



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 09 708 T2 2006.09.21**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 387 841 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 09 708.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR02/01521**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 730 384.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/090354**

(86) PCT-Anmeldetag: **02.05.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **14.11.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.02.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **08.03.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.09.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 405/06 (2006.01)**

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07F 9/6558 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0105958 04.05.2001 FR

(73) Patentinhaber:

Aventis Pharma S.A., Antony Cedex, FR

(74) Vertreter:

Zumstein & Klingseisen, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**BABIN, Didier, F-78180 Montigny, FR; WESTON,
John, D-65779 Kelkheim, DE**

(54) Bezeichnung: **AZOL- ODER TRIAZOL-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE VER-
WENDUNG ALS FUNGIZIDE**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

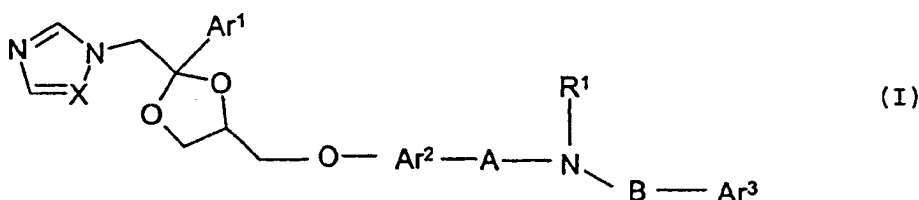
Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Derivate von Azol oder Triazol, ihr Herstellungsverfahren und ihre Anwendung als Fungizide.

[0002] Es sind bereits zahlreiche Verbindungen mit einer fungiziden Wirkung im Stand der Technik bekannt. Man kann insbesondere die Derivate von Azolen nennen wie in den folgenden Patentanmeldungen definiert: EP 0 121 753 A (Hoechst AG), EP 0 050 298 A (Hoechst AG), US 2,813,872 (J. Schmutz), WO 00/20413 (Hoechst Marion Russel). Außerdem sollen die neuen fungiziden Verbindungen eine verbesserte Löslichkeit aufweisen und ebenfalls leichter absorbiert werden können. Es existiert gleichwohl ein reelles Bedürfnis, neue fungizide Verbindungen einzusetzen, wobei die aktuellen Stämme gegenüber konventionellen Mitteln resistent sein oder werden können, wenn diese letzteren nur eine fungistatische Aktivität besitzen. Schließlich wird die Auswirkung von *Candida albicans* als infektiöses Mittel mehr und mehr größer, insbesondere gegenüber Patienten mit Immunodepression, beispielsweise in Folge einer Infektion mit HIV, und erfordert somit neue Behandlungen.

[0003] Der Gegenstand der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Verbindungen mit einer fungiziden Wirkung zur Verfügung zu stellen, insbesondere gegenüber den Stämmen *Candida* und *Aspergillus*.

[0004] Die Erfindung hat die Verbindungen der Formel (I)



zum Gegenstand, in der

- X ein Stickstoffatom oder eine Gruppe CH ist,
- Ar¹ ein carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl darstellt, nicht substituiert oder substituiert durch einen oder mehrere Reste R², R³ oder R⁴,
- Ar² ein Phenylen oder Naphthylen darstellt, nicht substituiert oder substituiert durch einen oder mehrere Reste R⁵, R⁶ oder R⁷,
- Ar³ ein carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl darstellt, nicht substituiert oder substituiert durch einen oder mehrere Reste R⁸, R⁹ oder R¹⁰,
- A einen Rest (C₁-C₄)-Alkylen oder einen Rest C(O) darstellt,
- B einen Rest (C₁-C₄)-Alkylen-CH=CH- oder einen Rest (C₁-C₄)-Alkylen-cyclopropylen darstellt, wobei die genannten Reste Cyclopropylen oder -CH=CH- nicht substituiert oder substituiert sind durch einen Rest R² und/oder R³,
- R¹ ein Wasserstoffatom, eine Gruppe -SO₃H oder auch einen Rest (C₁-C₆)-Alkyl darstellt, nicht substituiert oder substituiert durch einen Rest wie bei R² definiert,
- R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ oder R¹⁰, gleich oder verschieden, darstellen: Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Mono-, Bi- oder Trihalogeno-(C₁-C₈)-alkyl, Mono-, Bi- oder Trihalogeno-(C₁-C₈)-alkyloxy, Hydroxy, Nitro, Carbonyl, Formyl, -SO₃H, -OSO₃H, (R¹¹O)₂P(O)-, (R¹¹O)₂P(O)-O-, Amino, (C₁-C₈)-Alkylamino, Di((C₁-C₈)-alkyl)-amino, (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkenylamino oder (C₅-C₁₄)-Arylamino, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₅-C₁₄)-Aryl, einen Heterocyclen, gegebenenfalls substituiert durch Oxo, (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, Amino-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₈)-Alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl, Di((C₁-C₈)-alkyl)-amino-(C₁-C₆)-alkyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₈)-Alkyloxy, gegebenenfalls unterbrochen durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkylenoxy, (C₅-C₁₄)-Aryloxy, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkylenoxy, (C₁-C₆)-Alkyloxy-(C₁-C₆)-alkylenoxy, Amino-(C₁-C₆)-alkylenoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino-(C₁-C₆)-alkylenoxy, Di((C₁-C₆)-alkyl)-amino-(C₁-C₆)-alkylenoxy, Methylendioxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkylencarbonyl, (C₅-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamino, (C₁-C₆)-Alkyl-sulfonylamino, (C₅-C₁₄)-Arylsulfonylamino, (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkylensulfonylamino, (C₁-C₆)-Alkylaminosulfonyl, (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkylenaminosulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkylensulfonyl oder (C₅-C₁₄)-Arylsulfonyl, wobei die genannten Reste Alkyl, Aryl oder die Heterocyclen selbst nicht substituiert oder substituiert sind durch einen oder mehrere der oben genannten Gruppen,
- R¹¹ Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl darstellt,

in allen ihren möglichen stereoisomeren Formen und ihren Mischungen, sowie ihre physiologisch akzeptablen

Additionssalze und ihre Prodrugs.

[0005] Alle Reste, die sich mehrmals in den Verbindungen der Formel (I) wiederfinden können, beispielsweise der Rest R^2 , sind voneinander unabhängig und können gleich oder verschieden sein.

[0006] Die weiter oben genannten Reste Alkyl können linear oder verzweigt sein. Dies gilt ebenfalls, wenn sie einen Substituenten tragen oder wenn sie in Gruppen eingeschlossen sind, wie beispielsweise Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Alkyl.

[0007] Unter (C_1-C_8) -Alkyl versteht man die Reste Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, die n-Isomeren dieser Reste, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Neopentyl, Isohexyl, 3-Methylpentyl, 2,3,4-Trimethylhexyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, tert.-Pentyl. Unter den bevorzugten Resten kann man Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl und tert.-Butyl nennen.

[0008] Unter (C_1-C_6) -Alkyl versteht man die Reste Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl und die n-Isomeren dieser Reste.

[0009] Unter Rest Alkyloxy, unterbrochen durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, versteht man vorzugsweise die Reste vom Typ $O-CH_2-O-(CH_2)_2-O-CH_3$.

[0010] Die bivalenten Reste Alkylen, die den weiter oben genannten monovalenten Resten entsprechen, sind beispielsweise die Reste Methylen, Ethylen, 1,3-Propylen, 1,2-Propylen, (= 1-Methylethylen), 2,3-Butylen (= 1,2-Dimethylethylen), 1,4-Butylen oder 1,6-Hexylen.

[0011] Unter ungesättigten bivalenten Resten Alkylen versteht man die Reste Alkenylen und Alkinylen, die ebenfalls linear oder verzweigt sein können. Es handelt sich beispielsweise um die Reste Vinylen, Propenylen, Ethinylen und Propinylen.

[0012] Außer bei gegenteiliger Erwähnung können die Reste Alkyl oder Cycloalkyl nicht substituiert oder substituiert sein durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste, ausgewählt unter (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Hydroxyl, Halogen wie Fluor, Chlor und Brom, Nitro, Amino, Trifluormethyl, mono-, $-OCF_3$, Cyano, Carboxyl, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, PO_3H_2 , OPO_3H_2 , (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl und Benzyloxy. Selbstverständlich gilt dies ebenfalls, wenn der Rest Alkyl Teil einer ihn umfassenden Gruppe ist, wie beispielsweise (C_1-C_6) -Alkylloxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl oder (C_1-C_6) -Alkylaminocarbonyl.

[0013] Unter Halogen versteht man Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Unter dem Ausdruck Aryl versteht man:
 – entweder die heterocyclischen Reste (C_5-C_{14}) -Aryl (= (C_5-C_{14}) -Heteroaryl), in denen die Kohlenstoffatome des Ringes durch ein Heteroatom wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel ersetzt sind, oder
 – die carbocyclischen Reste (C_6-C_{14}) -Aryl.

[0014] Unter den carbocyclischen Resten (C_6-C_{14}) -Aryl kann man Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl nennen, und ganz besonders 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und Phenyl.

[0015] Außer bei gegenteiliger Erwähnung können die Reste Aryl, insbesondere Phenyl, nicht substituiert oder substituiert sein durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste, ausgewählt unter (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy, Hydroxyl, Hydroxy- (C_1-C_6) -alkyl, Halogen wie Fluor, Chlor und Brom, Nitro, Amino, Trifluormethyl, $-OCF_3$, Cyano, Carboxyl, $-SO_3H$, $-OSO_3H$, PO_3H_2 , OPO_3H_2 , (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy und Methylenedioxy.

[0016] Im Fall von monosubstituiertem Phenyl kann sich der Substituent in Position 2, 3 oder 4 befinden und vorzugsweise in Position 3 oder 4. Vorzugsweise stellt Ar^3 ein in Position 4 substituiertes Phenyl dar. In dem Fall, wo das Phenyl disubstituiert ist, können sich die Substituenten in Position 2,3 oder 2,4 oder 2,5 oder 2,6 oder 3,4 oder 3,5 befinden. Wenn Ar^1 ein disubstituiertes Phenyl darstellt, befinden sich die zwei Substituenten vorzugsweise in Position 2,4. Wenn dieses Phenyl trisubstituiert ist, sind die Positionen die folgenden: 2,3,4 oder 2,3,5 oder 2,3,6 oder 2,4,5 oder 2,4,6 oder 3,4,5. In gleicher Weise können die Reste Naphthyl oder die anderen Reste Aryl in jeder Position substituiert sein, beispielsweise der Rest 1-Naphthyl in Position 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8- und der Rest 2-Naphthyl in Position 1-, 3-, 4-, 5-, 6- und 7-.

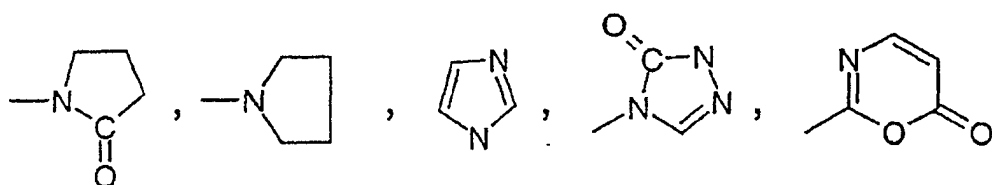
[0017] Die Gruppe (C_5-C_{14}) -Aryl kann auch ein monocyclisches oder polycyclisches aromatisches System darstellen, in dem 1, 2, 3 oder 4 Kohlenstoffatome des Ringes durch Heteroatome, insbesondere durch gleiche

oder verschiedene aus der Gruppe, die gebildet wird durch Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, ersetzt sind. Unter den heterocyclischen Gruppen (C_5 - C_{14})-Aryl (= (C_5 - C_{14})-Heteroaryl) kann man insbesondere die Gruppen 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Indolyl, Isoindolyl, Indazolyl, Phthalazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinoxalinyll, Chinazolinyll, Cinnolinyll, β -Carbolinyll, oder auch die benzo-kondensierten, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-kondensierten Derivate dieser Reste nennen. Das heterocyclische System kann durch die gleichen Substituenten substituiert sein wie sie weiter oben beim carbocyclischen System genannt wurden.

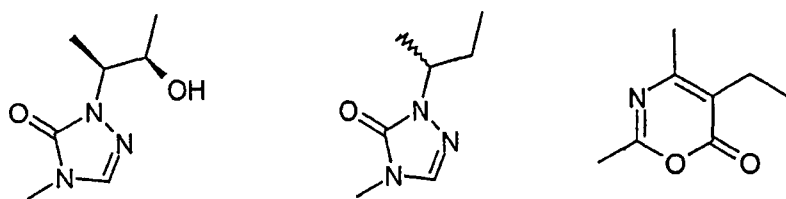
[0018] Selbstverständlich gilt die obige Beschreibung, was die Arylgruppen angeht, ebenfalls dann, wenn das Aryl ein Rest ist, der in einer Gruppe wie Aryl-alkyl eingeschlossen ist. Als bevorzugte Beispiele für Gruppen Aryl-alkyl kann man Benzyl, 1-Phenylethyl oder 2-Phenylethyl nennen.

[0019] Unter Heterocyclus versteht man vorzugsweise einen nicht aromatischen Rest mit 5 oder 6 Kettengliedern, der gegebenenfalls eine oder zwei Doppelbindungen und ein oder mehrere Atome von Stickstoff oder Sauerstoff umfaßt, nicht substituiert oder substituiert durch die gleichen Substituenten, wie sie weiter oben beim carbocyclischen System genannt wurden, sowie den Rest Oxo.

[0020] Die Erfindung umfaßt somit die folgenden Heterocyclen:



[0021] Diese Heterocyclen können substituiert sein. Es kann sich dann um die folgenden Reste handeln:



[0022] Die optisch aktiven Kohlenstoffatome, die in den Verbindungen der Formel (I) enthalten sind, können unabhängig voneinander die Konfiguration R oder die Konfiguration S aufweisen.

[0023] Die Verbindungen der Formel (I) können in Form von reinen Enantiomeren oder reinen Diastereoisomeren vorliegen, oder in Form einer Mischung von Enantiomeren, beispielsweise in Form von Racematen oder Mischungen von Diastereoisomeren.

[0024] Die vorliegende Erfindung hat somit die reinen Enantiomeren, die Mischungen von diesen Enantiomeren, die reinen Diastereoisomeren und die Mischungen von diesen Diastereoisomeren zum Gegenstand. Die Erfindung umfaßt die Mischungen von zwei oder mehr als zwei Stereoisomeren der Formel (I) und alle Verhältnisse von diesen Stereoisomeren in den genannten Mischungen.

[0025] Die Verbindungen der Formel (I) können gegebenenfalls in Form von Isomeren E oder Isomeren Z vorliegen. Die Erfindung hat somit die reinen Isomeren E, die reinen Isomeren Z und die Mischungen E/Z in irgendeinem Verhältnis zum Gegenstand. Wenn die Verbindungen der Formel (I) ein Cyclopropan umfassen, so können diese Verbindungen der Formel (I) in Form von Isomeren cis oder trans vorliegen. Die Erfindung hat somit die reinen Isomeren cis, die reinen Isomeren trans und die Mischungen cis/trans in irgendeinem Verhältnis zum Gegenstand.

[0026] Die Erfindung umfaßt ebenfalls alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel (I). Die Diastereoisomeren, einschließlich der Isomeren E/Z (oder cis/trans) können in die einzelnen Isomeren aufgetrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie. Die Racemate können in zwei Diastereoisomere nach geläufigen Methoden aufgetrennt werden, wie der Chromatographie in chiraler Phase oder durch Auflösungsverfahren.

[0027] Die physiologisch akzeptablen Salze der Verbindungen der Formel (I) sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare oder nicht toxische oder physiologisch verwendbare Salze.

[0028] Wenn die Verbindungen der Formel (I) eine saure Gruppe wie die Carbonsäure umfassen, so handelt es sich beispielsweise um Salze von Alkalimetallen oder Erdalkalimetallen wie die Salze von Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium und ebenfalls um Salze, die mit physiologisch akzeptablen quaternären Ammoniumionen gebildet werden und die Additionssalze mit Säuren wie Ammoniak und physiologisch akzeptablen organischen Aminen, wie beispielsweise Triethylamin, Ethanolamin oder Tris-(2-hydroxyethyl)-amin.

[0029] Wenn die Verbindungen der Formel (I) eine basische Gruppe enthalten, so können sie ein Additionssalz mit Säuren bilden, beispielsweise mit anorganischen Säuren wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder mit organischen Carbonsäuren wie Essigsäure, Trifluoressigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure oder para-Toluolsulfonsäure.

[0030] Die Verbindungen der Formel (I), die eine basische Gruppe und eine saure Gruppe umfassen, wie beispielsweise Guanidino und Carboxyl, können in Form von Zwitterionen (Betaïnen) vorliegen, die ebenfalls in der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind.

[0031] Wenn die Verbindungen der Formel (I) eine geladene Ammoniumgruppe umfassen, so ist das Gegenanion (Q^-) vorzugsweise ein monovalentes Anion oder ein Äquivalent eines polyvalenten Anions einer nicht toxischen, physiologisch akzeptablen und insbesondere pharmazeutisch akzeptablen organischen oder anorganischen Säure, beispielsweise das Anion oder ein Äquivalent eines Anions von einer der weiter oben genannten Säuren, die für die Bildung von Additionssalzen nützlich sind. Q^- kann beispielsweise eines der Anionen (oder Äquivalent eines Anions) von einer Gruppe sein, ausgewählt unter Chlorid, Sulfat, Phosphat, Acetat, Trifluoracetat, Citrat, Benzoat, Maleat, Fumarat, Tartrat, Methansulfonat und para-Toluolsulfonat.

[0032] Die Salze der Verbindungen der Formel (I) können nach üblichen Methoden erhalten werden, wie sie dem Fachmann bekannt sind, beispielsweise indem man eine Verbindung der Formel (I) mit einer organischen oder anorganischen Säure oder einer Base in einem Lösungsmittel oder einem Dispergierungsmittel kombiniert, oder ausgehend von einem anderen Salz durch Austausch des Kations oder Anions.

[0033] Die Erfindung schließt ebenfalls alle Salze der Verbindungen der Formel (I) ein, die wegen ihrer geringen physiologischen Akzeptanz nicht direkt als Arzneimittel verwendbar sind, jedoch als Zwischenprodukte eingesetzt werden können, um spätere chemische Modifizierungen im Bereich der Verbindungen der Formel (I) durchführen zu können oder als Ausgangsprodukte für die Herstellung von physiologisch akzeptablen Salzen verwendet werden.

[0034] Die vorliegende Erfindung schließt ebenfalls alle Solvate der Verbindungen der Formel (I) ein, beispielsweise die Hydrate, die mit Alkoholen gebildeten Solvate und alle Derivate der Verbindungen der Formel (I), beispielsweise die Ester, Prodrugs und andere physiologisch akzeptablen Derivate sowie die Metaboliten der Verbindungen der Formel (I).

[0035] Die Erfindung hat ebenfalls die Prodrugs der Verbindungen der Formel (I) zum Gegenstand, die in vivo unter physiologischen Bedingungen in die Verbindungen der Formel (I) umgewandelt werden können. Die Prodrugs der Verbindungen der Formel (I), nämlich die chemisch modifizierten Derivate der Verbindungen der Formel (I), um verbesserte Eigenschaften in der gewünschten Art und Weise zu erhalten, sind dem Fachmann bekannt.

[0036] Für mehr Informationen über den Typ der in der vorliegenden Erfindung ins Auge gefassten Prodrugs kann man die folgenden Werke nennen: Fleicher et al., *Advanced Drug Delivery Review* 19 (1996) 115–130; *Design of prodrugs*, H. Bundgaard, Ed. Elsevier, 1985; H. Bundgaard, *Drugs of the Future* 16 (1991) 443; Saulnier et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4 (1994) 1985; Safadi et al. *Pharmaceutical Res.* 10 (1993) 1350. Unter den geeigneten Prodrugs der Verbindungen der Formel (I) kann man vorzugsweise nennen:

- die Prodrugs in Form von Ester der Carboxyl-Gruppen, der sulfonischen oder phosphonischen Gruppen, wenn beispielsweise Ar^3 jeweils durch eine Gruppe $-CO_2H$, $-SO_3H$ oder $-PO_3H$ substituiert ist,
- die Prodrugs in Form von Acyl und Carbamat für die Gruppen, die einen acylierbaren Stickstoff enthalten wie die Gruppen Amino und Guanidin,
- die Prodrugs in Form von quaternären Derivaten von cyclischem oder nicht cyclischem Stickstoff (substituiertes Benzyl).

[0037] In den acylierten Prodrugs oder denen in Form von Carbamat ist ein Wasserstoffatom, das sich an dem Stickstoff befindet, ein- oder mehrmals, beispielsweise zweimal, durch eine Gruppe Acyl oder Carbamat ersetzt. Unter den bevorzugten Gruppen Acyl oder Carbamat kann man die Gruppen $R_{12}CO-$, $R_{13}OCO-$ nennen, in denen R_{12} ein Wasserstoff oder ein Rest (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_3-C_{18}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{14}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_5-C_{14}) -Aryl, worin 1 bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome wie N, O, S ersetzt sein können, oder (C_5-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, worin im Teil Aryl 1 bis 5 Kohlenstoffatome durch Heteroatome wie N, O, S ersetzt sein können, ist und R_{13} die gleichen Werte wie R_{12} besitzt, mit Ausnahme von Wasserstoff.

[0038] Selbstverständlich können Ar^1 , Ar^2 , Ar^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} und R^{13} die oben angegebenen Definitionen in unabhängiger Weise von einigen, bezogen auf die anderen, annehmen.

[0039] Unter den die Formel (I) betreffenden Definitionen kann man die folgenden bevorzugten Werte nennen:

Ar^1 und Ar^3 stellen Phenylgruppen dar,

Ar^1 stellt eine Phenylgruppe dar und Ar^3 stellt einen Heterocyclus dar,

A ist vorzugsweise eine Gruppe Methylen,

B ist vorzugsweise eine Gruppe $-CH_2-CH=CH-$ oder $-CH_2$ -cyclopropyl-, wobei die genannten Gruppen nicht substituiert oder substituiert sind durch ein oder mehrere Halogene oder (C_1-C_4) -Alkyl,

R^1 ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe Methyl oder Ethyl, nicht substituiert oder substituiert durch Fluor, $-OH$, NH_2 , (C_1-C_8) -Alkyloxy, (C_1-C_8) -Alkylamino oder Di- (C_1-C_8) -alkylamino, Pyrrolidino oder 2-Oxo-pyrrolidino,

R^2 und R^3 sind vorzugsweise Halogenatome,

R^4 ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom,

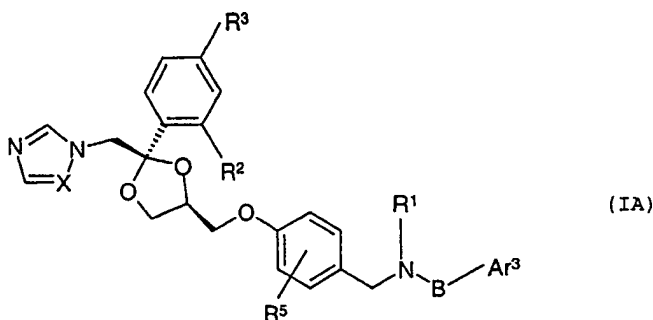
R^6 ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom,

R^5 und R^7 stellen vorzugsweise Wasserstoff dar,

R^8 , R^9 und R^{10} stellen vorzugsweise Wasserstoff, CN, Halogen, $-CF_3$, $-OCF_3$, OH , $-SO_3H$, $-P(O)(OH)_2$, Carboxy, $-OSO_3H$, $-OPO_3H$, $-NH_2$, (C_1-C_6) -Alkyl, einen nicht aromatischen heterocyclischen Rest, gesättigt oder ungesättigt, Amino- (C_1-C_6) -alkyl, Hydroxy- (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -Alkyloxy, (C_1-C_6) -Alkylamino- (C_1-C_6) -alkyloxy, (C_1-C_6) -Alkyloxycarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylaminocarbonyl, (C_1-C_6) -Alkylamino, Di- (C_1-C_6) -alkylamino oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino- (C_1-C_6) -alkyloxy dar, wobei die genannten Reste Alkyl oder die Heterocyclus nicht substituiert oder substituiert sind durch Halogen, OH , SO_3H , $P(O)(OH)_2$, Oxo, Carboxy, $-OSO_3H$, $-OPO_3H_2$, $-NH_2$, Phenyl, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkyloxy, Hydroxy- (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -Alkylamino oder Di- (C_1-C_6) -alkylamino.

[0040] Die Erfindung hat ganz besonders die wie weiter oben definierten Verbindungen der Formel (I) zum Gegenstand, in denen A eine Gruppe $-CH_2-$ ist, B eine Gruppe $-CH_2-CH=CH-$ oder $-CH_2$ -cyclopropyl- ist, Ar^1 ein Phenyl darstellt und Ar^2 ein Phenyl darstellt, sowie ihre physiologisch akzeptablen Additionssalze.

[0041] Die Erfindung hat ganz besonders die wie weiter oben definierten Verbindungen der Formel (I) zum Gegenstand, die der Struktur (IA)



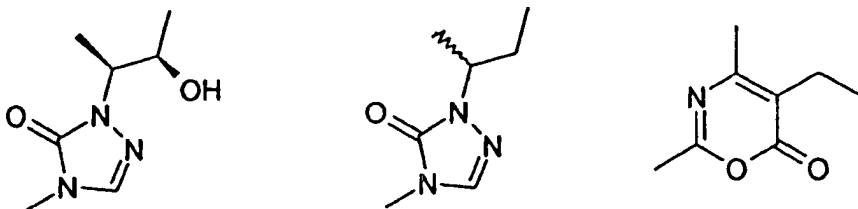
entsprechen,

in der B, X, Ar^3 , R^5 und R^1 wie weiter oben definiert sind und R^2 und R^3 ein Atom von Chlor oder Fluor darstellen, sowie ihre physiologisch akzeptablen Additionssalze.

[0042] Die Erfindung hat ganz besonders die wie weiter oben definierten Verbindungen der Formel (I) oder (IA) zum Gegenstand, in denen R_2 und R_3 Atome von Fluor oder Chlor sind, X CH oder N darstellt und Ar^3 eine Gruppe Phenyl darstellt, nicht substituiert oder substituiert durch R^8 wie vorstehend definiert, sowie ihre physiologisch akzeptablen Additionssalze.

[0043] Die Erfindung hat ganz besonders die wie vorstehend definierten Verbindungen der Formel (I) oder (IA) zum Gegenstand, in denen R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe Methyl oder Ethyl darstellt, nicht substituiert oder substituiert durch eine Gruppe F, OH, NH₂, (C₁-C₆)-Alkyloxy, (C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Pyrrolidino oder 2-Oxo-pyrrolidino, sowie ihre physiologisch akzeptablen Additionssalze.

[0044] Die Erfindung hat ganz besonders die wie vorstehend definierten Verbindungen der Formel (IA) zum Gegenstand, in der Ar³ ein Phenyl ist, nicht substituiert oder substituiert durch R⁸, das einen Rest -Cl, -F, CN, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NH₂, (C₁-C₆)-Alkyloxy, (C₁-C₆)-Alkylamino oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino oder einen Heterocyclus darstellt, ausgewählt unter:

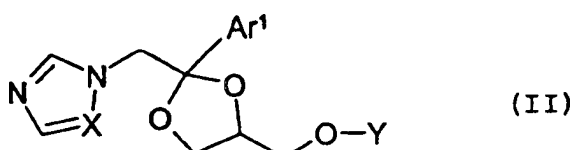


sowie ihre physiologisch akzeptablen Additionssalze.

[0045] Die Erfindung hat ganz besonders die folgenden Verbindungen zum Gegenstand:

- cis-4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-methyl-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-benzolmethanamin
- 4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-methyl-N-[3-(4-chlorphenyl)-2(E)-propenyl]-benzolmethanamin
- cis-4-{3-[[4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxan-4-yl]-methoxy]-phenyl]-methyl}-methylamino}-1(E)-propenyl}-phenol
- cis-4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-benzolmethanamin
- cis-4-{3-[[4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxan-4-yl]-methoxy]-phenyl]-methyl}-methylamino}-1(E)-propenyl}-phenol
- 4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-methyl-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-1-naphthalinmethanamin
- cis-4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-4-chlor-benzolmethanamin
- cis-N-(2-Aminoethyl)-4-[[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-benzolmethanamin
- cis-N-(2-Aminoethyl)-N-[3-(4-chlorphenyl)-2(E)-propenyl]-4-[[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-benzolmethanamin
- cis-2-[[4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-phenyl]-methyl]-3-phenyl-2(E)-propenyl)-amino}-ethanol.

[0046] Die Erfindung hat ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) zum Gegenstand, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel (II)



in der Y eine Abgangsgruppe nach nucleophiler Substitution darstellt wie Mesylat oder Tosylat und die anderen

Substituenten ihre vorstehenden Bedeutungen beibehalten, der Einwirkung in Anwesenheit einer Base von einer Verbindung der Formel (III)

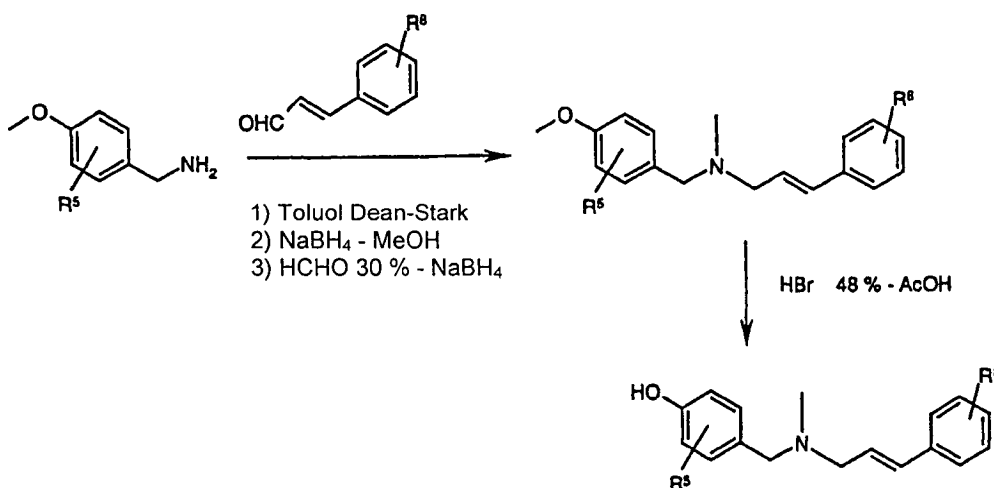


unterzieht, in der Ar^2 , A, R^1 , B und Ar^3 ihre vorstehende Bedeutung beibehalten, um die entsprechende Verbindung der Formel (I) zu erhalten.

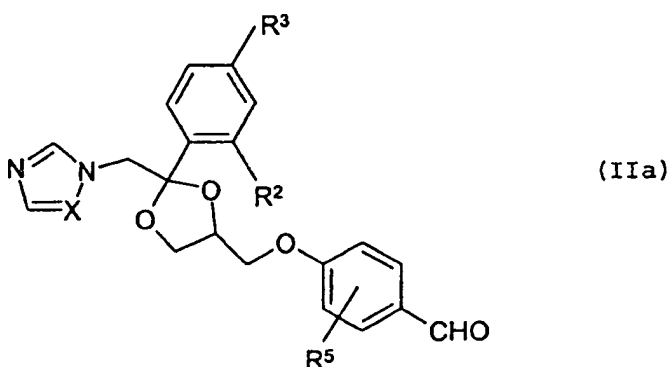
[0047] Diese Reaktion erfolgt unter den klassischen Bedingungen zur nucleophilen Substitution vom Typ $\text{R-OH} + \text{R}'\text{-OTs} \rightarrow \text{R-O-R}'$ wie sie dem Fachmann bekannt ist, wobei Ts eine Tosylgruppe ist. Die verwendete Base kann insbesondere Natriumhydrid sein und das Lösungsmittel Dimethylformamid.

[0048] Die als Ausgangsprodukt verwendeten Verbindungen der Formel (II) sind im allgemeinen bekannte Produkte, insbesondere wenn Ar^1 ein Phenyl ist. Sie können nach dem in J. Med. Chem. (1979) 22(8) 1003 angegebenen Verfahren hergestellt werden.

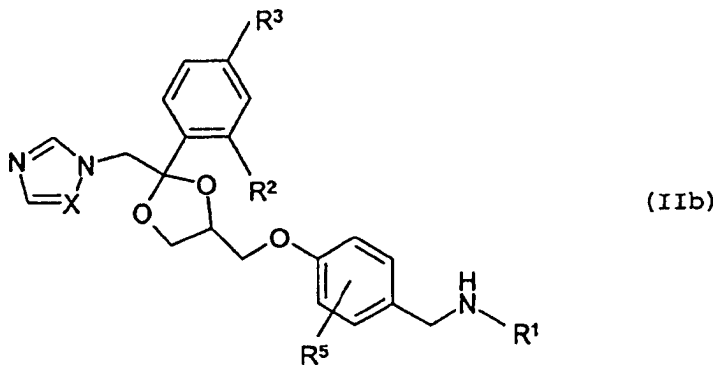
[0049] Einige Verbindungen der Formel (III) ($\text{R}^1 = \text{Me}$) sind leicht zugänglich. Sie können wie in dem nachfolgenden Schema oder weiter unten im experimentellen Teil angegeben hergestellt werden.



[0050] Als Variante dieses Verfahrens kann man die Verbindung der Formel (II) mit einem Aryl der Formel (III') $\text{OH-C}_6\text{H}_4\text{-CHO}$ in Anwesenheit einer Base zur Reaktion bringen, wobei das Phenyl nicht substituiert oder durch R^5 substituiert ist, um eine Verbindung der Formel (IIa)

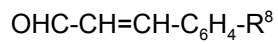


zu erhalten, die man mit einem Amin $\text{R}^1\text{-NH}_2$, worin R^1 wie vorstehend definiert ist, zur Reaktion bringt, gefolgt von einer Reduktionsreaktion in Anwesenheit eines Reduktionsmittels wie NaBH_3CN , um das Amin der Formel (IIb)



zu erhalten, das man

– entweder mit einem Derivat der Formel

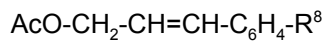


oder

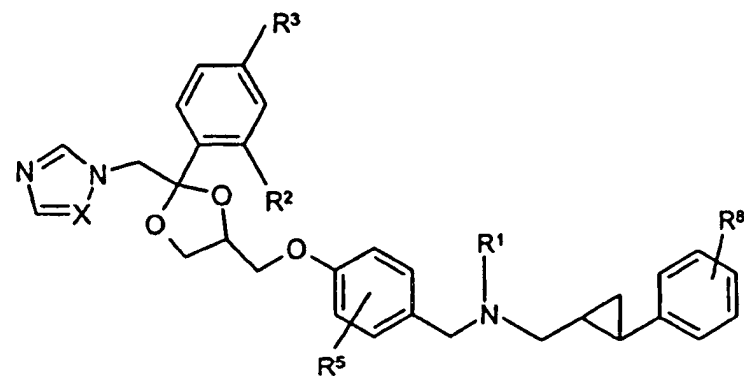
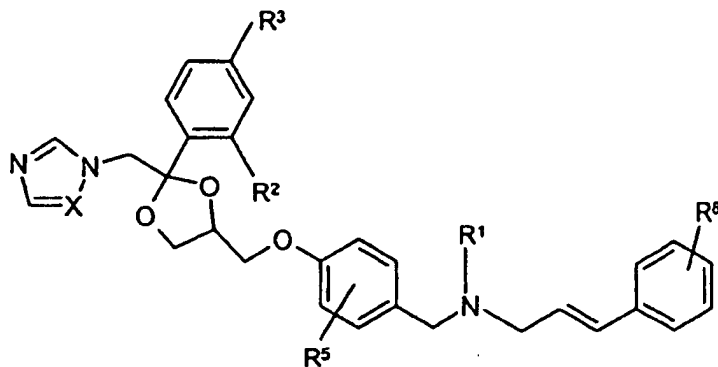


zur Reaktion bringt, gefolgt von einer Reduktionsreaktion in Anwesenheit eines Reduktionsmittels wie NaBH_3CN oder $\text{Pyridin}\cdot\text{BH}_3$,

– oder mit einer Verbindung der Formel



in Anwesenheit eines Palladiumderivates zur Reaktion bringt, um die Verbindungen der folgenden Formeln (IAA) und (IAB)



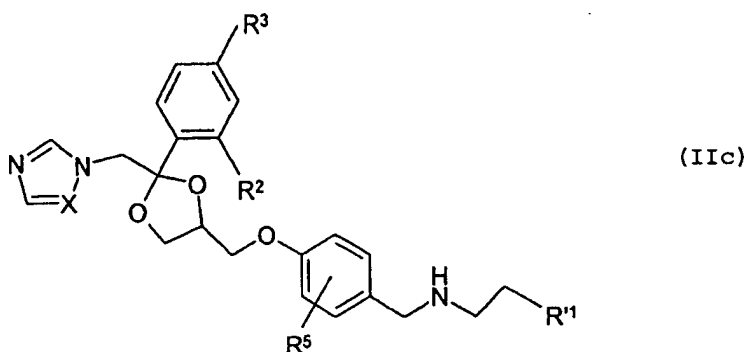
zu erhalten.

[0051] Die erste Reaktion zur reduzierenden Aminierung, die den Aldehyd (IIa) verwendet, erfolgt vorzugs-

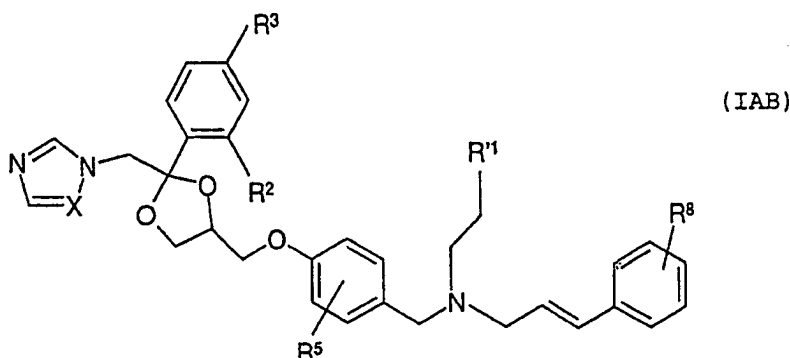
weise in Anwesenheit eines Reaktanden wie NaBH_3CN in Methanol oder Pyridin- BH_3 .

[0052] Die zweite Reaktion zur reduzierenden Aminierung, die das Amin (IIc) mit einem Derivat von trans-Cinnamaldehyd verwendet, erfolgt ebenfalls vorzugsweise in Anwesenheit von NaBH_3CN in Methanol. Die Reaktion, die das Amin (IIc) mit einem Allylacetat verwendet, erfolgt in Anwesenheit eines Palladium-Derivates, beispielsweise im Medium Acetonitril/Wasser ($\text{tppts}/\text{Pd}(\text{OAc})_2$).

[0053] Vorzugsweise bringt man die Verbindung der Formel (IIa) mit einem Amin der Formel $\text{R}^1\text{-(CH}_2)_2\text{-NH}_2$ zur Reaktion, wobei R^1 eine Gruppe F, OH, ein Amin oder ein Alkylamin, die in geeigneter Weise geschützt sind (wie NHCO_2tBu , Pyrrolidino, 2-Oxo-Pyrrolidino) oder ein Dialkylamin darstellt, um eine Verbindung der Formel (IIc) in Anwesenheit eines Reduktionsmittels wie NaBH_3CN



zu erhalten, die man mit einem wie vorstehend definierten konjugierten Aldehyd ($\text{OHC-CH=CH-C}_6\text{H}_4\text{-R}^8$) in Anwesenheit eines Reduktionsmittels wie NaBH_3CN zur Reaktion bringt, um eine Verbindung der Formel (IAB)



zu erhalten.

[0054] Die Ausgangsverbindungen der Formel (II) oder (III) können nach den in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt werden oder sind ebenfalls in Analogie dazu zugänglich. Die Herstellung der Verbindungen der Formel (II) ist in Eur. J. Med. Chem. (1995) 30, 617–626 oder J. Heterocyclic Chemistry (1990), 27 2053 beschrieben, mit der Maßgabe, daß die vorliegende Erfindung nicht auf diese Synthesen oder auf diese Ausgangsprodukte eingeschränkt ist. Es besteht für den Fachmann keine größere Schwierigkeit, Modifizierungen der in unserer Anmeldung beschriebenen Synthesen für die Herstellung von anderen Verbindungen der Formel (I) gemäß der Erfindung vorzusehen.

[0055] Die Verbindungen der Formel (I) sind Verbindungen mit einer pharmakologischen Aktivität, und sie können somit als Arzneimittel, insbesondere als Fungizide verwendet werden.

[0056] Die vorliegende Erfindung hat somit die Verbindungen der Formel (I) und/oder ihre physiologisch akzeptablen Salze und/oder ihre Prodrugs als Arzneimittel zum Gegenstand.

[0057] Die Verbindungen der Formel (I) sowie ihre physiologisch akzeptablen Salze und ihre Prodrugs können an Tiere, vorzugsweise an Säugetiere und insbesondere an Menschen als Arzneimittel in therapeutischer oder prophylaktischer Hinsicht verabreicht werden. Die Verbindungen der Formel (I) weisen interessante fungizide Eigenschaften auf. Sie sind insbesondere wirksam bei *Candida albicans* und anderen *Candidas* wie *Candida glabrata*, *krusei*, *tropicalis*, *pseudotropicalis* und *parapsilosis*, bei *Aspergillus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium canis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophyte*.

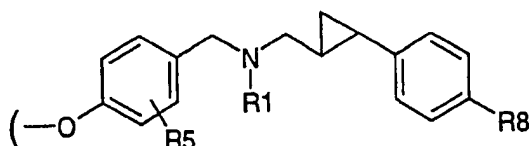
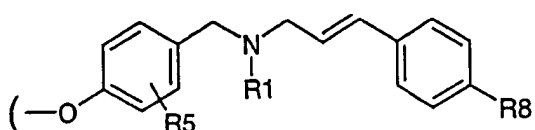
[0058] Die Verbindungen der Formel (I) können als Arzneimittel bei Mensch oder Tier angewendet werden, um insbesondere digestive, urinäre, vaginale Candidosen oder Candidosen der Haut, Cryptococcosen, beispielsweise Neuromeningitis-Cryptococcosen, pulmonare oder kutane Cryptococcosen, bronchopulmonare und pulmonare Aspergillosen und invasive Aspergillosen beim Patienten mit Immunodepression zu bekämpfen.

[0059] Die Verbindungen gemäß der Erfindung können ebenfalls bei der Vorbeugung von mykotischen Erkrankungen bei angeborenen oder erworbenen immunitären Depressionen verwendet werden.

[0060] Die Verbindungen gemäß der Erfindung sind nicht auf eine pharmazeutische Verwendung beschränkt. Sie können ebenfalls als Fungizide auf anderen Gebieten als dem pharmazeutischen verwendet werden.

[0061] Die Erfindung hat somit die Verbindungen der Formel (I) als fungizide Arzneimittel zum Gegenstand.

[0062] Die Erfindung hat ebenfalls die Verwendung einer chemischen Einheit, die an einem Ende die folgenden Gruppen:



und am anderen Ende eine pharmakophore Gruppe mit einer fungiziden Wirkung aufweist, beispielsweise ein Derivat von Azol oder Triazol wie vorstehend definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zum Gegenstand, die eine fungizide Wirkung aufweisen.

[0063] Die Verbindungen gemäß der Erfindung können so wie sie sind oder in Mischung mit einer oder mehreren anderen Verbindungen der Formel (I) oder auch in Form einer pharmazeutischen Präparation (pharmazeutische Zusammensetzung) verabreicht werden, die als Wirkstoff eine wirksame Dosis von mindestens einer Verbindung der Formel (I) und/oder ihren Prodrugs sowie übliche und pharmazeutisch inerte Träger und/oder Zusatzstoffe umfaßt.

[0064] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der Erfindung ermöglichen eine enterale oder parenterale Verabreichung und umfassen als Wirkstoff eine wirksame Dosis von mindestens einer Verbindung der Formel (I) und/oder ihren physiologisch akzeptablen Salzen und/oder ihren Prodrugs sowie einen oder mehrere pharmazeutisch inerte Träger und/oder einen oder mehrere übliche Zusatzstoffe.

[0065] Die Erfindung hat somit die pharmazeutischen Zusammensetzungen zum Gegenstand, die eine wie oben definierte Verbindung der Formel (I) sowie einen Füllstoff umfassen.

[0066] Die Arzneimittel können oral verabreicht werden, beispielsweise in Form von Pillen, Tabletten, umhüllten Tabletten, Filmtabletten, Granulaten, Kapseln und Weichkapseln, Lösungen, Sirups, Emulsionen, Suspensionen oder Aerosolmischungen.

[0067] Die Verabreichung kann jedoch auch auf rektalem Wege erfolgen, beispielsweise in Form von Suppositorien, auf parenteralem Wege, beispielsweise in Form von injizierbaren Lösungen oder Infusionen, Mikrokapseln oder Implantaten, auf perkutanem Wege, beispielsweise in Form von Salben, Lösungen, Pigmenten oder Farbstoffen, auf transdermalem Wege in Form von Pflastern oder auf anderen Wegen in Form von Aerosol oder Nasenspray.

[0068] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der Erfindung werden nach an sich bekannten Methoden hergestellt, bei denen pharmazeutisch inerte organische oder anorganische Trägerstoffe zu den Verbindungen der Formel (I) und/oder ihren physiologisch akzeptablen Salzen und/oder ihren Prodrugs gegeben werden.

[0069] Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, umhüllten Tabletten und Kapseln aus harter Gelatine ist es beispielsweise möglich, Lactose, Maisstärke oder ihre Derivate, Talk, Stearinsäure oder ihre Salze usw. zu verwenden. Die geeigneten Trägerstoffe für Kapseln aus weicher Gelatine oder für Suppositorien sind beispielsweise Fette, Wachse, halb feste oder flüssige Polyole, natürliche oder modifizierte Öle usw. Die geeigneten Füllstoffe für die Herstellung von Lösungen, beispielsweise für injizierbare Lösungen, Emulsionen oder Sirups sind beispielsweise Wasser, die Alkohole, Glycerin, die Polyole, Saccharose, die Invertzucker, Glucose, Pflanzenöle usw. Die geeigneten Trägerstoffe für Mikrokapseln oder Implantate sind beispielsweise die Copolymeren von Glyoxylsäure und Milchsäure. Die pharmazeutischen Präparationen enthalten normalerweise 0,5 Gew.-% bis 90 Gew.-% der Verbindung der Formel (I) und/oder ihrer physiologisch akzeptablen Salze. Außer den Wirkstoffen und den Trägern können die pharmazeutischen Präparationen Zusatzstoffe enthalten, wie beispielsweise Verdünnungsmittel, Sprengmittel, Bindemittel, Gleitmittel, Netzmittel, Stabilisatoren, Emulgatoren, Konservierungsstoffe, Süßungsmittel, Farbstoffe, Mittel zur Geschmacksverbesserung oder Aromastoffe, Verdickungsmittel, Puffermittel und auch Lösungsmittel oder Auflösungsmittel oder Mittel zur Erzielung eines Verzögerungseffektes oder auch Salze zur Modifizierung des osmotischen Druckes, Umhüllungsmittel oder Antioxidantien.

[0070] Sie können ebenfalls zwei oder mehrere Verbindungen der Formel (I) und/oder ihrer physiologisch akzeptablen Salze und/oder ihrer Prodrugs enthalten. Außerdem können sie zusätzlich zu mindestens einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I) und/oder ihrer physiologisch akzeptablen Salze und/oder ihrer Prodrugs mindestens einen oder mehrere andere Wirkstoffe enthalten, die zu therapeutischen oder prophylaktischen Zwecken verwendbar sind.

[0071] Die pharmazeutischen Präparationen (pharmazeutischen Zusammensetzungen) umfassen normalerweise 0,2 mg bis 500 mg und vorzugsweise 1 mg bis 200 mg der Verbindung der Formel (I) und/oder ihrer physiologisch akzeptablen Salze und/oder ihrer Prodrugs.

[0072] Die vorliegende Erfindung hat somit ganz besonders eine Verbindung der Formel (I) und/oder ihre physiologisch akzeptablen Salze und/oder ihre Prodrugs wie weiter oben definiert als Arzneimittel mit einer fungiziden Aktivität zum Gegenstand.

[0073] Die vorliegende Erfindung hat ebenfalls die Verwendung der Verbindungen der Formel (I) und/oder ihrer physiologisch akzeptablen Salze und/oder ihrer Prodrugs wie weiter oben definiert für die Herstellung von Arzneimitteln mit einer fungiziden Aktivität zum Gegenstand.

[0074] Wenn man die Verbindungen der Formel (I) anwendet, so können ihre Dosierungen innerhalb von weiten Grenzen variieren und sollen in Abhängigkeit von der zu behandelnden Person festgelegt werden.

[0075] Dies richtet sich beispielsweise nach der verwendeten Verbindung und der Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung, und ob man sich schweren oder chronischen Bedingungen gegenüber sieht oder ob man eine prophylaktische Behandlung durchführen möchte.

[0076] Im Fall einer Verabreichung auf oralem Wege variiert die tägliche Dosis im allgemeinen von 0,01 mg/kg bis 100 mg/kg und vorzugsweise von 0,1 mg/kg bis 50 mg/kg, insbesondere von 0,1 mg/kg bis 5 mg/kg.

[0077] Im Fall einer Verabreichung auf intravenösem Wege variiert die tägliche Dosis annähernd von 0,01 mg/kg bis 100 mg/kg und vorzugsweise von 0,05 mg/kg bis 10 mg/kg.

[0078] Die tägliche Dosis kann aufgeteilt werden, insbesondere im Fall einer Verabreichung von großen Mengen an Wirkstoff, in mehrere, beispielsweise 2, 3 oder 4 Teile. Es kann gegebenenfalls in Abhängigkeit vom individuellen Verhalten erforderlich sein, unterschiedliche Dosierungen in ansteigender oder abfallender Weise zu verabreichen.

[0079] Die Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze können ebenfalls als Zwischenprodukte für die Herstellung von anderen Verbindungen, insbesondere von anderen Wirkstoffen verwendet werden, die ausgehend von den Verbindungen der Formel (I) zugänglich sind, beispielsweise durch Modifizierung oder Einführung von Resten oder funktionellen Gruppen.

[0080] Schließlich hat die Erfindung als Zwischenprodukte der wie oben definierten Verfahren die Verbindungen der Formel (IIa), (IIb) und (IIc) zum Gegenstand.

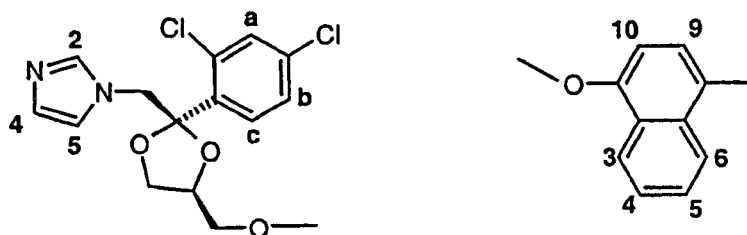
BEISPIELE

[0081] Die Produkte wurden durch Massenspektrum (MS), Infrarot-Spektrum (IR) und/oder NMR-Spektrum identifiziert. Die Verbindungen wurden durch Chromatographie in normaler Phase (insbesondere in Anwesenheit der Mischung $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) oder in inverser Phase (in Anwesenheit von Essigsäure oder Trifluoressigsäure) gereinigt. Die Verbindung der Formel (I), die unter Verwendung eines Eluents gereinigt wurden, das beispielsweise Trifluoressigsäure enthält, und die anschließend getrocknet werden oder in denen bei der letzten Stufe der Synthese beispielsweise Trifluoressigsäure verwendet wurde, um eine Schutzgruppe tert.-Butyl zu entfernen, enthalten manchmal in Abhängigkeit von der Art, wie das Produkt getrocknet wurde, Säure, die vom Eluent oder der letzten Stufe der Synthese stammt und die sich somit teilweise oder vollständig in Form von Salz der verwendeten Säure wiederfindet, beispielsweise in Form eines Salzes von Essigsäure oder Trifluoressigsäure. Sie können ebenfalls mehr oder weniger hydratisiert sein.

Abkürzungen/eventuell verwendete chemische Namen

AcOEt: Ethylacetat; DMF: Dimethylformamid; HOBT: 1-Hydroxybenzotriazol-Hydrat; MeOH: Methanol; TEA: Triethylamin; TFA Trifluoressigsäure; THF: Tetrahydrofuran; MCPBA: meta-Chlorperbenzoesäure; DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en; APTS: para-Toluolsulfonsäure; DPPA: Diphenylphosphorylazid; DMSO: Dimethylsulfoxid; Pd/C: Palladium auf Kohle; Boc: tert.-Butyloxycarbonyl; CBz: Benzyloxycarbonyl; DCC: 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid;
 IR: Infrarot; NMR: Magnetische Kernresonanz; SM: Massenspektrum; ESP: Elektrospray positiver Modus; ep.: Schulter; F: stark; s. Singulett; d. Dublett; t. Triplett; quad: Quadruplett; quint: Quintuplett; 1: breit; m: Multipllett oder massiv; J: Kopplungskonstante;
 Rf: Retentionsfaktor (Chromatographie).

[0082] Die nachfolgenden NMR-Spektren wurden interpretiert und die aromatischen Wasserstoffe auf diese Weise identifiziert:



Herstellung 1: 4-Hydroxy-N-methyl-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-benzolzmethanamin (P1)

Stufe a): 4-Methoxy-N-methyl-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-benzolzmethanamin

[0083] Man erhitzt eine Lösung von trans-Cinnamaldehyd (Jansen, $d = 1,048$, 13,2 g 0,1 mol) und 4-Methoxybenzylamin (Fluka, $d = 1,057$, 13,7 g, 0,1 mol) in 250 ml Toluol 2 Stunden und 30 Minuten lang unter Rückfluß, indem man das im Verlauf der Reaktion gebildete Wasser mit Hilfe einer "Dean-Starck"-Apparatur entfernt, und verdampft anschließend das Toluol unter reduziertem Druck. Der erhaltene Rückstand (Schiff-Base) wird danach in 150 ml Methanol gelöst, und anschließend reduziert man die Schiff-Base, indem man bei 40°C 3,8 g NaBH_4 zusetzt. Schließlich gibt man 81 ml Formaldehyd (37%) zu dem Reaktionsmedium (Reaktion der Amino-Reduktion), bringt die Mischung 30 Minuten lang unter Rückfluß und rührt über Nacht bei Umgebungstemperatur. Nach dem Verdampfen des Methanols nimmt man den Rückstand mit Dichlormethan auf, wäscht zweimal mit Wasser und einmal mit einer wäßrigen, gesättigten Lösung von Natriumchlorid, trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und dampft unter reduziertem Druck ein, bis man einen trockenen Extrakt erhält, den man durch Chromatographie über Kieselerde reinigt, indem man mit einer Mischung von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (70/30) eluiert. Man erhält auf diese Weise 9,07 g des erwarteten, kristallisierten Produktes.

Rf 0,20 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ (70/30).

NMR ^1H (300 MHz CDCl_3)

2,23 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N}$); 3,18 (dl, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$); 6,31 (td, $J = 16$; 6,5 Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$); 6,54 (d, 1H, $J = 16$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$); 3,49 (s, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{-N}$); 3,80 (s, 3H, Ph-O-CH_3); 6,86 und 7,25 AA'BB'; 7,31 (tl, 2H, H meta); 7,38 (dl, 2H, H ortho); 7,24 (maskiert 1H, H para).

Stufe b): 4-Hydroxy-N-methyl-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-benzolzmethanamin

[0084] Zu einer Lösung des in der vorstehenden Stufe hergestellten Produktes (1 g, 3,74 mmol) in 20 ml Essigsäure gibt man 20 ml Bromwasserstoffsäure (48%) und erhitzt 5 Stunden und 30 Minuten lang unter Rückfluß. Nach dem Eindampfen unter reduziertem Druck und Mitnahme des Wassers durch Ethylacetat erhält man einen trockenen Extrakt, den man durch Chromatographie über Kieselerde reinigt, indem man mit einer Mischung von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5) eluiert. Man erhält auf diese Weise 660 mg des erwarteten Produktes. Rf 0,46 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5).

Herstellungen 2 und 3: 4-{cis-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy}-N-methyl-benzolzmethanamin

Stufe a): 4-{cis-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy}-benzaldehyd

[0085] Zu einer Suspension von NaH (1,723 g) in DMF (150 ml) gibt man eine Lösung von 4-Hydroxybenzaldehyd (4,59 g, 0,0376 mol) in 80 ml DMF und rührt 30 Minuten lang bei Umgebungstemperatur. Danach setzt man 20 g 4-Methylbenzolsulfonat von {cis-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methyl} hinzu und erhitzt über Nacht auf 90°C. Nach Rückkehr auf Umgebungstemperatur gießt man das Ganze in 500 ml Wasser und extrahiert viermal mit 300 ml Dichlormethan, wäscht die organischen Phasen mit Wasser und mit einer wäßrigen, gesättigten Lösung von Natriumchlorid, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat, filtriert und dampft unter reduziertem Druck ein, bis man einen trockenen Extrakt erhält, den man in 40 ml Ether aufnimmt. Man beobachtet die Kristallisation. Die Kristalle werden zentrifugiert, gespült und viermal mit 20 ml Ether gewaschen. Man erhält auf diese Weise 14,48 g des erwarteten Produktes (sowie 5,84 g aus den Mutterlaugen gewonnenes Produkt).

Rf 0,18 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2).

NMR ^1H (300 MHz CDCl_3)

3,35 (dd) und 3,77 (dd) 2H, 3,80 (dd) und 3,91 (dd) 2H: O- CH_2 -CH- CH_2 -O; 4,41 (m, 1H O- CH_2 -CH- CH_2 -O); 4,45 und 4,55 (AB, 2H, N- CH_2 -Cq); 6,42 und 7,85 (AA'BB'); 9,90 (s, 1H, CHO); 7,03 (dl, 2H, H4 und H5); 7,29 (dd, 1H, Hb); 7,49 (d, 1H, Ha); 7,61 (d, 1H, Hc); 7,70 (s, 1H, H2).

Stufe b): 4-{cis-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy}-N-methyl-benzolzmethanamin (Amino-Reduktion) (P3)

[0086] Zu einer Lösung des in der vorstehenden Stufe hergestellten Produktes P2 (5,70 g, 0,0131 mol) in Methanol (170 ml) gibt man Methylamin-Hydrochlorid (8,833 g, 0,131 mol) und NaBH_3CN (1,654 g, 0,026 mol) und rührt 19 Stunden lang. Dann dampft man unter reduziertem Druck ein, bis man einen trockenen Extrakt erhält, den man in einer Mischung von Wasser/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaOH}$ 2 N (50 ml/20 ml/70 ml) aufnimmt, die wäßrige Phase mit 70 ml Dichlormethan reextrahiert, mit Wasser und mit einer wäßrigen, gesättigten Lösung von Natriumchlorid wäscht, über Magnesiumsulfat trocknet, filtriert und unter reduziertem Druck eindampft. Man erhält 6,1 g des erwarteten rohen Produktes, das man durch Chromatographie über Kieselerde reinigt, indem man mit einer Mischung von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5) und anschließend mit einer Mischung von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (87/13), zu der man 1% TEA gibt, eluiert. Man erhält auf diese Weise 4,2 g des erwarteten reinen Produktes.

Rf 0,46 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10).

NMR ^1H (300 MHz CDCl_3)

2,44 (s, 3H, N- CH_3); 3,33 (dd) und 3,76 (dd) 2H, 3,73 (dd) und 3,88 (dd) 2H: O- CH_2 -CH- CH_2 -O; 4,35 (m, 1H O- CH_2 -CH- CH_2 -O); 3,68 (s, 2H, N- CH_2 -Cq); 4,45 (AB, 2H); 6,78 und 7,23 (AA'BB'); 7,46 (d, 1H, Ha); 7,26 (dd, 1H, Hb); 7,58 (d, 1H, Hc); 7,50 (s, 1H, H2); 6,98 (d, 2H, H4 und H5).

Herstellung 4: 3-{4-[(2-Methoxyethoxy)-methoxy]-phenyl}-2-(E)-propenal

Stufe a): Schutz: 4-[(2-Methoxyethoxy)-methoxy]-benzaldehyd

[0087] Zu einer Lösung von 4-Hydroxybenzaldehyd (24,4 g, 0,2 mol) in 500 ml Acetonitril gibt man Isopropylamin (70 ml, 0,4 mol) und kühlt auf etwa 9°C ab. Anschließend setzt man MEM-Chlorid (40,30 ml, 0,4 mol) innerhalb von 30 Minuten hinzu, läßt innerhalb von einer Stunde auf Umgebungstemperatur zurückkehren und dampft das Reaktionsmedium unter reduziertem Druck bis zum Erhalten eines Rückstandes ein, den man in 500 ml Dichlormethan aufnimmt. Danach wird die organische Phase mit 2 N Chlorwasserstoffsäure (2 × 500 ml), dann mit 1 N wäßrigem Natriumhydroxid (2 × 500 ml) und schließlich mit einer wäßrigen, gesättigten Lösung von Natriumchlorid gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bis zur Trockne geführt. Man erhält auf diese Weise 41,322 g des erwarteten Produktes (Öl).

Rf 0,32 Cyclohexan/Ethylacetat (70/30).

NMR ^1H (300 MHz CDCl_3)

3,38 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_2\text{-O}$); 3,57 (m) und 3,89 (m) 4H, $\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_2\text{-O}$); 5,36 (s, 2H, $\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_2\text{-O}$); 7,18 und 7,85 (AA'BB'); 4,92 (s, 1H, CHO).

Stufe b) Wittig: 3-{4-[(2-Methoxyethoxy)-methoxy]-phenyl}-2-(E)-propensäure-ethylester

[0088] Zu einer Lösung von (Diethoxyphosphinyl)-essigsäure-ethylester (15,8 ml, 0,0786 mol) und LiBr (99%) (6,895 g, 0,0786 mol) in 100 ml THF gibt man 11 ml TAE, rührt 10 Minuten lang und setzt anschließend das weiter oben hergestellte Derivat (15 g, 0,0714 mol) in THF (55 ml) hinzu. Dann rührt man 12 Stunden lang, filtriert, um das Salz von TEA zu entfernen, und dampft anschließend unter reduziertem Druck bis zum Erhalten eines trockenen Extraktes ein, den man in Dichlormethan (200 ml) aufnimmt. Danach wäscht man mit Chlorwasserstoffsäure und dann mit einer wässrigen, gesättigten Lösung von Natriumchlorid. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne geführt, um ein rohes Produkt zu erhalten, das man durch Chromatographie über Kieselerde reinigt, indem man mit einer Mischung von AcOEt/Cyclohexan (30/70) eluiert. Man erhält auf diese Weise 13,02 g des erwarteten gereinigten Produktes.

Rf 0,43 Cyclohexan/Ethylacetat (70/30).

NMR ^1H (300 MHz CDCl_3)

1,33 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$); 4,25 (q, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$); 3,37 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_2\text{-O}$); 3,55 (m) und 3,82 (m, 4H, $\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_2\text{-O}$); 5,30 (s, 2H, $\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_2\text{-O}$); 6,32 (d, 1H); 7,64 (d, 1H): Ph-CH=CH-CO ; 7,05 und 7,47 AA'BB'.

Stufe c) Reduktion: 3-{4-[(2-Methoxyethoxy)-methoxy]-phenyl}-2-(E)-propen-1-ol

[0089] Zu einer Lösung des in der vorstehenden Stufe hergestellten Derivates (10 g, 0,0357 mol) in 100 ml Dichlormethan, gekühlt auf -60°C , gibt man DIBAL (65 ml zu 1 M in Dichlormethan und danach 6,5 ml zu 1,5 mol in Toluol) und rührt eine Stunde lang bei -60°C . Dann läßt man die Temperatur, nachdem 40 ml Ethylacetat zugesetzt wurden, auf -10°C zurückkehren und gießt das Reaktionsmedium in eine 1 M Lösung von Kaliumnatriumtartrat (750 ml). Dann setzt man 550 ml Dichlormethan hinzu, wäscht, trocknet und führt bis zur Trockne, um 8,734 g rohes Produkt zu erhalten, das man durch Chromatographie über Kieselerde reinigt, indem man mit einer Mischung von Dichlormethan/Methanol (98/2) eluiert. Man erhält auf diese Weise 8,287 g des erwarteten gereinigten Produktes.

Rf 0,14 Cyclohexan/Ethylacetat (70/30).

NMR ^1H (300 MHz CDCl_3)

1,41 (tl, 1H, $\text{HO-CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$); 4,30 (l, 2H, $\text{HO-CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$); 6,25 (td, 1H $J = 6,16$ Hz, $\text{HO-CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$); 6,56 (dl, 1H $J = 16$ Hz, $\text{HO-CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$); 3,37 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_2\text{-O}$); 3,56 (m) und 3,82 (m) 4H $\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_2\text{-O}$; 5,27 (sl, 2H, $\text{CH}_3\text{-O-(CH}_2\text{)}_2\text{-O-CH}_2\text{-O}$); 7,01 und 7,32 AA'BB'.

Stufe d) Oxidation: 3-{4-[(2-Methoxyethoxy)-methoxy]-phenyl}-2-(E)-propenal

[0090] Man rührt eine Mischung von (I) (8 g, 0,034 mol) und MnO_2 (28,9 g, 0,34 mol) in 80 ml Dichlormethan über Nacht, filtriert und dampft unter reduziertem Druck bis zum Erhalten von 7,668 g eines Öles ein, das dem erwarteten Produkt entspricht.

Rf 0,38 Cyclohexan/Ethylacetat (60/40).

Herstellung 5: cis-4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-methyl-1-naphthalinmethanamin

Stufe a) Kupplung: cis-4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-1-naphthalincarboxaldehyd

[0091] Man gibt bei Umgebungstemperatur 4-Hydroxy-1-naphthalincarboxaldehyd (860 mg, 5 mmol) zu 260 mg Natriumhydrid (55% in Vaselineöl) in 20 cm^3 DMF, setzt dann 2,41 g 4-Methyl-benzolsulfonat von {cis-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methyl} hinzu und rührt 6 Stunden lang bei 60°C sowie 12 Stunden lang bei Umgebungstemperatur. Dann gießt man das Reaktionsmedium in Eiswasser, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht mit 2 N Natriumhydroxid und danach mit einer gesättigten Lösung von Natriumchlorid, trocknet, filtriert und dampft anschließend unter reduziertem Druck bis zum Erhalten eines rohen Produktes ein, das man durch Rekrystallisation in Cyclohexan reinigt. Man erhält auf diese Weise 1,58 g des erwarteten Produktes.

Schmelzpunkt = 160°C ; Rf 0,15 Cyclohexan/Ethylacetat (5/5).

NMR ^1H (300 MHz CDCl_3)

3,49 (dd, 1H) und 3,94 (dd, 1H), 3,92 (dd) und 4,01 (dd) 2H: $\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}$; 4,59 (m, 1H, $\text{O}-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{C}\underline{\text{H}}-\text{C}\text{H}_2-\text{O}$); 4,46 und 4,55 (AB, 2H, $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{Cq}$); 6,80 (d, 1H, H10); 7,93 (d, 1H, H9); 9,30 (d) und 8,19 (dl) 2H H3 und H6; 7,57 (td) und 7,70 (td) 2H H4 und H5; 9,31; 7,50 (d, 1H, Ha); 7,63 (d, 1H, Hc); 7,31 (dd, 1H, Hb); 7,00 (sl, 2H, H'4 und H'5); 7,59 (sl, 1H, H'2); 10,20 (s, 1H, CHO). Die H' entsprechen den Wasserstoffen von Imidazol.

Stufe b) Bildung des Amins: cis-4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-methyl-1-naphthalinmethanamin

[0092] Zu einer Lösung des in der vorstehenden Stufe hergestellten Aldehydes (960 mg, 2 mmol) in 20 cm^3 Methanol und 8 cm^3 Dichlormethan gibt man Methylamin-Hydrochlorid (1,33 g, 20 mmol) und anschließend Natriumcyanoborhydrid (124 mg, 2 mmol) und rührt 12 Stunden lang bei Umgebungstemperatur. Dann dampft man unter reduziertem Druck ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie über Kieselerde, indem man mit einer Mischung von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1) eluiert. Man erhält in mehreren Fraktionen 240 mg des erwarteten Produktes, 150 mg des erwarteten Produktes partiell in Salz überführt und 90 mg einer Mischung von beiden.

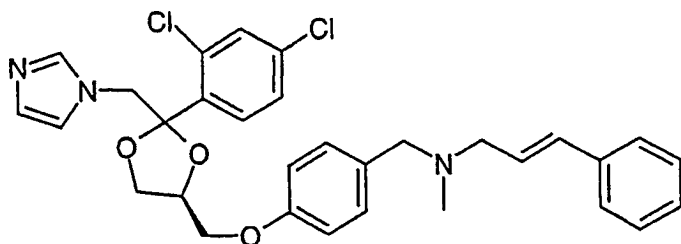
Rf 0,20 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10).

NMR ^1H (300 MHz CDCl_3)

3,12 (m, 2H) und 3,80 (m, 2H): $\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}$; 4,40 (m, 1H, $\text{O}-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{C}\underline{\text{H}}-\text{C}\text{H}_2-\text{O}$); 4,34 (AB, 2H, $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{Cq}$); 4,41 (AB, 2H, $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{Cq}$); 2,70 (s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 7,46 (d, 1H, Ha); 7,28 (dd, 1H, Hb); 7,57 (d, 1H, Hc); 6,68 (sl, 1H); 6,82 (sl, 1H); 7,20 (sl, 1H): H von Imidazol; 7,54 (d, 1H), 6,27 (d, 1H) H10 und H9; 8,13 (d) und 7,50 (maskiert) und 7,64 (tl) und 7,99 (d) 4H: H3, H4, H5 und H6.

Beispiel 1:

cis-4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-methyl-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-benzolmethanamin



[0093] Zu einer Suspension von 4-Methyl-benzolsulfonat von {cis-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methyl} (180 mg, 0,372 mol) (hergestellt gemäß J. Med. Chem. (1979) Vol. 22, No. 8 1003–1008), P1 (104 mg, 0,410 mmol), Tribenzylammonium-chlorid (TEBAC) (10,4 mg), Isobutylmethylketon (MIBUC) (1,8 ml) und Kaliumcarbonat (52 mg) gibt man einen Tropfen Wasser und erhitzt 1 Stunde und 15 Minuten lang auf 80–90°C sowie danach 5 Stunden lang unter Rückfluß. Dann setzt man wieder 4-Methyl-benzolsulfonat von {cis-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methyl} (78 mg, 0,161 mmol) hinzu, hält das Ganze 2 Stunden und 30 Minuten lang unter Rückfluß, gibt danach schließlich eine Spatelspitze TEBAC und Kaliumcarbonat hinzu und hält 13 Stunden und 30 Minuten lang unter Rückfluß. Nach dem Eindampfen des Reaktionsmediums reinigt man durch Chromatographie über Kieselerde, indem man mit einer Mischung von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2) eluiert. Man erhält zwei Fraktionen von 56 mg und 57 mg, die wiederum gereinigt werden, um 53 mg des erwarteten Produktes zu erhalten.

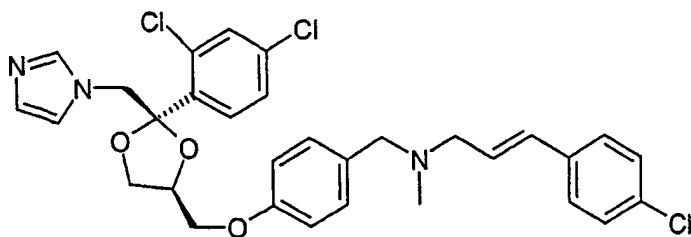
Rf = 0,40 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10).

NMR ^1H (300 MHz CDCl_3)

2,23 (s, 3H, CH_3-N); 3,19 (dl, 2H, $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}=\text{CH}-$); 6,31 (td, 1H, $\text{J} = 7,16 \text{ Hz}$, $\text{N}-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{C}\underline{\text{H}}=\text{CH}-$); 6,54 (dl, 1H, $\text{J} = 16 \text{ Hz}$, $\text{N}-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{CH}=\text{C}\underline{\text{H}}-$); 3,33 (d) und 3,75 (m) 2H, 3,75 (m) und 3,89 (dd) 2H: $\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{O}$; 4,36 (m, 1H, $\text{O}-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{C}\underline{\text{H}}-\text{C}\text{H}_2-\text{O}$); 7,26 (m, 1H, Hb); 3,51 (sl, 2H, $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{Cq}$); 4,40 und 4,51 (AB, 2H, $\text{Ph}-\text{C}\underline{\text{H}}_2-\text{N}$); 6,78 und 7,25 (AA'BB', O-Ph); 6,99 (dl, 2H, H4 und H5); 7,52 (sl, 1H, H2); 7,58 (d, 1H, Hc); 7,47 (d, 1H, Ha); 7,39 (dl, 2H); 7,32 (dl, 2H); 7,26 (maskiert): H aromatisch.

Beispiel 2:

cis-4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-4-chlor-benzolmethanamin



[0094] Man vermischt während einer Stunde bei Umgebungstemperatur unter Atmosphäre von Stickstoff 2 cm³ Wasser, 42 mg TPPTS (Natriumsalz von Tris-(3-Sulfonatophenyl)-phosphin-Tetrahydrat, STREM CHEMICAL) und 18 mg Palladium(II)-acetat, und setzt anschließend eine Lösung des aminierten Derivates P3 (312 mg, 0,7 mmol) und para-Chlor-(E)-cinnamyl-acetat (105 mg, 0,5 mmol) in 2 cm³ Acetonitril hinzu. Danach rührt man 1 Stunde und 30 Minuten lang bei 50°C, läßt auf Umgebungstemperatur zurückkehren, setzt Wasser hinzu, extrahiert mehrmals mit Dichlormethan, trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und dampft unter reduziertem Druck ein, um das erwartete rohe Produkt zu erhalten, das man durch Chromatographie über Kieselerde reinigt, indem man mit einer Mischung von CH₂Cl₂/MeOH (90/10) eluiert. Man erhält auf diese Weise 154 mg des erwarteten gereinigten Produktes.

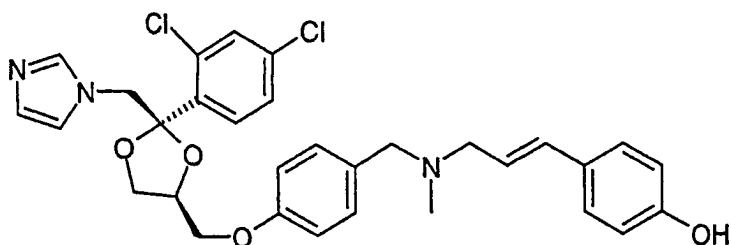
Rf 0,15 CH₂Cl₂/MeOH (9/1).

NMR ¹H (300 MHz CDCl₃)

2,32 (sl, 3H, CH₃-N); 3,30 (m, 2H, N-CH₂-CH=CH-); 6,32 (dt, 1H, J = 16 und 7 Hz, N-CH₂-CH=CH-); 6,52 (d, 1H, J = 16 Hz, N-CH₂-CH=CH-); 3,30 (m) und 3,75 (m) 2H, 3,75 (m) und 3,89 (dd) 2H: O-CH₂-CH-CH₂-O; 4,36 (m, 1H, O-CH₂-CH-CH₂-O); 3,64 (sl, 2H, Cq-CH₂-N); 6,81 und 7,31 (AA'BB', Ph-O); 7,47 (d, 1H, Ha); 7,25 (maskiert, 1H, Hb); 7,60 (d, 1H, Hc); 7,31 (AA'BB', Ph); 7,53 (sl, H, H2); 6,92 (dl, 2H, H4 und H5).

Beispiel 3:

cis-4-{3-[[4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-phenyl]-methyl}-methylamino}-1(E)-propenyl}-phenol



Stufe a):

cis-4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-{3-[4-[(2-methoxyethoxy)-methoxy]-phenyl]-2(E)-propenyl}-N-methyl-benzolmethanamin

[0095] Zu einer Lösung von P3 (1,225 g, 0,0027 mol) in Methanol (40 ml) gibt man P4 (1,232 g, 0,0052 mol) und stellt den pH-Wert durch Zugabe von 100 µl Essigsäure und danach NaBH₃CN (95%) (373 mg, 0,00564 mol) auf 6–7 ein. Nach 24 Stunden Reaktion dampft man unter reduziertem Druck ein, nimmt den erhaltenen Rückstand mit Dichlormethan (60 ml) auf, wäscht, trocknet und dampft von neuem unter reduziertem Druck bis zum Erhalten eines trockenen Extraktes ein, den man durch Chromatographie über Kieselerde reinigt, indem man mit einer Mischung von Dichlormethan/Methanol (95/5) eluiert. Man erhält auf diese Weise 1,097 g des erwarteten gereinigten Produktes.

Rf 0,47 Dichlormethan/Methanol (93/7).

NMR ¹H (300 MHz DMSO)

2,45 (s, 3H, N-CH₃); 3,23 (s, 3H, CH₃-O-(CH₂)₂-O-CH₂-O); 3,47 (m, 2H) und 3,73 (m, 2H): CH₃-O-(CH₂)₂-O-CH₂-O; 5,25 (s, 2H, CH₃-O-(CH₂)₂-O-CH₂-O); 3,54 (dl, 2H, N-CH₂-CH=CH-Ph); 6,22 (td, 1H, J = 7, 16 Hz, N-CH₂-CH=CH-Ph); 6,66 (dl, 1H, J = 16 Hz, N-CH₂-CH=CH-Ph); 3,94 (l, 2H, Ph-CH₂-N); 3,69 (m) und 3,90 (dd) 2H, 3,68 bis 3,84 (m, 2H): O-CH₂-CH-CH₂-O; 4,38 (m, 1H, O-CH₂-CH-CH₂-O); 4,54 (s, 2H, N-CH₂-Cq); 6,94 und 7,38 AA'BB', 7,01 und 7,42 AA'BB': Ph-O; 6,83 (sl) und 7,00 (m) 2H, H4 und H5; 7,51 (sl, 1H, H2); 7,63 (d, 1H, Ha); 7,87 (d, 1H, Hc); 7,42 (m, 1H, Hb).

Stufe b) Abspaltung der Schutzgruppe:

cis-4-{3-[[[4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxan-4-yl]-methoxy]-phenyl]-methyl]-methylamino]-1(E)-propenyl]-phenol

[0096] Man rührt eine Mischung von (I) (1,028 g, 1,5 mmol) in 20 ml Dichlormethan und 20 ml TFA (Trifluoressigsäure) 3 Stunden lang bei 0°C und dampft anschließend unter reduziertem Druck bis zum Erhalten eines Rückstandes ein, der in Dichlormethan (60 ml) aufgenommen wird. Die organische Phase wird gewaschen, getrocknet und unter reduziertem Druck bis zum Erhalten eines trockenen Extraktes eingedampft, den man durch Chromatographie über Kieselerde reinigt, indem man mit einer Mischung von Dichlormethan/Ethanol (93/7) eluiert. Man erhält auf diese Weise 425 mg des erwarteten gereinigten Produktes.

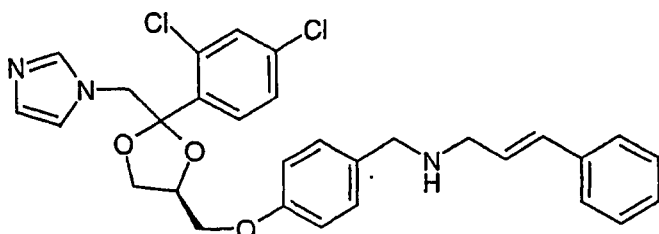
Rf 0,16 Dichlormethan/Methanol (93/7).

NMR ¹H (300 MHz CDCl₃)

2,38 (s, 3H, N-CH₃); 3,69 (l, 2H, N-CH₂-Ph); 3,42 (dd) und 3,69 (maskiert) 2H, 3,28 (maskiert) und 3,75 (dd) 2H: O-CH₂-CH-CH₂-O; 4,35 (m, 1H, O-CH₂-CH-CH₂-O); 3,30 (m, 2H, N-CH₂-CH=CH-Ph); 5,90 (td, 1H, J = 7,5; 16 Hz, N-CH₂-CH=CH-Ph); 6,40 (d, 1H, J = 16 Hz, N-CH₂-CH=CH-Ph); 4,52 und 4,43 (AB, 2H, N-CH₂-Cq); 6,76 und 7,26 (AA'BB') 8H; 7,63 (sl, 1H, H₂); 7,64 (d, 1H, H_c); 7,49 (d, 1H, H_a); 7,29 (maskiert H_b); 7,03 (m, 2H, H₄ und H₅).

Beispiel 4:

cis-4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-benzolmethanamin



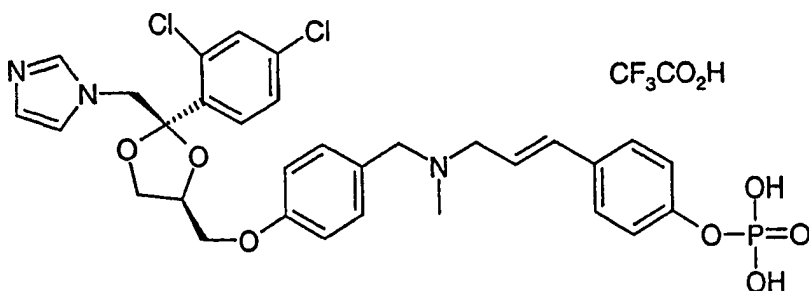
[0097] Zu einer Lösung von P2 (433 mg, 1 mmol) und 3-Phenylallylamin-Hydrochlorid (ref Sigma) (200 mg, 1,2 mmol) in 12 cm³ Methanol gibt man Natriumcyanoborhydrid (62 mg, 169 mmol) und rührt bei Umgebungstemperatur über Nacht. Danach dampft man unter reduziertem Druck ein, nimmt den öligen Rückstand in Ethylacetat auf, wäscht mit einer 2 N Lösung von Natriumhydroxid, trocknet über Magnesiumsulfat und führt unter Vakuum bis zur Trockne. Man erhält 592 mg rohes Produkt, das man durch Chromatographie über Kieselerde reinigt, indem man mit einer Mischung von CH₂Cl₂/MeOH (9/1), zu der man 1% Wasser gibt, eluiert. Man erhält auf diese Weise 225 mg des erwarteten reinen Produktes.

Rf 0,20 CH₂Cl₂/MeOH (90/10 + 1% Wasser).

3,33 (dd) und 3,76 (m) 2H, 3,75 (m) und 3,84 (dd) 2H: O-CH₂-CH-CH₂-O; 4,36 (m, 1H, O-CH₂-CH-CH₂-O); 4,40 und 4,51 (AB, 2H, N-CH₂-Cq); 3,43 (dl, 2H, N-CH₂-CH=CH-Ph); 6,32 (td, 1H, J = 16 und 6,5 Hz, N-CH₂-CH=CH-Ph); 6,55 (dl, 1H, J = 16 Hz, N-CH₂-CH=CH-Ph); 3,78 (sl, 2H, N-CH₂-Ph); 6,79 und 7,26 (AA'BB', 4H, Ph-O); 6,98 (m, 2H, H₄ und H₅); 7,47 (d, 1H, H_a); 7,58 (d, 1H, H_c); 7,38 (dl, 2H, H ortho); 7,31 (tl, 2H, H meta); 7,23 (maskiert, 2H, H para und H_b); 7,51 (sl, 1H, H₂).

Beispiel 5: Phosphat von

Mono-{cis-4-{3-[[[4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxan-4-yl]-methoxy]-phenyl]-methyl]-methylamino]-1(E)-propenyl]-phenyl} (Salz von Trifluoressigsäure)



Stufe a) Phosphorylierung: Phosphat von
 {cis-4-{3-{{[4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxan-4-yl]-methoxy]-phenyl]-methyl}-methylamino}-1(E)-propenyl]-phenyl} und von Bis-(Phenylmethyl)

[0098] Zu einer Lösung von (I) (400 mg, 0,689 mmol) in Dichlormethan (12 ml), gekühlt auf -5°C , gibt man 665 μl CCl_4 , 17 mg DMAP, 480 μl Diisopropylethylamin und anschließend tropfenweise Dibenzylphosphit (460 μl , 2,08 mmol). Dann rührt man 3 Stunden lang bei 0°C , wäscht das Reaktionsmedium anschließend mit 30 ml 1 M NaH_2PO_4 und mit 10 ml einer wässrigen, gesättigten Lösung von Natriumchlorid. Danach werden die organischen Phasen unter reduziertem Druck bis zum Erhalten eines trockenen Extraktes eingedampft, den man durch Filtration über Kieselerde reinigt, indem man mit einer Mischung von Dichlormethan/MeOH (95/5) eluiert. Man erhält auf diese Weise 234 mg des erwarteten Produktes.
 Rf 0,42 Dichlormethan/Methanol (93/7).

Stufe b) Abspaltung der Schutzgruppe: Phosphat von
 Mono-{cis-4-{3-{{[4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxan-4-yl]-methoxy]-phenyl]-methylamino}-1(E)-propenyl]-phenyl} (Salz von Trifluoacetat)

[0099] Man rührt die Mischung von (I) (234 mg) in 5 ml Dichlormethan und 5 ml TFA (Trifluoressigsäure) 5 Stunden lang bei Umgebungstemperatur und dampft anschließend unter reduziertem Druck bis zum Erhalten eines trockenen Extraktes ein, den man durch HPLC über Kromasil C18 10 μ reinigt, indem man mit einer Mischung von Acetonitril/Wasser (40/60 + 0,03% TFA) eluiert. Man erhält auf diese Weise 119 mg des erwarteten gereinigten Produktes.

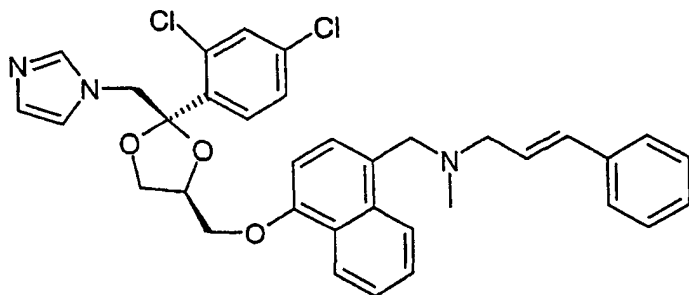
Rf 3,24 Acetonitril/Wasser (40/60).

NMR ^1H (300 MHz DMSO)

2,65 (s, 3H, N- CH_3); 4,28 (sl, 2H, N- CH_2 -Ph); 3,85 (dl, 2H, N- CH_2 -CH=CH-Ph); 6,29 (td, 1H, J = 6,5; 16 Hz, N- CH_2 -CH=CH-Ph); 6,80 (dl, 1H, J = 16 Hz, N- CH_2 -CH=CH-Ph); 4,76 und 4,83 (AB, 2H, N- CH_2 -Cq); 9,00 (sl, 1H, H2); 3,68 (dd) und 3,43 (dd) 2H, 3,71 (dd) und 3,87 (dd) 2H: O- CH_2 -CH- CH_2 -O; 4,41 (m, 1H, O- CH_2 -CH- CH_2 -O); 6,96 und 7,46 AA'BB', 7,18 und 7,49 AA'BB' (8H); 7,54 (m, 3H, Hb, H4 und H5); 7,65 (d, 1H, Hc); 7,74 (d, 1H, Ha); 9,97 (sl, 1H mobil).

Beispiel 6:

cis-4-{{[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy}-N-methyl-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl]-1-naphthalinmethanamin



[0100] Zu einer Mischung von P5 (240 mg, 0,48 mmol) und trans-Cinnamaldehyd (120 μl , 0,96 mmol) in Methanol (10 cm^3), deren pH-Wert durch Zugabe von Essigsäure (15 μl) auf etwa 6 eingestellt wurde, gibt man Natriumcyanoborhydrid (30 mg) und läßt 12 Stunden lang unter Rühren reagieren. Dann dampft man unter reduziertem Druck ein und reinigt durch Chromatographie über Kieselerde, indem man mit einer Mischung von CH_2Cl_2 /MeOH (93/7) eluiert. Man erhält auf diese Weise 104 mg des erwarteten Produktes.

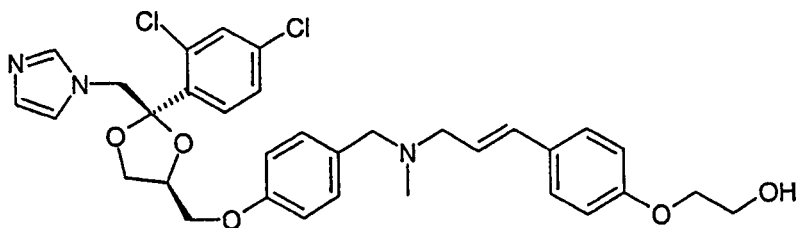
Rf 0,20 CH_2Cl_2 /MeOH (93/7).

NMR ^1H (300 MHz CDCl_3)

2,28 (s, 3H, N- CH_3); 3,30 (dl, 2H, N- CH_2 -CH=CH-Ph); 6,38 (tl, 1H, J = 7; 16 Hz, N- CH_2 -CH=CH-Ph); 6,58 (dl, 1H, J = 16 Hz, N- CH_2 -CH=CH-Ph); 4,45 und 4,54 (AB, 2H, N- CH_2 -Cq); 3,92 (sl, 2H, N- CH_2 -Ph); 3,54 (dd) und 3,96 (dd) 2H, 3,88 (dd) und 3,98 (dd) 2H: O- CH_2 -CH- CH_2 -O; 4,54 (m, 1H, O- CH_2 -CH- CH_2 -O); 8,18 (dl, 1H) und 8,23 (dl, 1H): H3 und H6; 7,49 (d, 1H, Ha); 7,60 (d, 1H, Hc); 6,65 (dl, 1H H10); 7,37 (m, 1H, H9); 7,00 (sl, 2H); 7,16 bis 7,58 (m, 9H): Hb, H2', H4', H5', H3, H6, H von Phenyl.

Beispiel 7:

cis-4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-{3-[4-(2-hydroxyethoxy)-phenyl]-2(E)-propenyl}-N-methyl-benzolmethanamin



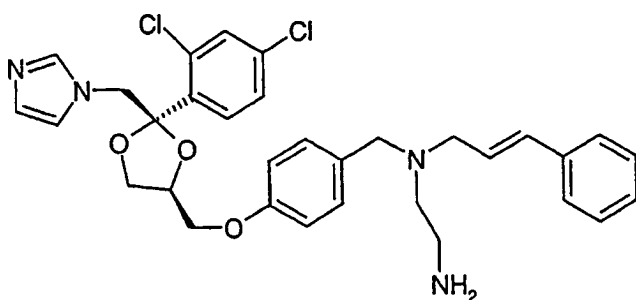
[0101] Man rührt eine Mischung von dem in Beispiel 3 hergestellten Phenol (89 mg, 0,15 mmol), K_2CO_3 (23 mg, 0,16 mmol) und 1,3-Dioxolan-2-on (68 mg, 0,77 mmol) in 2 ml DMF über Nacht bei 80°C und verdünnt die Reaktionsmischung anschließend mit 10 ml Ethylacetat. Nach dem Waschen und Trocknen dampft man unter reduziertem Druck ein, um 110 mg rohes Produkt zu erhalten, das man durch Chromatographie über Kiesel-erde reinigt, indem man mit einer Mischung von $CH_2Cl_2/MeOH$ (93/7) eluiert. Man erhält auf diese Weise 32 mg des erwarteten reinen Produktes.

Rf 0,30 $CH_2Cl_2/MeOH$ (93,00/7,00).

3,33 (dd) und 3,76 (m) 2H, 3,75 (m) und 3,84 (dd) 2H: O-CH₂-CH-CH₂-O; 4,37 (m, 1H, O-CH₂-CH-CH₂-O); 3,97 (m, 2H), 4,07 (m, 2H): O-(CH₂)₂-O; 4,41 und 4,52 (AB, 2H, N-CH₂-Cq); 6,97 (m, 2H, H4 und H5); 3,24 (sl, 2H, N-CH₂-CH=CH-Ph); 6,20 (td, 1H, J = 16 und 7 Hz, N-CH₂-CH=CH-Ph); 6,51 (dl, 1H, J = 16 Hz, N-CH₂-CH=CH-Ph); 2,28 (sl, 3H, N-CH₃); 3,57 (sl, 2H, Ph-CH₂-N); 6,79 und 7,28 (AA'BB'); 6,87 und 7,33 (AA'BB'): 8H; 7,26 (maskiert, 1H, Hb); 7,59 (d, 1H, Hc); 7,47 (d, 1H, Ha); 7,51 (sl, 1H, H2).

Beispiel 8: Trifluoracetat von

cis-N-(2-Aminoethyl)-4-[[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-benzolmethanamin



CF_3COOH

Stufe a):

cis-2-[[4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-phenyl]-methyl]-amino-ethyl]-carbammat von 1,1-Dimethylethyl (P6)

[0102] Zu einer Lösung von P2 (1 g, 2,30 mmol) in MeOH (30 ml) gibt man N-Boc-Ethylendiamin (400 µl), stellt den pH-Wert durch Zugabe von Essigsäure (200 µl) auf etwa 6 ein, setzt anschließend nach Ablauf von 15 Minuten $NaBH_3CN$ (227 mg) hinzu und rührt 18 Stunden lang bei Umgebungstemperatur. Danach wird das Reaktionsmedium filtriert und zur Trockne geführt. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, die organische Phase gewaschen, getrocknet und dann unter reduziertem Druck eingedampft, um 1,3 g rohes Produkt zu erhalten, das man durch Chromatographie reinigt, indem man mit einer Mischung von $CH_2Cl_2/MeOH$ (9/1) eluiert. Man erhält auf diese Weise 875 mg des erwarteten Produktes.

Rf 0,16 $CH_2Cl_2/MeOH$ (90/10).

NMR ¹H (300 MHz $CDCl_3$)

1,43 [s, 9H, O-C(CH₃)₃]; 3,42 (dd) und 3,66 (dd) 2H, 3,78 (dd) und 3,89 (dd) 2H: O-CH₂-CH-CH₂-O; 4,37 (m, 1H, O-CH₂-CH-CH₂-O); 3,00 (m, 1H, Ph-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NH); 3,00 (tl, 2H); 3,94 (sl, 2H, Ph-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NHCO); 3,35 (m, 2H, Ph-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NHCO); 5,42 (tl, 1H, Ph-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NHCO); 4,41 und 4,48 (AB, 2H, N-CH₂-Cq); 6,80 und 7,35 (AA'BB' 4H, O-Ph); 7,28 (m, 1H, Hb); 7,47 (d, 1H, Ha); 7,58 (d, 1H, Hc); 7,46 (maskiert, 1H, H2); 6,93 (sl, 2H, H4 und H5).

Stufe b):

cis-2-[[[4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-phenyl]-methyl]-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-amino]-ethyl]-carbammat von 1,1-Dimethylethyl

[0103] Zu einer Mischung von (I) (287 mg, 0,498 mmol) und trans-Cinnamaldehyd (69,2 µl) in Methanol (6 ml) gibt man nach 15 Minuten, wobei man einen pH-Wert in der Größenordnung von 6 aufrechterhält, NaBH₃CN (54 mg) und läßt 1 Stunde und 10 Minuten lang unter Rühren reagieren. Dann dampft man unter reduziertem Druck ein und reinigt durch Chromatographie über Kieselerde, indem man mit einer Mischung von CH₂Cl₂/MeOH (95/5) eluiert, um 135 mg des erwarteten Produktes zu erhalten.

Rf 0,49 CH₂Cl₂/MeOH (95/5).

NMR ¹H (300 MHz CDCl₃)

1,43 [s, 9H, O-C(CH₃)₃]; 2,62 (tl, 2H, Ph-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NHCO); 3,24 (tl, 2H, Ph-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NHCO); 4,99 (sl, 1H, Ph-CH₂-NH-CH₂-CH₂-NHCO); 3,34 (dd) und 3,76 (dd) 2H, 3,75 (dd) und 3,90 (dd) 2H: O-CH₂-CH-CH₂-O; 4,37 (m, 1H, O-CH₂-CH-CH₂-O); 4,41 und 4,53 (AB, 2H, N-CH₂-Cq); 3,60 (sl, 2H, Ph-CH₂-N); 3,27 (maskiert, 2H, N-CH₂-CH=CH-Ph); 6,27 (td, 1H, J = 7,16 Hz, N-CH₂-CH=CH-Ph); 6,52 (dl, 1H, J = 16 Hz, N-CH₂-CH=CH-Ph); 6,79 und 7,25 (AA'BB' 4H, Ph-O); 6,99 (m, 2H, H4 und H5); 7,58 (m, 1H, Hc); 7,52 (sl, 1H, H2); 7,47 (d, 1H, Ha); 7,26 (m, 1H, Hb); 7,20 bis 7,40 (m, 5H Ph).

Stufe c): Trifluoracetat von

cis-N-(2-Aminoethyl)-4-[[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-benzolmethanamin

[0104] Zu einer Lösung von (I) (130 mg, 0,178 mmol) in Dichlormethan (1,4 ml) gibt man bei 0°C–5°C Trifluoressigsäure (3,4 ml), rührt 20 Minuten lang bei dieser Temperatur und läßt anschließend innerhalb von 2 Stunden auf Umgebungstemperatur zurückkehren. Dann dampft man unter reduziertem Druck ein, nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf, wäscht, trocknet und führt bis zur Trockne, um 115 mg des rohen Produktes zu erhalten, das man durch HPLC über Kromasil C18 reinigt, indem man mit einer Mischung von Acetonitril/Wasser (60/40), zu der man 0,03% TFA gibt, eluiert. Man erhält auf diese Weise 79 mg des erwarteten reinen Produktes.

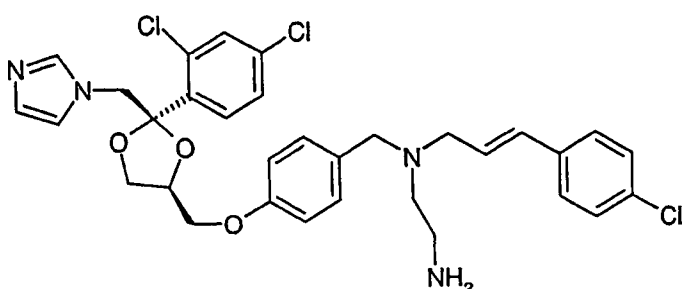
Rf 3,68 Acetonitril/Wasser (60/40) + 0,03% TFA.

NMR ¹H (300 MHz CDCl₃)

4,57 und 4,67 (AB, 2H, N-CH₂-Cq); 4,00 (l, 2H, N-CH₂-CH=CH-Ph); 6,39 (l, 1H, J = 7, 16 Hz, N-CH₂-CH=CH-Ph); 6,85 (dl, 1H, J = 16 Hz, N-CH₂-CH=CH-Ph); 7,33 (maskiert, 1H, Hb); 7,50 (d, 1H, Ha); 7,66 (dd, 1H, Hc); 6,76 und 7,37 (AA'BB' 4H, Ph-O); 3,88 (m) und 3,50 (m) und 3,47 (m) 4H: O-CH₂-CH-CH₂-O; 4,40 (sl, 1H, O-CH₂-CH-CH₂-O); 3,41 (l) und 3,62 (l) 4H: N-(CH₂)₂-NH₂; 4,19 (l, 2H, N-CH₂-Ph); 8,66 (s, 1H, H2); 7,19 (sl) und 7,37 (sl) 2H: H4 und H5; 7,45 (m, 2H) und 7,36 (m, 3H): H von Phenyl.

Beispiel 9:

cis-N-(2-Aminoethyl)-N-[3-(4-chlorphenyl)-2(E)-propenyl]-4-[[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-benzolmethanamin



Stufe a):

cis-2-[[[3-(4-Chlorphenyl)-2(E)-propenyl]-4-[[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-phenyl]-methyl]-amino]-ethyl]-carbammat von 1,1-Dimethylethyl

[0105] Man rührt eine Mischung von Palladium(II)-acetat (7 mg) und Natrium-Tris-(3-Sulfonatophenyl)-phosphin-Tetrahydrat (tppts, Strem Chemical) (52,6 mg) in demineralisiertem Wasser (2 ml) eine Stunde lang bei Umgebungstemperatur und setzt anschließend eine Lösung von para-Chlor-(E)-cinnamylacetat (130 mg, 0,617 mol) und P6 (500 mg) in Acetonitril (2 ml) hinzu. Dann rührt man 2 Stunden lang bei 50°C, verdampft das Acetonitril und extrahiert die verbleibende wäßrige Phase mit Dichlormethan. Danach wird die organische

Phase getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck bis zum Erhalten eines trockenen Extraktes (650 mg) eingedampft, den man durch Chromatographie über Kieselerde reinigt, indem man mit einer Mischung von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5) und dann (98/2) eluiert. Man erhält auf diese Weise 134 mg des erwarteten Produktes.

Rf 0,63 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10).

NMR ^1H (300 MHz CDCl_3)

1,43 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$]; 2,62 (sl, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$); 3,24 (l, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}$); 3,26 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$); 6,23 (td, 1H, $J = 6,5, 16$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$); 6,47 (dl, 1H, $J = 16$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$); 3,31 (dd) und 3,74 (dd) 2H, 3,74 (dd) und 3,89 (dd) 2H: $\text{O-CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-O}$; 4,36 (m, 1H, $\text{O-CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-O}$); 4,41 und 4,52 (AB, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-Cq}$); 3,60 (sl, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{-N}$); 4,97 (sl, 1H, H mobil); 6,78 und 7,24 (AA'BB' 4H, Ph-O); 7,29 (m, 4H, H von Phenyl); 7,27 (m, 1H, Hb); 7,59 (d, 1H, Hc); 7,47 (d, 1, Ha); 6,99 (m, 2H, H4 und H5); 7,52 (sl, 1H, H2).

Stufe b) Abspaltung der Schutzgruppe:

cis-N-(2-Aminoethyl)-N-[3-(4-chlorphenyl)-2(E)-propenyl]-4-[[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-benzoldmethanamin

[0106] Zu einer Lösung des in der vorstehenden Stufe hergestellten Derivates (130 mg, 0,178 mmol) in Dichlormethan (1,4 ml) gibt man bei 0°C – 5°C Trifluoressigsäure (3,4 ml), rührt 20 Minuten lang bei dieser Temperatur und läßt das Reaktionsmedium während 2 Stunden wieder auf Umgebungstemperatur zurückkehren. Nach dem Eindampfen unter reduziertem Druck nimmt man in Dichlormethan auf, wäscht mit 2 N Natriumhydroxid und mit einer gesättigten Lösung von Natriumchlorid. Dann wird die organische Phase getrocknet, filtriert und bis zur Trockne geführt. Man erhält auf diese Weise 108 mg des erwarteten Produktes.

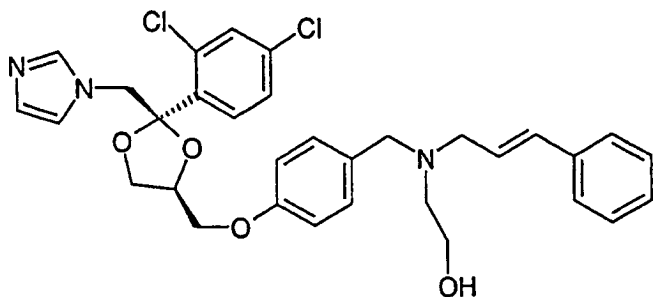
Rf 0,09 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (85/15).

NMR ^1H (300 MHz CDCl_3)

2,78 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 2,54 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$); 3,39 (dd) und 3,60 (dd) 2H, 3,76 (dd) und 3,87 (dd) 2H: $\text{O-CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-O}$; 4,37 (m, 1H, $\text{O-CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-O}$); 4,39 und 4,50 (AB, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-Cq}$); 3,27 (d, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$); 6,26 (td, 1H, $J = 7, 16$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$); 6,48 (dl, 1H, $J = 16$ Hz, $\text{N-CH}_2\text{-CH=CH-Ph}$); 3,57 (sl, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{-N}$); 6,77 und 7,23 (AA'BB' 4H, Ph-O); 6,96 (m, 2H, H4 und H5); 7,29 (m, 4H, H von Phenyl); 7,47 (d, 1H, Ha); 7,43 (sl, 1H, H2); 7,60 (d, 1H, Hc); 7,27 (m, 1H, Hb).

Beispiel 10:

cis-2-[[[4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-phenyl]-methyl]-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-amino]-ethanol



Stufe a) Bildung des Alkohols: cis-2-[[[4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-phenyl]-methyl]-amino]-ethanol

[0107] Man vermischt P2 (1 g, 2,30 mmol) und Ethanolamin (153 μl) in 30 ml Methanol, gibt Essigsäure (200 μl) hinzu, indem man den pH-Wert auf 5,5 einstellt und setzt nach 15 Minuten NaBH_3CN (174 mg) hinzu. Nach 1 Stunde und 30 Minuten Rühren dampft man unter reduziertem Druck ein, nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf, wäscht die organische Phase, trocknet und führt bis zur Trockne, um 1,31 g rohes Produkt zu erhalten, das man durch Chromatographie über Kieselerde reinigt, indem man mit einer Mischung von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Wasser}$ (90/10/0,01) eluiert. Man erhält auf diese Weise 818 mg des erwarteten Produktes.

Rf 0,09 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (85/15).

3,07 (sl, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 3,81 (m, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$); 3,39 (dd) und 3,53 (dd) 2H und 3,83 (m, 2H): $\text{O-CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-O}$; 4,38 (m, 1H, $\text{O-CH}_2\text{-CH-CH}_2\text{-O}$); 4,09 (sl, 2H, $\text{Ph-CH}_2\text{-N}$); 4,41 und 4,50 (AB, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-Cq}$); 6,79 und 7,41 (AA'BB' 4H, Ph-O); 6,92 (sl) und 6,97 (sl, 2H, H4 und H5); 7,54 (sl, 1H, H2); 7,29 (dd, 1H, Hb); 7,47 (d, 1H, Ha); 7,62 (d, 1H, Hc); 6,24 (sl, 4H, H mobil).

Stufe b):

cis-2-[[[4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-phenyl]-methyl]-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-amino}-ethanol

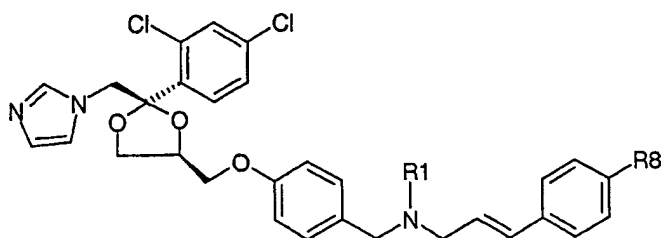
[0108] Zu einer Mischung des in der vorstehenden Stufe hergestellten Alkohols (300 mg, 0,627 mmol) und trans-Cinnamaldehyd (111 μ l) in Methanol (6 ml) gibt nach 15 Minuten, indem man einen pH-Wert in der Größenordnung von 5,5 aufrechterhält, NaBH_3CN (59 mg) und läßt 3 Stunden und 45 Minuten lang unter Rühren reagieren. Dann dampft man unter reduziertem Druck ein und reinigt durch Chromatographie über Kieselerde, indem man mit einer Mischung von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5) eluiert. Man erhält auf diese Weise 127 mg des erwarteten Produktes.

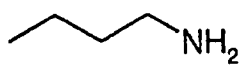
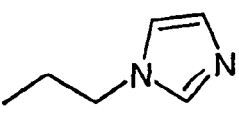
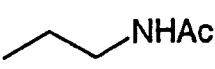
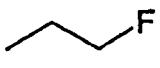
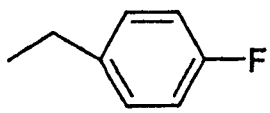
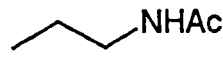
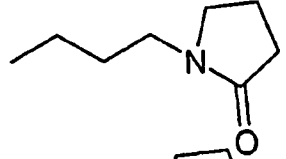
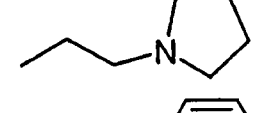
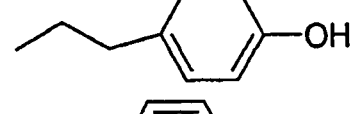
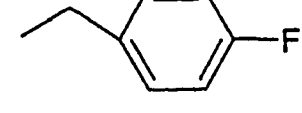
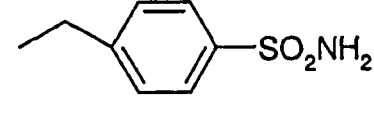
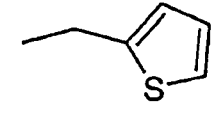
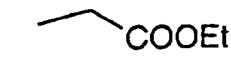
Rf 0,78 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (90/10).

NMR ^1H (300 MHz CDCl_3)

3,23 (dl, 2H, N- CH_2 -CH=CH-Ph); 6,33 (td, 1H, J = 6,5, 16 Hz, N- CH_2 - $\text{CH}=\text{CH}$ -Ph); 6,55 (dl, 1H, J = 16 Hz, N- CH_2 -CH=CH-Ph); 2,53 (maskiert, 2H, N- CH_2 - CH_2 -OH); 3,49 (l, 2H, 2H, N- CH_2 - CH_2 -OH); 4,38 (m, 1H, 2H, N- CH_2 - CH_2 -OH); 3,58 (m) und 3,69 (m) 2H, 3,68 (m) und 3,88 (dd) 2H: O- CH_2 -CH- CH_2 -O; 4,38 (m, 1H, O- CH_2 -CH- CH_2 -O); 3,32 (sl, 2H, N- CH_2 -Ph); 4,51 und 4,56 (AB, 2H, N- CH_2 -Cq); 7,68 (d, 1H, Ha); 7,58 (dd, 1H, Hc); 7,46 (m, 1H, Hb); 6,81 (sl) und 7,01 (sl) 2H H4 und H5); 7,46 (sl, 1H, H2); 6,84 und 7,26 (AA'BB' 4H, Ph-O); 7,22 (tl, 1H, H in para von Phenyl); 7,32 (tl, 2H, H in meta von Phenyl); 7,43 (dl, 2H, H in ortho von Phenyl).

In ähnlicher Weise wie in den vorstehenden Beispielen wurden die folgenden Produkte hergestellt:



R ¹	R ⁸
CH ₂ CH ₂ -OH	Cl
Me	CN
Me	OSO ₃ H
	Cl
	Cl
Me	F
	Cl
	Cl
	Cl
	CN
	Cl
	Cl
	Cl
	F
	Cl
	Cl
	Cl

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0109] Es wurden Zusammensetzungen hergestellt, umfassend

Produkt von Beispiel 1	50 mg
Füllstoff	zu 1 g

(Einzelheit des Füllstoffes: Stärke, Talk, Magnesiumstearat)

Biologische Wirkung

1) Fungizide Wirkung der Verbindungen gemäß der Erfindung

[0110] Man verwendet weibliche Mäuse mit einem Gewicht von 18 bis 22 g. Man verabreicht ihnen in die Vene des Schwanzes eine Menge von *Candida albicans* 44858 im Verhältnis von 10^6 CFU pro Maus (CFU: Kolonien bildende Einheit). Dann trennt man die Mäuse in 5 Gruppen zu 5 Mäusen auf und behandelt sie in der folgenden Art und Weise:

- Gruppe 1: die Mäuse werden mit dem Produkt P 25 mg/kg auf oralem Wege behandelt
- Gruppe 2: die Mäuse werden mit dem Produkt P 25 mg/kg auf intraperitonealem Wege behandelt
- Gruppe 3: die Mäuse werden mit Fluconazol (25 mg/kg) auf oralem Wege behandelt
- Gruppe 4: die Mäuse werden mit Fluconazol (25 mg/kg) auf intraperitonealem Wege behandelt
- Gruppe 5: die Mäuse erhalten keine fungizide Behandlung.

[0111] Während einer Periode von 22 Tagen zählt man die verendeten Mäuse.

2) Minimale Inhibitor-Konzentration (CMI)

[0112] Es werden Zellen von *Candida albicans* wie in Journal of Antimicrobial chemotherapy 38, 579–587 angegeben hergestellt, dreimal mit einer 0,1 M Phosphat-Lösung gewaschen und unmittelbar darauf verwendet, um die minimale Inhibitor-Konzentration (CMI) zu bestimmen.

[0113] Die CMI werden bestimmt durch die Modifizierung einer mikrotitrierten Platte gemäß der Standardmethode des Comité National des standards cliniques de laboratoire.

[0114] Man verwendet als Milieu RPMI-1640 und L-Glutamin, gepuffert auf pH 7 mit einer 0,15 M Lösung von MOPS [3-(N-Morpholino)-propansulfonsäure]. Man gibt die Zellen von *Candida albicans* ($1,5 \times 10^3$ Zellen/ml) in die Vertiefungen einer Platte von 96 Vertiefungen, die RPMI-1640 und die Verdünnungen des fungiziden Mittels enthalten. Das Ablesen der Ergebnisse nimmt man 48 Stunden nach der Inkubation bei 35°C vor, und man bestimmt die CMI oder die minimale Inhibitor-Konzentration, die das Wachstum der Zellen von *Candida albicans* inhibiert.

Minimale fungizide Konzentration

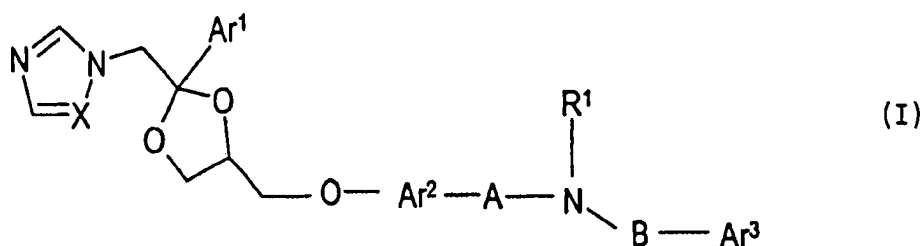
[0115] Nach dem Ablesen der CMI bei 48 Stunden schüttelt man die Platten aus und zieht 10 µl eines aliquoten Anteils aus den Vertiefungen ab, den man auf rechtwinklige Platten aufbringt, die Dextrose-Agar enthalten. Anschließend werden die Platten 48 Stunden lang bei 35°C inkubiert. Die minimale fungizide Konzentration ist die Konzentration des fungiziden Mittels, bei der die Anzahl von Einheiten, die Kolonien bilden, null ist.

Schlußfolgerung

[0116] Die Verbindungen gemäß der Erfindung, wie sie in den Beispielen 1 bis 10 beschrieben sind, weisen eine Wirkung bei < 100 µg/ml im Test CMI auf.

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel (I)

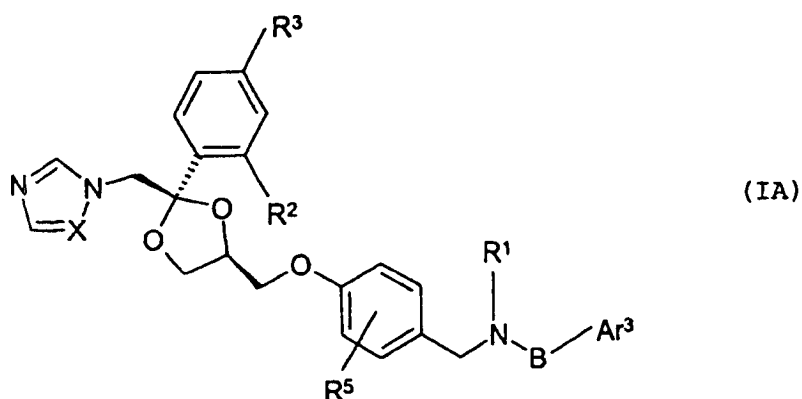


in der

- X ein Stickstoffatom oder eine Gruppe CH ist,
 - Ar¹ ein carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl darstellt, nicht substituiert oder substituiert durch einen oder mehrere Reste R², R³ oder R⁴,
 - Ar² ein Phenylen oder Naphthylen darstellt, nicht substituiert oder substituiert durch einen oder mehrere Reste R⁵, R⁶ oder R⁷,
 - Ar³ ein carbocyclisches oder heterocyclisches Aryl darstellt, nicht substituiert oder substituiert durch einen oder mehrere Reste R⁸, R⁹ oder R¹⁰,
 - A einen Rest (C₁-C₄)-Alkylen oder einen Rest C(O) darstellt,
 - B einen Rest (C₁-C₄)-Alkylen-CH=CH- oder einen Rest (C₁-C₄)-Alkylen-Cyclopropylen darstellt, wobei die genannten Reste Cyclopropylen oder -CH=CH- nicht substituiert oder substituiert sind durch einen Rest R² und/oder R³,
 - R¹ ein Wasserstoffatom, eine Gruppe -SO₃H oder auch einen Rest (C₁₋₆)-Alkyl darstellt, nicht substituiert oder substituiert durch einen Rest wie bei R² definiert,
 - R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ oder R¹⁰, gleich oder verschieden, darstellen: Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Mono-, Bi- oder Trihalogeno-(C₁-C₈)-alkyl, Mono-, Bi- oder Trihalogeno-(C₁-C₈)-alkyloxy, Hydroxy, Nitro, Carboxyl, Formyl, -SO₃H, -OSO₃H, (R¹¹O)₂P(O)-, (R¹¹O)₂P(O)-O-, Amino, (C₁-C₈)-Alkylamino, Di((C₁-C₈)-alkyl)-amino, (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkenylamino oder (C₅-C₁₄)-Arylamino, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₅-C₁₄)-Aryl, einen Heterocyclus, gegebenenfalls substituiert durch Oxo, (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, Amino-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₈)-Alkylamino-(C₁-C₆)-alkyl, Di((C₁-C₈)-alkyl)-amino-(C₁-C₆)-alkyl, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyloxy-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₈)-Alkyloxy, gegebenenfalls unterbrochen durch ein oder mehrere Sauerstoffatome, (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkylenoxy, (C₅-C₁₄)-Aryloxy, Hydroxy-(C₁-C₆)-alkylenoxy, (C₁-C₆)-Alkyloxy-(C₁-C₆)-alkylenoxy, Amino-(C₁-C₆)-alkylenoxy, (C₁-C₆)-Alkylamino-(C₁-C₆)-alkylenoxy, Di((C₁-C₆)-alkyl)-amino-(C₁-C₆)-alkylenoxy, Methylendioxy, (C₁-C₆)-Alkyloxycarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkylencarbonyl, (C₅-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkylaminocarbonyl, (C₁-C₆)-Alkanoylamino, (C₁-C₆)-Alkylsulfonylamino, (C₅-C₁₄)-Arylsulfonylamino, (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkylensulfonylamino, (C₁-C₆)-Alkylaminosulfonyl, (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkylenaminosulfonyl, (C₁-C₆)-Alkylsulfonyl, (C₅-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylensulfonyl oder (C₅-C₁₄)-Arylsulfonyl, wobei die genannten Reste Alkyl, Aryl oder die Heterocyclen selbst nicht substituiert oder substituiert sind durch einen oder mehrere der oben genannten Gruppen,
 - R¹¹ Wasserstoff, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl darstellt,
- in allen ihren möglichen stereoisomeren Formen und ihren Mischungen, sowie ihre physiologisch akzeptablen Additionssalze und ihre Prodrugs.

2. Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, in der A eine Gruppe -CH₂- darstellt, B eine Gruppe -CH₂-CH=CH- oder -CH₂-Cyclopropyl darstellt und Ar¹ ein Phenyl darstellt und Ar² ein Phenylen darstellt, sowie ihre physiologisch akzeptablen Additionssalze.

3. Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert mit der Struktur (IA)



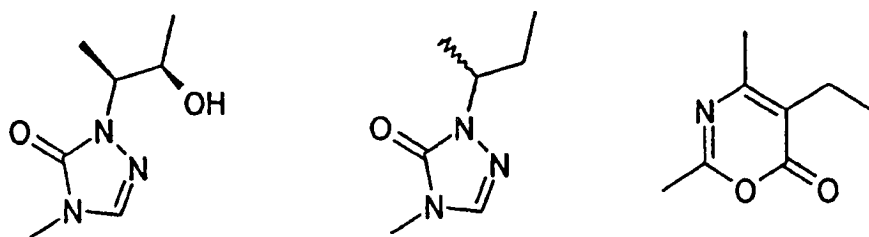
in der

B, X, Ar³, R⁵ und R¹ wie weiter oben definiert sind und R² und R³ Halogenatome darstellen, sowie ihre physiologisch akzeptablen Additionssalze.

4. Verbindungen der Formel (I) wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, worin R₂ und R₃ Chlortome sind, X CH oder N darstellt und Ar³ eine Gruppe Phenyl darstellt, nicht substituiert oder substituiert durch R⁸ wie bei Anspruch 1 definiert, sowie ihre physiologisch akzeptablen Additionssalze.

5. Verbindungen der Formel (I) wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 4 definiert, worin R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe Methyl oder Ethyl darstellt, nicht substituiert oder substituiert durch eine Gruppe F, OH, NH₂, (C₁-C₆)-Alkyloxy, (C₁-C₆)-Alkylamino, Di-(C₁-C₆)-alkylamino, Pyrrolidino oder 2-Oxo-pyrrolidino, sowie ihre physiologisch akzeptablen Additionssalze.

6. Verbindungen der Formel (I) wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 definiert, worin Ar³ ein Phenyl ist, nicht substituiert oder substituiert durch R⁸, das einen Rest -Cl, -F, CN, -CF₃, -OCF₃, -OH, -NH₂, (C₁-C₆)-Alkyloxy, (C₁-C₆)-Alkylamino oder Di-(C₁-C₆)-alkylamino oder einen Heterocyclus darstellt, ausgewählt unter:

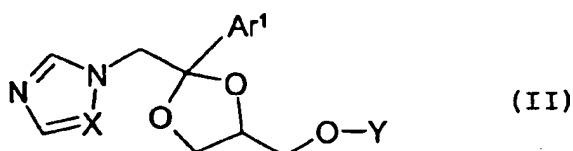


sowie ihre physiologisch akzeptablen Additionssalze.

7. Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, deren Namen folgen:

- cis-4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-methyl-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-benzoldmethanamin
- cis-4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-methyl-N-[3-(4-chlor-phenyl)-2(E)-propenyl]-benzoldmethanamin (?)
- cis-4-{3-[[4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-phenyl]-methyl}-methylamino-1(E)-propenyl}-phenol
- cis-4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-benzoldmethanamin
- cis-4-{3-[[4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-phenyl]-methyl}-methylamino-1(E)-propenyl}-phenol
- 4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-methyl-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-1-naphthalinmethanamin
- cis-4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-4-chlor-benzoldmethanamin
- cis-N-(2-Aminoethyl)-4-[[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-N-(3-phenyl-2(E)-propenyl)-benzoldmethanamin
- cis-N-(2-Aminoethyl)-N-[3-(4-chlorphenyl)-2(E)-propenyl]-4-[[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-benzoldmethanamin
- cis-2-[[4-[[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-methoxy]-phenyl]-methyl]-[3-phenyl-2(E)-propenyl]-amino}-ethanol.

8. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II)

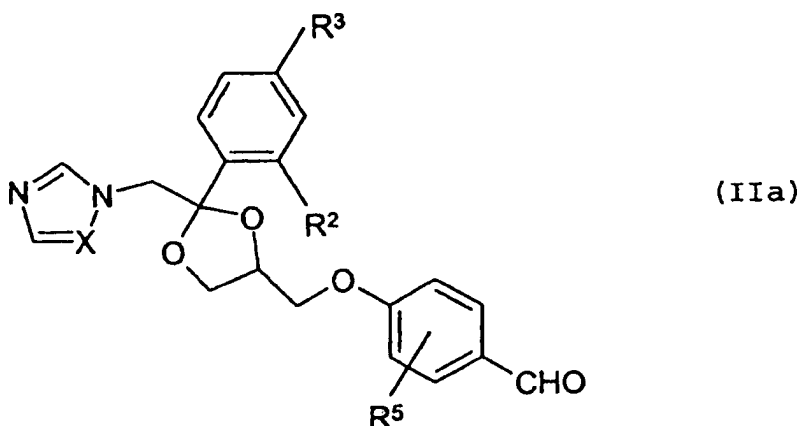


in der Y eine Abgangsgruppe nach nucleophiler Substitution darstellt wie Mesylat oder Tosylat und die anderen Substituenten ihre vorstehenden Bedeutungen beibehalten, der Einwirkung in Anwesenheit einer Base von einer Verbindung der Formel (III)

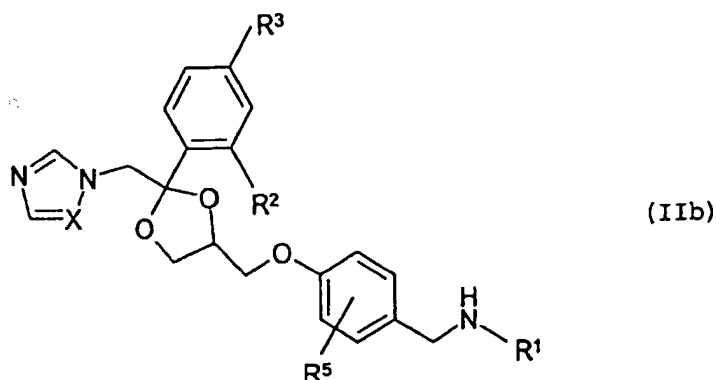


unterzieht, in der Ar², A, R¹, B und Ar³ wie in Anspruch 1 definiert sind, um die entsprechende Verbindung der Formel (I) zu erhalten.

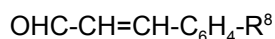
9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (II) mit einem Aryl der Formel (III') HO-C₆H₄-CHO in Anwesenheit einer Base zur Reaktion bringt, wobei das Phenylen nicht substituiert oder substituiert ist durch R⁵, um eine Verbindung der Formel (IIa)



zu erhalten, die man mit einem Amin R¹-NH₂, worin R¹ wie vorstehend definiert ist, zur Reaktion bringt, gefolgt von einer Reduktionsreaktion in Anwesenheit eines Reduktionsmittels wie NaBH₃CN, um das Amin der Formel (IIb)



zu erhalten, das man
– entweder mit einem Derivat der Formel

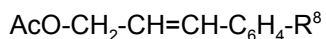


oder

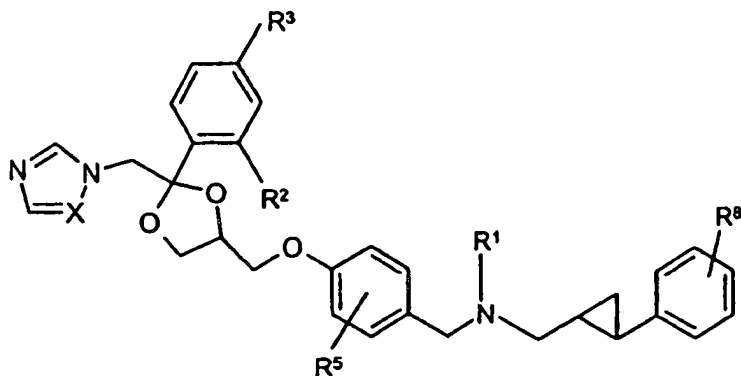
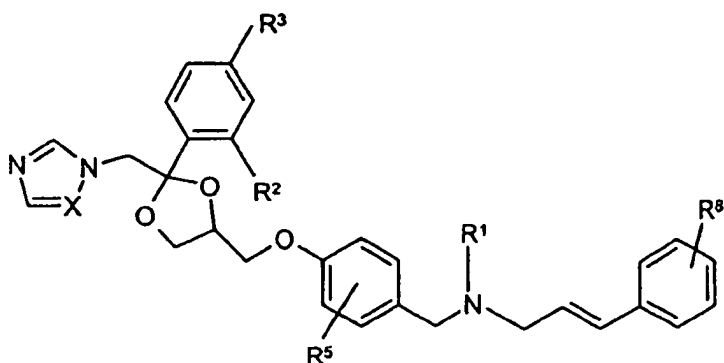


zur Reaktion bringt, gefolgt von einer Reduktionsreaktion in Anwesenheit eines Reduktionsmittels wie NaBH₃CN oder Pyridin-BH₃,

– oder mit einer Verbindung der Formel

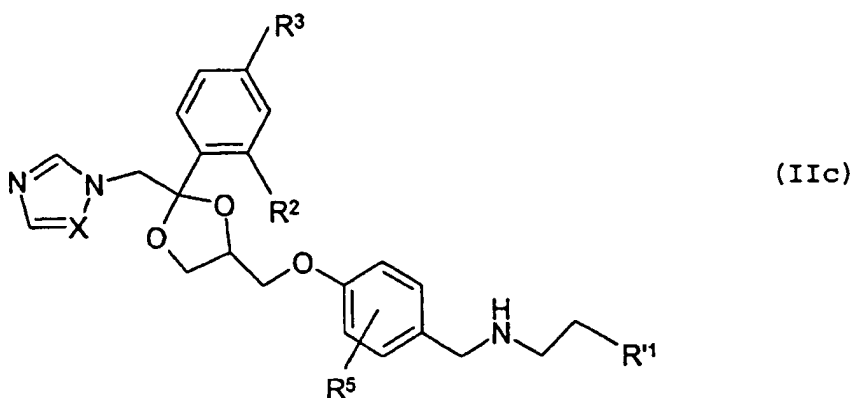


in Anwesenheit eines Palladiumderivates zur Reaktion bringt, um die Verbindungen der folgenden Formeln (IAA) und (IAB)

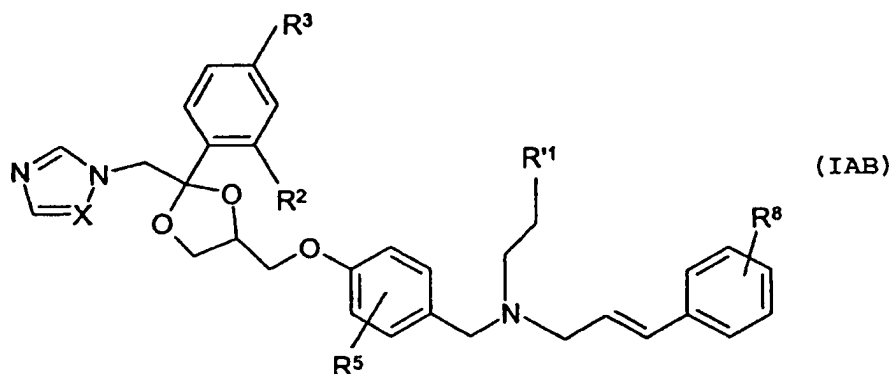


zu erhalten.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel unterzieht, und zwar die Verbindung der Formel (IIa), wie in Anspruch 9 definiert, mit einem Amin der Formel $\text{R}^1\text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-NH}_2$ zur Reaktion bringt, worin R^1 eine Gruppe F, OH, ein Amin oder ein Alkylamin, in geeigneter Weise geschützt, Pyrrolidino oder 2-Oxo-pyrrolidino oder ein Dialkylamin darstellt, um eine Verbindung der Formel (IIc) in Anwesenheit eines Reduktionsmittels wie NaBH_3CN



zu erhalten, die man mit einem wie vorstehend definierten konjugierten Aldehyd zur Reaktion bringt, um eine Verbindung der Formel (IAB)



zu erhalten.

11. Als Arzneimittel die Verbindungen der Formel (I) wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7 definiert sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Additionssalze und/oder ihre Prodrugs.

12. Verbindungen der Formel (I) wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7 definiert sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Additionssalze und/oder ihre Prodrugs zur Verwendung als fungizide Mittel.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend mindestens eine Verbindung der Formel (I) wie in irgendeinem der Ansprüche 1 bis 7 definiert sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Additionssalze und/oder ihre Prodrugs und einen pharmazeutisch akzeptablen Trägerstoff.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen