

19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158042 B

1) Patentansøgning nr.: 0426/78

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 405/06

2) Indleveringsdag: 30 jan 1978

1) Alm. tilgængelig: 01 aug 1978

4) Fremlagt: 19 mar 1990

6) International ansøgning nr.: -

0) Prioritet: 31 jan 1977 US 764263 21 nov 1977 US 853728

1) Ansøger: *JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; Turnhoutsebaan 30; Beerse, BE

2) Opfinder: Jan *Heeres; BE, Leo Jacobus Jozef *Backx; BE, Joseph Hector *Mostmans; BE

4) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

4) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1H-imidazol- og
1-1,2,4-triazolderivater

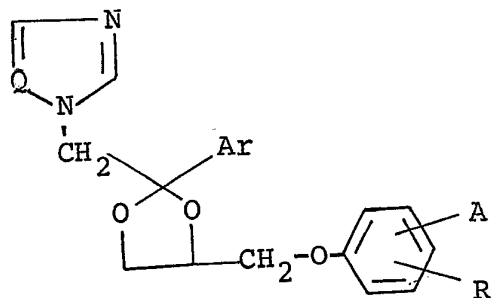
5) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 3936470

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 1-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1H-imidazoler og 1H-1,2,4,-triazoler, der besidder værdifuld antifungal og antibakteriel aktivitet.

Fra U.S.A. patentskrift nr. 3.575.999 og 3.936.470 samt belgisk patentskrift nr. 835.579 kendes en række 1-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1H-imidazoler og 1H-1,2,4-triazoler med antifungale og antibakterielle egenskaber. De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser afviger væsentligt fra de førnævnte, især ved arten af substituentgruppen i dioxolandelens 4-stilling og udviser i forhold til de fra U.S.A. patentskrift nr. 3.936.470 kendte forbindelser en overraskende stærkere systemisk antimykotisk virkning.

De omhandlede hidtil ukendte 1H-imidazol- og 1H-1,2,4-triazolderivater har den almene formel:



(I)

eller er farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller er stereo-kemisk isomere former deraf, hvori:

Q betegner CH eller N,

Ar betegner en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med 1-3 substituenten i form af halogen, C₁-C₆alkyl eller C₁-C₆alkoxy,

gruppen A har en af følgende betydninger:

a) en isothiocyantgruppe -N=C=S (a),

b) en aminogruppe med formlen $-N \begin{array}{l} \nearrow R^1 \\ \searrow R^2 \end{array}$ (b)

hvor R¹ og R², som kan være ens eller forskellige, betyder hydrogen eller C₁-C₆alkyl.

c) en gruppe med formlen $-NH-\overset{\overset{X}{\parallel}}{C}-(Y)_m-R^3$ (c)

hvor X betyder O eller S, Y betyder O eller NH, m betyder 0 eller 1, og R³ betyder hydrogen, C₁-C₆alkyl, mono- eller dihalogen-(C₁-C₆alkyl), phenyl eller phenyl, der er substitueret med 1-2 substituenten i form af halogen, C₁-C₆alkyl eller C₁-C₆alkyloxy, under den forudsætning, at

i) Y betegner NH og m betegner 1, når X betegner S, og

ii) R³ er forskellig fra hydrogen, når Y betegner O, og m betegner 1, eller

d) en gruppe med formlen $-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{Z}$ (d)

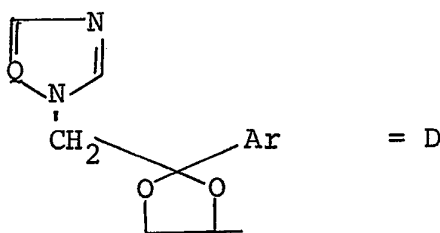
hvor Z betegner en direkte binding, CH₂, O eller N-R⁴, hvor R⁴ betegner hydrogen, C₁-C₆alkyl, hydroxy-(C₁-C₆alkyl), (C₁-C₆alkyloxy)-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkanoyl, C₁-C₆alkylsulfonyl, phenylmethylsulfonyl, (C₁-C₆alkyloxy)carbonyl, (C₁-C₆alkyloxy)carbo-nylmethyl, phenoxy-carbonyl, aminocarbonyl, mono- eller di(C₁-C₆alkyl)aminocarbonyl, aminocarbonylmethyl, (C₁-C₆alkyl)aminocarbonylmethyl, (C₁-C₆alkyl)aminothioxomethyl, (C₁-C₆alkylthio)thioxomethyl, phenyl, phenylmethyl, benzoyl eller benzoyl, der er substitueret med fra 1 til 2 ens eller forskellige substituenten i form af halogen, C₁-C₆alkyl eller C₁-C₆alkyloxy, og R betegner hydrogen eller nitro, under den forudsætning, at A betegner amino, når R betegner nitro.

Analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Udtrykket " C_1-C_6 alkyl" skal her betyde ligekædede og forgrenede carbonhydridgrupper med fra 1 til 6 carbonatomer, som f.eks. methyl, ethyl, 1-methylethyl, 1,1'-dimethylethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl og lignende, udtrykket " C_1-C_6 alkanoyl" skal omfatte ligekædede og forgrenede alkanoylgrupper med fra 1 til 6 carbonatomer, som f.eks. formyl, acetyl, propanoyl, 2-methylpropanoyl, butanoyl, pentanoyl, hexanoyl og lignende, og udtrykket "halogen" omfatter halogenatomer med en atomvægt på mindre end 127, dvs. fluor, chlor, brom og iod.

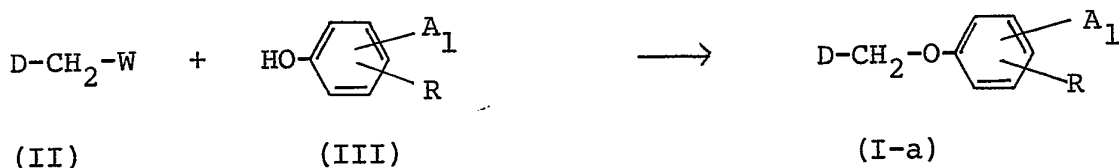
Blandt forbindelserne med den almene formel (I) foretrækkes sådanne, hvori Q betyder CH, og R betyder hydrogen. Særligt foretrukne forbindelser er sådanne, hvori Ar betyder mono- eller dihalogenphenyl, mest foretrukket 2,4-dichlorphenyl.

For at simplificere formlerne for forbindelserne (I) samt visse af udgangsmaterialerne og mellemprodukterne, som anvendes til fremstilling deraf, vil i det følgende gruppen 2-Ar-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl eller 1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl, hvori Ar har den foran anførte betydning, i det følgende blive vist ved symbolet D:



Q = CH eller N

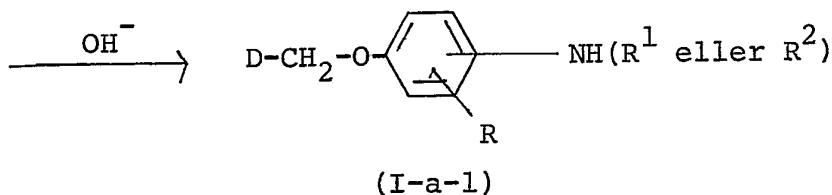
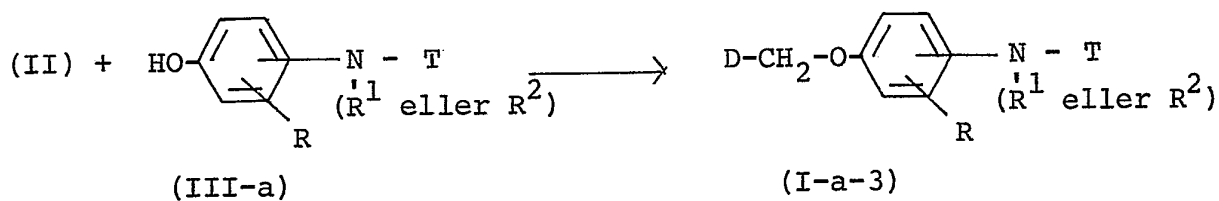
Forbindelser med formelen (I), hvori A betegner en gruppe med formelen (b), en gruppe med formelen (c), hvori R^3 er forskellig fra hydrogen, når m betyder 1, eller en gruppe med formelen (d), hvori R^4 er forskellig fra hydroxyalkyl, i hvilken betydning A i det følgende kaldes A_1 og hvilke forbindelser kaldes (I-a), kan fremstilles ved at man omsætter en passende reaktionsdygtig ester, der har formelen (II) med en passende substitueret phenol, der har formelen (III).

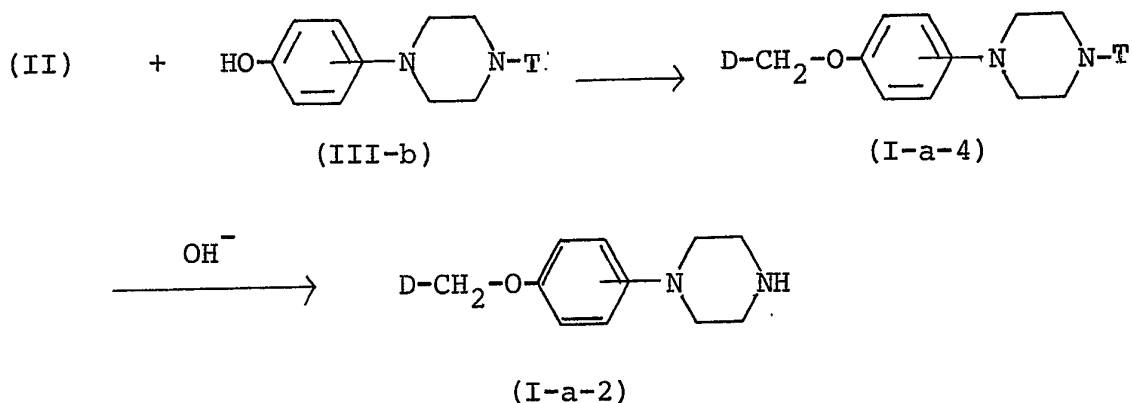


I formlen (II) betegner W en reaktionsdygtig estergruppe, som f.eks. halogen, methylsulfonyloxy, 4-methylphenylsulfonyloxy og lignende.

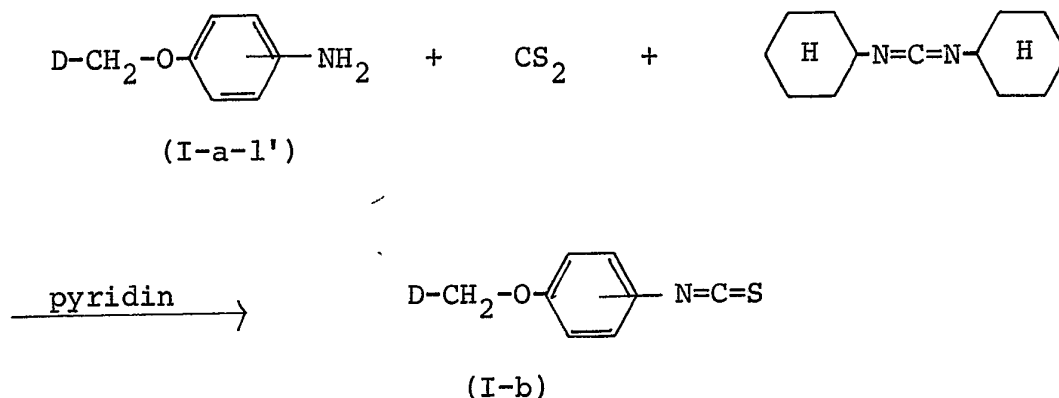
Omsætningen af (II) med (III) kan foretages ved hjælp af konventionelle O-alkyleringsmetoder, som f.eks. ved omsætning af reaktanterne ved noget forhøjede temperaturer og i nærværelse af en passende base, i et passende for reaktionen inert organisk opløsningsmiddel, som f.eks. 4-methyl-2-pentanon, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid og lignende, eller blandinger af sådanne opløsningsmidler, med eksempelvis aromatiske carbonhydrider, f.eks. benzen, methylbenzen og lignende. Passende baser, som med fordel kan anvendes, omfatter alkali- og jordalkalimetallcarbonater, -hydrogencarbonater, -hydrider og lignende, f.eks. natriumcarbonat, natriumhydrogencarbonat, kaliumcarbonat, natriumhydrid og lignende.

Når A_1 i (I-a) er en aminogruppe med formel (b), hvori mindst den ene af grupperne R^1 og R^2 er hydrogen, (I-a-1), eller en usubstitueret 1-piperazinyldgruppe, (I-a-2), er det hensigtsmæssigt til den foregående reaktion at anvende en phenol (III), hvori aminogruppen, henholdsvis piperazinyldgruppen, er beskyttet med en passende beskyttende gruppe T, henholdsvis (III-a) og (III-b), for at undgå N-alkylering, samt eliminerer den beskyttende gruppe i de således opnåede forbindelser (I-a-3) og (I-a-4) ved hjælp af klassiske metoder. Passende beskyttende grupper omfatter f.eks. lavere alkanoyl og lavere alkyloxy-carbonyl, der let kan fjernes ved alkalisk hydrolyse.

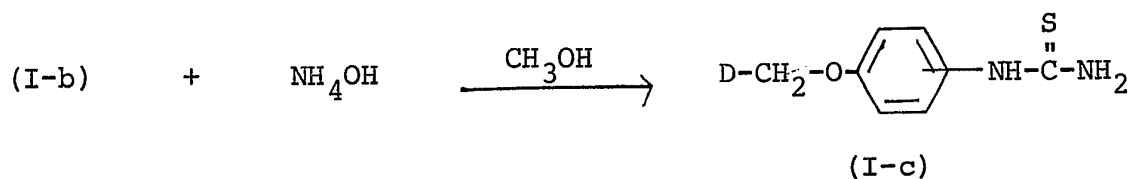




Forbindelser med formel (I), hvori A betyder en isothiocyantgruppe, d.v.s. hvori A har formelen (a), hvilke forbindelser kaldes (I-b), kan let fås ud fra en forbindelse (I-a-1), hvori (R^1 eller R^2) og R alle betyder hydrogen, (I-a-1'), ved hjælp af i og for sig kendte fremgangsmåder til fremstilling af isothiocyantater ud fra aminer, f.eks. ved omsætning af (I-a-1') med carbondisulfid i nærværelse af N,N'-methan-tetraylbis[cyclohexanamin] i pyridin.

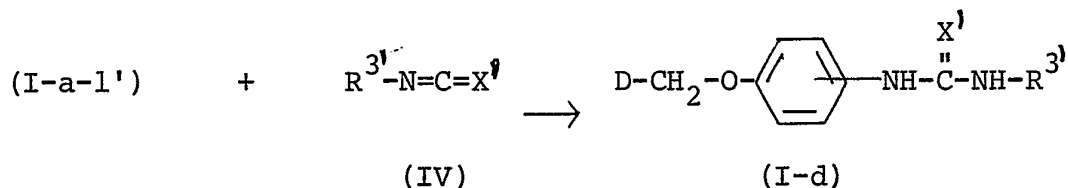


Forbindelser med formel (I), hvori A betegner en aminothiocabonylaminogruppe, d.v.s. en gruppe med formel (c), hvori X betyder S, Y betyder NH, m betyder 1, og R^3 betyder hydrogen, hvilke forbindelser kaldes (I-c), kan fremstilles ved at man omsætter den tilsvarende forbindelse (I-b) med ammoniakvand i et passende opløsningsmiddel, som f.eks. en lavere alkanol, f.eks. methanol, ethanol og lignende.



Forbindelser med formel (I), hvori A har formelen (c), hvori Y betegner NH og m betegner 1, samt hvori X betegner O, når R^3 betegner hydrogen,

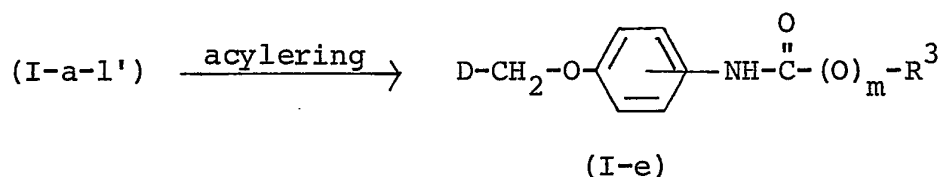
(I-d), opnås hensigtsmæssigt ved at man omsætter en passende amin (I-a-1') med et passende isocyanat eller isothiocyant med formel (IV).



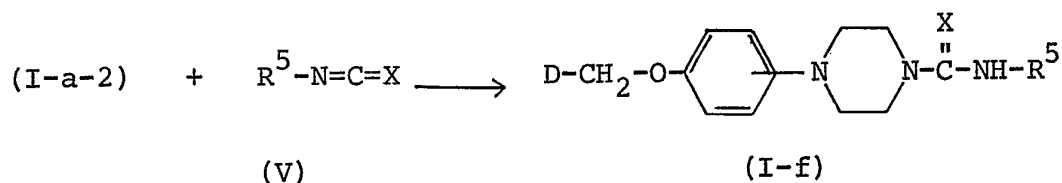
hvor $R^{3'}$ og X' har den i krav 1 angivne betydning.

Den foregående omsætning kan udføres på i og for sig kendt måde, f.eks. ved at man sammen omrører reaktanterne, fortrinsvis under opvarmning, i et passende for reaktionen inert opløsningsmiddel, f.eks. 1,4-dioxan. Når $R^{3'}$ betyder hydrogen, i hvilket tilfælde (IV) står for isocyansyre, er det hensigtsmæssigt at anvende et passende alkalimetalcyanat i vandigt medium, således at den frie syre frigøres ved tilsætning af en passende syre, f.eks. eddikesyre.

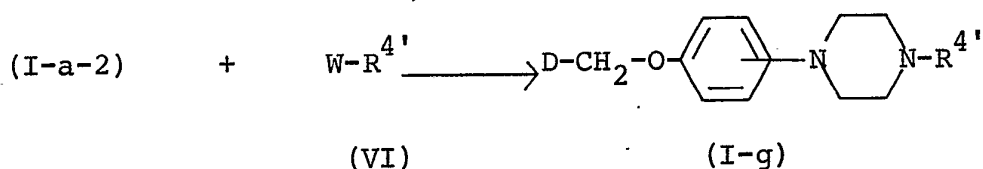
Forbindelserne med formel (I), hvori A har formel (c), hvori X og Y hver er O og R^3 , og m har den foran anførte betydning, (I-e), kan fremstilles ved at man acylerer en passende amin (I-a-1') med et passende acyleringsmiddel, i henhold til sædvanlige N-acyleringsmetoder. Acyleringsmidler, som kan anvendes til fremstilling af forbindelser (I-e), hvori m betyder 0, er acylhalogenider og -anhydrider, afledt fra syren R^3COOH , samt selve syren, blandt hvilke den sidstnævnte foretrækkes, når formulering ønskes. Til fremstilling af forbindelser (I-e), hvori m betyder 1, anvendes passende carbonohalidater, fortrinsvis carbonochloridater, og $di(R^3)$ -carbonater.



Forbindelser med formel (I), hvori A har formelen (d), hvori Z betyder $N-R^4$ og R^4 betyder en aminocarbonyl-, en alkylaminocarbonyl- eller en (alkyl)aminothiocarbonylgruppe, hvilke forbindelser betegnes med formel (I-f), hvori R^5 betyder hydrogen eller alkyl, kan fremstilles ud fra en passende piperazin, der har formelen (I-a-2) ved tilsætning dertil af et passende isocyanat eller isothiocyant med formelen (V), hvori X betyder O eller S, under den forudsætning at X betyder O, når R^5 betyder hydrogen, ved anvendelse af tilsvarende metoder som beskrevet ovenfor til fremstilling af forbindelse (I-d) ud fra (I-a-1') og (IV).



Forbindelser med formel (I), hvori A har formelen (d), hvori Z betyder $N-R^4$ og R^4 betyder alkyl, hydroxy(alkyl), alkyloxycarbonylmethyl, aminocarbonylmethyl, (alkyl)aminocarbonylmethyl eller phenylmethyl, hvorved R^4 kaldes $R^{4'}$, og forbindelserne betegnes ved formel (I-g), kan afledes af en forbindelse (I-a-2) ved alkylering af sidstnævnte med en passende reaktionsdygtig ester med formel (VI), hvori W og $R^{4'}$ har de foran anførte betydninger, ved anvendelse af konventionelle N-alkyleringsmetoder.



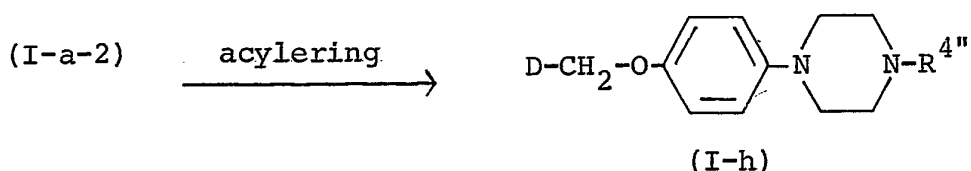
Når $R^{4'}$ i formel (I-g) betyder en hydroxyethylgruppe, kan de samme forbindelser også opnås ved at man omsætter (I-a-2) med oxiran, f.eks. ved at boble sidstnævnte gennem en opvarmet opløsning af (I-a-2) i et passende organisk opløsningsmiddel, såsom en lavere alkanol, f.eks. methanol, ethanol eller 2-propanol.

Når $R^{4'}$ i formel (I-g) betegner en primær eller sekundær alkylgruppe eller en phenylmethylgruppe, kan disse forbindelser også fremstilles ud fra (I-a-2) og et passende aldehyd eller en keton ved hjælp af en reducerende amineringsreaktion, f.eks. ved hydrogenering af en blanding af reaktanterne i et passende for reaktionen inert organisk opløsningsmiddel, såsom en lavere alkanol, f.eks. methanol eller ethanol, i nærværelse af en passende katalysator som f.eks. palladium-på-trækul, og en passende base såsom natriumacetat.

Forbindelser med formel (I-g), hvori $R^{4'}$ betyder en (alkyl)-aminocarbonylmethylgruppe, kan også afledes af de tilsvarende forbindelser (I-g), hvori $R^{4'}$ betyder alkyloxycarbonylmethyl, ved at man omsætter sidstnævnte med en passende alkanamin ved hjælp af i og for sig kendte metoder til fremstilling af amider ud fra estere.

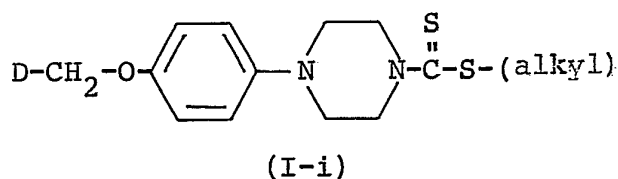
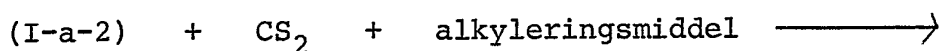
Forbindelser med formel (I), hvori A har formel (d), hvori Z betyder NR^4 og R^4 er en acylgruppe udvalgt blandt alkanoyl, alkylsulfonyl, phenylmethylsulfonyl, alkyloxycarbonyl,

phenoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- og di(alkyl)aminocarbonyl, benzoyl eller substitueret benzoyl, hvorved R^4 kaldes $R^{4''}$, og forbindelserne betegnes (I-h), kan hensigtsmæssigt opnås ved at man acylerer en passende forbindelse (I-a-2) med et passende acyleringsmiddel i henhold til konventionelle N-acyleringsmetoder. I almindelighed kan denne acylering udføres ved, at man omsætter (I-a-2) med et passende acylhalogenid afledt af den tilsvarende carboxyl- eller sulfonsyre, eller når acylgruppen som skal indføres er alkanoyl, benzoyl eller substitueret benzoyl ved omsætning med et anhydrid af den tilsvarende syre eller med selve syren, hvoraf den sidstnævnte foretrækkes, når formylering ønskes. Når acylgruppen, som skal indføres, er alkyloxycarbonyl eller phenoxycarbonyl kan også anvendes et passende di(alkyl)- eller diphenylcarbonat som acyleringsmiddel.



Forbindelser med formel (I-h), hvori $R^{4''}$ betyder alkanoyl, kan om ønsket reduceres med et passende reduktionsmiddel, som f.eks. lithiumaluminiumhydrid, til opnåelse af en tilsvarende forbindelse med formel (I-g), hvori $R^{4'}$ er en alkylgruppe, som er uforgrenet ved α -carbonatomet.

Forbindelser med formel (I), hvori A har formlen (d), hvori Z betyder N-R^4 , og R^4 er en (alkylthio)thioxomethylgruppe (I-i), kan afledes af (I-a-2) ved at man omsætter sidstnævnte med carbondisulfid og et passende alkyleringsmiddel til indførelse af alkylgruppen, f.eks. et di(alkyl)sulfat, i et passende opløsningsmiddel som f.eks. en blanding af en lavere alkanol, f.eks. methanol og vand.



Forbindelser med formel (I), hvori A har formlen (d), hvori Z betyder N-R^4 og R^4 betyder (alkyloxy)alkyl, afledes let

af de tilsvarende hydroxy(alkyl)-substituerede forbindelser ved alkylering af sidstnævnte i henhold til i og for sig kendte O-alkyleringsmetoder, som foran beskrevet, til fremstilling af forbindelserne (I-a) ud fra (II) og (III).

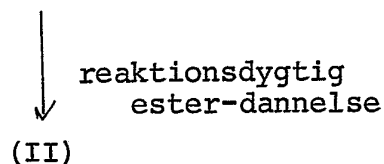
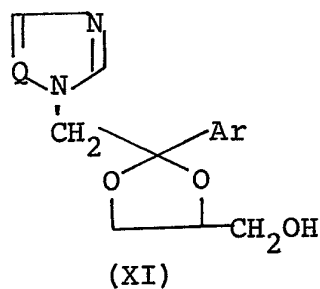
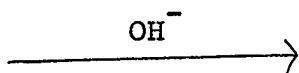
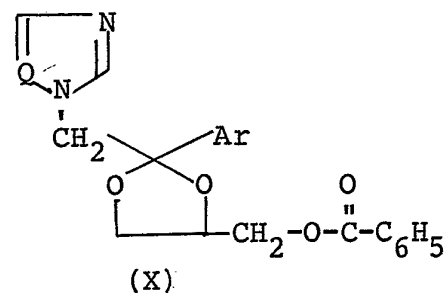
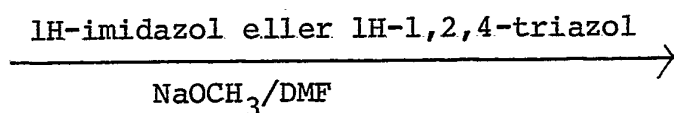
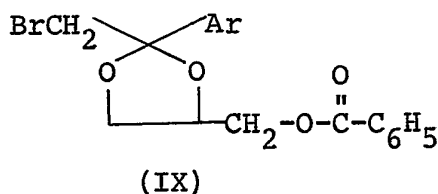
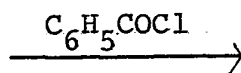
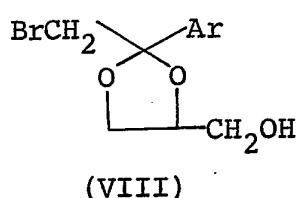
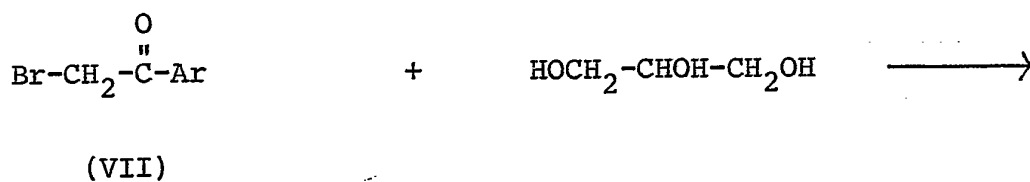
Udgangsmaterialer med formel (II), hvori Q betyder CH, samt fremgangsmåder til fremstilling deraf er beskrevet i belgisk patentskrift nr. 837.831. I almindelighed kan de reaktionsdygtige estere med formel (II) fremstilles i henhold til følgende reaktionsforløb.

En passende 1-Ar-2-bromethanon med formel (VII) underkastes en ketaliseringsreaktion med 1,2,3-propantriol under anvendelse af metoder, som er analoge med de i *Synthesis*, 1974 (I), 23 beskrevne.

Ifølge en foretrukket udførelsesform af reaktionen tilbagesvales begge reaktenterne sammen i adskillige timer med azeotrop vandfjernelse i et passende organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis i nærværelse af en simpel alkohol, som f.eks. ethanol, propanol, butanol, pentanol og lignende, og i nærværelse af en passende stærk syre, såsom 4-methylbenzen-sulfonsyre. Egnede organiske opløsningsmidler er f.eks. aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, methylbenzen, dimethylbenzen og lignende, samt mættede carbonhydrider, såsom cyclohexan.

Den således opnåede dioxolan (VIII) omsættes dernæst med benzoylchlorid til opnåelse af et benzoat med formlen (IX), og sidstnævnte omsættes derefter med 1H-imidazol eller 1H-1,2,4-triazol. Denne omsætning udføres fortrinsvis ved omrøring og opvarmning af reaktanterne i et passende organisk opløsningsmiddel, f.eks. N,N-dimethylformamid, i nærværelse af en passende stærk metalbase, f.eks. natriummethanolat, til opnåelse af et mellemprodukt med formlen (X). De ønskede reaktionsdygtige estere med formlen (II) fremstilles dernæst hensigtsmæssigt ved at man først hydrolyserer (X) i basisk medium og dernæst omdanner hydroxygruppen i den således opnåede forbindelse (XI) til en reaktionsdygtig ester deraf ved hjælp af i og for sig kendte metoder. F.eks. fremstilles methansulfonater og 4-methylbenzensulfonater hensigtsmæssigt ved at man omsætter alkoholen med methansulfonylchlorid eller 4-methylbenzensulfonylchlorid, og halogenider kan fremstilles ved omsætning af alkoholen med et passende halogeneringsmiddel, som f.eks. sulfonylchlorid, phosphorpentachlorid, phosphorpentabromid, phosphorylchlorid og lignende. Når den reaktionsdygtige ester er et iodid, fremstilles den fortrinsvis ud fra det tilsvarende chlorid eller bromid ved erstatning af det pågældende halogenatom med iod.

De foregående reaktioner kan belyses som følger:



Et betydningsfuldt antal af udgangsmaterialerne med formel (III) er også kendte forbindelser, og de resterende kan i almindelighed afledes af aminophenoler og (1-piperaziny1)phenoler ved hjælp af de foran beskrevne i og for sig kendte metoder til fremstilling af de nødvendige A-grupper i forbindelserne (I) ud fra (I-a-1) og (I-a-2). I de tilfælde, hvor den phenoliske hydroxylgruppe kan interferere med sådanne

syntesemetoder, er det hensigtsmæssigt først at beskytte denne gruppe med en passende beskyttende gruppe, som fjernes på et senere trin. F.eks. kan den beskyttede phenol være i form af en methoxy-forbindelse, hvis methoxygruppe endelig omdannes til den ønskede hydroxygruppe ved behandling af førstnævnte med en passende stærk syre, f.eks. hydrogenbromidsyre, eller der kan anvendes en acyloxyforbindelse, hvis acylgruppe kan fjernes ved basisk hydrolyse.

Forbindelserne med formel (I) har basiske egenskaber og kan derfor omdannes til deres terapeutisk værdifulde syreadditionssalte ved omsætning med en passende syre, som f.eks. en uorganisk syre, såsom hydrogenhalogenidsyre, d.v.s. hydrogenchloridsyre, hydrogenbromidsyre eller hydrogeniodidsyre, svovlsyre, salpetersyre eller thiocyansyre, en phosphorsyre, og organisk syre, såsom eddike-, propion-, hydroxyeddike-, 2-hydroxypropion-, 2-oxopropion-, ethandion-, propandion-, 1,4-butan-dion-, (Z)-2-butendion-, (E)-2-butendion-, 2-hydroxy-1,4-butandion-, 2,3-dihydroxy-1,4-butandion-, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxyl-, benzoe-, 3-phenyl-2-propen-, α -hydroxybenzeneddike-, methansulfon-, ethansulfon-, 2-hydroxyethansulfon-, 4-methylbenzensulfon-, 2-hydroxybenzoe-, 4-amino-2-hydroxybenzoe-, 2-phenoxybenzoe eller 2-acetyloxybenzoesyre. Omvendt kan saltene omdannes til de tilsvarende frie baser på sædvanlig måde, f.eks. ved omsætning med base, såsom natrium- eller kaliumhydroxid.

Af formel (I) er det indlysende, at de her omhandlede forbindelser har mindst to asymmetriske carbonatomer, nemlig de der befinder sig i 2- og 4-stillingerne af dioxolankernen, og de kan følgelig eksistere under forskellige stereokemisk isomere former. Fremstillingen af de stereokemisk isomere former af (I) og de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf er omfattet af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

De diastereomere racemater af (I) kaldet cis- og trans-formerne i henhold til reglerne, som er beskrevet i C.A., 76, Index Guide, sektion IV, p. 85 (1972), kan opnås separat ved hjælp af konventionelle metoder. Passende metoder, der med fordel kan anvendes, omfatter f.eks. selektiv krystallisation og kromatografisk separation, f.eks. søjle-kromatografi.

Da den stereokemiske konfiguration allerede er fikseret i mellemprodukterne (II), er det også muligt at adskille cis- og trans-formerne på dette eller et endog tidligere trin, hvorefter de tilsvarende former af (I) kan afledes derfra på den foran antydede måde. Adskillelsen af cis- og trans-former af sådanne mellemprodukter kan foretages ved hjælp af konventionelle metoder som beskrevet ovenfor til opspaltning af cis-

og trans-formerne af forbindelserne (I).

Det er indlysende, at de cis- og trans-diastereomere racemater yderligere kan opspaltes i deres optiske isomere, cis(+), cis(-), trans(+) og trans(-) ved anvendelse af i og for sig kendte metoder.

Forbindelserne med formel (I) og de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf er værdifulde til bekæmpelse af fungi og bakterier. F.eks. har disse forbindelser og syreadditionssaltene deraf vist sig at være særdeles aktive overfor en lang række fungi som f.eks. *Microsporum canis*, *Ctenomyces mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Phialophora verrucosa*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Mucor*-typer, *Aspergillus fumigatus*, *Sporotrichum schenckii* og *Saprolegnia*-typer, samt overfor bakterier, som f.eks. *Erysipelotrix insidiosa*, *Staphylococci*, såsom *Staphylococcus hemolyticus*, og *Streptococci*, såsom *Streptococcus pyogenes*. Som følge af deres kraftige lokale såvel som systemiske, antimikrobielle aktivitet udgør de omhandlede forbindelser værdifulde lægemidler til at ødelægge eller hindre væksten af fungi og bakterier, og de kan mere specielt anvendes effektivt til lægemiddelbehandling af subjekter, angrebet af sådanne mikroorganismer.

Den stærke antimikrobielle aktivitet af forbindelserne (I) fremgår klart af de ved de følgende forsøg opnåede resultater, hvilke resultater alene er anført for at belyse de værdifulde antimikrobielle egenskaber af alle forbindelserne (I).

Forsøg A: Aktivitet af forbindelser (I) overfor vaginal candidosis i rotter

Til forsøget anvendtes Wistar-rotter af hunkøn med en legemsvægt på ± 100 g. Disse ovariektomeriseredes og hysterektomeriseredes, og efter 3 ugers rekreation fik de subkutan, 1 gang om ugen i 3 efter hinanden følgende uger, indgivet $100 \mu\text{g}$ østradiol undecylat i sesamolie. Den således fremkaldte pseudoøstrus kontrolleredes ved mikroskopisk undersøgelse af vaginaludskrab. Foder og vand var tilgængeligt ad libitum.

Rotterne inficeredes intravaginalt med 8×10^5 celler af *Candida albicans*, der var dyrket på Sabouraud-substrat i 48 timer ved 37°C og fortyndet med saltvand. Infektionsdagen varierede fra dag +25 til dag +32 efter kirurgisk intervention, afhængigt af forekomsten af tegn på induceret pseudo-østrus.

Forbindelserne, som skulle undersøges, administreredes oralt, en gang om dagen i 2 dage, startende med infektionsdaten. For hvert forsøg var der placebobehandlede kontroldyr. Resultaterne vurderedes ved hjælp

af vaginaludskrab foretaget med sterile tamponer nogle dage efter infektionen. Tamponerne anbragtes i Sabouraud-substrat i petri-skåle og inkuberedes i 48 timer ved 37°C. Hvis der ikke forekom vækst af *Candida albicans*, d.v.s. når dyrene var negative ved forsøgets afslutning, skyldtes dette lægemiddeladministreringen, fordi det aldrig forekom hos placebobehandlede kontroldyr.

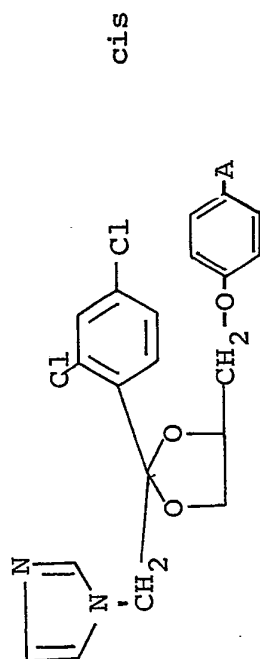
I tabel I, II og III nedenfor er anført laveste orale dosis af den undersøgte forbindelse, som viste sig at være aktiv på 14. dagen efter infektion.

Forsøg B: Aktivitet af forbindelser (I) overfor kro-candidosis i kalkuner

14 dage gamle kalkuner inficeredes i kroen med 4×10^6 *Candida albicans* celler, som var dyrket på Sabouraud-substrat i 48 timer ved 37°C og fortyndet med saltvand. Podningsvolumenet var 1 ml. Forbindelsen, som skulle undersøges, blandedes forud i 500 mg lacton, og blandedes derefter i 1000 g foder uden nogen additiver. Koncentrationen af forbindelsen, der skulle undersøges i foderet, blev udtrykt i mg/kg.

Dyrene fik det medicinbehandlede foder i 13 på hinanden følgende dage, begyndende med infektionsdagen. Ved forsøgets afslutning slagtedes alle dyrene. Kroerne fjernedes ved autopsi, tømtes og maledes i en ultra-turrax blander i 15 ml sterilt saltvand. Kolonitælning foretoges på Sabouraud-agar, og resultaterne, som er anført i tabel I, II og III nedenfor gengiver ED₅₀-værdien, d.v.s. den dosis af forbindelsen, ved hjælp af hvilken 50% af dyrenes kroer var fuldstændig negative for *Candida albicans*.

TABEL I



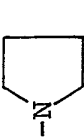
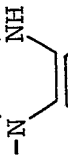
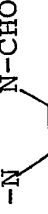
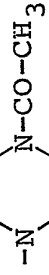
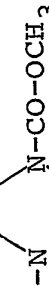
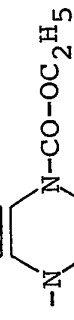
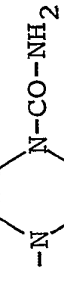
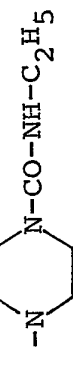
Vaginal candidosis i rotter; Kro-candidosis i kalkuner;
laveste effektive orale dosis ED₅₀-værdi i mg/kg foder

A	Base eller salt	i mg/kg	
-N=C=S	base	5	125
-NH ₂	base	5	125
	2 (COOH) ₂ H ₂ O	10	31
-NH-CHO	base	2,5	31
-NH-CO-CH ₃	base	5	31
-NH-CO-C ₂ H ₅	(COOH) ₂ (CH ₃) ₂ -CHOH	10	31
-NH-CO-CH(Cl) ₂	base	10	125
	base	10	125

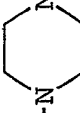
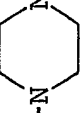
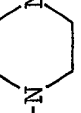
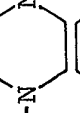
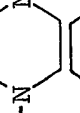
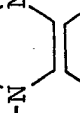
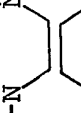
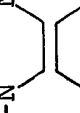
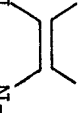
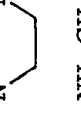
TABEL I (fortsat)

A	Base eller salt	Vaginal candidosis i rotter; Kro-candidosis i kalkuner; laveste effektive orale dosis ED ₅₀ -værdi i mg/kg foder i mg/kg	
<chem>Nc1ccc(F)cc1C(=O)O</chem>	base	5	16
<chem>Nc1ccc(Cl)cc1C(=O)O</chem>	base	-	31
<chem>Nc1ccc(Br)cc1C(=O)O</chem>	base	10	31
<chem>Nc1ccc(OC)cc1C(=O)O</chem>	base	40	16
<chem>Nc1ccc(OC)cc1C(=O)O</chem>	HNO ₃	5	31
<chem>Nc1ccc(OC)cc1C(=O)O</chem>	base	5	16
<chem>Nc1ccc(Oc2ccccc2)cc1C(=O)O</chem>	base	10	125
<chem>Nc1ccc(NC)cc1C(=O)O</chem>	base	10	125
<chem>Nc1ccc(NCC)cc1C(=O)O</chem>	base	10	125
<chem>Nc1ccc(N)cc1C(=O)S</chem>	base	20	-
<chem>Nc1ccc(NC)cc1C(=O)S</chem>	base	10	125

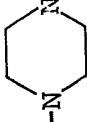
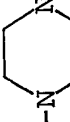
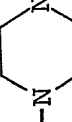
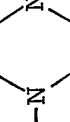
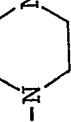
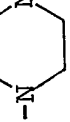
TABEL I (fortsat)

A	Base eller salt	i mg/kg	Vaginal candidosis i rotter; Kro-candidosis i kalkuner; laveste effektive orale dosis ED ₅₀ -værdi i mg/kg foder	
-NH-CS-NH-C ₂ H ₅	base	5	125	
	base	-	16	
	base	2,5	16	
	base	5	125	
	base	<10	-	
	base	2,5	8	
	base	2,5	8	
	base	2,5	16	
	base	5	125	
	base, H ₂ O	2,5	16	
	base, H ₂ O	10	125	

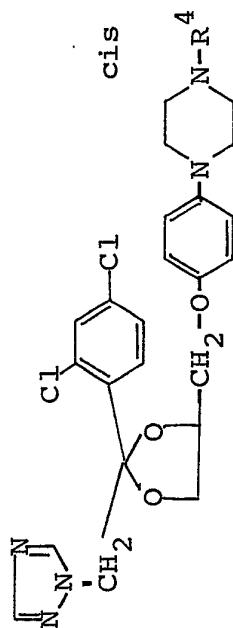
TABEL I (fortsat)

A	Base eller salt	Vaginal candidosis i rotter; Kro-candidosis i kalkuner; laveste effektive orale dosis ED ₅₀ -værdi i mg/kg foder	
		i mg/kg	
	base, 2H ₂ O	2,5	125
	base, H ₂ O	2,5	125
	2 (COOH) ₂	1,25	31
	2HCl	2,5	8
	2HCl, 1 1/2 H ₂ O	10	31
	2 (COOH) ₂ , C ₂ H ₅ OH	2,5	-
	3HCl, H ₂ O	-	16
	3HCl, CH ₃ -CHOHCH ₃	2,5	-
	3HCl, H ₂ O	-	31
	base, 2 1/2 (COOH) ₂	2,5	16
	base	2,5	31

TABEL I (fortsat)

A	Base eller salt	Vaginal candidosis i rotter; Kro-candidosis i kalkuner; laveste effektive orale dosis ED ₅₀ -værdi i mg/kg foder i mg/kg	
-NH-CH ₃	base	5	31
	base, H ₂ O	1,25	31
	3HCl, H ₂ O	2,5	31
	base	-	16
	base	1,25	-
	base	<2,5	-
	base	1,25	16

TABEL II



Vaginal candidosis i rotter; Kro-candidosis i kalkuner;
laveste effektive orale dosis ED₅₀-værdi i mg/kg foder

R ⁴	Base eller salt	i mg/kg	
(CH ₂) ₃ -CH ₃	base	-	16
CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	base	2,5	63
CO-C ₂ H ₅	2 HCl	-	8
CO-O-C ₂ H ₅	2 HCl	-	8
CHO	base	1,25	16
CO-(CH ₂) ₂ -CH ₃	2 HCl	-	16
CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	base	2,5	31
CH(CH ₃) ₂	base	2,5	-
CO-O-CH ₃	base	-	8
SO ₂ -CH ₂ -C ₆ H ₅	base, H ₂ O	-	16
CO-O-C ₆ H ₅	base	-	16
(CO ₂) ₂ -CH ₃	base	-	16
CO-CH ₃	base	1,25	8
CH ₃	base	1,25	16
SO ₂ -CH ₃	base, 1,2 H ₂ O	1,25	31
CO-C ₆ H ₅	base	1,25	-

TABEL III

Forbindelser med formel (I)

Q	Ar	A	R	Iso-mer	Base- eller saltform	Vaginal candi- dosis i rotter; ED ₅₀ -laveste effektive orale doser i mg/kg	Kro-candidosis i kalkuner; ED ₅₀ -værdi i mg/kg foder
CH	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	4 (-N-COOC ₂ H ₅)	H	-	1/2 (E)-HOOC-CH=CH-COOH	2,5	-
CH	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	4 (-N-CO-CH ₃)	H	-	base	-	31
CH	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	3 (-NH-CO-CH ₃)	H	cis	HNO ₃	10	63
CH	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	3 (-N-COOC ₂ H ₅)	H	cis	base	2,5	-
CH	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	4-NH ₂	3-NO ₂	cis	base	5,0	31

I betragtning af de antifungale og antibakterielle egenskaber er de her omhandlede forbindelser med formel (I) eller syreadditionssalte deraf værdifulde som aktiv bestanddel i lægemiddelpræparater på grundlag af et opløsningsmiddel eller et fast, halvfast eller flydende fortyndingsmiddel eller bærestof, og tilvejebringer endvidere en effektiv terapeutisk metode til bekæmpelse af fungal eller bakteriel vækst ved anvendelse af en effektiv antifungal eller antibakteriel mængde af sådanne forbindelser (I) eller salte deraf. Antifungale og antibakterielle præparater indeholdende en effektiv mængde af en aktiv forbindelse (I), enten alene eller i kombination med andre terapeutiske bestanddele, i blanding med passende bærestoffer, kan let fremstilles i henhold til konventionelle farmaceutiske metoder for de sædvanlige administrationsveje. Foretrukne præparater er på enhedsdosisform og indeholder pr. dosisenhed en effektiv mængde af den aktive bestanddel i blanding med passende bærere. Selv om mængden af aktiv bestanddel pr. enhedsdosis kan variere indenfor temmelig vide grænser, foretrækkes dosisenheder, som indeholder fra ca. 50 til ca. 500 mg og mest foretrukket fra ca. 100 til ca. 250 mg af den aktive bestanddel.

Fremstillingen af de omhandlede forbindelser belyses nærmere i de følgende eksempler, hvor alle dele er vægtdele, med mindre andet er anført.

Eksempel 1

En blanding af 2,4 dele N-(4-hydroxyphenyl)benzamid, 4,2 dele cis-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylmethansulfonat, 2 dele kaliumcarbonat og 75 dele dimethylsulfoxid omrørtes natten over ved 100°C. Reaktionsblandingen afkøledes og hældtes på vand. Produktet ekstraheredes to gange med trichlormethan. De forenede ekstrakter vaskedes to gange med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen udkrystalliseredes fra 1-butanol. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 2,7 dele (51%) cis-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl} benzamid, smeltepunkt 217,6°C.

Eksempel 2

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 1 og deri anvende en ækvivalent mængde af et passende substitueret N-(4-hydroxyphenyl)benzamid som udgangsmateriale fremstilledes følgende forbindelser:

cis-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl} -4-methoxybenzamid, smeltepunkt 188,7°C;

cis-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl} -4-fluorbenzamid, smeltepunkt 198,2°C;

cis-ethyl{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}carbamate, smeltepunkt 178,9°C, og

cis-4-brom-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl} benzamid, smeltepunkt 217,9°C.

Eksempel 3

En blanding af 2,8 dele 4-chlor-N-(4-hydroxyphenyl)benzamid, 0,4 dele af en 78% natriumhydriddispersion, 75 dele dimethylsulfoxid og 18 dele benzen omrørtes i 1 time ved 40°C. Der tilsattes dernæst 4,2 dele cis-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylmethansulfonat, og det hele omrørtes natten over ved 100°C. Reaktionsblandingen afkøledes og hældtes på vand. Produktet ekstraheredes to gange med benzen. De forenede ekstrakter vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen udkrystalliseredes fra 1-butanol. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 3,2 dele (58%) cis-4-chlor-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl} benzamid, smeltepunkt 213,3°C.

Eksempel 4

En blanding af 1,8 dele 4-(1-pyrrolidiny)phenol, 0,4 dele af en

78% natriumhydriddispersion og 100 dele dimethylsulfoxid omrørtes i 1 time ved 40°C. Der tilsattes dernæst 4,2 dele cis-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylethansulfonat, og omrøringen fortsattes natten over ved 100°C. Reaktionsblandingen afkøledes og hældtes på vand. Produktet ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Ekstrakten vaskedes to gange med vand, tørredes, filtreredes og indampedes. Remanensen udkrystalliseredes fra 1,1'-oxybisbutan. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 2,3 dele (48%) cis-1-{2-(2,4-dichlorphenyl)-4-[4-(1-pyrrolidinyl)phenoxy]methyl}-1,3-dioxolan-2-ylmethyl-1H-imidazol, smeltepunkt 149,1°C.

Eksempel 5

En blanding af 1,9 dele 4-(4-morpholinyl)-phenol, 4,2 dele cis-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylethansulfonat, 2 dele kaliumcarbonat og 80 dele 4-methyl-2-pentanone omrørtes og tilbagesvales natten over. Reaktionsblandingen afkøledes, vand tilsattes, og produktet ekstraheredes to gange med 1,1'-oxybisethan. De forenede ekstrakter tørredes, filtreredes og indampedes. Remanensen rensedes ved søjle-kromatografi over silicagel under anvendelse af trichlormethan som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes, og elueringsmidlet afdampedes. Remanensen udkrystalliseredes fra 1,1'-oxybisbutan, hvilket efter tørring gav 2,3 dele (47%) cis-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}morpholin, smeltepunkt 135°C.

Eksempel 6

En blanding af 1,9 dele 4-(dimethylamino)-phenol,hydrochlorid, 4,2 dele cis-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylethansulfonat, 4 dele kaliumcarbonat og 80 dele 4-methyl-2-pentanone omrørtes og tilbagesvales natten over. Reaktionsblandingen afkøledes, vand tilsattes, og produktet ekstraheredes to gange med 1,1'-oxybisethan. De forenede ekstrakter vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og indampedes. Remanensen omdannedes til ethandioatsaltet i 2-propanone og 2,2'-oxybispropan. Saltet frafiltreredes og udkrystalliseredes fra ethanol, hvilket gav 2,4 dele (37%) cis-4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-N,N'-dimethylbenzenamindiethandioat,hydrat, smeltepunkt 112,5°C.

Eksempel 7

En blanding af 1,8 dele N-(4-hydroxyphenyl)propanamid, 4,2 dele

cis-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylethansulfonat, 2 dele kaliumcarbonat og 67,5 dele N,N-dimethylformamid omrørtes og opvarmedes natten over ved 100°C. Reaktionsblandingen afkøledes og hældtes på vand. Produktet ekstraheredes to gange med benzen. De forenede ekstrakter vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen omdannedes til ethandioatsaltet i 4-methyl-2-pentanon og 2,2'-oxybispropan. Saltet frafiltreredes og udkrystalliseredes fra 2-propanol. Produktet frafiltreredes og tørredes i løbet af en weekend ved 80°C, hvilket gav 2,3 dele (37%) cis-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}propanamidethandioat, 2-propanolat, smeltepunkt 116,9°C.

Eksempel 8

En blanding af 1,7 dele N-(4-hydroxyphenyl)-acetamid, 4,2 dele cis-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylethansulfonat, 2 dele kaliumcarbonat og 68 dele N,N-dimethylformamid omrørtes natten over ved 100°C. Reaktionsblandingen afkøledes og hældtes på vand. Produktet ekstraheredes to gange med trichlormethan. De forenede ekstrakter vaskedes to gange med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen tritureredes i en blanding af 4-methyl-2-pentanon og 2,2'-oxybispropan. Produktet frafiltreredes og udkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon, hvilket gav 2,8 dele (61%) cis-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}acetamid, smeltepunkt 180,5°C.

En blanding af 8,9 dele cis-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}acetamid, 1,5 dele kaliumhydroxid og 80 dele 1-butanol omrørtes og tilbagesvales natten over. Reaktionsblandingen inddampedes og vand sættes til remanensen. Det bundfældede produkt frafiltreredes og udkrystalliseredes fra methylbenzen, hvilket gav 6,6 dele (82%) cis-4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]benzenamin, smeltepunkt 164,4°C.

Eksempel 9

En blanding af 0,8 dele isothiocyantomethan, 4,2 dele cis-4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]benzenamin og 100 dele 1,4-dioxan omrørtes og tilbagesvales i 3 timer. Opløsningsmidlet afdampedes, og remanensen udkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon. Produktet frafiltreredes og omkrystalliseredes

fra acetonitril, hvilket gav 2,7 dele (53%) cis-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-N'-methylthiourinstof, smeltepunkt 130,7°C.

Eksempel 10

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 9 og anvende ækvivalente mængder isothiocyantoethan i stedet for det deri anvendte isothiocyanatomethan fremstilledes:

cis-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-N-ethylthiourinstof, smeltepunkt 140,4°C.

Eksempel 11

Til en omrørt opløsning af 4,2 dele cis-4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]benzenamin i 10 dele eddikesyre sættes 20 dele vand. Der tilsættes dernæst en opløsning af 1 del kaliumisocyanat i 20 dele vand, og det hele omrøres i 1 time ved stuetemperatur. Efter tilsætning af 200 dele vand neutraliseres blandingen med kaliumcarbonat. Produktet ekstraheres med trichlormethan. Ekstrakten tørres, filtreres og inddampes. Remanensen udkrystalliseres fra 4-methyl-2-pentanon. Produktet frafiltreres og inddampes. Remanensen udkrystalliseres fra 4-methyl-2-pentanon. Produktet frafiltreres og omkrystalliseres fra 4-methyl-2-pentanon, hvilket gav 2,9 dele (62%) cis-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-urinstof, smeltepunkt 155,1°C.

Eksempel 12

En blanding af 1 del isocyanatomethan, 4,2 dele cis-4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]benzenamin og 75 dele 1,4-dioxan omrøres natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen indampes, og remanensen udkrystalliseres fra 4-methyl-2-pentanon. Produktet frafiltreres og tørres, hvilket gav 3,5 dele (73%) cis-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-N'-methylurinstof, smeltepunkt 169°C.

Eksempel 13

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 12 og anvende ækvivalente mængder af henholdsvis isocyanatoethan og isocyanatobenzen i stedet for det deri anvendte isocyanatomethan fremstilledes henholdsvis:

cis-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-N'-ethylurinstof, smeltepunkt 154,3°C, og

cis-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-N'-phenylurinstofnitrat, smeltepunkt 127,3°C.

Eksempel 14

En blanding af 40 dele myresyre og 4,2 dele cis-4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-benzamin omrørtes og tilbagesvaledes i 48 timer. Reaktionsblandingen afkølkdes og inddampedes. Remanensen opløstes i vand og neutraliseredes med natriumhydrogencarbonat. Produktet ekstraheredes to gange med trichlormethan. De forenede ekstrakter tørredes, filtreredes og indampedes. Remanensen udkrystalliseredes fra en blanding af 4-methyl-2-pentanone og 2,2'-oxybispropan, hvilket gav 3,8 dele (85%) cis-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-formamid, smeltepunkt 132,6°C.

Eksempel 15

En blanding af 1,8 dele methylcarbonochloridat, 4,2 dele cis-4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]benzenamin, 2 dele kaliumcarbonat og 75 dele 1,4-dioxan omrørtes og tilbagesvaledes i 1 time. Reaktionsblandingen afkøledes og hældtes på vand. Efter tilsætning af 2,2'-oxybispropan bundfældede produktet. Det frafiltreredes og omdannedes til nitratsaltet i 2-propanone og 2,2'-oxybispropan. Saltet frafiltreredes og udkrystalliseredes fra acetonitril, hvilket gav 3,4 dele (63%) cis-methyl-4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-carbamatinat, smeltepunkt 157,6°C.

Eksempel 16

En blanding af 1,7 dele dichloracetylchlorid, 4,2 dele cis-4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-benzenamin, 2 dele kaliumcarbonat og 100 dele 1,4-dioxan omrørtes og tilbagesvaledes i 4 timer. Reaktionsblandingen afkøledes og hældtes på vand. Produktet ekstraheredes to gange med 1,1'-oxybisethan. De forenede ekstrakter tørredes, filtreredes og indampedes. Remanensen udkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanone. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 3,9 dele (73%) cis-2,2-dichlor-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-

phenyl acetamid, smeltepunkt $165,6^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 17

Til en omrørt og afkølet (is-bad) opløsning af 8,4 dele cis-4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]benzenamin i 75 dele pyridin og 112 dele trichlormethan sættes dråbevis 3,5 dele phenylcarbonochloridat. Efter endt tilsætning fortsættes omrøringen i 3 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen hældtes på vand, og produktet ekstraheredes to gange med trichlormethan. De forenede ekstrakter tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen tritureredes i en blanding af 1,1'-oxybisethan og 2,2'-oxybispropan. Produktet frafiltreredes og udkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon, hvilket gav 8,6 dele cis-phenyl{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}carbammat, smeltepunkt $170,6^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 18

Til en omrørt og afkølet (is-saltbad) opløsning af 13 dele carbon-disulfid og 2,1 dele N,N'-methantetraylbis[cyclohexanamin] i 15 dele pyridin sættes dråbevis en opløsning af 4,2 dele cis-4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]benzenamin i 25 dele pyridin ved en temperatur mellem -10°C og -5°C . Efter endt tilsætning fortsættes omrøringen først ved $-10 - -5^{\circ}\text{C}$ i 3 timer og yderligere ved stuetemperatur i 1 time. Reaktionsblandingen inddampedes. Remanensen opløstes i 20 dele eddikesyre. Opløsningen omrørtes, og 50 dele vand tilsattes. Detdannede bundfald frafiltreredes, og filtratet neutraliseredes med kaliumcarbonat. Produktet ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjle-kromatografi over silicagel under anvendelse af trichlormethan som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes og elueringsmidlet afdampedes. Remanensen udkrystalliseredes fra en blanding af 4-methyl-2-pentanon og 2,2'-oxybispropan. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 3,2 dele (69%) cis-1-[2-(2,4-dichlorphenyl)-4-(4-isothiocyantophenoxymethyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-imidazol, smeltepunkt 136°C .

Eksempel 19

En blanding af 90 dele ammoniumhydroxid, 5 dele cis-1-[2-(2,4-dichlorphenyl)-4-(4-isothiocyantophenoxymethyl)-1,3-dioxolan-2-ylmethyl]-1H-imidazol og 200 dele methanol omrørtes i 3 timer ved

stuetemperatur. Reaktionsblandingen hældtes på vand, og produktet ekstraheredes med trichlormethan. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjle-kromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (98:2 efter volumen) som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes, og elueringsmidlet afdampedes. Remanensen udkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon, hvilket gav 2,8 dele (53%) cis-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}thiourinstof, smeltepunkt 190,4°C.

Eksempel 20

A. En blanding af 33,8 dele 4-(1-piperazinyl)-phenoldihydrobromid, 11,2 dele eddikesyreanhydrid, 42 dele kaliumcarbonat og 300 dele 1,4-dioxan omrørtes og tilbagesvaledes i 3 dage. Reaktionsblandingen filtreredes, og filtratet inddampedes. Den faste remanens omrørtes i vand, og kaliumhydrogencarbonat tilsattes. Det hele omrørtes i 30 minutter. Det bundfældede produkt frafiltreredes og opløstes i en fortyndet saltsyreopløsning. Opløsningen ekstraheredes med trichlormethan. Den sure vandige fase fraskiltes og neutraliseredes med ammoniumhydroxid. Produktet frafiltreredes og omkrystalliseredes fra ethanol, hvilket gav 5,7 dele 1-acetyl-4-(4-hydroxyphenyl)piperazin, smeltepunkt 181,3°C.

B. En blanding af 2,4 dele 1-acetyl-4-(4-hydroxyphenyl)piperazin, 0,4 dele af en 78% natriumhydriddispersion, 75 dele dimethylsulfoxid og 22,5 dele benzen omrørtes i 1 time ved 40°C. Der tilsattes dernæst 4,2 dele cis-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethanolsulfonat, og omrøringen fortsattes natten over ved 100°C. Reaktionsblandingen afkøledes og fortyndedes med vand. Produktet ekstraheredes med 1,1'-oxybisethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen udkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 3,2 dele (59%) cis-1-acetyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin, smeltepunkt 146°C.

Eksempel 21

En blanding af 21 dele cis-1-acetyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,2-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin, 10 dele kaliumhydroxid og 200 dele 1-butanol omrørtes og tilbagesvaledes natten over. Reaktionsblandingen afkøledes, og benzen tilsattes. Det hele vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes.

Remanensen omkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 13,9 dele (71%) cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin, smeltepunkt 170,7°C.

Eksempel 22

En blanding af 0,9 dele isothiocyantomethan, 4,9 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin og 100 dele 1,4-dioxan omrørtes natten over ved stuetemperatur. Det bundfældede produkt frafiltreredes og udkrystalliseredes fra 1,4-dioxan. Det frafiltreredes igen og omkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon, hvilket gav 2,7 dele (47%) cis-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-N-methyl-1-piperazincarbothioamid, monohydrat, smeltepunkt 138,2°C.

Eksempel 23

En blanding af 1 del isothiocyantoethan, 4,9 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin og 130 dele dichlormethan omrørtes i 3 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen indampedes, og remanensen tritureredes i en blanding af 4-methyl-2-pentanon og 2,2'-oxybispropan. Produktet frafiltreredes og udkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon, hvilket gav 5,2 dele (89%) cis-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-N-ethyl-1-piperazincarbothioamid, hemihydrat, smeltepunkt 187,9°C.

Eksempel 24

En blanding af 0,7 dele isocyantomethan, 4,9 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-piperazin og 100 dele 1,4-dioxan omrørtes natten over ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet afdampedes. Remanensen rensedes ved søjle-kromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (98:2 efter volumen) som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes, og elueringsmidlet afdampedes. Remanensen udkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 3,7 dele (66%) cis-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-N-methyl-1-piperazincarboxamid, monohydrat, smeltepunkt 120,6°C.

Eksempel 25

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 24 og anvende ækvivalente mængder af henholdsvis isocyanatoethan og isocyanatopropan i stedet for det deri anvendte isocyanatomethan opnåedes henholdsvis de følgende forbindelser:

cis-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-N-ethyl-1-piperazincarboxamid, monohydrat, smeltepunkt 121,2°C, og

cis-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-N-propyl-1-piperazincarboxamid, dihydrat, smeltepunkt 111,1°C.

Eksempel 26

En blanding af 1 del kaliumisocyanat, 4,9 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-piperazin, 0,6 dele eddikesyre, 50 dele vand og 50 dele 1,4-dioxan omrørtes natten over ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet afdampedes, og remanensen rensedes ved søjle-kromatografi over silica-gel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (98:2 efter volumen) som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes, og elueringsmidlet afdampedes. Remanensen udkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanone. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 2 dele (38%) cis-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazincarboxamid, smeltepunkt 189,8°C.

Eksempel 27

En blanding af 1,2 dele methylcarbonochloridat, 4,9 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-piperazin, 2 dele natriumhydrogencarbonat, 100 dele 1,4-dioxan og 50 dele vand omrørtes natten over ved stuetemperatur. Vand sattes til reaktionsblandingen. Det bundfældede produkt frafiltreredes og udkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanone, hvilket gav 3,8 dele (69%) cis-methyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazincarboxylat, smeltepunkt 137,5°C.

Eksempel 28

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 27 fremstilledes cis-ethyl-

4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazincarboxylat, smeltepunkt 112,2°C, ved om-sætning af ethylcarbonochloridat med cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}piperazin.

Eksempel 29

En blanding af 60 dele myresyre og 4,9 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}piperazin omrørtes og tilbagesvaledes natten over. Reaktionsblandingen afkøledes, vand tilsattes, og det hele alkaliseredes med en 50% natriumhydroxidopløsning. Produktet ekstraheredes med trichlor-methan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen udkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon, hvilket gav 5,3 dele (100%) cis-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxo-lan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazincarboxaldehyd, smeltepunkt 153,4°C.

Eksempel 30

En blanding af 2 dele dimethylcarbaminchlorid, 4,9 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-piperazin, 4 dele kaliumcarbonat, 130 dele dichlor-methan og 20 dele vand omrørtes i 3 timer ved stuetemperatur. Reak-tionsblandingen fortyndedes med vand, og det hele omrørtes natten over ved stuetemperatur. Dichlormethanfasen fraskiltes, og opløsnings-midlet afdampedes. Remanensen tritureredes i en blanding af 4-methyl-2-pentanon og 2,2'-oxybispropan. Produktet frafiltreredes og udkry-stalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon, hvilket gav 4,8 dele (86%) cis-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-N,N-dimethyl-1-piperazincarboxamid, smeltepunkt 143,8°C.

Eksempel 31

En blanding af 1,5 dele benzoylchlorid, 4,9 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}piperazin, 3 dele kaliumcarbonat, 130 dele dichlormethan og 20 dele vand omrørtes i 1 time ved stuetemperatur. Vand tilsattes, og det hele omrørtes i 2 timer ved stuetemperatur. Den organiske fase fraskiltes, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen omdanne-des til ethandioatsaltet i 2-propanon. Saltet frafiltreredes og ud-krystalliseredes fra en blanding af ethanol og 2,2'-oxybispropan, hvilket gav 5,9 dele (80%) cis-1-benzoyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-

2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-piperazinethandioat (2:3)hemihydrat, smeltepunkt 132,9°C.

Eksempel 32

En blanding af 1,5 dele propanonsyreanhydrid, 4,9 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-piperazin, 2 dele kaliumcarbonat og 130 dele dichlor-methan omrørtes først i 2 timer og yderligere efter tilsætning af 20 dele vand i 1 time ved stuetemperatur. Lagene adskiltes, og den organiske fase indampedes. Remanensen udkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon. Produktet frafiltreredes, behandlede med kaliumcarbonat og omkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon, hvilket gav 3,6 dele (66%) cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-4-(1-oxopropyl)piperazin, smeltepunkt 122,7°C.

Eksempel 33

En blanding af 10 dele carbondisulfid, 19,6 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-piperazin, 2,4 dele natriumhydroxid, 80 dele methanol og 100 dele vand omrørtes i 3 timer ved stuetemperatur. Der tilsattes dernæst 7,5 dele dimethylsulfat, og omrøringen fortsattes i 1 time ved stuetemperatur. Vand tilsattes og produktet ekstraheredes med dichlor-methan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og indampedes. Remanensen tritureredes i 4-methyl-2-pentanon. Produktet frafiltreredes og udkrystalliseredes fra ethanol, hvilket gav 23,1 dele (100%) cis-methyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazincarbodithioat, smeltepunkt 132,9°C.

Eksempel 34

En blanding af 1,7 dele phenylcarbonochloridat, 4,9 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-piperazin, 2 dele kaliumcarbonat og 130 dele dichlor-methan omrørtes først i 2 timer ved stuetemperatur og yderligere efter tilsætning af 20 dele vand i 1 time ved samme temperatur. Den organiske fase skiltes fra reaktionsblandingen og indampedes. Remanensen tritureredes i en blanding af 4-methyl-2-pentanon og 2,2'-oxybispropan. Produktet frafiltreredes og udkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon, hvilket gav 5,3 dele (87%) cis-phenyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-

phenyl}-1-piperazincarboxylat, smeltepunkt 159,5°C.

Eksempel 35

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 20-B og anvende ækvi-valente mængder af de passende udgangsmaterialer opnåedes yderligere følgende forbindelser:

trans-1-acetyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin,

smp.: 175,9°C (som dihydrochlorid, dihydrat) og

smp.: 114,4°C (som ethandioat (1:1) monohydrat)

1-acetyl-4-{4-[2-(4-chlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin,

smp.: 158,5°C (som cis-isomer) og

1-acetyl-4-{4-[2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-(4-methylphenyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin,

smp.: 140,4°C (som cis-isomer)

Eksempel 36

En blanding af 1,6 dele 1H-1,2,4-triazol, 54 dele N,N-dimethylformamid og 45 dele benzen omrørtes og tilbagesvaledes i 2 timer. Efter afkøling tilsattes 0,78 dele af en 78% natriumhydriddispersion, og det hele omrørtes i 30 minutter ved stuetemperatur. Der tilsattes dernæst 8,9 dele cis-2-(brommethyl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylbenzoat, og omrøringen fortsattes natten over ved 150°C. Reaktionsblandingen afkøledes og hældtes på vand. Produktet ekstraheredes 3 gange med benzen. De forenede ekstrakter vaskedes to gange med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes, hvilket gav 8,5 dele cis-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl]benzoat som en remanens.

En blanding af 289 dele cis-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl]benzoat, 200 dele af en 50% natriumhydroxidopløsning, 1500 dele 1,4-dioxan og 300 dele vand omrørtes og tilbagesvaledes i 2 timer. Reaktionsblandingen afkøledes og hældtes på vand. Produktet ekstraheredes med dichlormethan. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjle-kromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (95:5 efter volumen) som elueringsmiddel. Den første fraktion opsamledes, og elueringsmidlet af-

dampedes, hvilket gav 89 dele cis-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-methanol, smeltepunkt 138,2°C.

En blanding af 30,6 dele cis-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-methanol og 75 dele pyridin omrørtes ved stuetemperatur, og der tilsattes dråbevis 17,2 dele methansulfonylchlorid. Efter endt tilsætning fortsattes omrøringen natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen hældtes på is-vand, og produktet ekstraheredes to gange med dichlormethan. De forenede ekstrakter vaskedes to gange med fortyndet saltsyreopløsning og to gange med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjle-kromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (95:5 efter volumen) som elueringsmiddel. Den første fraktion opsamledes, og elueringsmidlet afdampedes, hvilket gav 21 dele cis-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl]methansulfonat, smeltepunkt 98°C.

Eksempel 37

En blanding af 13,2 dele 1-(4-methoxyphenyl)piperazin, dihydrochlorid, 5,1 dele 1-butanal, 9 dele natriumacetat og 80 dele methanol hydrogeneredes ved normalt tryk og ved stuetemperatur med 1 del palladium-på-trækul katalysator. Efter^{at} den beregnede mængde hydrogen var optaget, frafiltreredes katalysatoren, og filtratet inddampedes. Vand sattes til remanensen, og produktet bundfældede. Det frafiltreredes, vaskedes med vand og omdannedes til hydrochloridsaltet i ethanol og 2-propanol. Efter tilsætning af 2,2'-oxybispropan, bundfældede saltet. Det frafiltreredes og udkrystalliseredes fra en blanding af ethanol og 2,2'-oxybispropan, hvilket gav 13,1 del (81%) 1-butyl-4-(4-methoxyphenyl)-piperazin, dihydrochlorid, smeltepunkt 214,2°C.

Eksempel 38

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 37 og anvende ækvivalente mængder af en passende aldehyd eller keton i stedet for den deri anvendte 1-butanal fremstilledes:

1-(4-methoxyphenyl)-4-propylpiperazin, dihydrochlorid, smeltepunkt 214,7°C;

1-(4-methoxyphenyl)-4-(1-methylpropyl)piperazin, dihydrochlorid, smeltepunkt 223,5°C;

1-(4-methoxyphenyl)-4-(2-methylpropyl)piperazin, dihydrochlorid, smeltepunkt $220,3^{\circ}\text{C}$;

1-(4-methoxyphenyl)-4-(1-methylethyl)piperazin, dihydrochlorid, smeltepunkt $230,1^{\circ}\text{C}$, og

1-(4-methoxyphenyl)-4-(phenylmethyl)piperazin, dihydrochlorid, smeltepunkt 234°C .

Eksempel 39

En blanding af 12,5 dele 1-butyl-4-(4-methoxyphenyl)-piperazin, dihydrochlorid og 150 dele af en 48% brombrintesyreopløsning i iseddikesyre omrørtes og tilbagesvaledes natten over. Reaktionsblandingen inddampedes, og remanensen tritureredes i 2-propanon. Produktet frafiltreredes og udkrystalliseredes fra vand, hvilket gav 13,1 dele (81%) 4-(4-butyl-1-piperazinyll)phenolmonohydrobromid, smeltepunkt $281,9^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 40

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 39 og anvende ækvivalente mængder af en passende (4-methoxyphenyl)piperazin i stedet for den deri anvendte 1-butyl-4-(4-methoxyphenyl)piperazin, dihydrochlorid opnåedes:

4-(4-propyl-1-piperazinyll)phenolsesquihydrobromid, smeltepunkt $241,8^{\circ}\text{C}$;

4-[4-(1-methylpropyl)-1-piperazinyll]phenoldihydrobromid, smeltepunkt $280,4^{\circ}\text{C}$;

4-[4-(2-methylpropyl)-1-piperazinyll]phenol, smeltepunkt $179,4^{\circ}\text{C}$;

4-[4-(1-methylethyl)-1-piperazinyll]phenol, smeltepunkt $247,4^{\circ}\text{C}$, og

4-[4-(phenylmethyl)-1-piperazinyll]phenolmonohydrobromid, smeltepunkt $264,7^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 41

En blanding af 17 dele 4-(1-piperazinyll)phenoldihydrobromid, 7 dele ethylcarbonochloridat, 21 dele kaliumcarbonat og 250 dele 1,4-dioxan omrørtes og tilbagesvaledes i 48 timer. Reaktionsblandingen filtreredes, mens den var varm, og filtratet inddampedes. Den faste remanens opløstes i en fortyndet saltsyreopløsning. Opløsningen alkaliseredes med ammoniumhydroxid. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 3,5 dele ethyl 4-(4-hydroxyphenyl)-1-piperazincarboxylat, smeltepunkt $168,8^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 42

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 41 og anvende en ækvivalent mængde af henholdsvis 2- og 3-(1-piperazinyl)phenoldihydrobromid i stedet for den deri anvendte 4-(1-piperazinyl)phenol fremstilledes: ethyl-4-(2-hydroxyphenyl)-1-piperazincarboxylat, smeltepunkt $141,8^{\circ}\text{C}$ og ethyl-4-(3-hydroxyphenyl)-1-piperazincarboxylat, smeltepunkt $123,4^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 43

Til en omrørt opløsning af 80 dele 3-(1-piperazinyl)phenoldihydrobromid i 360 dele vand og 180 dele trichlormethan sattes portionsvis 42 dele natriumhydrogencarbonat ved 10°C . Dernæst tilsattes dråbevis i løbet af en 15 minutters periode 26 dele eddikesyreanhydrid, mens der afkøledes ved 10°C . Efter endt tilsætning fortsattes omrøringen i 3 timer ved stuetemperatur. Det bundfældede produkt frafiltreredes, vaskedes med vand og udkrystalliseredes fra 2-propanol, hvilket gav 37 dele (70%) 1-acetyl-4-(3-hydroxyphenyl)-piperazin, smeltepunkt $186,1^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 44

Til en omrørt blanding af 12,9 dele 4-(1-piperazinyl)-phenoldihydrobromid, 40 dele ethanol og 50 dele vand sattes 12,6 dele natriumhydrogencarbonat. Der tilsattes dernæst dråbevis 6,4 dele methansulfonylchlorid ved 0°C . Efter endt tilsætning fortsattes omrøringen natten over. Det bundfældede produkt frafiltreredes og optoges i vand. Det hele alkaliseredes med en natriumhydroxidopløsning og omrørtes i 30 minutter ved stuetemperatur. Blandingen filtreredes over "hyflo", og filtratet gjordes surt med eddikesyre. Det bundfældede produkt frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 2,8 dele 1-(4-hydroxyphenyl)-4-(methansulfonyl)-piperazin, smeltepunkt $204,9^{\circ}\text{C}$.

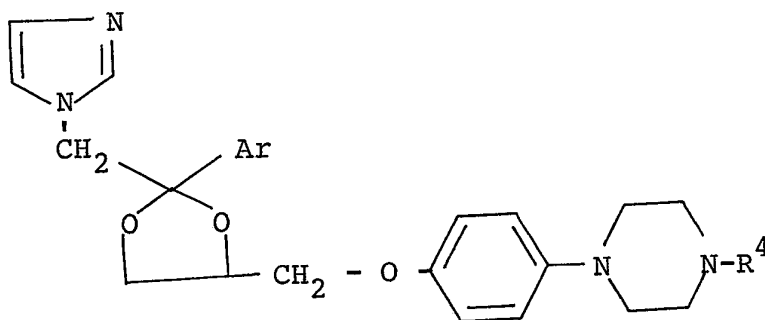
Eksempel 45

Til en omrørt opløsning af 3,6 dele N-(4-hydroxyphenyl)-N-methylacetamid i 100 dele dimethylsulfoxid sattes 0,7 dele af en 78% natriumhydriddispersion, og omrøringen fortsattes, indtil skumning var ophørt. Der tilsattes dernæst 8,4 dele cis-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylmethansulfonat, og det hele omrørtes i 3 timer ved 100°C . Reaktionsblandingen afkøledes og hældtes på vand. Produktet ekstraheredes med dichlormethan. Ekstrakten

vaskedes med en fortyndet natriumhydroxidopløsning, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen omdannedes til ethandioatsaltet i 2-propanol. Saltet frafiltreredes og omkrystalliseredes fra 2-propanol, hvilket gav 9,2 dele cis-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-N-methylacetamidethandioat (1:1), smeltepunkt 110°C .

Eksempel 46

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 4 og anvende ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer opnåedes de følgende forbindelser på fri baseform eller i form af et syreadditionssalt efter behandling af den frie base med en passende syre:



Ar	R ⁴	Base eller salt	Isomer	Smeltepunkt
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₃	2 (COOH) ₂ , C ₂ H ₅ OH	cis	136,7°C
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	3HCl, H ₂ O	cis	193,6°C
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	3HCl, H ₂ O	cis	179,8°C
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH(CH ₃) ₂	3HCl, CH ₃ -CHOH-CH ₃	cis	192,8°C
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	3HCl, H ₂ O	cis	178,5°C
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	2 1/2 (COOH) ₂	cis	171,1°C
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	3HCl, H ₂ O	cis	212,8°C
3-CH ₃ -C ₆ H ₄	CO-CH ₃	(E)-HOOC-CH=CH-COOH	-	162,7°C
2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	C ₆ H ₅	base	cis	209°C
3-Cl-C ₆ H ₄	CO-CH ₃	(COOH) ₂	cis	190,9°C

Eksempel 47

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 4 og anvende ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer fremstilledes yderligere de følgende forbindelser:

cis-4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-2-nitrobenzenamin, smeltepunkt 148,1°C;

cis-4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-N-ethylbenzenamin, smeltepunkt 143°C, og

cis-ethyl-4-{2-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-1-piperazincarboxylat, dihydrochlorid, smeltepunkt 195,4°C.

Eksempel 48

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 3 og anvende ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer fremstilledes de følgende forbindelser:

ethyl-4-{4-[2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazincarboxylat(E)-2-butendioat (2:1), smeltepunkt 159,9°C;

1-acetyl-4-{4-[2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin, smeltepunkt 171,4°C;

cis-ethyl-4-{3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazincarboxylat, smeltepunkt 119,5°C, og

cis-1-acetyl-4-{3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazindihydrobromid, monohydrat, smeltepunkt 206,5°C.

Eksempel 49

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 7 og anvende en ækvivalent mængde af et passende N-(hydroxyphenyl)acetamid i stedet for det deri anvendte N-(4-hydroxyphenyl)propanamid fremstilledes:

cis-N-{2-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}acetamidnitrat, smeltepunkt 183,6°C, og

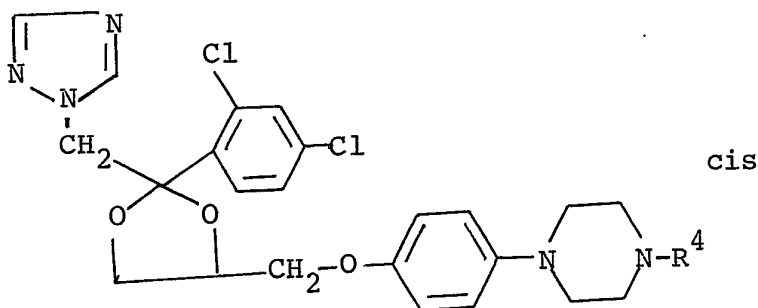
cis-N-{3-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}acetamidnitrat, smeltepunkt 170,5°C.

Eksempel 50

En blanding af 2,2 dele N-(5-hydroxy-2-nitrophenyl)-acetamid, 4,2 dele cis-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl]methansulfonat, 3 dele kaliumcarbonat og 90 dele N,N-dimethylformamid omrørtes og opvarmedes natten over ved 120°C. Reaktionsblandingen afkøledes og hældtes på vand. Produktet ekstraheredes to gange med dichlormethan. De forenede ekstrakter vaskedes to gange med en kaliumcarbonatopløsning, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen optoges i 80 dele methanol og 2 dele af en 30% natrium-methanolatopløsning tilsattes. Det hele omrørtes og tilbagesvales i 1 time. Blandingen hældtes på vand, og lagene adskiltes. Den organiske fase tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen omdannedes til hydrochloridsaltet i 2-propanol. Saltet frafiltreredes og udkrystalliseredes fra ethanol, hvilket gav 1,3 dele (25%) cis-5-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-2-nitrobenzenamin, monohydrochlorid, smeltepunkt 242,9°C.

Eksempel 51

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 50. og anvende ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer fremstilledes følgende forbindelser:



<u>R⁴</u>	<u>Base-eller saltform</u>	<u>Smeltepunkt</u>
CH ₃	base	126,1°C
C ₂ H ₅	base	122,2°C
CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	base	115,6°C
CH(CH ₃) ₂	base	116,3°C
(CH ₂) ₃ -CH ₃	base	111,4°C
CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	base	120,3°C
CH(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	base	100,5°C
CO-CH ₃	base	176,4°C
SO ₂ -CH ₃	base 1/2H ₂ O	152,1°C
CH ₂ -C ₆ H ₅	base	107,1°C
C ₆ H ₅	base	134,1°C

Eksempel 52

Til en omrørt og afkølet (vand-bad) blanding af 25 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin, 27,7 dele kaliumcarbonat og 375 dele trichlormethan sættes dråbevis 5,7 dele methylcarbonochloridat ved en temperatur mellem 20 og 23°C. Efter endt tilsætning fortsættes omrøringen i 2 timer. Reaktionsblandingen filtreredes over "hyflo", og filtratet inddampedes. Remanensen omdannedes til hydrochloridsaltet i 4-methyl-2-pentanon, en lille mængde methanol og 2-propanol. Saltet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 23 dele (74,15%) cis-methyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazincarboxylat, dihydrochlorid, smeltepunkt 192,9°C.

Eksempel 53

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 52 og anvende ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer fremstilledes de følgende forbindelser:

cis-methyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazincarboxylat, smeltepunkt 134,7°C;

cis-ethyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazincarboxylat, dihydrochlorid, smeltepunkt 170,4°C;

cis-ethyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazincarboxylat, dihydrochlorid hemihydrat, smeltepunkt 178°C, og

cis-phenyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazincarboxylat, smeltepunkt 112,4°C.

Eksempel 54

En blanding af 1,56 dele propionsyreanhydrid, 4,9 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin, 2 dele kaliumcarbonat og 130 dele dichlormethan omrørtes i 2 timer ved 10°C. Vand tilsættes og lagene adskiltes. Den organiske fase vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og indampedes. Remanensen rensedes ved søjle-kromatografi over silicagel

under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (97:3 efter volumen) som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes, og elueringsmidlet afdampedes. Remanensen omdannedes til hydrochlorid-saltet i 2,2'-oxybispropan og 2-propanol. Saltet frafiltreredes og udkrystalliseredes fra en blanding af 2-propanol og 2,2'-oxybispropan, hvilket gav 1,2 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-4-(1-oxopropyl)-piperazin, dihydrochlorid, smeltepunkt 180,9°C.

Eksempel 55

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 52 og anvende en ækivalent mængde smørsyreanhydrid i stedet for propionsyreanhydrid, som blev anvendt deri, fremstilledes:

cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-4-(1-oxobutyl)piperazin, dihydrochlorid, 177,7°C.

Eksempel 56

En blanding af 1,34 dele ethyl-2-chloracetat, 5 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin, 2,75 dele kaliumcarbonat og 45 dele N,N-dimethylformamid omrørtes og opvarmedes i 1 time ved 60°C. Reaktionsblandingen hældtes på is-vand. Produktet ekstraheredes med dichlormethan. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Den olieagtige remanens rensedes ved søjle-kromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af methylbenzen og ethanol (90:10 efter volumen) som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes, og elueringsmidlet afdampedes. Den olieagtige remanens udkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanone. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 2 dele cis-ethyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}-1-piperazinacetat, smeltepunkt 130,7°C.

Eksempel 57

En blanding af 1 del 2-chloracetamid, 5 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-piperazin, 2,76 dele kaliumcarbonat og 50 dele dimethylsulfoxid omrørtes i 60 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen hældtes på vand,

og produktet ekstraheredes med dichlormethan. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Den faste remanens rensedes ved søjle-kromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (95:5 efter volumen) som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes, og elueringsmidlet afdampedes, hvilket gav 1,5 dele cis-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazinacetamid, smeltepunkt 150,2°C.

Eksempel 58

Til en omrørt opløsning af 5 dele ethanamin i 55 dele 1,2-ethandiol sættes 4,5 dele cis-ethyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazinacetat, og det hele omrørtes først i 5 timer ved 40°C og yderligere i 48 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen hældtes på vand, og produktet ekstraheredes med dichlormethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes. Den olieagtige remanens udkrystalliseredes fra en blanding af ethylacetat og 2,2'-oxybispropan. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 3 dele cis-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-N-ethyl-1-piperazinacetamid, smeltepunkt 117,2°C.

Eksempel 59

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 58 og anvende en ækvivalent mængde methanamin i stedet for den deri anvendte ethanamin fremstilledes:

cis-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-N-methyl-1-piperazinacetamid, trihydrochlorid monohydrat, smeltepunkt 212,2°C

Eksempel 60

En blanding af 20,7 dele cis-N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-N-methylacetamid-ethandioat (1:1), 15 dele kaliumhydroxid og 160 dele 2-propanol omrørtes og tilbagesvaledes natten over. Reaktionsblandingen afkøledes og hældtes på vand. Produktet ekstraheredes med dichlormethan. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen omdannedes til ethandioatsaltet i ethanol. Saltet frafiltreredes.

Den frie base frigjordes på konventionel måde og udkrystalliseredes fra 1,1'-oxybisethan, hvilket gav 9 dele (57%) cis-4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-N-methylbenzenamin, smeltepunkt 118,4°C.

Eksempel 61

En blanding af 53,7 dele cis-1-acetyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-piperazin, 4,9 dele natriumhydroxid og 800 dele 1-butanol omrørtes og tilbagesvaledes natten over. Reaktionsblandingen afkøledes og hældtes på vand. Produktet ekstraheredes med benzen. Ekstrakten vaskedes to gange med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjle-kromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (95:5 efter volumen), mattedes med ammoniak som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes, og elueringsmidlet afdampedes. Remanensen udkrystalliseredes fra 2,2'-oxybispropan. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 11,7 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}piperazin, smeltepunkt 130,6°C.

Eksempel 62

En blanding af 60 dele myresyre og 6 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin omrørtes og tilbagesvaledes natten over. Reaktionsblandingen inddampedes, og remanensen opløstes i vand. Opløsningen alkaliseredes med ammoniumhydroxid, og produktet ekstraheredes to gange med dichlormethan. De forenede ekstrakter vaskedes to gange med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjle-kromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan, hexan og methanol (45:45:10 efter volumen) som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes, og elueringsmidlet afdampedes. Remanensen udkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 2,5 dele cis-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazincarboxaldehyd, smeltepunkt 137,3°C.

Eksempel 63

En blanding af 2,3 dele benzoylchlorid, 7,35 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin, 3 dele kaliumcarbonat og 130 dele dichlor-

methan omrørtes i 2 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjle-kromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (95:5 efter volumen) som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes, og elueringsmidlet afdampedes. Remanensen udkrystalliseredes fra 2,2'-oxybispropan. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 1,8 dele cis-1-benzoyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin, smeltepunkt 140,3°C.

Eksempel 64

En blanding af 1,3 dele methansulfonylchlorid, 4,9 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin, 3 dele kaliumcarbonat og 150 dele trichlormethan omrørtes i 3 timer ved stuetemperatur. Der tilsattes dernæst 100 dele vand og omrøringen fortsattes i 1 time ved stuetemperatur. Den organiske fase fraskiltes, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen tritureredes i en blanding af 4-methyl-2-pentanon og 5 dråber vand. Umiddelbart efter tilsætningen af 2,2'-oxybispropan bundfældede produktet. Det frafiltreredes og omkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon, hvilket gav 5 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-4-(methylsulfonyl)piperazinmonohydrat, smeltepunkt 113°C.

Eksempel 65.

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 64 og anvende ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer fremstilledes:

cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmet-yl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-4-(phenylmethylsulfonyl)piperazin, smeltepunkt 188,2°C, og

cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-4-(phenylmethylsulfonyl)piperazinmonohydrat, smeltepunkt 135,1°C.

Eksempel 66

I løbet af 1 time bobledes gasformig oxiran gennem en omrørt blanding af 5 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin og 80 dele methanol

ved tilbagesvalingstemperatur. Reaktionsblandingen inddampedes. Remanensen rensedes ved søjle-kromatografi over silicagel under anvendelse af trichlormethan og methanol (95:5 efter volumen) som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes, og elueringsmidlet afdampedes. Den olieagtige remanens udkrystalliseredes fra en blanding af benzen og petroleumsether. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 2 dele cis-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazinethanol, smeltepunkt 146,4°C.

En blanding af 5,3 dele cis-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazinethanol, 50 dele dimethylsulfoxid og 45 dele benzen omrørtes, indtil alt faststof var gået i opløsning. Der tilsattes dernæst 0,622 dele af en 75% natriumhydriddispersion, og omrøring ved stuetemperatur fortsattes til gasudviklingen var ophørt. 2,2 dele bromethan tilsattes, og det hele omrørtes natten over ved stuetemperatur. Yderligere 2 dele bromethan tilsattes i to adskilte portioner, hver gang med et 2-timers interval. Reaktionsblandingen hældtes på is-vand, og produktet ekstraheredes med dichlormethan. Ekstrakten vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Den olieagtige remanens rensedes ved søjlekromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (95:5 efter volumen) som elueringsmiddel. De rene fraktioner opsamledes, og elueringsmidlet afdampedes. Den olieagtige remanens omkrystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon. Produktet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 2,7 dele cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-4-(2-ethoxyethyl)piperazin, smeltepunkt 140-145,4°C

Eksempel 67

En blanding af 5 dele cis-1-acetyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin, 1 del lithialuminiumhydrid og 90 dele tetrahydrofuran omrørtes i 1 uge ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen sønderdeltes ved successive tilsætninger af 1 del vand, 1,50 dele af en 50% natriumhydroxidopløsning og 3 dele vand. Bundfaldet frafiltreredes, og filtratet inddampedes. Remanensen omdannedes til ethandioatsaltet i ethanol. Saltet frafiltreredes og tørredes, hvilket gav 3,7 dele (56%) cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-4-ethylpiperazinethandioat, smeltepunkt 169,7°C.

Eksempel 68

En blanding af 60 dele cis-1-acetyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]-phenyl}piperazin og 400 dele 4-methyl-2-pentanon opvarmedes til tilbagesvaling og behandlede med aktivt trækul. Sidstnævnte frafiltreredes, og filtratet afkøledes til ca. 30°C. Der tilsattes dernæst langsomt 29 dele 2-propanol mættet med gasformig hydrogenchlorid, og efter omrøring fik det dannede hydrochloridsalt lov til at udkrystallisere (3 timer). Det frafiltreredes og omkrystalliseredes to gange fra 2-propanol, hvilket gav 38 dele cis-1-acetyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin, dihydrochlorid, smeltepunkt 219,3°C.

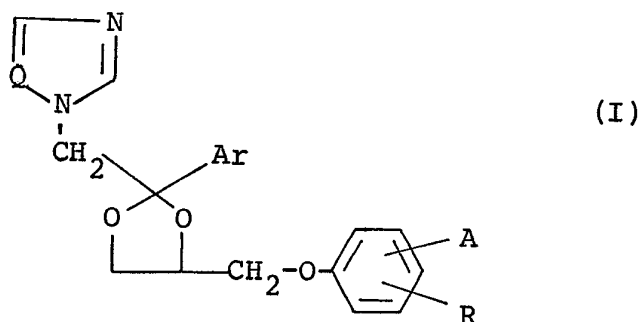
Eksempel 69

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 4 og anvende ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer fremstilledes yderligere følgende forbindelser med den almene formel (I):

N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}acetamid;
 smp.: 168,9°C (cis-isomer)

PATENTKRAV

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af et 1-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1H-imidazol- eller 1H-1,2,4-triazolderivat med formlen:



(I)

eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf, hvori:

Q betegner CH eller N,

Ar betegner en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret med 1-3 substituenten i form af halogen, C_1 - C_6 alkyl eller C_1 - C_6 alkoxy,

gruppen A har en af følgende betydninger:

a) en isothiocyantgruppe $-N=C=S$ (a),

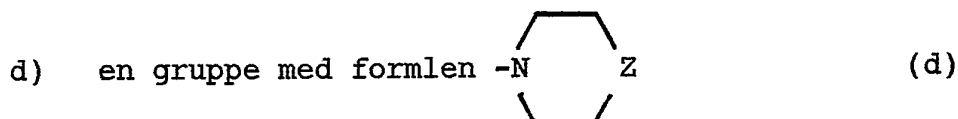
b) en aminogruppe med formlen $-N \begin{matrix} \diagup R^1 \\ \diagdown R^2 \end{matrix}$ (b)

hvor R^1 og R^2 , som kan være ens eller forskellige, betyder hydrogen eller C_1 - C_6 alkyl.

c) en gruppe med formlen $-NH-\overset{\overset{X}{\parallel}}{C}-(Y)_m-R^3$ (c)

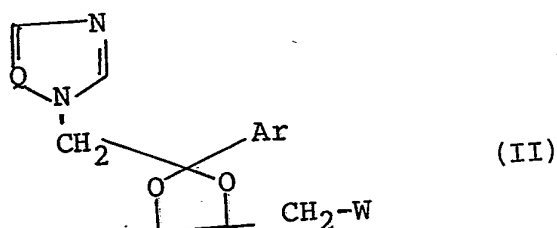
hvor X betyder O eller S, Y betyder O eller NH, m betyder 0 eller 1, og R^3 betyder hydrogen, C_1 - C_6 alkyl, mono- eller dihalogen- (C_1 - C_6 -alkyl), phenyl eller phenyl, der er substitueret med 1-2 substituenten i form af halogen, C_1 - C_6 alkyl eller C_1 - C_6 alkyloxy, under den forudsætning, at

- i) Y betegner NH og m er 1, når X betegner S,
 og
 ii) R^3 er forskellig fra hydrogen, når Y betegner O,
 og m er 1,
 eller



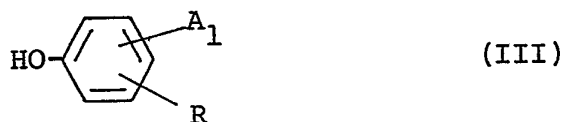
hvor Z betegner en direkte binding, CH_2 , O eller $N-R^4$, hvor R^4 betegner hydrogen, C_1-C_6 alkyl, hydroxy- $(C_1-C_6$ alkyl), $(C_1-C_6$ alkyloxy)- C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkanoyl, C_1-C_6 alkylsulfonyl, phenylmethylsulfonyl, $(C_1-C_6$ alkyloxy)carbonyl, $(C_1-C_6$ alkyloxy)carbo-nylmethyl, phenoxy-carbonyl, aminocarbonyl, mono- eller di- $(C_1-C_6$ -alkyl)aminocarbonyl, aminocarbonylmethyl, $(C_1-C_6$ alkyl)aminocarbonylmethyl, $(C_1-C_6$ alkyl)aminothioxomethyl, $(C_1-C_6$ alkylthio)thioxomethyl, phenyl, phenylmethyl, benzoyl eller benzoyl, der er substitueret med fra 1 til 2 ens eller forskellige substituenten i form af halogen, C_1-C_6 alkyl eller C_1-C_6 alkyloxy, og R betegner hydrogen eller nitro, under den forudsætning, at A betegner amino, når R betegner nitro, KENDETEGNET ved, at man

A) omsætter en forbindelse med formlen



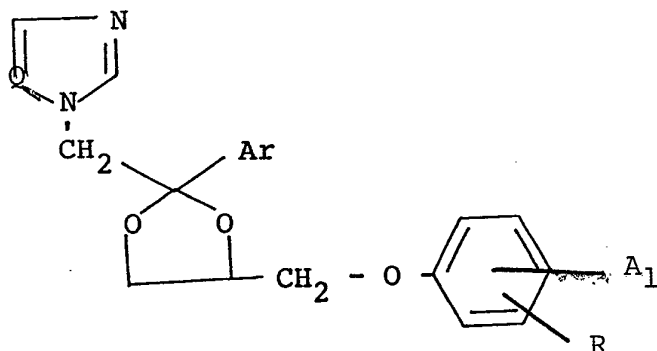
(II)

hvor Ar og Q har den ovenfor anførte betydning, og W betegner en reaktionsdygtig esterrest, med en forbindelse med formlen



(III)

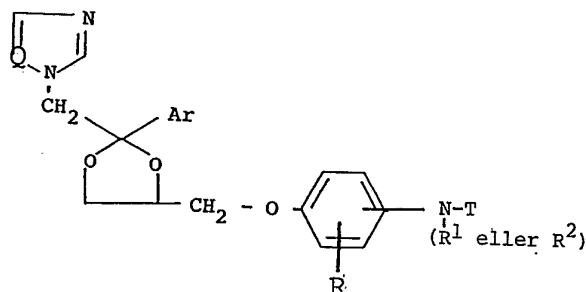
hvor A_1 betyder en eventuelt intermediært beskyttet gruppe med formel (b), en gruppe med formel (c), hvor R^3 er forskellig fra hydrogen, når m er 1, eller en eventuelt intermediært beskyttet gruppe med formlen (d), hvor R^4 er forskellig fra hydroxy- C_1-C_6 alkyl, til fremstilling af en forbindelse med formlen



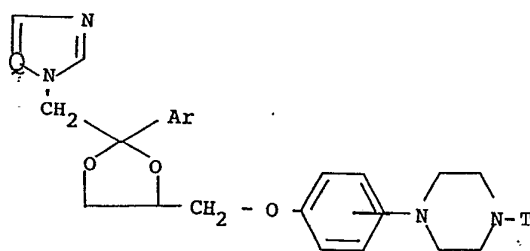
(I-a)

hvor Ar , Q , R og A_1 har den ovenfor anførte betydning, hvilken omsætning udføres ved konventionelle O-alkyleringsmetoder, i et for reaktionen inert organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis i nærværelse af en base ved forhøjede temperaturer, og i det tilfælde, hvor A_1 i forbindelse (I-a) er en aminogruppe med formel (b), hvor mindst den ene af R^1 og R^2 betyder hydrogen, eller en usubstitueret 1-piperazinyldgruppe, fortrinsvis til den foregående reaktion anvender en phenol (III), hvor amino- eller piperazinyldgruppen er beskyttet med en beskyttende gruppe T til undgåelse af N-alkylering, og fjerner den beskyttende gruppe på klassisk måde, i de således opnåede forbindelser med formlerne

(I-a-3)
eller

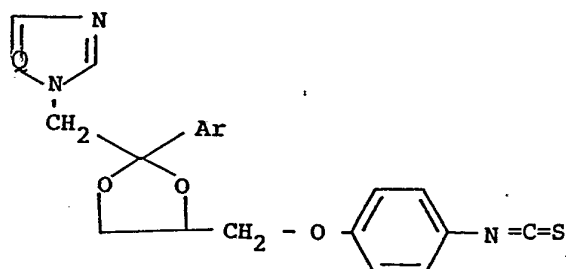


(I-a-4)



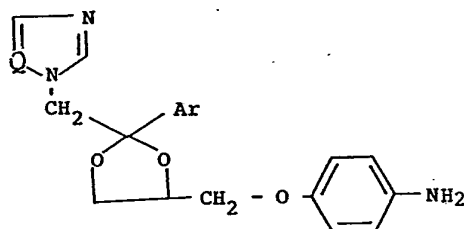
hvor Ar , Q , R , R_1 , R_2 og T har den ovenfor angivne betydning eller

B) til fremstilling af en forbindelse med formlen



(I-b)

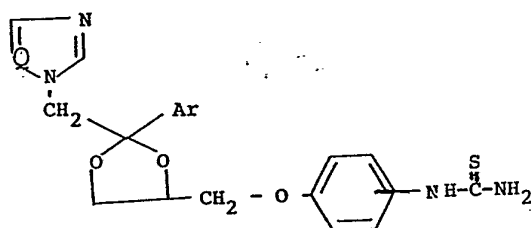
omsætter en forbindelse med formlen



(I-a-1')

hvor Ar og Q har den ovenfor anførte betydning, med carbondisulfid i nærværelse af dicyklohexylcarbodiimid i pyridin, eller

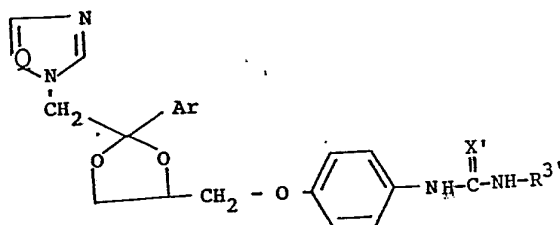
C) til fremstilling af en forbindelse med formlen



(I-c)

hvor Ar og Q har den ovenfor anførte betydning, omsætter forbindelse (I-b) med ammoniakvand i et opløsningsmiddel, eller

D) til fremstilling af en forbindelse med formlen



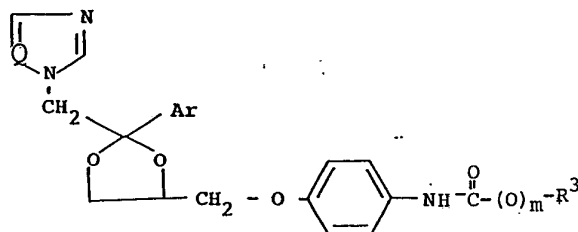
(I-d)

hvor Ar og Q har den ovenfor anførte betydning, og X' og $\text{R}^{3'}$ har den for henholdsvis X og R^3 angivne betydning, idet dog X' er O , når $\text{R}^{3'}$ er hydrogen, opvarmer en forbindelse med formel (I-a-I') med en forbindelse med formlen



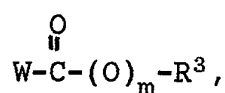
hvor $\text{R}^{3'}$ og X' har den ovenfor angivne betydning, i et for reaktionen inert opløsningsmiddel, eller

E) til fremstilling af en forbindelse med formlen



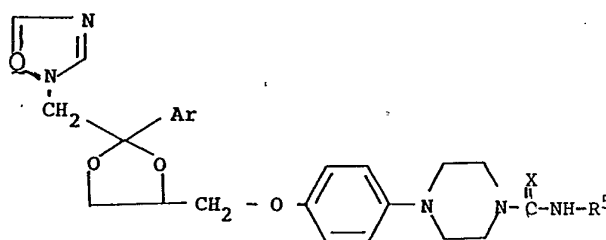
(I-e)

hvor Ar og Q har den ovenfor anførte betydning, under anvendelse af i og for sig kendte acyleringsmetoder, acylerer en forbindelse med formel (I-a-I') med et acyleringsreagens med formlen



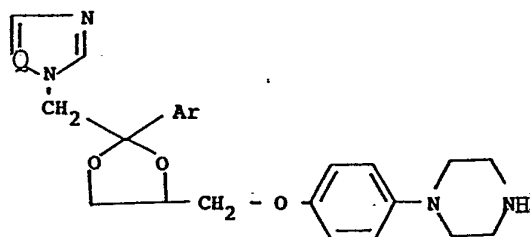
hvor R^3 og m har den ovenfor angivne betydning, og W betegner halogen, hydroxy eller en rest $-\text{OOC}-\text{R}^3$, når m er 0 , eller W betegner halogen eller $-\text{OOC}-\text{OR}^3$, når m er 1 , eller

F) til fremstilling af en forbindelse med formlen



(I-f)

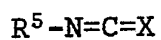
hvor Ar og Q har den ovenfor angivne betydning, R^5 betegner hydrogen eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, og X betegner O eller S , under den forudsætning, at X betegner O , når R^5 betegner hydrogen, opvarmer en forbindelse med formelen



(I-a-2)

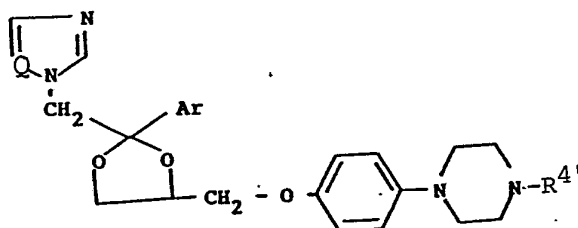
hvor Ar og Q har den ovenfor angivne betydning, med en forbindelse med formelen

(V)



hvor R^5 har den ovenfor angivne betydning, og X betyder O eller S , under den forudsætning, at X betegner O , når R^5 betegner hydrogen, i et for reaktionen inert opløsningsmiddel, eller

G) til fremstilling af en forbindelse med formelen



(I-g)

hvor Ar og Q har den ovenfor angivne betydning, og $\text{R}^{4'}$ betegner $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, hydroxy($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl), ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyloxy)carbonylmethyl, aminocarbonylmethyl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl)aminocarbonylmethyl eller phenylmethyl, alkylerer en forbindelse med formel (I-a-2)

med en reaktionsdygtig ester med formelen $W-R^{4'}$, hvori W og $R^{4'}$ har de foran anførte betydninger, ved hjælp af konventionelle N-alkyleringsmetoder,

eller

H) til fremstilling af forbindelser med formelen (I-g), hvori $R^{4'}$ betegner en hydroxyethylgruppe, omsætter en forbindelse med formel (I-a-2) med oxiran, fortrinsvis ved at boble sidstnævnte gennem en opvarmet opløsning af forbindelse (I-a-2) i et organisk opløsningsmiddel,

eller

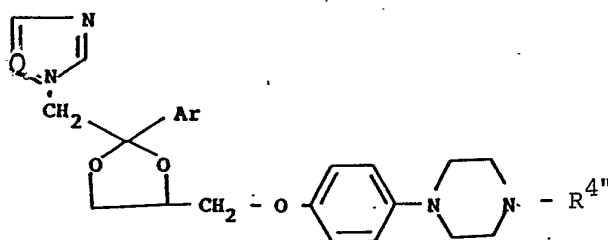
I) til fremstilling af forbindelser med formelen (I-g), hvori $R^{4'}$ betegner en primær eller sekundær C_1 - C_6 alkylgruppe eller en phenylmethylgruppe, omsætter en forbindelse med formel (I-a-2) med et aldehyd eller en keton med formelen $R^{4-a}=C=O$, hvori R^{4-a} er en C_1 - C_6 alkan eller toluen, hvori en CH_2 -gruppe er erstattet med $=O$, ved anvendelse af en reducerende amineringsreaktion,

eller

J) til fremstilling af forbindelser med formel (I-g), hvori $R^{4'}$ betegner en (C_1 - C_6 alkyl)-aminocarbonylmethylgruppe, omsætter tilsvarende forbindelser (I-g), hvori $R^{4'}$ betegner (C_1 - C_6 alkyloxy)-carbonylmethyl, med en C_1 - C_6 alkanamin ved hjælp af i og for sig kendte metoder til fremstilling af amider ud fra estere,

eller

K) til fremstilling af en forbindelse med formelen



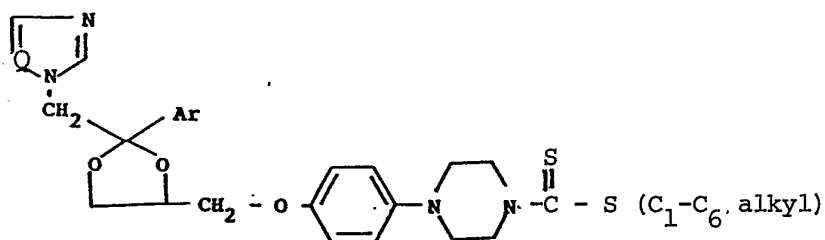
(I-h)

hvori Ar og Q har den ovenfor angivne betydning, og $R^{4''}$ betegner en acylgruppe i form af C_1 - C_6 alkanoyl, C_1 - C_6 alkylsulfonyl, phenylmethylsulfonyl, (C_1 - C_6 alkyloxy)carbonyl, phenoxycarbonyl, aminocarbonyl, mono- eller di(C_1 - C_6 alkyl)aminocarbonyl, benzoyl, som eventuelt er substitueret med 1 eller 2 ens eller forskellige substituentter i form af halogen, C_1 - C_6 alkyl eller C_1 - C_6 alkoxy,

acylerer en forbindelse med formelen (I-a-2) med et acylhalogenid afledt af den tilsvarende carboxyl- eller sulfonsyre, eller når acylgruppen, som skal indføres, er C_1-C_6 alkanoyl, benzoyl eller som ovenfor angivet substitueret benzoyl, omsætter med et anhydrid af den tilsvarende syre eller med selve syren, og når acylgruppen, som skal indføres, er (C_1-C_6) alkyloxycarbonyl eller phenoxycarbonyl, acylerer med et $di(C_1-C_6\text{alkyl})$ - eller diphenylcarbonat som acyleringsmiddel, eller

L) reducerer en forbindelse med formel (I-h), hvori $R^{4''}$ betegner C_1-C_6 alkanoyl, og Ar og Q har den ovenfor anførte betydning, med et reduktionsmiddel til opnåelse af en tilsvarende forbindelse med formel (I-g), hvori $R^{4'}$ betegner en C_1-C_6 alkylgruppe, som er uforgrenet ved α -carbonatatomet, eller

M) til fremstilling af en forbindelse med formelen



(I-i)

hvori Ar og Q har den ovenfor angivne betydning, omsætter en forbindelse med formel (I-a-2) med carbondisulfid og et alkyleringsmiddel til indføring af C_1-C_6 alkylgruppen, i et passende opløsningsmiddel, eller

N) til fremstilling af forbindelser med formel (I), hvor A har formelen (d), hvori Z betegner $N-R^4$ og R^4 betegner $(C_1-C_6\text{alkyl-oxy}) C_1-C_6\text{alkyl}$, O-alkylerer de tilsvarende hydroxy $(C_1-C_6\text{alkyl})$ -substituerede forbindelser med C_1-C_6 alkylhalogenid, methylsulfonat eller 4-methylbenzensulfonat i et reaktionsinert opløsningsmiddel i nærværelse af en base ved forhøjede temperaturer, og om ønsket fremstiller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former af således fremstillede forbindelser.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, til fremstilling af 1-acetyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-piperazin eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte og stereokemisk isomere former deraf, KENDETEGNET ved, at man omsætter 2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylethansulfonat med 1-acetyl-4-(4-hydroxyphenyl)-piperazin, og om ønsket fremstiller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, til fremstilling af 4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-morpholin eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf, KENDETEGNET ved, at man omsætter 2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylethansulfonat med 4-(4-morpholinyl)-phenol og om ønsket fremstiller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, til fremstilling af N-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-formamid eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf, KENDETEGNET ved, at man omsætter 4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]benzamin med myresyre og om ønsket fremstiller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, til fremstilling af 4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-N-methyl-1-piperazincarboxamid eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf, KENDETEGNET ved, at man omsætter 1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin med isocyanatomethan, og om ønsket fremstiller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, til fremstilling af ethyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazincarboxylat eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf, KENDETEGNET ved, at man omsætter 1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin med ethylisocyanat, og om ønsket fremstiller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf.

dazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin med ethylcarbonochloridat, og om ønsket fremstiller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, til fremstilling af methyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-1-piperazincarboxylat eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf, KENDETEGNET ved, at man omsætter 1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}piperazin med methylcarbonochloridat, og om ønsket fremstiller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereokemisk isomere former deraf.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, til fremstilling af cis-1-acetyl-4-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-piperazin eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte, KENDETEGNET ved, at man omsætter 2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethylmethansulfonat med 1-acetyl-4-(4-hydroxyphenyl)piperazin, og om ønsket fremstiller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1, til fremstilling af cis-1-{4-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]phenyl}-4-(1-methylethyl)-piperazin eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, KENDETEGNET ved, at man omsætter 4-[4-(1-methylethyl)-1-piperaziny]phenol med cis-[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl]methansulfonat om ønsket fremstiller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.