	4-CH ₃	cis	+++	++	+++	+++	+	+++
4-Cl	4-Cl	A	++++	+	+++	++++	+	+++
4-Cl	4-Cl	B	++++	++	+++	++++	+	+++
4-Cl	2,4-/Cl ₂	A	0	0	++	0	0	++
4-Cl	4-F	cis	+++	0	+++	+++	0	+++
4-Cl	2-CH ₃	A	++++	++	++++	++++	+	++++
4-Cl	2-Cl	A	+++	0	+++	+++	0	+++
4-Cl	2-CH ₃	B	++++	++	+++	+++	+	+++
4-Cl	2,4-/Cl ₂	B	++++	++	++++	++++	++	++++
4-Cl	4-OCH ₃	A	+++	0	+++	++	0	+++
4-Cl	4-F	trans	++	+	++	+	+	++
4-Cl	4-OCH ₃	B	++	+	++	+	+	++
4-Cl	2,6-/Cl ₂	A	+++	0	++++	++	0	++++
4-Cl	2-Cl	B	+++	+	++	+++	+	++

1	2	3	4	5	6	7	8	9
4-Cl	2,6-/Cl ₂	E	+++	++	+++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	4-CH ₃	E	++	++	++	++	+	++
2,4-/Cl ₂	4-F	A	++	++	++	++	0	++
2,4-/Cl ₂	2-CH ₃	A	+++	+	+++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	4-CH ₃	A	+++	++	+++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	4-OCH ₃	A	++	+	++	++	+	++
2,4-/Cl ₂	4-Cl	cis	++	+	++	++	+	++
2,4-/Cl ₂	2-CH ₃	E	+++	+	+++	+++	0	+++
2,4-/Cl ₂	2,4-/Cl ₂	A	+++	0	+++	+++	0	+++
2,4-/Cl ₂	4-Cl	trans	+++	++	+++	+++	++	+++
2,4-/Cl ₂	4-Br	A	+++	+	+++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	2,4-/Cl ₂	B	+++	++	+++	++	+	+++
2,4-/Cl ₂	H	A	+++	+	+++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	3,4-/Cl ₂	A	+++	++	+++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	3-Cl	A	+++	++	+++	+++	++	+++
2,4-/Cl ₂	2-Cl	A	+++	++	+++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	2-CH ₃ , 4-Cl	A+B	+++	++	+++	++	+	+++
2,4-/Cl ₂	2-Cl	B	+++	+	+++	++	+	+++
2,4-/Cl ₂	2,6-/Cl ₂	A	+++	++	+++	++	+	+++
2,4-/Cl ₂	3,5-/CH ₃ /2, 4-Cl	A	+++	0	+++	+++	0	+++
2,4-/Cl ₂	2,4-/Br/2	A	+++	0	+++	+++	0	++
2,4-/Cl ₂	4-CN	A	+++	+	++	0	0	++
2,4-/Cl ₂	2-Br	cis	+++	++	+++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	2-OCH ₃	A	+++	+	+++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	2-Br	trans	+++	++	++	++	+	++
2,4-/Cl ₂	2,4,6-/Cl/3	A	+++	0	+++	++	0	++
2,4-/Cl ₂	2,5-/CH ₃ /2	A	+++	++	+++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	2,5-/CH ₃ /2	B	+++	++	+++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	2-Cl, 4-tert.but.	A	+++	++	+++	++	0	++
2,4-/Cl ₂	2,4,5-/Cl/3	A	++++	0	++	+++	0	++
2,4-/Cl ₂	2-Cl, 4-tert.but.	B	++++	++	++++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	2,4,5-/Cl/3	B	+++	+	+++	++	+	++
2,4-/Cl ₂	2,5-/Br/2, 4-CH ₃	A	+++	+	+++	++	+	++
2,4-/Cl ₂	2-F	A	+++	+	++++	++	+	+++
4-CH ₃	4-Br	A	+++	++	++++	++	+	+++
4-Cl	4-Br	A	++++	++	++++	+++	+	+++
4-Br	4-Br	A	++++	+	++++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	2-OC ₂ H ₅	A	++++	0	++++	+++	0	+++
2-Cl	4-Br	A+B	++++	++	++++	+++	+	+++
2-Cl	4-Br	B	+++	++	++++	++	+	+++
H	4-Br	A	+++	+++	++	++++	0	+++
2-Br	4-Br	A	++++	+++	++++	+++	++	+++
2-Br	4-Br	B	++++	++	++++	+++	+	++++
2,4-/Cl ₂	4-C ₆ H ₅	A+B	++++	0	++	+++	0	++
2,4-/Cl ₂	4-C ₆ H ₅	E	0	0	++++	0	0	+++
2,4-/Cl ₂	2,6-/CH ₃ /2	A	++++	++	++++	+++	++	+++
2,4-/Cl ₂	4-Br	B	+++	+++	+++	++	+	++
2,4-/Cl ₂	2,6-/CH ₃ /2	A+B	+++	++	+++	++	+	++
2,4-/Cl ₂	3,5-/CH ₃ /2	A	+++	++	+++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	4-iC ₃ H ₇	A+B	++	++	+++	++	+	++
2,4-/Cl ₂	2-Cl, 6-CH ₃	A	++	++	++	++	+	++

Tablica C₂ c.d.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2,4-/Cl ₂	4-tert.but.	A	+++	++	++	++	+	++
2,4-/Cl ₂	3,5-/Cl ₂	A	++	+++	++++	++	++	+++
2,4-/Cl ₂	3-CH ₃ , 4-Cl	A	+++	++	++	++	++	+

Tablica C₃

Działanie na bakterie

R ₁	R ₂	Izomer	Działanie bakterio- statyczne			Działanie bakterio- bójcze		
			E. ins.	Staph.	Strept.	E. ins.	Staph.	Strept.
2,4-/Cl ₂	4-Br	A+B	+++	++	++++	++	+	+++
2,4-/Cl ₂	H	A+B	++++	++	++++	+++	+	+++

Tablica C₄

Działanie na bakterie

R ₁	R ₂	Izomer	Działanie bakterio- statyczne			Działanie bakterio- bójcze		
			E. ins.	Staph.	Strept.	E. ins.	Staph.	Strept.
2,4-/Cl ₂	2-Cl		++++	+++	++++	+++	++	+++
2,4-/Cl ₂	2,4-/Cl ₂		++++	+++	++++	+++	++	+++
2,4-/Cl ₂	2,6-/Cl ₂	A+B	++++	+++	++++	+++	++	+++
2,4-/Cl ₂	4-OCH ₃	A+B	++++	+	+++	+++	+	++
2,4-/Cl ₂	4-Cl		++++	++	++++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂	H		++++	++	+++	+++	0	++

Tablica C₅

Działanie na bakterie

Ar	R	Izomer	Działanie bakterio- statyczne			Działanie bakterio- bójcze		
			E. ins.	Staph.	Strept.	E. ins.	Staph.	Strept.
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2,4-/Cl ₂ -C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	A+B	+++	++	+++	++	0	+++
2-Cl-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	A+B	++	+	0	++	+	0
2-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	A+B	++	0	++	0	0	0
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	A+B	++	+	++	++	0	++
2,3,4-/Cl ₃ -C ₆ H ₂	C ₂ H ₅	A+B	+++	++	+++	+++	+	+++
2-Br-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	A+B	++	+	++	++	0	++
2,3-/Cl ₂ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	A+B	++	+	++	++	0	++
2-Cl, 4-F-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	A+B	++	0	++	++	0	++
4-Br-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	A+B	++	0	+	++	0	+
3-Cl-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	A+B	++	0	++	++	0	++
2-Cl, 4-Br-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	A+B	+++	+	++	+++	+	++
2,4-/Br ₂ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	A+B	+++	+	++	+++	+	++
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	A+B	+	0	+	+	0	+
2-tienyl	C ₂ H ₅	A+B	+	0	+	0	0	+
2-CH ₃ , 4-Cl-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	A+B	+++	+	+	+++	+	+
2-Cl, 4-OCH ₃	C ₂ H ₅	A+B	++	+	++	+	0	+
2-naftyl	C ₂ H ₅	A+B	+++	+	++	+	0	+
5-Cl-2-tienyl	C ₂ H ₅	A+B	++	+	++	0	0	0
2-OCH ₃ , 4-Cl-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	A+B	+	0	+	+	0	+
2,4-/Cl ₂ -C ₆ H ₃	nC ₃ H ₇	A+B	+++	++	+++	+++	+	+++

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2,4-/Cl ₂ -C ₆ H ₃	nC ₄ H ₉	A+B	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2,4-/Cl ₂ -C ₆ H ₃	nC ₅ H ₁₁	A+B	+++	++	+++	+++	++	+++
2,4-/Cl ₂ -C ₆ H ₃	nC ₆ H ₁₃	A+B	+++	+++	+++	+++	++	+++
2,4-/Cl ₂ -C ₆ H ₃	nC ₇ H ₁₅	A+B	+++	+++	+++	+++	++	+++
2,4-/Cl ₂ -C ₆ H ₃	nC ₈ H ₁₇	A+B	+++	++	+++	+++	++	+++
2,4-/Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ Cl	A+B	+	0	+	+	0	+
2,4-/Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ OH	trans	+	0	+	0	0	+
2,4-/Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ OH	A+B	++	0	+	++	0	+
2,4-/Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ OH	cis	+	0	0	+	0	0
3,4,5-/Cl ₃ -C ₆ H ₂	C ₂ H ₅	A+B	+++	++	+++	++	+	++

Tablica C₆

Działanie na bakterie

Alkil	Izomer	Działanie bakteriostatyczne			Działanie bakteriobójcze		
		E.ins.	Staph.	Strept.	E.ins.	Staph.	Strept.
CH ₃	cis	+	0	0	+	0	0
C ₂ H ₅	trans	++	+	++	+	0	+
nC ₃ H ₇	cis	++	+	+	++	0	0
nC ₄ H ₉	A+B	+++	++	+++	+	0	+
nC ₅ H ₁₁	cis	+++	+++	+++	+++	0	++
nC ₆ H ₁₃	cis	+++	++	++	++	+	++
nC ₇ H ₁₅	cis	+++	+++	+++	+++	+	++
nC ₈ H ₁₇	cis	+++	++	+++	++	+	+++

Tablica C₇

Działanie na bakterie

Aryl	Izomer	Działanie bakteriostatyczne			Działanie bakteriobójcze		
		E.ins.	Staph.	Strept.	E.ins.	Staph.	Strept.
4-/C ₆ H ₅ /-C ₆ H ₄	cis	+++	+++	+++	+++	+	+++
4-/C ₆ H ₅ /-C ₆ H ₄	trans	+++	++	+++	+++	++	+++
4-Br-C ₆ H ₄	cis	+++	++	+++	+++	+	+++
2,4-/Cl ₂ -C ₆ H ₃	cis	+++	+++	+++	++	+	++
2,4-/Cl ₂ -C ₆ H ₃	trans	+++	++	+++	+++	+	+++

Tablica C₈

Działanie na bakterie

Aryl	Działanie bakteriostatyczne			Działanie bakteriobójcze		
	E.ins.	Staph.	Strept.	E.ins.	Staph.	Strept.
C ₆ H ₅	+++	++	++	+++	+	++
4-Cl-C ₆ H ₄	+++	++	++	+++	++	++
4-F-C ₆ H ₄	+++	++	++	++	+	++
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	+++	++	+++	+++	++	+++
4-Br-C ₆ H ₄	+++	++	+++	+++	++	+++
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	+++	+	+++	+++	+	+++
4-/C ₆ H ₅ /-C ₆ H ₄	+++	++	+++	++	+	++

Przykład I. Mieszaninę 1,1 części imidazolu, 1 część 2-/bromometylo/-2,4-bis/4-chlorofenylo/-1,3-dioksolanu, 0,4 części jodku potasowego i 20 części dwumetyloformamidu miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin, po czym dodaje się wody i ekstrahuje 1,1'-oksybisetanem. Wyciąg płucze się dwukrotnie wodą, suszy, przesącza i odparowuje. Otrzymany jako pozostałość 1-[2,4-bis/4-chlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazol przeprowadza się w sól z kwasem azotowym. Surową sól odsącza się i przekrystalizowuje z mieszaniny propanolu-2 z 2,2'-oksybispropanem, otrzymując azotan 1-[2,4-bis/4-chlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazolu o temperaturze topnienia 192,3°C.

Przykład II. Mieszaninę 7 części imidazolu, 7,5 części 2-/bromometylo/-2-/4-chlorofenylo/-4-fenylo-1,3-dioksolanu, 2 części jodku sodowego i 100 części N,N'-dwumetyloformamidu miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 48 godzin, po czym chłodzi do temperatury pokojowej i wlewa do wody. Mieszaninę ekstrahuje się dwukrotnie benzenem, wyciąg płucze dwukrotnie wodą i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany jako pozostałość 1-[2-/4-chlorofenylo/-4-fenylo-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazol przeprowadza się w azotan w środowisku 4-metylopentanonu-2 i 2,2'-oksybispropanu. Surową sól krystalizuje się z 4-metylopentanonu-2, otrzymując azotan 1-[2-/4-chlorofenylo/-4-fenylo-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazolu o temperaturze topnienia 153,2°C.

Przykład III. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II, stosując równoważne ilości odpowiednich produktów wyjściowych, otrzymuje się addycyjne sole z kwasami związków o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 17, w którym R⁶ ma znaczenie podane w tablicy 1, a R oznacza grupę o wzorze 18, w którym R⁷ ma znaczenie podane również w tablicy 1. W tablicy tej podano również kwasy tworzące sole addycyjne i temperatury topnienia produktów.

Tablica 1

R ⁶	R ⁷	Sól z kwasem	Temperatura topnienia produktu
1	2	3	4
4-Cl	2,4-/Cl ₂	HNO ₃	196,6°C
4-Br	4-Cl	HNO ₃	152,6°C
4-Br	2,4-/Cl ₂	HNO ₃	205,3°C
2,4-/Cl ₂	—	2/COOH/2	107,7°C
4-OCH ₃	4-Cl	HNO ₃	196,3°C
—	2,4-/Cl ₂	HNO ₃	163,8°C
2,4-/Cl ₂	4-Cl	11/2 COOH/2	119,9°C
—	4-Cl	HNO ₃	134,7°C
4-Cl	2-Cl	HNO ₃	183,8°C
2-Cl	2,4-/Cl ₂	HNO ₃	164,2°C
2,4-/Cl ₂	2-Cl	HNO ₃	151°C
4-Br	2-Cl	HNO ₃	194,7°C

Tablica 1 c.d.

1	2	3	4
2,4-/Cl ₂	2,4-/Cl ₂	HNO ₃	161,2°C
4-Br	—	HNO ₃	156,5°C
—	4-Br	HNO ₃	131,1°C
4-CH ₃	2,4-/Cl ₂	HNO ₃	193,6°C
4-Br	4-Br	HNO ₃	144,3°C
4-CH ₃	4-Cl	HNO ₃	200,8°C
4-Cl	4-Br	HNO ₃	145,2°C
4-CH ₃	4-Br	HNO ₃	210,5°C
3-Cl	2,4-/Cl ₂	HNO ₃	165,4°C
2-Cl	4-Br	HNO ₃	184,1°C
4-CH ₃	2-Cl	HNO ₃	207,5°C
4-Cl	4-CH ₃	HNO ₃	144,3°C
4-Br	4-CH ₃	HNO ₃	140,2°C
4-Cl	4-F	HNO ₃	163,2°C
4-Br	4-F	HNO ₃	179,3°C

Przykład IV. Mieszaninę 13,6 części imidazolu, 18,5 części 2-/bromometylo/-2-/o-chlorofenylo/-4-/p-chlorofenylo/-1,3-dioksolanu, 4 części jodku potasowego i 150 części dwumetyloformamidu miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 72 godzin, po czym dodaje się wody i ekstrahuje eterem dwuizopropylowym. Połączone wyciągi płucze się dwukrotnie wodą, suszy, przesącza i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując trójchlorometanem. Czyste frakcje łączy się, odparowuje rozpuszczalnik i otrzymany jako pozostałość 1-[2-/o-chlorofenylo/-4-/p-chlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazol przeprowadza się w środowisku propanolu-2 i eteru dwuizopropylowego w sól z kwasem azotowym. Surową sól odsącza się i przekrystalizowuje z etanolu i eteru dwuizopropylowego, otrzymując azotan 1-[2-/o-chlorofenylo/-4-/p-chlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazolu o temperaturze topnienia 183,1°C.

Przykład V. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie IV, i stosując zamiast 2-/bromometylo/-2-/2-chlorofenylo/-4-/4-chlorofenylo/-1,3-dioksolanu równoważną ilość 2-/bromometylo/-4-/4-bromofenylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolanu, otrzymuje się azotan 1-[4-/4-bromofenylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazolu o temperaturze topnienia 141,9°C.

Przykład VI. Do roztworu 2,3 części sodu w 80 częściach metanolu dodaje się mieszając 6,8 części imidazolu, a następnie 100 części dwumetyloformamidu, po czym odparowuje się metanol pod ciśnieniem atmosferycznym, aż do chwili, gdy mieszanina osiągnie temperaturę 130°C. Wówczas dodaje się 7 części izomeru A 2-/bromometylo/-2-/p-chlorofenylo/-4-/4-chloro-o-toliloksymetylo/-1,3-dioksolanu i mieszając utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Następnie mieszaninę wlewa się do wody, ekstrahuje benzenem, wyciąg suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany jako pozostałość izo-

mer A 1-[2-/p-chlorofenyl/-4-/4-chloro-o-toliloksymetylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazol przeprowadza się w środowisku propanolu-2 w azotan. Sól tę wytrąca się przez dodanie eteru dwuizopropylowego, odsącza i krystalizuje z mieszaniny metanolu z eterem dwuizopropylowym, otrzymując azotan cis-1-[2-/p-chlorofenyl/-4-/4-chloro-o-toliloksymetylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazolu o temperaturze topnienia 164,3°C.

Przykład VII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VI i stosując równoważne ilości odpowiednich produktów wyjściowych, otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 17, w którym R⁶ ma znaczenie podane w tablicy 2, a R oznacza grupę o wzorze 19, w którym R⁷ ma znaczenie również podane w tej tablicy.

Tablica 2

Izomer	R ⁶	R ⁷	Kwas tworzący sól	Temperatura topnienia produktu
trans	4-Cl	4-Cl, 2-CH ₃	HNO ₃	190— —190,7°C
cis	4-Cl	4-CH ₃	HNO ₃	140,2°C
trans	4-Cl	4-CH ₃	HNO ₃	160°C
trans	4-Cl	4-Cl	HNO ₃	171,8— —176,9°C
cis	4-Cl	4-Cl	HNO ₃	165,8— —169,6°C
B	4-Cl	2,4-Cl	HNO ₃	160— —165,3°C
cis	4-Cl	4-F	HNO ₃	172,3— —174,5°C
trans	4-Cl	4-F	HNO ₃	175,9°C
A	4-Cl	2-CH ₃	HNO ₃	134,6— —145,4°C
B	4-Cl	2-CH ₃	HNO ₃	156,6— —161,6°C
B	4-Cl	2-Cl	HNO ₃	170,5°C
B	4-Cl	4-OCH ₃	HNO ₃	133,2°C
A	4-Cl	2,4-/Cl/	—	175,4— —179,5°C
A	4-Cl	2-Cl	—	140,8— —143,6°C
A	4-Cl	4-OCH ₃	—	111,1°C

Przykład VIII. Do roztworu 4,6 części sodu w 160 częściach metanolu mieszając dodaje się kolejno 13,6 części imidazolu, 300 części dwumetyloformamidu i 4 części jodku sodowego, po czym oddestylowuje się metanol pod ciśnieniem atmosferycznym aż pozostała mieszanina osiągnie temperaturę 130°C. Wówczas dodaje się 25,9 części mieszaniny izomerów A i B 2-/bromoetylo/-2-/p-chlorofenyl/-4-/2,6-dwuchlorofenoksymetylo/-1,3-dioksolanu i mieszając utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Następ-

nie chłodzi się mieszaninę do temperatury pokojowej, wlewa do wody i dwukrotnie ekstrahuje benzenem. Połączone wyciągi płucze się dwukrotnie wodą, suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zawierająca oba izomery A i B chromatografuje się na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując chloroformem. Izomer A otrzymuje się w postaci zasady o oleistej konsystencji i w środowisku propanolu-2 przeprowadza go w azotan. Surową sól krystalizuje się z propanolu-2, otrzymując 3,8 części azotanu izomeru A 1-[2-/p-chlorofenyl/-4-/2,6-dwuchlorofenoksymetylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazolu o temperaturze topnienia 145,8°C. Izomer B otrzymuje się również w postaci zasady o oleistej konsystencji i również przeprowadza go w azotan, w środowisku propanolu-2 i eteru dwuizopropylowego. Surową sól przekrystalizowuje się z propanolu-2, otrzymując 2,2 części azotanu izomeru B 1-[2-/p-chlorofenyl/-4-/2,6-dwuchlorofenoksymetylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazolu o temperaturze topnienia 197—200,5°C.

Przykład IX. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VIII i stosując równoważne ilości odpowiednich produktów wyjściowych, otrzymuje się następujące związki:

azotan izomeru A 1-[2-/2,4-dwuchlorofenyl/-4-/o-toliloksymetylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazolu o temperaturze topnienia 156,2°C,

półoraszczażawian izomeru B 1-[2-/2,4-dwuchlorofenyl/-4-/o-toliloksymetylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazolu o temperaturze topnienia 138,5°C,

azotan izomeru A 1-[2-/2,4-dwuchlorofenyl/-4-/2,6-dwumetylofenoksymetylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 155,6°C i mieszaninę azotanów izomerów A i B 1-[2-/2,4-dwuchlorofenyl/-4-/2,6-dwumetylofenoksymetylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 134,5°C.

Przykład X. Mieszaninę 6,8 części imidazolu, 7,8 części izomeru A 2-/bromoetylo/-2-/2,4-dwuchlorofenyl/-4-/fenoksymetylo/-1,3-dioksolanu, 4 części jodku sodowego i 150 części dwumetyloformamidu miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 dni, po czym pozostawia mieszaninę do ochłodzenia się do temperatury pokojowej, następnie wlewa do wody i dwukrotnie ekstrahuje eterem dwuizopropylowym. Połączone wyciągi płucze się dwukrotnie wodą i zakwasza nadmiarem stężonego kwasu azotowego. Odsącza się osad i przekrystalizowuje go z mieszaniny etanolu z eterem dwuizopropylowym, otrzymując 5,6 części azotanu izomeru A 1-[2-/2,4-dwuchlorofenyl/-4-/fenoksymetylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazolu o temperaturze topnienia 180,5°C.

Przykład XI. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie X, stosując równoważne ilości odpowiednich produktów wyjściowych, otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 17, w którym R⁶ ma znaczenie podane w tablicy 3, i R oznacza grupę o wzorze R⁵-O-CH₂, w którym R⁵ ma znaczenie podane w tablicy 3.

Tablica 3

Izomer	R ⁶	R ⁵	Temperatura topnienia produktu	Kwas tworzący sól lub zasada
1	2	3	4	5
A	2,4-/Cl ₂	3,4-/Cl ₂ -C ₆ H ₃	152,1°C	HNO ₃
A	2,4-/Cl ₂	3-Cl-C ₆ H ₄	120,9°C	HNO ₃
A+B	2,4-/Cl ₂	2-CH ₃ , 4-Cl-C ₆ H ₃	121,9°C	HNO ₃
A	2,4-/Cl ₂	2,4-/Br ₂ -C ₆ H ₃	164,9°C	HNO ₃
cis	2,4-/Cl ₂	2-F-C ₆ H ₄	135,9°C	HNO ₃
A	—	4-Br-C ₆ H ₄	167,6°C	HNO ₃
B	2,4-/Cl ₂	4-Br-C ₆ H ₄	131,1°C	HNO ₃
cis	2,4-/Cl ₂	4-F-C ₆ H ₄	151—152°C	HNO ₃
A	2,4-/Cl ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	141,8°C	HNO ₃
B	2,4-/Cl ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	145,1°C	/COOH/ ₂
cis	2,4-/Cl ₂	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	184,7°C	/COOH/ ₂
cis	2,4-/Cl ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	152,7°C	HNO ₃
A	2,4-/Cl ₂	2,4-/Cl ₂ -C ₆ H ₃	146,5°C	HNO ₃
A	2,4-/Cl ₂	4-Br-C ₆ H ₄	153,9°C	HNO ₃
A	2,4-/Cl ₂	3,5-/CH ₃ / ₂ , 4-Cl-C ₆ H ₂	185,7°C	HNO ₃
A	2,4-/Cl ₂	4-CN-C ₆ H ₄	208°C	HNO ₃
A	2,4-/Cl ₂	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	110,6°C	2/COOH/ ₂
A	2,4-/Cl ₂	6-Br-2-naftalenyl	195,5°C	HNO ₃
cis	2,4-/Cl ₂	2-naftalenyl	156,3°C	HNO ₃
A+B	2,4-/Cl ₂	4-Cl-naftalenyl	136,7°C	HNO ₃
cis	2,4-/Cl ₂	4-Br-C ₆ H ₄	121,8°C	zasada

Przykład XII. Mieszaninę 13,6 części imidazolu, 22,2 części mieszaniny izomerów A i B 2-/bromometylo/-4-/o-chlorofenoksymetylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolanu, 4 części jodku potasowego i 150 części dwumetyloformamidu miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 dni, po czym pozostawia do ochłodzenia się do temperatury pokojowej, wlewa do wody i dwukrotnie ekstrahuje wodą, suszy, przesącza i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując chloroformem. Otrzymuje się dwie frakcje i pierwszą z nich odparowuje się, otrzymując jako pozostałość izomer A 1-[4-/chlorofenoksymetylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo/-imidazolu. Produkt ten rozpuszcza się w mieszaninie 4-metylopentanonu-2 z eterem dwuizopropylowym, roztwór zakwasza nadmiarem stężonego kwasu azotowego, odsącza osad i przekrystalizowuje go z mieszaniny 4-metylopentanonu-2 z eterem dwuizopropylowym, otrzymując azotan izomeru A 1-[4-/o-chlorofenoksymetylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazolu o temperaturze topnienia 136,2°C.

Drugą frakcję również odparowuje się i pozostałość, zawierającą izomer B 1-[4-/o-chlorofenoksymetylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazolu, rozpuszcza się w mieszaninie 4-metylopentanonu-2 z eterem dwuizopropylowym. Roztwór zakwasza się nadmiarem kwasu szczawiowego, odsącza osad i krystalizuje go z 4-metylopentanonu-2, otrzymując 4 części dwuszczawianu izomeru B 1-[4-/o-chlorofenoksymetylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazolu o temperaturze topnienia 103,5°C.

Przykład XIII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XII i stosując równoważne ilości odpowiednich produktów wyjściowych, otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 17, w którym R⁶ ma znaczenie podane w tablicy 4 i R oznacza grupę o wzorze 19, w którym R⁷ ma znaczenie podane również w tej tablicy. W tablicy 4 podano również, który z izomerów stanowi dany związek, przy czym jeżeli w tablicy podano tylko jeden izomer, oznacza to, że w tym przypadku na drodze chromatograficznej nie otrzymano drugiej frakcji.

Tablica 4

Izomer	R ⁶	R ⁷	Kwas tworzący sól	Temperatura topnienia soli
1	2	3	4	5
A	2,4-/Cl ₂	2,6-/Cl ₂	HNO ₃	159°C
cis	2,4-/Cl ₂	2-Br	HNO ₃	142,2°C

1	2	3	4	5
trans	2,4-/Cl ₂	2-Br	2/COOH ₂	151,3°C
A	2,4-/Cl ₂	2,5-/CH ₃ / ₂	HNO ₃	180,9°C
B	2,4-/Cl ₂	2,5-/CH ₃ / ₂	1,5/COOH ₂	142,7°C
A	2,4-/Cl ₂	2,4,6-/Cl ₃	HNO ₃	181,6°C
B	2,4-/Cl ₂	2,4,6-/Cl ₃	2/COOH ₂	143,9°C
A	2,4-/Cl ₂	2-Cl, 4-C/CH ₃ / ₃	HNO ₃	141,2°C
B	2,4-/Cl ₂	2-Cl, 4-C/CH ₃ / ₃	HNO ₃	141,1°C
A	2,4-/Cl ₂	2,4,5-/Cl ₃	HNO ₃	196,1°C
B	2,4-/Cl ₂	2,4,5-/Cl ₃	1,5/COOH ₂	173,6°C
cis	2,4-/Cl ₂	2,5-/Br ₂ , 4-CH ₃	HNO ₃	175,4°C
A	2,4-/Cl ₂	2OC ₂ H ₅	HNO ₃	117,7°C
A+B	2-Cl	4-Br	HNO ₃	145,3°C
B	2-Cl	4-Br	HNO ₃	152,7°C
A	2-Br	4-Br	HNO ₃	149,9°C
B	2-Br	4-Br	HNO ₃	169,3°C
A	2,4-/Cl ₂	2-Cl, 6-CH ₃	HNO ₃	154,2°C

Przykład XIV. Mieszaninę 9,7 części 1H-imidazolu, 12,5 części mieszaniny izomerów A i B 2-/bromometylo/-4-/4-bromofenoksymetylo/-2-/4-metylofenylo/-1,3-dioksolanu, 3 części jodku potasowego i 135 części N,N-dwumetyloformamidu miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 72 godzin, po czym wlewa mieszaninę do wody i dwukrotnie ekstrahuje 1,1'-oksybisetanem. Wyciąg zawierający izomer A 1-[4-/4-bromofenoksymetylo/-2-/4-metylofenylo/-1,3-dioksolan]-1H-imidazolu płucze się dwukrotnie wodą, zakwasza nadmiarem stężonego kwasu solnego i dodaje 2,2'-oksybispropanu. Otrzymany osad odsącza się i krystalizuje z mieszaniny etanolu z 2,2'-oksybispropanem, otrzymując 5,6 części azotanu izomeru A 1-[4-/4-bromofenoksymetylo/-2-/4-metylofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 175,5°C.

Przykład XV. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XIV, lecz stosując zamiast mieszaniny izomerów A i B 2-/bromometylo/-2-/4-metylofenylo/-1,3-dioksolanu równoważną ilość mieszaniny izomerów A i B 2-/bromometylo/-4-/4-bromofenoksymetylo/-2-/4-chlorofenylo/-1,3-dioksolanu lub mieszaniny izomerów A i B 2-/bromometylo/-4-/4-bromofenoksymetylo/-2-/4-bromofenylo/-1,3-dioksolanu, otrzymuje się izomer A 1-[4-/4-bromofenoksymetylo/-2-/4-chlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-1H-imidazolu i jego azotan o temperaturze topnienia 158°C, lub izomer A 1-[4-/4-bromofenoksymetylo/-2-/4-bromofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-1H-imidazolu i jego azotan o temperaturze topnienia 170,8°C.

Przykład XVI. Mieszaninę 7,9 części 1H-imidazolu, 11,5 części mieszaniny izomerów A i B 2-/bromometylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-/4-fenylofenoksymetylo/-1,3-dioksolanu, 4 części jodku potasowego i 135 części N,N-dwumetyloformamidu miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 dni, po czym wlewa do wody i dwukrotnie ekstrahuje 1,1'-oksybisetanem. Połączone wyciągi płucze się wodą, suszy, przesącza i odparowuje. Pozostałość chromatografuje

się na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując trójchlorometanem. Z pierwszej frakcji odparowuje się eluent i pozostałość przeprowadza w azotan w środowisku 4-metylopentanonu-2 i 2,2'-oksybispropanu. Sól tę odsącza się i przekrystalizowuje z mieszaniny etanolu i 2,2'-oksybispropanu, otrzymując azotan mieszaniny izomerów A i B 1-[2-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-/4-fenylofenoksymetylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 187,9°C.

Z drugiej frakcji również odparowuje się eluent i pozostałość krystalizuje z 4-metylopentanonu-2, otrzymując 1-[2-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-/4-fenylofenoksymetylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-1H-imidazol o temperaturze topnienia 155,7°C.

Przykład XVII. Mieszaninę 6,8 części imidazolu, 8,5 części izomeru B 2-/bromometylo/-4-/p-chlorofenoksymetylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolanu, 2 części jodku potasowego i 100 części dwumetyloformamidu miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 36 godzin, po czym chłodzi do temperatury pokojowej, wlewa do wody i ekstrahuje dwukrotnie benzenem. Połączone wyciągi płucze się dwukrotnie wodą, suszy i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografuje się na kolumnie z żelu krzemionkowego eluując chloroformem. Czyste frakcje łączy się i odparowuje eluent. Otrzymany jako pozostałość izomer B 1-[4-/p-chlorofenoksymetylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazolu przeprowadza się w środowisku 4-metylopentanonu-2 w szczawian, który wytrąca się przez dodanie eteru dwuizopropylowego, odsącza i przekrystalizowuje z 4-metylopentanonu-2, otrzymując 3,1 części półtoraszczawianu trans-1-[4-/p-chlorofenoksymetylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazolu o temperaturze topnienia 101°C.

Przykład XVIII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XVII otrzymuje się półtoraszczawian izomeru B 1-[4-/2,4-

-dwuchlorofenoksymetylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-imidazolu o temperaturze topnienia 121,1°C. Jako produkt wyjściowy stosuje się tu izomer B 2-bromometylo/-4-/2,4-dwuchlorofenoksymetylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolanu i poddaje go reakcji z imidazolem.

Przykład XIX. Mieszaninę 8,6 części 1H-imidazolu, 11,3 części izomeru A 2-/bromometylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-/3,5-dwumetylofenoksymetylo/-1,3-dioksolanu, 4 części jodku potasowego i 135 części N,N-dwumetyloacetamidu miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 dni, po czym wlewa do wody i dwukrotnie ekstrahuje 2,2'-oksybispropanem. Połączone wyciągi płucze się dwukrotnie wodą i dodaje nadmiar stężonego kwasu azotowego. Wytrąconą sól odsącza się i przekrystalizowuje z mieszaniny propanolu-2 z 2,2'-oksybispropanem, a następnie ponownie z 4-metylopentanonu-2, otrzymując wodzian azotanu izomeru A 1-[2-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-/3,5-dwumetylofenoksymetylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 122,6°C.

Przykład XX. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XIX, stosując równoważne ilości odpowiednich produktów wyjściowych, otrzymuje się addycyjne sole związków o wzorze 1, w którym Ar oznacza grupę o wzorze 17, w którym R⁶ ma znaczenie podane w tablicy 5, a R oznacza grupę o wzorze 19, w którym R⁷ ma znaczenie podane również w tablicy 5.

mamidu miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 dni, po czym wlewa do wody i ekstrahuje 2,2'-oksybispropanem. Wyciąg suszy się, przemycza się i odparowuje. Pozostałość przeprowadza się w azotan w środowisku 4-metylopentanonu-2 i 2,2'-oksybispropanu i oddziela oleisty produkt. Po oddekantowaniu oleistą pozostałość zestala się przez rozcieranie z 4-metylopentanonem-2, odsącza osad i przekrystalizowuje go z etanolu, otrzymując 5 części azotanu cis-1-(4-[1,1'-dwufenyl/-4-iloksymetylo]-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo)-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 186,5°C.

Przykład XXII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XXI i stosując równoważne ilości odpowiednich produktów wyjściowych otrzymuje się następujące związki:

półwodzian szczawianu cis-1-[2-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-/2-metoksy-fenoksymetylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 123,6°C i

cis-1-[2-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-/4-fluorofenoksymetylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-1H-imidazol o temperaturze topnienia 106,7°C.

Przykład XXIII. Mieszaninę 6,4 części 1H-imidazolu, 10 części mieszaniny izomerów A i B 2-/bromometylo/-4-[3-chloro-1/1,1'-dwufenyl/-4-iloksymetylo]-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolanu i 135 części N,N-dwumetyloacetamidu miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną

Tablica 5

Izomer	R ⁶	R ⁷	Kwas tworzący sól	Temperatura topnienia pro- duktu
A	2-CH ₃ -4-Cl	4-Br	HNO ₃	159,3°C
A=cis	2-CH ₃ -4-Br	4-Br	HNO ₃	164,3°C
A=cis	3-Br	4-Br	HNO ₃	158,7°C
A=cis	3-Br-4-CH ₃	4-Br	HNO ₃	201,1°C
A=cis	4-CN	4-Br	HNO ₃	190,1°C
A	2,4-/Cl ₂	4-/C ₆ H ₅ -CH ₂ /	HNO ₃ .H ₂ O	110,3°C
A=cis	3,5-/Cl ₂	4-Br	HNO ₃	167,1°C
A=cis	3-NO ₂	4-Br	HNO ₃	148,8°C
A=cis	2,4-/Cl ₂	2-NO ₂	2/COOH ₂	95,2°C
B=trans	2,4-/Cl ₂	2-NO ₂	/COOH ₂	157,2°C
B=trans	2,4-/Cl ₂	4-/C ₆ H ₅ -CH ₂ /	/COOH ₂	137°C
A+B	2,4-/Cl ₂	2-/C ₆ H ₅ /	HNO ₃	109,3°C
A+B	2,4-/Cl ₂	4-[CH ₃ -CH/CH ₃ /]	HNO ₃	115,2°C
A	2,4-/Cl ₂	4-[CH ₃ -C/CH ₃ /]	HNO ₃	169,5°C
A	2,4-/Cl ₂	3,5-/Cl ₂	HNO ₃ .H ₂ O	136,7°C
A	2,4-/Cl ₂	3-CH ₃ , 4-Cl	HNO ₃	142,8°C
A	2,3,4-/Cl ₃	4-Br	HNO ₃	174,4°C
A	2,4-/Cl ₂	2-Br, 4-CH ₃	HNO ₃	—

Przykład XXI. Mieszaninę 42 części 1H-imidazolu, 63 części mieszaniny izomerów A i B 4-[1,1'-dwufenyl/-4-iloksymetylo]-2-/bromometylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolanu, 20 części jodku potasowego i 675 części N,N-dwumetylofor-

namu w ciągu 5 dni, po czym zostawia do ochłodzenia się do temperatury pokojowej i wlewa do wody, ekstrahuje dwukrotnie 1,1'-oksybisetanem, wyciągi płucze się wodą, suszy, przesącza i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z 4-

-metylopentanonu-2, otrzymuje 2,2 części /22% wydajności teoretycznej/ trans-1-{4-[3-chloro-/1,1'-dwufenyl/-4-iloksymetylo]-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo}-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 140,8°C.

Przykład XXIV. Mieszaninę 10,2 części 1H-imidazolu i 26,8 części 30% roztworu metanolanu sodowego miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut, po czym dodaje się 90 części N,N-dwumetyloformamidu i oddestylowuje metanol aż do chwili, gdy mieszanina osiągnie temperaturę 130°C. Następnie dodaje się ponownie 90 części N,N-dwumetyloformamidu i w temperaturze około 100°C dodaje porcjami 50 części mieszaniny izomerów A i B 4-[1,1'-dwufenyl/-4-iloksymetylo]-2-/bromometylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolanu, po czym miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 5 godzin. Następnie wlewa się mieszaninę do mieszaniny wody z metylobenzenem, oddziela fazę organiczną, miesza ją z węglem aktywowanym, przesącza i odparowuje. Pozostałość oczyszcza się chromatografując dwukrotnie na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując trójchlorometanem zawierającym 1% metanolu. Czyste frakcje łączy się, odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość przekrystalizowuje z propanolu-2, otrzymując 9,3 części cis-1-{4-[1,1'-dwufenyl/-4-iloksymetylo]-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo}-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 150,7°C.

Przykład XXV. Mieszaninę 17 części 1H-imidazolu, 27,4 części mieszaniny izomerów A i B 4-[1,1'-dwufenyl/-4-iloksymetylo]-2-/bromometylo/-2-/3,4,5-trójchlorofenylo/-1,3-dioksolanu i 135 części N,N-dwumetyloacetamidu miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 dni, po czym chłodzi, wlewa do wody i dwukrotnie ekstrahuje 1,1'-bisoksyetanem. Połączone wyciągi płucze się wodą, suszy, przesącza i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując trójchlorometanem. Z pierwszej frakcji odparowuje się rozpuszczalnik, pozostałość przeprowadza się w azotan w środowisku 4-metylopentanonu-2 i 2,2'-oksybispropanu, odsącza sól i przekrystalizowuje ją z mieszaniny acetonitrylu z 2,2'-oksybispropanem, otrzymując 3 części azotanu cis-1-{4-[1,1'-dwufenyl/-4-iloksymetylo]-2-/3,4,5-trójchlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo}-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 212,1°C. Drugą frakcję również odparowuje się i pozostałość przeprowadza w azotan w środowisku 4-metylopentanonu-2 i 2,2'-oksybispropanu. Sól odsącza się i przekrystalizowuje z mieszaniny acetonitrylu z 2,2'-oksybispropanem, otrzymując 1,9 części azotanu trans-1-{4-[1,1'-dwufenyl/-4-iloksymetylo]-2-/3,4,5-trójchlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo}-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 158°C.

Przykład XXVI. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XXV, stosując równoważne ilości odpowiednich produktów wyjściowych, otrzymuje się następujące imidazole i ich addycyjne sole z kwasami:

cis-1-{4-[1,1'-dwufenyl/-4-iloksymetylo]-2-/4-bro-

mo-2-chlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo}-1H-imidazol o temperaturze topnienia 161,8°C,

trans-1-{4-[1,1'-dwufenyl/-4-dioksymetylo]-2-/4-bromo-2-chlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo}-1H-imidazol o temperaturze topnienia 164,6°C,

cis-1-{4-[1,1'-dwufenyl/-4-iloksymetylo]-2-/2-naftalenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo}-1H-imidazol o temperaturze topnienia 152,6°C,

azotan trans-1-{4-[1,1'-dwufenyl/-4-iloksymetylo]-2-/2-naftalenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo}-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 230,6°C,

azotan cis-1-{4-[1,1'-dwufenyl/-4-iloksymetylo]-2-/2,4,5-trójchlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo}-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 199,2°C i

trans-1-{4-[1,1'-dwufenyl/-4-iloksymetylo]-2-/2,4,5-trójchlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo}-1H-imidazol o temperaturze topnienia 139,2°C.

Przykład XXVII. Mieszaninę 11,5 części 1H-imidazolu, 17,5 części mieszaniny izomerów A i B 2-/bromometylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-/3,4,5-trójchlorofenoksymetylo/-1,3-dioksolanu, 3 części jodku potasowego i 180 części N,N-dwumetyloformamidu miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 dni, po czym wlewa do wody i ekstrahuje czterokrotnie 1,1'-oksybisetanem. Połączone wyciągi płucze się czterokrotnie wodą, suszy, przesącza i odparowuje. Oleistą pozostałość chromatografuje się na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując trójchlorometanem. Pierwszą frakcję /izomer A/ odparowuje się, oleistą pozostałość przeprowadza się w azotan w środowisku 4-metylopentanonu-2, odsącza sól i przekrystalizowuje z mieszaniny 4-metylopentanonu-2 i 2,2'-oksybispropanu, otrzymując po wysuszeniu 7,5 części /40% wydajności teoretycznej/ wodnianu azotanu cis-1-{2-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-/3,4,5-trójchlorofenoksymetylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo}-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 149,9°C. Drugą frakcję /izomer B/ również odparowuje się i oleistą pozostałość przeprowadza w azotan w środowisku 4-metylopentanonu-2. Sól odsącza się i przekrystalizowuje z mieszaniny 4-metylopentanonu-2 i 2,2'-oksybispropanu, otrzymując po wysuszeniu 6,2 części /27% wydajności teoretycznej/ azotanu trans-1-{2-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-/3,4,5-trójchlorofenoksymetylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo}-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 169,3°C.

Przykład XXVIII. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XXVII i stosując równoważne ilości odpowiednich produktów wyjściowych, otrzymuje się niżej podane imidazole i ich addycyjne sole z kwasami. Jeżeli podano tylko jeden izomer niektórych związków, to oznacza to, że drogą chromatografii nie otrzymuje się drugiej frakcji:

cis-1-{4-/2-chloro-5-metylofenoksymetylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo}-1H-imidazol o temperaturze topnienia 131,7°C,

półoraszcawian trans-1-{4-/2-chloro-5-metylofenoksymetylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-dioksolan-2-ylometylo}-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 148,7°C,

azotan izomeru A 1-{[1,6-dwubromo-2-naftale-nyloksy/-metylo]-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-diokso-
lan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o temperaturze
topnienia 179,4°C,

dwuszcawian izomeru A 1-[4-/2,3-dwuchlorofe-
noksymetylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-diokso-
lan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o temperaturze top-
nienia 151,1°C i

półtoraszczawian izomeru B 1-[4-/2,3-dwuchloro-
fenoksymetylo/-2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-diokso-
lan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o temperaturze topnie-
nia 156,3°C.

Przykład XXIX. Postępując w sposób ana-
logiczny do opisanego w przykładzie X i stosując
równoważne ilości odpowiednich produktów wy-
ściowych, otrzymuje się następujące związki:

mieszaninę izomerów A i B azotanu 1-[4-/4-bro-
mofenylotiometylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-di-
okso-
lan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o temperaturze
topnienia 170°C i

mieszaninę izomerów A i B azotanu 1-[2-/2,4-
dwuchlorofenylo/-4-/fenylotiometylo/-1,3-diokso-
lan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o temperaturze top-
nienia 122,3°C.

Przykład XXX. Mieszaninę 4,5 części 1H-
imidazolu, 6,5 części izomeru A 2-/bromometylo/-
4-/4-bromofenoksymetylo/-2-/2,3-dwuchlorofenylo/-
1,3-dwuokso-
lanu i 125 części N,N-dwumetyloace-
tamidu miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia
pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 dni, po czym
chłodzi się do temperatury pokojowej, wlewa do
wody i dwukrotnie ekstrahuje 1,1'-oksybisetanem.
Połączone wyciągi płucze się dwukrotnie wodą i
dodaje nadmiar stężonego kwasu azotowego. Otrzy-
many azotan odsącza się i przekrystalizowuje z
4-metylopentanonu-2, otrzymując 5 części /68%
wydajności teoretycznej/ azotanu cis-1-[4-/4-bromo-
fenoksymetylo/-2-/2,3-dwuchlorofenylo/-1,3-diokso-
lan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o temperaturze top-
nienia 138,9°C.

Przykład XXXI. Postępując w sposób ana-
logiczny do opisanego w przykładzie XXX i sto-
sując równoważne ilości odpowiednich produktów
wyściowych, otrzymuje się następujące związki:

azotan cis-1-{4-[3-chloro/1,1'-dwufenyl/-4-iloksy-
metylo]-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-diokso-
lan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o temperaturze topnie-
nia 171,1°C,

azotan cis-1-{4-[1,1'-dwufenyl/4-iloksymetylo]-2-
-/2-chloro-4-metoksyfenylo/-1,3-diokso-
lan-2-ylome-
tylo]-1H-imidazolu o temperaturze topnienia
172,9°C,

mieszanina izomerów A i B dwuszcawianu 1-[2-
-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-/fenylometylo/-1,3-diokso-
lan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o temperaturze top-
nienia 117,1°C,

mieszanina izomerów A i B dwuszcawianu 1-{2-
-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-/4-fluorofenylo/-tiomety-
lo]-1,3-diokso-
lan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o tem-
peraturze topnienia 129,8°C,

mieszanina izomerów A i B półtoraszczawianu
1-[4-/4-chlorofenylometylo/-2-/2,4-dwuchlorofeny-
lo/-1,3-diokso-
lan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o tem-
peraturze topnienia 141,6°C,

mieszanina izomerów A i B dwuszcawianu 1-

-[2-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-/4-metoksyfenylomety-
lo/-1,3-diokso-
lan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o tem-
peraturze topnienia 94,2°C,

azotan cis-2-[2-/2,4-dwuchlorofenylo/-2-/1H-imida-
zol-1-ilometylo/-1,3-diokso-
lan-4-ylometoksy]-benzo-
nitylu o temperaturze topnienia 162,1°C i

azotan estru butylowego kwasu cis-4-[2,4-dwu-
chlorofenylo/-2-/1H-imidazol-1-ylometylo/-1,3-di-
okso-
lan-4-ylometoksy]-benzoesowego o temperaturze
topnienia 90,5°C.

Przykład XXXII. Mieszaninę 14,4 części 1H-
imidazolu, 18,5 części mieszaniny izomerów A i
B 2-/bromometylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-[4-
metoksyfenylo/etylo]-1,3-diokso-
lanu, 5 części jod-
ku potasowego i 135 części N,N-dwumetyloaceta-
midu miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia
pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 dni, po czym
chłodzi do temperatury pokojowej i wlewa do
wody, po czym dwukrotnie ekstrahuje 2,2'-oksy-
bispropanem. Połączone wyciągi płucze się wodą,
suszy, przesącza i odparowuje. Pozostałość prze-
prowadza się w środowisku 4-metylopentanonu-2
i 2,2'-oksybispropanu w sól z kwasem szczawio-
wym. Sól tę odsącza się i przekrystalizowuje z
mieszaniny 2,2'-oksybispropanu z etanolem, otrzy-
mując półtoraszczawian mieszaniny izomerów A
i B 1-{2-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-[2-/4-metoksyfeny-
lo/-etylo]-1,3-diokso-
lan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o
temperaturze topnienia 130,7°C.

Przykład XXXIII. Postępując w sposób ana-
logiczny do opisanego w przykładzie XXXII i sto-
sując równoważne ilości odpowiednich produktów
wyściowych, otrzymuje się następujące imidazole
i ich sole addycyjne z kwasami:

dwuszcawian 1-{4-[2-/4-chlorofenylo/-etylo]-2-
-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,3-diokso-
lan-2-ylometylo]-
1H-imidazolu o temperaturze topnienia 131,9°C,

półtoraszczawian 1-[2-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-/2-
fenyloetylo/-1,3-diokso-
lan-2-ylometylo]-1H-imida-
zolu o temperaturze topnienia 117,8°C,

wodzian półtoraszczawianu izomeru A i B 1-{2-
-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-[2-/4-metylofenylo/-etylo]-
1,3-diokso-
lan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o tempe-
raturze topnienia 123,8°C,

azotan 1-{4-[2-/2-chlorofenylo/-etylo]-2-/2,4-dwu-
chlorofenylo/-1,3-diokso-
lan-2-ylometylo]-1H-imida-
zolu o temperaturze topnienia 98,8°C,

azotan 1-{2-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-[2-/2,4-dwu-
chlorofenylo/-etylo]-1,3-diokso-
lan-2-ylometylo]-1H-
imidazolu o temperaturze topnienia 158,1°C i

azotan mieszaniny izomerów A i B 1-{2-/2,4-
dwuchlorofenylo/-4-[2-/2,4-dwuchlorofenylo/-ety-
lo]-1,3-diokso-
lan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o tem-
peraturze topnienia 140,1°C.

Przykład XXXIV. Do roztworu metanolu
sodowego, wytworzonego z 3,8 części sodu w 40
częściach metanolu, dodaje się mieszając 11 części
1H-imidazolu i 225 części N,N-dwumetyloformami-
du, po czym oddestylowuje się metanol aż do chwili,
gdy temperatura mieszaniny wynosi 150°C i
wówczas dodaje się 19 części mieszaniny izome-
rów A i B 2-/bromometylo/-2-/2,4-dwuchlorofeny-
lo/-4-etylo-1,3-diokso-
lanu i mieszając utrzymuje w
stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1

godziny. Następnie mieszaninę pozostawia się do ochłodzenia do temperatury pokojowej, wlewa do wody i ekstrahuje trzykrotnie 1,1'-oksybisetanem. Połączone wyciągi płucze się wodą, suszy, przesącza i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując trójchlorometanem zawierającym 1% metanolu. Z pierwszej frakcji odparowuje się rozpuszczalnik, pozostałość przekształca się w azotan w środowisku 2,2'-oksybispropanu, odsącza sól i przekrystalizowuje ją z mieszaniny propanolu-2 i 2,2'-oksybispropanu, otrzymując 12 części /56% wydajności teoretycznej/ mieszaniny azotanów izomerów A i B 1-[2-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-etylo-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 149,1°C.

chlorometanem, zawierającym 2% metanolu. Czyste frakcje odparowuje się, pozostałość przeprowadza w azotan w środowisku 2,2'-oksybispropanu, odsącza sól i przekrystalizowuje z mieszaniny 4-metylopentanonu-2 z 2,2'-oksybispropanem, otrzymując 8,5 części /26% wydajności teoretycznej/ mieszaniny azotanów izomerów A i B 1-[2-/4-bromo-2-chlorofenylo/-4-etylo-1,3-dioksolan-2-ylometylo]-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 162,2°C.

Przykład XXXVI. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie XXXV i stosując równoważne ilości odpowiednich produktów wyjściowych, otrzymuje się addycyjne sole mieszaniny izomerów A i B związków o wzorze 1, w którym Ar i R mają znaczenie podane w tablicy 6.

Tablica 6

Ar	R	Kwas tworzący sól	Temperatura topnienia produktu
2-Cl-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	147,6°C
2-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	117,5°C
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	172,7°C
2,3,4-/Cl/3-C ₆ H ₂	C ₂ H ₅	HNO ₃	176,4°C
2-Br-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	135,3°C
2,3-/Cl/2-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃	140,3°C
3-Cl-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	151,6°C
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	157,1°C
2-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃	126,8°C
2-Cl-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃	117,7°C
3,4,5-/Cl/3-C ₆ H ₂	C ₂ H ₅	HNO ₃	195,8°C
2-naftyl	C ₂ H ₅	HNO ₃	195,1°C
2-OCH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃	131,8°C
2-4,5-/Cl/3-C ₆ H ₂	C ₂ H ₅	HNO ₃	180,1°C
2,4-/Cl/2-C ₆ H ₃	nC ₃ H ₇	HNO ₃	119,2°C
2,4-/Cl/2-C ₆ H ₃	nC ₄ H ₉	HNO ₃	113,1°C
2,4-/Cl/2-C ₆ H ₃	nC ₅ H ₁₁	HNO ₃	128,3°C
2,4-/Cl/2-C ₆ H ₃	nC ₆ H ₁₃	HNO ₃	99,4°C
2,4-/Cl/2-C ₆ H ₃	nC ₇ H ₁₅	2/COOH/2	131°C
2,4-/Cl/2-C ₆ H ₃	nC ₈ H ₁₇	2/COOH/2	132,8°C

Przykład XXXV. Do roztworu metagolanu sodowego, otrzymanego z 2,8 części sodu i 40 części metanolu, dodaje się mieszając 8 części 1H-imidazolu i 225 części N,N-dwumetyloformamidu, po czym oddestylowuje się metanol aż do chwili, gdy mieszanina osiągnie temperaturę 150°C i wówczas dodaje się 30 części mieszaniny izomerów A i B 2-/4-bromo-2-chlorofenylo/-2-/bromometylo/-4-etylo-1,3-dioksolanu i miesza dalej w ciągu 1 godziny, utrzymując mieszaninę w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Następnie chłodzi się mieszaninę, wlewa do wody, ekstrahuje dwukrotnie 2,2'-oksybispropanem, połączone wyciągi płucze wodą, suszy, przesącza i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując trój-

Przykład XXXVII. Mieszaninę 17 części 1H-imidazolu, 16 części mieszaniny izomerów A i B 2-/bromometylo/-2-/2,4-dwuchlorofenylo/-4-etylo-1,3-dioksolanu i 225 części N,N-dwumetyloformamidu miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 dni, po czym chłodzi, wlewa do wody i dwukrotnie ekstrahuje 1,1'-oksybisetanem. Połączone wyciągi płucze się wodą, suszy, przesącza i odparowuje. Pozostałość chromatografuje się na kolumnie z żelu krzemionkowego, eluując trójchlorometanem. Czyste frakcje łączy się i odparowuje, pozostałość przeprowadza w azotan w środowisku 4-metylopentanonu-2 z 2,2'-oksybispropanem, odsącza wydzieloną sól i przekrystalizowuje z 4-metylopentanonu-2, otrzymując 2,4 części /13% wydajności teoretycznej/ azo-

tanu mieszaniny izomerów A i B 1-([2-/2,4-dwu-chlorofenyl/-4-etenyl]-1,3-dioksolan-2-ylometyl)-1H-imidazolu o temperaturze topnienia 150,9°C.

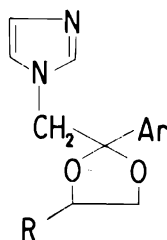
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym Ar oznacza rodnik fenyłowy, jedno-, dwu- albo trójchlorowcofenylowy, niższy rodnik alkilofenyłowy lub niższy rodnik alkoksyfenylowy, a R oznacza rodnik aryłowy, aryloksymetyłowy, aryliotiometyłowy, albo aryloetyłowy, w których to rodnikach aryl oznacza rodnik fenyłowy, naftyłowy lub chlorowconafetyłowy albo rodnik fenyłowy zawierający 1—3 podstawników jednakowych lub różnych, takich jak atomy chlorowców, niższe rodniki alkilowe, niższe rodniki alkoksylowe, rodniki fenyłowe, rodniki benzylowe albo grupy cyjanowe, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, ewentualnie w postaci jego soli z metalem, poddaje się w środowisku organicznym rozpuszczalnikowi reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym Ar i R mają wyżej podane znaczenie, a W oznacza atom chlorowca, grupę p-toluenosulfonyloksylową lub grupę metanosulfonyloksylową, przy czym jeżeli związek o wzorze 2 stosuje się bez uprzedniego przeprowadzania go w sól, wówczas korzystnie stosuje się jego nadmiar lub dodaje zasady wiążącej wytwarzany kwas, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem i/albo rozdziela znanymi sposobami na izomery optyczne.

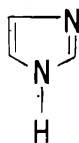
2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym Ar oznacza rodnik tienylowy, chlorowcotienylowy lub naftyłowy albo rodnik fenyłowy, zawierający 1—3 podstawników jednakowych lub różnych, takich jak atomy chlorowców, niższe rodniki alkilowe, niższe rodniki alkoksylowe, grupy nitrowe i grupy cyjanowe, przy czym co najmniej jeden z tych podstawników stanowi grupę nitrową lub cyjanową a R oznacza rodnik alkilowy o 2—10 atomach węgla, rodnik alkiloksymetyłowy o 1—10 atomach węgla w rodniku alkilowym, rodnik alkenylowy lub alkenyloksymetyłowy o 2—10 atomach węgla w rodniku alkenylowym, rodnik 2-propynyloksylowy, hydroksylowy, chlorowcometyłowy, aryłowy, rodnik aryloalkilowy z niższym rodnikiem alkilowym, rodnik aryloksymetyłowy, aryliotiometyłowy lub aryliometoksymetyłowy, w których rodnik aryłowy stanowi rodnik fenyłowy, naftyłowy jedno- lub dwuchlorowconafetyłowy albo podstawiony rodnik fenyłowy, zawierający 1—3 podstawników, jednakowych lub różnych, takich jak atomy chlorowców, niższe rodniki alkilowe, niższe rodniki alkoksylowe, grupy cyjanowe, grupy nitrowe, rodniki fenyłowe, fenyloksymetyłowe, benzoilowe, chlorowcobenzoilowe, niższe rodniki alkilokarbonyłowe, niższe rodniki alkiloksykarbonyłowe i rodniki trójfluorometyłowe, przy czym jeżeli występuje więcej niż jeden podstawnik, wówczas tylko jeden z nich

oznacza rodnik fenyłowy, fenyloksymetyłowy, benzoilowy lub chlorowcobenzoilowy, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, ewentualnie w postaci jego soli z metalem, poddaje się reakcji, korzystnie w podwyższonej temperaturze, ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym Ar i R mają wyżej podane znaczenie, a W oznacza atom chlorowca, grupę p-toluenosulfonyloksylową lub grupę metanosulfonyloksylową, przy czym reakcję tę prowadzi się w organicznym rozpuszczalniku, korzystnie w obecności jodku metalu i jeżeli związek o wzorze 2 stosuje się bez uprzedniego przeprowadzania go w sól, wówczas stosuje się nadmiar tego związku albo dodatek zasady wiążącej kwas wytwarzany w czasie reakcji, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem i/albo rozdziela znanymi sposobami na izomery optyczne.

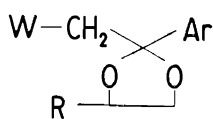
3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym Ar oznacza rodnik fenyłowy, jedno-, dwu- albo trójchlorowcofenylowy, niższy rodnik alkilofenyłowy lub niższy rodnik alkoksyfenylowy, a R oznacza rodnik alkilowy o 2—10 atomach węgla, rodnik alkiloksymetyłowy o 1—10 atomach węgla w rodniku alkilowym, rodnik alkenylowy lub alkenyloksymetyłowy o 2—10 atomach węgla w rodniku alkenylowym, rodnik 2-propynyloksymetyłowy, hydroksymetyłowy, chlorowcometyłowy, rodnik aryloalkilowy, zawierający niższy rodnik alkilowy, z wyjątkiem rodnika etylowego, albo rodnik aryliometoksymetyłowy, w których to rodnikach aryl oznacza podstawiony rodnik fenyłowy zawierający 1—3 podstawników, jednakowych lub różnych, takich jak grupy nitrowe, rodniki fenyloksymetyłowe, benzoilowe, chlorowcobenzoilowe, niższe rodniki alkilokarbonyłowe, niższe rodniki alkiloksykarbonyłowe i rodniki trójfluorometyłowe, a jeżeli rodnik fenyłowy zawiera co najmniej jeden z tych podstawników wówczas pozostały lub pozostałe podstawniki mogą stanowić atomy chlorowca, niższe rodniki alkilowe, niższe rodniki alkiloksylowe, rodniki fenyłowe lub grupy nitrowe, przy czym jeżeli występuje więcej niż jeden podstawnik, wówczas tylko jeden z nich oznacza rodnik fenyłowy, fenyloksymetyłowy, benzoilowy lub chlorowcobenzoilowy, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, ewentualnie w postaci jego soli z metalem, poddaje się reakcji, korzystnie w podwyższonej temperaturze, ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym Ar i R mają wyżej podane znaczenie, a W oznacza atom chlorowca, grupę p-toluenosulfonyloksylową lub grupę metanosulfonyloksylową, przy czym reakcję tę prowadzi się w organicznym rozpuszczalniku, korzystnie w obecności jodku metalu i jeżeli związek o wzorze 2 stosuje się bez uprzedniego przeprowadzania go w sól, wówczas stosuje się nadmiar tego związku albo dodatek zasady wiążącej kwas wytwarzany w czasie reakcji, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem i/albo rozdziela znanymi sposobami na izomery optyczne.



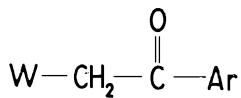
Wzór 1



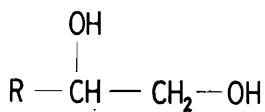
Wzór 2



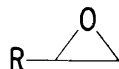
Wzór 3



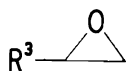
Wzór 4



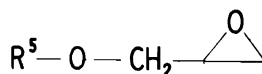
Wzór 5



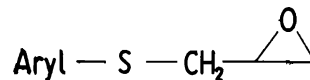
Wzór 6



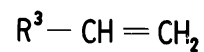
Wzór 6a



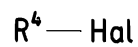
Wzór 6b



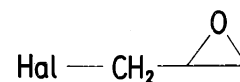
Wzór 6c



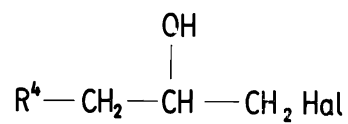
Wzór 7



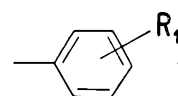
Wzór 8



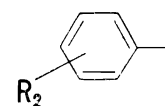
Wzór 9



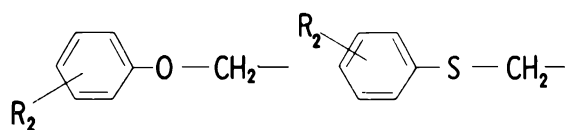
Wzór 10



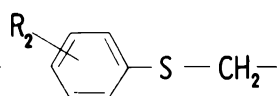
Wzór 11



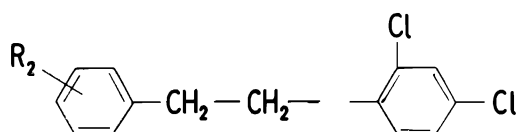
Wzór 12



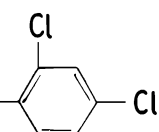
Wzór 13



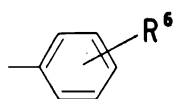
Wzór 14



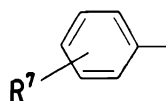
Wzór 15



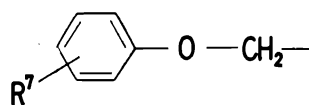
Wzór 16



Wzór 17



Wzór 18



Wzór 19