

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145644 B

DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

- (21) Ansøgning nr. 2201/77 (51) Int.Cl.<sup>3</sup> C 07 D 233/60  
(22) Indleveringsdag 18. maj 1977  
(24) Løbedag 18. maj 1977  
(41) Alm. tilgængelig 23. nov. 1977  
(44) Fremlagt 10. jan. 1983  
(86) International ansøgning nr. -  
(86) International indleveringsdag -  
(85) Videreførelsesdag -  
(62) Stamansøgning nr. -  
(30) Prioritet 22. maj 1976, 2623129, DE

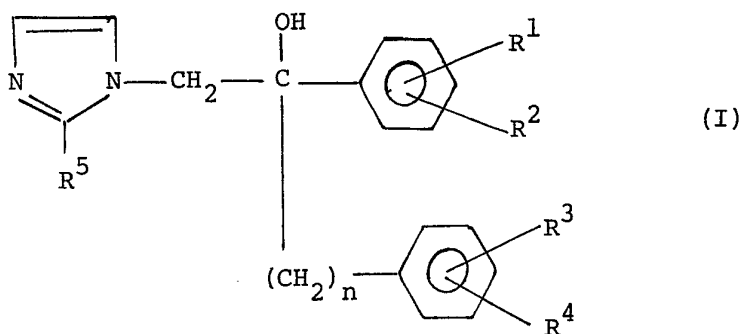
(71) Ansøger NORDMARK-WERKE GESELLSCHAFT MIT BESCHRAENKTER HAFTUNG HAMBURG,  
D-2082 Uetersen, DE.

(72) Opfinder Peter Scharwaechter, DE: Klaus Gutsche, DE: Wilhelm Kohl-  
mann, DE: York Hartleben, DE: Wolfgang Heberle, DE.

(74) Fuldmægtig Th. Ostenfeld Patentbureau A/S.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstil=  
ling af imidazolforbindelser.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde  
til fremstilling af hidtil ukendte imidazolforbindelser, som  
har den almene formel (I)

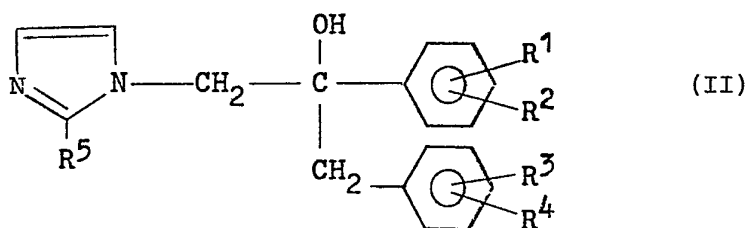


DK 145644 B

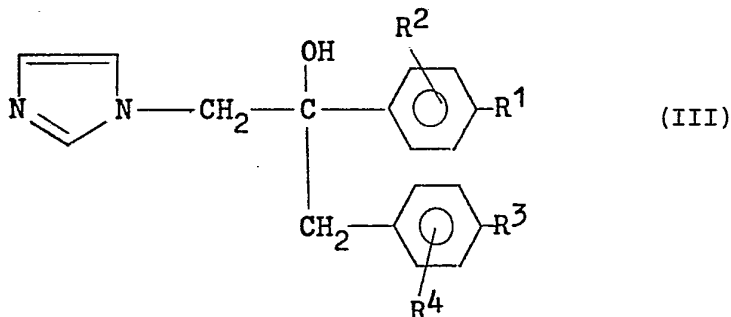
hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  hver for sig betegner hydrogen, halogen,  $C_{1-4}$ alkyl eller  $C_{1-4}$ alkoxy,  $R^5$  betegner hydrogen eller  $C_{1-3}$ alkyl, og  $n$  er 0 eller 1,

såvel som farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf. Halogen er her fortrinsvis fluor, chlor eller brom.

Af de omhandlede forbindelser med formel (I) er især de forbindelser foretrukne, hvori  $n$  er 1, samt de farmakologisk forenelige syreadditionssalte deraf med sædvanlige syrer. Også her er halogen fortrinsvis fluor, chlor eller brom. Disse forbindelser har den almene formel (II):



Af forbindelserne med formel (II) er på grund af de særligt gode egenskaber især de forbindelser foretrukne, hvori  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  hver for sig betegner hydrogen, fluor, chlor, brom, methyl eller methoxy, og  $R^5$  betegner hydrogen, hvor i ganske særlig grad de forbindelser med formel (II) er foretrukne, hvori substituenterne  $R^1$  og  $R^3$  er forskellige fra hydrogen og hver for sig er i 4-stilling i forhold til alkylenkæden, således at disse forbindelser har den almene formel (III):



samt de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Som sædvanlige syrer til dannelse af farmakologisk forenelige salte kommer i betragtning især salpetersyre, saltsyre, svovlsyre, phosphorsyre, eddikesyre, propionsyre, mælkesyre, ravsyre, vinsyre, citronsyre, benzoesyre, salicylsyre og nikotinsyre. Dog er de nævnte uorganiske syrer foretrukne, især salpetersyre eller saltsyre, som danner særligt gode krystalliserende salte med de omhandlede forbindelser.

Formlen (II) viser, at det carbonatom, hvortil hydroxylgruppen er bundet, er asymmetrisk, og at der som følge heraf kan udføres adskillelse og isolering eller fremstilling af en bestemt optisk isomer efter alment kendte principper (Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, 1955, Bd. 4/2; E.L. Eliel, *Stereochemie der Kohlenwasserstoffverbindungen*, 1966). Disse optiske isomers fremstilling ligger inden for fremgangsmådens rammer.

Forbindelserne med formel (I) og deres salte har en udpræget kemoterapeutisk, især antimykotisk og antibakteriel aktivitet. Disse egenskaber muliggør anvendelse af disse hidtil ukendte forbindelser som lægemidler, især til bekæmpelse af mykoser.

Den antimikrobielle aktivitet af forbindelserne med den almene formel (I) in vitro undersøgte i rækkefortyndingstest ved fortyndinger fra 1:10.000 til 1:200.000 mod mikroorganismerne *Staphylococcus aureus*, *Trichophyton mentagrophytes* og *Candida albicans*. Resultatet for et udvalg af forbindelser er vist i Tabel I.

Resultaterne evalueredes efter følgende trininddelinger af væksthæmningen:

|     |   |                    |
|-----|---|--------------------|
| ∅   | = | fuldkommen hæmning |
| (+) | = | stærk hæmning      |
| +   | = | moderat hæmning    |
| ++  | = | let hæmning        |
| +++ | = | ingen hæmning.     |

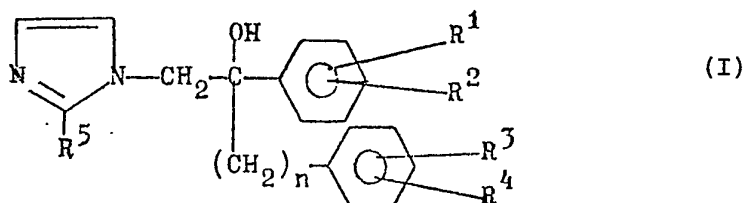
Som fortynding V valgtes:

a = 1 : 10.000

b = 1 : 100.000

c = 1 : 200.000.

Tabel I



| n         | R <sup>1</sup>   | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>    | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | Salt              | V | Staph. aureus | Trichoph. mentag. | Candida albicans |
|-----------|--|----------------|-------------------|----------------|----------------|-------------------|---|---------------|-------------------|------------------|
| 0         | 3-Cl   | H              | 3-Cl              | H              | H              |                   | a | ∅             | ∅                 | (+)              |
|           |  |                |                   |                |                |                   | b | +++           | ++                | +++              |
|           |  |                |                   |                |                |                   | c |               |                   |                  |
| 1         | H  | H              | 4-Cl              | H              | H              | ·HNO <sub>3</sub> | a | ∅             | ∅                 | (+)              |
|           |  |                |                   |                |                |                   | b | +++           | +++               | +++              |
|           |  |                |                   |                |                |                   | c |               |                   |                  |
| 1         | 4-Cl   | H              | H                 | H              | H              | ·HNO <sub>3</sub> | a | +++           | (+)               | ∅                |
|           |  |                |                   |                |                |                   | b |               | +++               | +++              |
|           |  |                |                   |                |                |                   | c |               |                   |                  |
| 1         | H  | H              | 2-Cl              | 4-Cl           | H              | ·HNO <sub>3</sub> | a | +++           | ∅                 | (+)              |
|           |  |                |                   |                |                |                   | b |               | +                 | +++              |
|           |  |                |                   |                |                |                   | c |               |                   |                  |
| 1         | 2-Cl   | 4-Cl           | H                 | H              | H              | ·HNO <sub>3</sub> | a | ∅             | ∅                 | ∅                |
|           |  |                |                   |                |                |                   | b | ∅             | ∅                 | (+)              |
|           |  |                |                   |                |                |                   | c |               | ∅                 |                  |
| 1         | 4-Cl   | H              | 4-Cl              | H              | H              | ·HNO <sub>3</sub> | a | ∅             | ∅                 | ∅                |
|           |  |                |                   |                |                |                   | b | +             | ++                | +++              |
|           |  |                |                   |                |                |                   | c |               |                   |                  |
| 1         | 2-Cl   | 4-Cl           | 4-Cl              | H              | H              | ·HCl              | a | ∅             | ∅                 | ∅                |
|           |  |                |                   |                |                |                   | b | ∅             | ∅                 | ∅                |
|           |  |                |                   |                |                |                   | c |               | ∅                 | (+)              |
| 1         | 2-Cl   | 4-Cl           | 2-Cl              | 4-Cl           | H              | ·HNO <sub>3</sub> | a | ∅             | ∅                 | ∅                |
|           |  |                |                   |                |                |                   | b | ∅             | ∅                 | ∅                |
|           |  |                |                   |                |                |                   | c |               | ∅                 | (+)              |
| 1         | 2-Cl   | 4-Cl           | 4-CH <sub>3</sub> | H              | H              | ·HNO <sub>3</sub> | a | ∅             | ∅                 | ∅                |
|           |  |                |                   |                |                |                   | b | ∅             | ∅                 | ∅                |
|           |  |                |                   |                |                |                   | c |               |                   |                  |
| 1         | 2-CH <sub>3</sub>  | 4-Cl           | 2-Cl              | H              | H              | ·HNO <sub>3</sub> | a | ∅             | ∅                 | ∅                |
|           |  |                |                   |                |                |                   | b | ∅             | ∅                 | (+)              |
|           |  |                |                   |                |                |                   | c |               |                   |                  |
| 1         | 4-Br   | H              | 4-Cl              | H              | H              | ·HNO <sub>3</sub> | a | ∅             | ∅                 | ∅                |
|           |  |                |                   |                |                |                   | b | ∅             | (+)               | (+)              |
|           |  |                |                   |                |                |                   | c |               |                   |                  |
| 1         | 4-OCH <sub>3</sub>   | H              | 3-Cl              | 4-Cl           | H              | ·HNO <sub>3</sub> | a | ∅             | ∅                 | ∅                |
|           |  |                |                   |                |                |                   | b | ∅             | +++               | (+)              |
|           |  |                |                   |                |                |                   | c |               |                   |                  |
| Miconazol | 1-(2,4-dichlor-β-(2,4-dichlor-benzyloxy)-phenethyl)-imidazolnitrat |                |                   |                |                |                   | a | ∅             | ∅                 | ∅                |
|           |  |                |                   |                |                |                   | b | ∅             | ∅                 | (+)              |
|           |  |                |                   |                |                |                   | c |               | (+)               |                  |

Ved ligeså gode og til tider bedre aktiviteter i rørfortyndingstest mod svampe, gærarter og bakterier viser de hidtil ukendte forbindelser med den almene formel (I) sig in vivo at være det nyligt i den medicinske praksis indførte imidazol-derivat Miconazol (1-[2,4-dichlor- $\beta$ -(2,4-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazolnitrat) klart overlegne som antimykotika i dyreforsøg, f.eks. ved Candida-inficerede mus.

De omhandlede forbindelser er følgelig i ganske særlig grad velegnede til oral behandling af almene infektioner af svampe og gærarter i den humane og veterinære medicin. Da de hidtil til rådighed værende helbredelsesmidler ikke er tilfredsstillende (se Infection 2, 95 (1974); Chemotherapy 22, 211 (1976)), udgør de hidtil ukendte forbindelser med formel (I) en virkelig berigelse indenfor lægemiddelområdet. Desuden kan forbindelserne lige så godt finde anvendelse til f.eks. lokal behandling af overfladiske infektioner og af infektioner i det for den lokale behandling tilgængelige slimlag. Forbindelserne kan anvendes alene eller kombineret sammen med andre for dette område velkendte aktive stoffer, såsom antibakterielt virksomme aktive stoffer, især antibiotika.

Til konstatering af den orale aktivitet forbehandlede grupper på hver 10 ca. 20 g tunge mus i 2 dage med hver 50 mg/kg hydrocortison i.m. til opnåelse af et godt infektionsanslag. Musene inficeredes derpå med hver 500.000 Candida albicans-mikroorganismer iv. og behandlede derefter i 7 dage med 100 mg/kg af forbindelsen under afprøvning 2 gange dagligt oralt. Ved siden af en inficeret, men ikke behandlet kontrolgruppe behandlede til sammenligning en gruppe med sammenligningsforbindelsen Miconazol.

Tabel II viser resultatet for et udvalg af disse undersøgelser. Ifølge tabellen lever på den sidste dag for behandling med de hidtil ukendte forbindelser endnu indtil 100% af dyrene, medens i kontrolgruppen og af de med Miconazol behandlede dyr kun endnu 20% lever.

En yderligere fordel ved de omhandlede forbindelser frem-

går af de i forhold til sammenligningsforbindelsen ca. dobbelt så store LD<sub>50</sub>-værdier.

Tabel II

| dag<br>forb. | Antal af overlevende dyr på ...<br>dag efter infektion |    |    |    |    |    |    | LD <sub>50</sub><br>(mus) |
|--------------|--|----|----|----|----|----|----|---------------------------|
|              | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  |                           |
| A            | 10   | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 1.000 mg/kg               |
| B            | 10   | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 1.000 mg/kg               |
| C            | 10   | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9  | 1.000 mg/kg               |
| D            | 10   | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9  | ikke bestemt              |
| E            | 10   | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | ikke bestemt              |
| F            | 10   | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 9  | ikke bestemt              |
| MICONAZOL    | 10   | 10 | 8  | 8  | 6  | 4  | 2  | 578 mg/kg (Lit.)          |
| kon-<br>trol | 10   | 9  | 5  | 2  | 2  | 2  | 2  |                           |

A = 1,2-bis-(4-chlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat

B = 1-(4-chlorphenyl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-hydrochlorid

C = 1,2-bis-(2,4-dichlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat

D = 1-(2,4-dichlorphenyl)-2-phenyl-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat

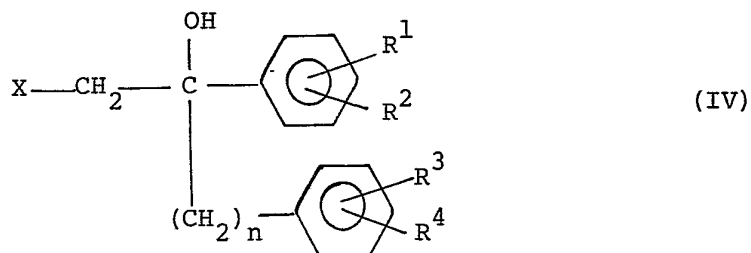
E = 1-(4-chlorphenyl)-2-phenyl-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat

F = 1-phenyl-2-(4-chlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat

De omhandlede forbindelser kan bringes i anvendelse enten alene eller i kombination med inerte, ikke-toksiske farmaceutisk acceptable, faste, halvfaste eller flydende bærere. Som udførelsesformer kommer i betragtning tabletter, drageer, kapsler, piller, granulater, suppositorier, vandige opløsninger, suspensioner og emulsioner, eventuelt sterile injicerbare opløsninger, ikke-vandige emulsioner, suspensioner og opløsninger, sirupper, salver, cremer, pastaer, lotioner etc.

Den terapeutisk virksomme forbindelse foreligger i farmaceutiske præparater, fortrinsvis i en koncentration på fra 0,5 til 90 vægtprocent af den samlede blanding.

De hidtil ukendte tertiære alkoholer med den almene formel (I) og syreadditionssalte deraf fremstilles ifølge opfindelsen ved en fremgangsmåde, som er ejendommelig ved, at man omsætter en forbindelse, som har den almene formel (IV)



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  og  $n$  har de ovenfor anførte betydninger, og  $X$  betegner halogen, fortrinsvis chlor eller brom, med:

a) en imidazol, som har den almene formel (V)



hvor  $R^5$  har den ovenfor anførte betydning, eventuelt i nærværelse af et syrebindende middel og/eller i

nærværelse af et fortyndingsmiddel, eller

b) et alkalimetalsalt af en imidazol, som har den ovenfor anførte formel (V), i et egnet opløsningsmiddel, hvilket alkali-metalsalt f.eks. er opnået ved behandling med natriummethylat i et egnet opløsningsmiddel,

og derefter eventuelt omdanner den opnåede forbindelse til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

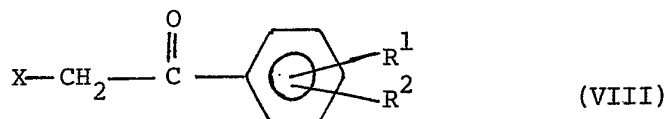
Omsætningen af halogenforbindelserne (IV) med imidazolerne, som har formelen (V), eller alkalimetalsaltene deraf kan udføres såvel i nærværelse som i fraværelse af fortyndingsmidler. Som fortyndingsmidler anvendes overvejende organiske opløsningsmidler, f.eks. dimethylformamid, hexamethylphosphortriamid, acetonitril og benzen.

Den omhandlede omsætning udføres, såfremt der ikke anvendes et alkalimetalsalt af imidazolen (V), fortrinsvis i nærværelse af et overskud, men i det mindste i nærværelse af omtrent den støkiometrisk krævede mængde af et syrebindende middel. Som syrebindende middel egner sig fortrinsvis et overskud af den anvendte imidazol med formel (V). Endvidere egner sig alle sædvanlige syrebindingsmidler, f.eks. hydroxid, carbonat og alkoholat af alkali- og jordalkalimetaller samt organiske baser, som tertiære aminer.

Omsætningstemperaturerne kan varieres indenfor et stort område. I almindelighed arbejder man ved 0 til 150 °C, fortrinsvis ved temperaturer mellem 30 og 120 °C.

Fremstilling af de i litteraturen hidtil ikke beskrevne forbindelser, som har den almene formel (IV), kan udføres på kendt måde, f.eks. ved fremgangsmåderne til fremstilling af tertiære alkoholer ud fra de tilsvarende ketoner eller carboxylsyrederivater og Grignard-forbindelser (se Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie 13/2a, 46-527 (1973)).

Forbindelser med formel (IV) kan f.eks. opnås ved, at man omsætter en keton, som har den almene formel (VIII):

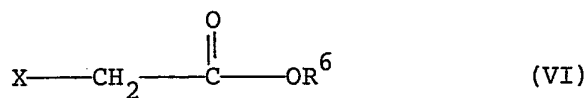


hvor  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  og  $\text{X}$  har de ovenfor anførte betydninger, med en Grignard-forbindelse, som har den almene formel (IX):

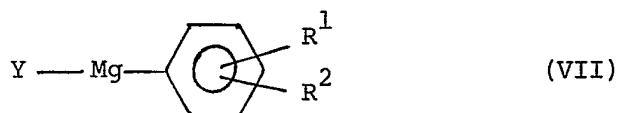


hvor  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  og  $n$  har de ovenfor anførte betydninger, og  $\text{Y}$  betegner halogen, fortrinsvis chlor eller brom, i et for Grignard-reaktioner sædvanligt opløsningsmiddel, fortrinsvis diethylether eller tetrahydrofuran.

Forbindelser med formel (IV), hvor  $n$  er 0, og substituentparrene  $\text{R}^1/\text{R}^2$  og  $\text{R}^3/\text{R}^4$  er identiske, kan opnås ved, at man omsætter en halogencarboxylsyreester, som har den almene formel (VI):



hvor  $\text{X}$  betegner halogen, fortrinsvis chlor eller brom, og  $\text{R}^6$  fortrinsvis betegner  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ alkyl, med i det mindste den dobbelte støkiometrisk krævede mængde af en Grignard-forbindelse, som har den almene formel (VII):



hvor  $\text{R}^1$  og  $\text{R}^2$  har de ovenfor anførte betydninger, og  $\text{Y}$  betegner halogen, fortrinsvis chlor eller brom,

i et for Grignard-omsætninger sædvanligt opløsningsmiddel, fortrinsvis diethylether eller tetrahydrofuran.

Forbindelserne med den almene formel (IV) isoleres sædvanligvis ikke, men omsættes efter fremstilling deraf med en imidazol, som har formel (V), som ovenfor beskrevet. I særlige tilfælde kan forbindelserne med formel (IV) dog isoleres og derefter omsættes med en imidazol, som har formel (V), på den beskrevne måde, hvad der kan være af fordel til opnåelse af højere udbytter.

Fremgangsmåden skal i det følgende belyses nærmere ved hjælp af eksempler.

#### Eksempel 1.

15 g magnesiumspåner bringes til omsætning i 250 ml absolut ether med 94,2 g brombenzen ved 30-35 °C, hvorpå der ved 0-10 °C i løbet af 30 minutter dråbevis tilsættes 24,5 g chloreddikesyre-ethylester. Der omrøres i 1 time, hvorefter reaktionsblandingen hældes på is, gøres sur med fortyndet saltsyre og udrystes med methylenchlorid. Den organiske fase udvaskes 2 gange med vand, tørres derefter over natriumsulfat og koncentrerer i vakuum. Den olieagtige remanens destilleres i højvakuum ved 135-140 °C/0,03 Torr. Der opnås 32,8 g 2-chlor-1,1-diphenyl-ethan-1-ol med smeltepunkt 64-66 °C.

2 g imidazol opløses i 25 ml dimethylformamid, og der tilsættes 1,6 g natriummethylat. I denne opløsning tildryppes ved 10-15 °C 7 g 2-chlor-1,1-diphenyl-ethan-1-ol, opløst i dimethylformamid, og der omrøres i 2 timer ved 100 °C. Efter afkøling filtreres der fra udskilt natriumchlorid, og der koncentrerer i vakuum. Af remanensen udkrystalliserer ved hjælp af ethanol 4,5 g 1,1-diphenyl-2-(imidazol-1-yl)-ethan-1-ol med et smeltepunkt 208-210 °C.

#### Eksempel 2 og 3.

Analogt med Eksempel 1 fremstilledes:

1,1-bis-(3-chlorphenyl)-2-(imidazol-1-yl)-ethan-1-ol,  
smeltepunkt 165 °C,

1,1-bis-(4-chlorphenyl)-2-(imidazol-1-yl)-ethan-1-ol,  
smeltepunkt 200 °C.

Eksempel 4.

5,35 g magnesiumspåner i 50 ml diethylether dryppes ved kogetemperatur til 39,1 g 1-brom-4-chlorbenzen, opløst i 250 ml diethylether. Efter fulden tilsætning tildryppes straks 22,4 g trichloracetophenon i 250 ml diethylether ved stuetemperatur. Derefter udføres spaltning med vandig ammoniumchloridopløsning. Den organiske fase adskilles, udvaskes til neutralitet, tørres over natriumsulfat og koncentrerer i vakuum. Reaktionsproduktet (olie) blandes med 68 g imidazol, smeltes og omrøres i 2 timer ved 120 °C. Smelten afkøles, optages i methylenchlorid og udvaskes med vand, tørres over natriumsulfat og koncentrerer. Remanensen omkrystalliseres fra ethanol. Der opnås 11,3 g base med smeltepunkt 263-265 °C.

Basen opløses i chloroform og nitrater fremstilles ved tilsætning af 100% HNO<sub>3</sub>, opløst i diethylether. Efter omkrystallisering fra isopropylether/isopropanol opnås 8,3 g 1-(4-chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(imidazol-1-yl)-ethan-1-ol-nitrat med smeltepunkt 217-218 °C.

Eksempel 5-7.

Analogt med Eksempel 4 fremstilledes:

1-(4-chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(2-isopropylimidazol-1-yl)-ethan-1-ol-nitrat, smeltepunkt 205-207 °C,

1-(4-chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(2-methylimidazol-1-yl)-ethan-1-ol-nitrat, smeltepunkt 229-231 °C,

1-(3-chlorphenyl)-1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(imidazol-1-yl)-ethan-1-ol, smeltepunkt 252 °C.

Eksempel 8.

5,35 g magnesiumspåner i 50 ml diethylether bringes til om-

sætning med 32,2 g p-chlorbenzylchlorid, opløst i 200 ml diethylether, ved kogetemperatur. Til denne opløsning dryppes endvidere 18,9 g 2,2'-dichloracetophenon, opløst i 150 ml diethylether. Efter spaltning med vandig ammoniumchloridopløsning koncentrerer den organiske fase i vakuum efter udvaskning med vand og tørring over natriumsulfat. Remanensen opløses i 75 ml dimethylformamid, og bringes til omsætning med en opløsning af natriumimidazol, fremstillet af 3 g natrium i 36 ml methanol og 15 g imidazol, ved stuetemperatur. Efter 90 minutters opvarmning ved 50 °C afdestilleres opløsningsmidlet i vakuum, hvorpå der udvaskes med vand og ether, og der opløses i chloroform. Ved tilsætning af en etherisk salpetersyreopløsning opnås 1,2-bis-(4-chlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat med smeltepunkt 207-208 °C.

Eksempel 9.

5,35 g magnesiumspåner i 50 ml ether bringes til omsætning med 39,1 g 2,4-dichlorbenzylchlorid, opløst i 200 ml diethylether, ved kogetemperatur. Til denne opløsning dryppes 22,4 g 2,2',4'-trichloracetophenon, opløst i 150 ml diethylether. Derpå spaltes med vandig ammoniumchloridopløsning, hvorpå den organiske fase fraskilles og tørres over natriumsulfat. Efter koncentreret i vakuum overføres remanensen til en smelte af 68,1 g imidazol og bringes til omsætning under omrøring ved 120 °C i 2 timer. Derpå afkøles, hvorpå der spaltes først med vand og derefter med methylenchlorid. Den hvide remanens frafiltreres og opløses i varmen i chloroform, og nitrattet udfældes med 100% salpetersyre, opløst i diethylether. Efter omkrystallisering fra isopropanol/ethylacetat opnås 33,5 g 1,2-bis-(2,4-dichlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat med smeltepunkt 170-172 °C.

Eksempel 10.

a) Til en opløsning af 3 g 2,6-dichlorbenzylchlorid i 20 ml diethylether sættes 5,35 g magnesiumspåner og noget iod. Efter kort opvarmning begynder omsætningen, hvorpå yderligere 36,1 g 2,6-dichlorbenzylchlorid, opløst i 230 ml diethylether, tildryppes ved kogetemperatur. Derefter tildryppes en opløsning af 18,9 g 2,2',4'-trichloracetophenon i 150 ml ether, og der-

efter omsættes i 2 timer. Reaktionsblandingen behandles med en vandig ammoniumchloridopløsning, den etheriske fase tørres over natriumsulfat og koncentrerer i vakuum. Efter behandling af den faste remanens med isopropylether opnås 19,3 g 1-(2,6-dichlorphenyl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-3-chlor-propan-2-ol med smeltepunkt 117°C.

b) 3,85 g 1-(2,6-dichlorphenyl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-3-chlor-propan-2-ol bringes til omsætning med 6,8 g imidazol i 2 timer ved 120 °C. Efter oparbejdning analogt med Eksempel 8 opnås efter omkrystallisering fra isopropanol 3,2 g 1-(2,6-dichlorphenyl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat med smeltepunkt 221 °C.

#### Eksempel 11.

Til 5,35 g magnesiumspåner i 50 ml diethylether dryppes 32,2 g 2-chlorbenzylchlorid, opløst i 450 ml diethylether, ved kogetemperatur. Efter afslutning af omsætningen tilsættes 18,6 g 2-chlor-4'-methoxy-acetophenon, opløst i 150 ml tetrahydrofuran. Derpå spaltes med vandig ammoniumchloridopløsning, og den organiske fase fraskilles, udvaskes til neutralitet og tørres over natriumsulfat. Efter koncentreret i vakuum opløses remanensen i 75 ml dimethylformamid, og der omrøres natten over ved stuetemperatur med en opløsning af natriumimidazol i 75 ml dimethylformamid, fremstillet af 3 g natrium i 50 ml methanol og 15 g imidazol. Opløsningsmidlet afdestilleres i vakuum, remanensen opløses i chloroform, udvaskes med vand og tørres over natriumsulfat.

Ved tilsætning af etherisk salpetersyre udfælder et hvidt nitrat. Efter omkrystallisering 2 gange fra n-propanol og 1 gang fra ethanol opnås 8,7 g 1-(2-chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat med smeltepunkt 167 °C.

#### Eksempel 12.

5,35 g magnesiumspåner overføres i 50 ml diethylether og dryppes ved kogetemperatur til 39,1 g 2,4-dichlorbenzylchlorid, opløst i 250 ml diethylether. Efter afsluttet tilsætning tildryppes straks 17,3 g 2-chlor-4'-fluor-acetophenon, opløst i 250

ml diethylether, ved kogetemperatur. Derpå udføres spaltning med vandig ammoniumchlorid, den organiske fase fraskilles, udvaskes til neutralitet, tørres over natriumsulfat og koncentrerer i vakuum. Reaktionsproduktet blandes med 68 g imidazol, smeltes og omrøres i 2 timer ved 120 °C. Smelten afkøles, overføres til is/vand og udrystes med methylenchlorid. Den organiske fase udvaskes, indtil den er imidazolfri, tørres over natriumsulfat og koncentrerer. Remanensen omkrystalliseres fra ethanol. Der opnås 14,3 g 1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol med et smeltepunkt på 178-179 °C.

Basen opløses i chloroform, og nitraten udfældes med 100% salpetersyre, opløst i diethylether. Efter omkrystallisering fra isopropylalkohol opnås 14,6 g 1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat med smeltepunkt 184-185 °C.

Eksempel 13-55.

Analogt med eksemplerne 8-12 fremstilledes de følgende forbindelser:

- 13.) 1,2-Diphenyl-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol, Smp. 210° C.
- 14.) 1,2-Diphenyl-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat,  
Smp. 192° C.
- 15.) 1-Phenyl-2-(4-chlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, Smp. 190° C.
- 16.) 1-Phenyl-2-(4-bromphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, Smp. 201° C.
- 17.) 1-Phenyl-2-(2,4-dichlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, Smp. 174° C.
- 18.) 1-Phenyl-2-(2-brom-4-chlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol, Smp. 172° C.
- 19.) 1-Phenyl-2-(2-brom-4-chlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, Smp. 184° C.

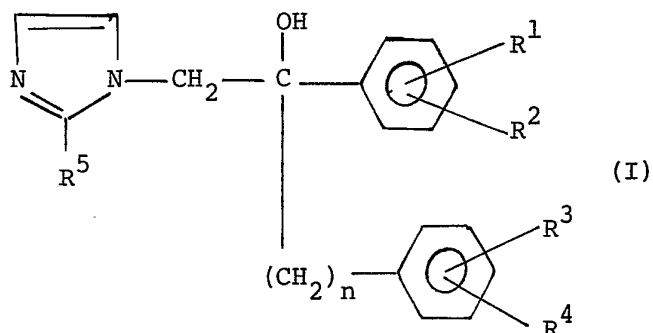
- 20.) 1-(2-Chlorphenyl)-2-phenyl-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol,  
Smp. 186° C.
- 21.) 1-(2-Chlorphenyl)-2-phenyl-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-  
nitrat, Smp. 196° C.
- 22.) 1-(2-Chlorphenyl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-  
propan-2-ol, Smp. 203° C.
- 23.) 1-(2-Chlorphenyl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-  
propan-2-ol-nitrat, Smp. 159° C.
- 24.) 1-(2-Chlorphenyl)-2-(2-brom-4-chlorphenyl)-3-(imidazol-1-  
yl)-propan-2-ol, Smp. 209° C.
- 25.) 1-(2-Chlorphenyl)-2-(2-brom-4-chlorphenyl)-3-(imidazol-1-  
yl)-propan-2-ol-nitrat, Smp. 163° C.
- 26.) 1-(2-Chlorphenyl)-2-(4-chlor-2-methylphenyl)-3-(imidazol-1-  
yl)-propan-2-ol-nitrat, Smp. 165° C.
- 27.) 1-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol,  
smp. 190° C.
- 28.) 1-(4-Chlorphenyl)-2-phenyl-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-  
nitrat, smp. 189° C.
- 29.) 1-(4-Chlorphenyl)-2-(4-bromphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-  
2-ol-nitrat, smp. 204° C.
- 30.) 1-(4-Chlorphenyl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-  
propan-2-ol-hydrochlorid, smp. 110° C ( dek. ).
- 31.) 1-(4-Chlorphenyl)-2-(2-brom-4-chlorphenyl)-3-(imidazol-1-  
yl)-propan-2-ol, smp. 221° C.
- 32.) 1-(4-Chlorphenyl)-2-(2-brom-4-chlorphenyl)-3-(imidazol-1-  
yl)-propan-2-ol-nitrat, smp. 160° C.

- 33.) 1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-phenyl-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol, smp. 219° C.
- 34.) 1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-phenyl-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, smp. 218° C.
- 35.) 1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(2-brom-4-chlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol, smp. 205° C.
- 36.) 1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(2-brom-4-chlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, smp. 175° C.
- 37.) 1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, smp. 202° C.
- 38.) 1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol, smp. 124° C.
- 39.) 1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, smp. 144° C.
- 40.) 1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(2-brom-4-chlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol, smp. 190° C.
- 41.) 1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(2-brom-4-chlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, smp. 202° C.
- 42.) 1-(2,6-Dichlorphenyl)-2-phenyl-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, smp. 174° C.
- 43.) 1-(2,6-Dichlorphenyl)-2-(2-brom-4-chlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol, smp. 208° C.
- 44.) 1-(2,6-Dichlorphenyl)-2-(2-brom-4-chlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, smp. 222° C.
- 45.) 1-(4-Methylphenyl)-2-(2,4-dichlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, smp. 165° C.

- 46.) 1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(3,4-dichlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, smp. 189° C.
- 47.) 1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlor-2-methylphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, smp. 150° C.
- 48.) 1-(4-Chlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, smp. 205° C.
- 49.) 1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, smp. 185° C.
- 50.) 1-(2,6-Dichlorphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, smp. 172° C.
- 51.) 1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-hydrochlorid, smp. ca. 200° C.
- 52.) 1-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-jodphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, smp. ca. 112° C.
- 53.) 1-(3,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorphenyl-2-methylphenyl)-3-(imidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, smp. 168° C.
- 54.) 1,2-Bis-(2,4-dichlorphenyl)-2-(2-methylimidazol-1-yl)-propan-2-ol, smp. 222° C.
- 55.) 1,2-Bis-(2,4-dichlorphenyl)-2-(2-isopropylimidazol-1-yl)-propan-2-ol-nitrat, smp. ca. 76° C.

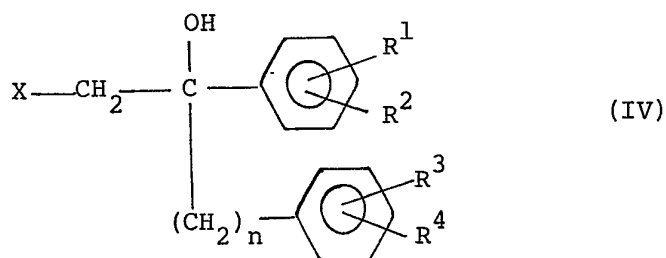
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af imidazolforbindelser, som har den almene formel (I):



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  hver for sig betegner hydrogen, halogen,  $C_{1-4}$ alkyl eller  $C_{1-4}$ alkoxy,  $R^5$  betegner hydrogen eller  $C_{1-3}$ alkyl, og  $n$  er 0 eller 1.

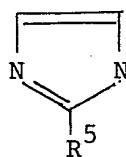
eller de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en forbindelse, som har den almene formel (IV):



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  og  $n$  har de ovenfor anførte betydninger, og  $X$  betegner halogen,

med:

a) en imidazol, som har den almene formel (V):



(V)

hvor  $R^5$  har den ovenfor anførte betydning,  
eventuelt i tilstedeværelse af et syrebindende middel og/eller  
i tilstedeværelse af et fortyndingsmiddel, eller

b) et alkalimetalsalt af en imidazol, som har den ovenfor  
anførte formel (V), i et egnet opløsningsmiddel,  
og derefter eventuelt omdanner den opnåede forbindelse til et  
farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendt og tegnet  
ved, at man går ud fra sådanne forbindelser med den almene  
formel (IV), hvori  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  og  $R^4$  hver for sig betegner  
hydrogen, fluor, chlor, brom, methyl eller methoxy, og  $n$  er 1.

Fremdragne publikationer:

---