

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241468
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 405/14



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 13 06 79

(21) (PV 4087-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 23 06 78
(919333) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 22 08 85

(45) Vydáno 15 09 87

(72)

Autor vynálezu

HEERES JAN, VOSSELAAR; BACKX LEO J. J., ARENDONK (Belgie)

(73)

Majitel patentu

JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., BEERSE (Belgie)

(54) Způsob výroby nových derivátů 1H-imidazolu a 1H-1,2,4-triazolu

1

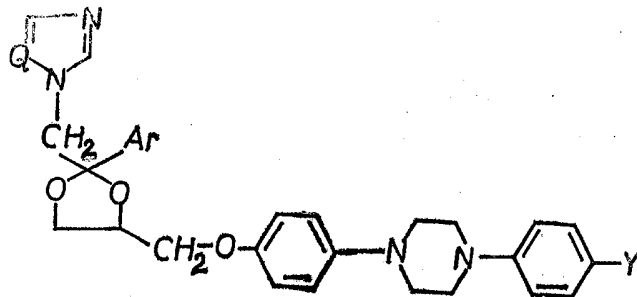
Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů 1H-imidazolu a 1H-1,2,4-triazolu, zejména nových heterocyklických derivátů (4-fenylpiperazin-1-yl-aryloxymethyl-1,3-dioxolan-2-yl)methyl-1H-imidazolů a -1H-1,2,4-triazolů, které jsou užitečné jako antifungální a antibakteriální činidla.

V americkém patentovém spisu č. 3 936 470 a v belgickém patentovém spisu č. 837 831 je popsána řada 1-[(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-1H-imidazolů a -1H-1,2,4-triazolů] majících antifungální a antibakteriální vlastnosti. Sloučeniny podle tohoto vynálezu se však od shora zmíněných látek zásadně liší

2

substitucí aryloxylové části 4-fenylpiperazinovou skupinou, jejíž fenylová část je dále substituována aminoskupinou nebo heterocyklickým zbytkem, který je napojen na fenylovou skupinu vazbou uhlík—dusík. Podobné sloučeniny, v nichž heterocyklický zbytek je napojen přímo na aryloxyskupinu vazbou uhlík—dusík, jsou popsány v amerických patentových spisech č. 4 160 841, 4 232 034, 4 244 964, 4 229 460, 4 268 680 a 4 229 581.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových derivátů 1H-imidazolu a 1H-1,2,4-triazolu, obecného vzorce I



(I)

ve kterém

Q znamená skupinu CH nebo atom dusíku,

Ar představuje halogenthienylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním až třemi stejnými nebo rozdílnými substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy halogenů, methylovou skupinu, methoxyskupinu a ethoxyskupinu, a

Y představuje aminoskupinu nebo zbytek vybraný ze skupiny zahrnující

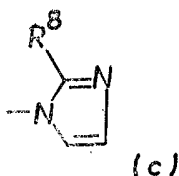
1H-pyrrol-1-ylový zbytek vzorce a



1H-pyrazol-1-ylový zbytek vzorce b

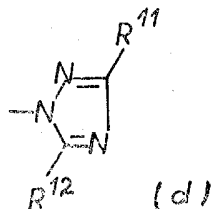


1H-imidazol-1-ylový zbytek obecného vzorce c



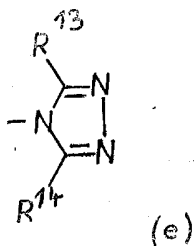
kde

R⁸ znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo methylthioskupinu, 1H-1,2,4-triazol-1-ylový zbytek obecného vzorce d



kde

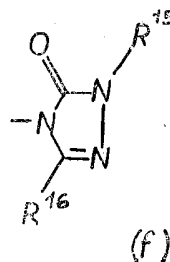
jeden ze symbolů R¹¹ a R¹² je vybrán ze skupiny zahrnující atom vodíku a methylthioskupinu, a druhý z těchto symbolů je vybrán ze skupiny zahrnující atom vodíku a alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, 4H-1,2,4-triazol-4-ylový zbytek obecného vzorce e



kde

R¹³ znamená atom vodíku, merkaptoskupinu nebo methylthioskupinu a

R¹⁴ představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, 2,3-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-ylový zbytek obecného vzorce f

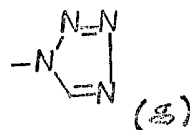


kde

R¹⁵ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aralkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž arylovou částí je fenylová skupina, popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma stejnými či rozdílnými atomy halogenů, a

R¹⁶ představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, a

1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ylový zbytek vzorce g

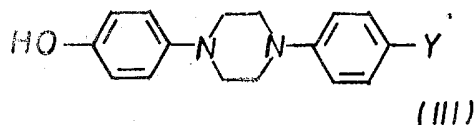


a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami a stereochemicky isomerních forem.

Je pochopitelné, že zbytek obecného vzorce e, v němž R¹³ znamená merkaptoskupinu, může rovněž existovat v tautomerní thioforma. Tato thioforma, i když není shora uvedeným strukturním vzorcem výslovně znázorněna, pochopitelně spadá do rozsahu sloučenin obecného vzorce I.

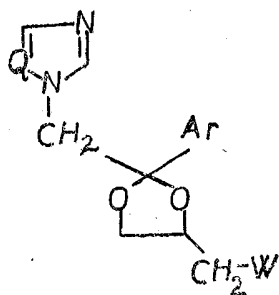
V předchozím i následujícím textu se výrazem „halogen“ míní fluor, chlor, brom a jod a výrazem „alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku“ se míní přímé a rozvětvené uhlovodíkové zbytky obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako například skupina methylová, ethylová, 1-methylethylová, 1,1-dimethylethylová, propylová, 1-methylpropylová, 2-methylpropylová, butylová, pentylová, hexylová apod.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I se podle vynálezu připravují tak, že se fenol obecného vzorce III



ve kterém

Y má shora uvedený význam, nebo jeho sůl s kovem, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce II



ve kterém

Ar má shora uvedený význam a

W znamená zbytek reaktivního esteru, jako atom halogenu, s výhodou chloru, bromu nebo jodu, nebo sulfonyloxyskupinu, jako methylsulfoxyskupinu nebo 4-methylfenylsulfonylowyskupinu.

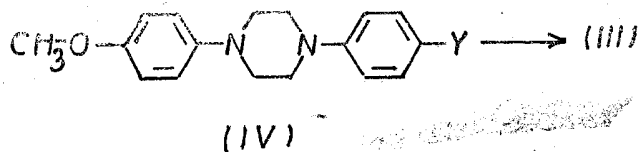
Reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III se provádí za podmínek známých v daném oboru pro provádění O-alkylací pomocí reaktivních esterů. Reakce se obecně uskutečňuje v příslušném inertním organickém rozpouštědle, jako například v N,N-dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu, hexamethylfosfortriamidu, dimethylsulfoxidu, 4-methyl-2-pentanonu apod., popřípadě ve směsi s jinými inertními rozpouštědly, jako aromatickými uhlovodíky, například benzenem, methylbenzenem, dimethylbenzenem apod. K urychlení reakce se dále s výhodou přidává do reakční směsi vhodná báze, jako například hydrid nebo uhlíčitan alkalického kovu. Jinak je možno postupovat výhodně tak, že se fenol obecného vzorce III převede obvyklým způsobem na svoji kovovou sůl, s výhodou na sodnou sůl, a to například reakcí s bazickou sloučeninou kovu, jako s natriumhydridem, hydroxidem sodným a podobně, a tato kovová sůl se potom podrobí reakci se sloučeninou obecného vzorce

II. K urychlení reakce se účelně pracuje při zvýšené teplotě, nejvýhodněji při teplotě zhruba od 80 do 130 °C.

Imidazolové a triazolové deriváty obecného vzorce I, získané při shora popsané reakci v bazické formě, je možno převést na terapeuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami, a to reakcí s příslušnou kyselinou, jako s anorganickou kyselinou, například halogenovodíkovou kyselinou, tj. kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou nebo jodovodíkovou, kyselinou sírovou, dusičnou nebo thiokyanatou, nebo kyselinou fosforečnou, nebo s organickou kyselinou, jako s kyselinou octovou, propanovou, hydroxyoctovou, 2-hydroxypropanovou, 2-oxopropanovou, ethandiovou, propandiovou, 1,4-butandiovou, (Z)-2-butandiovou, (E)-2-butandiovou, 2-hydroxy-1,4-butandiovou, 2,3-dihydroxy-1,4-butandiovou, 2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylovou, benzoovou, 3-fenyl-2-propenovou, α -hydroxybenzenoovou, methansulfonovou, ethansulfonovou, 2-hydroxyethansulfonovou, 4-methylbenzensulfonovou, 2-hydroxybenzoovou, 4-amino-2-hydroxybenzoovou, 2-fenoxybenzoovou, nebo 2-acetyloxybenzoovou. Soli je naopak možno převádět obvyklým způsobem na odpovídající volné báze, například reakcí se zásadou, jako s hydroxidem sodným nebo draselným.

Výchozí látky obecného vzorce III, v němž Y má shora uvedený význam, je obecně možno připravit z odpovídajících methoxysubstituovaných sloučenin obecného vzorce IV přeměnou methoxyskupiny v těchto posledně zmíněných sloučeninách na hydroxylovou skupinu, a to kyselou hydrolyzou za použití silné neoxidující minerální kyseliny, jako například kyseliny bromovodíkové v ledové kyselině octové.

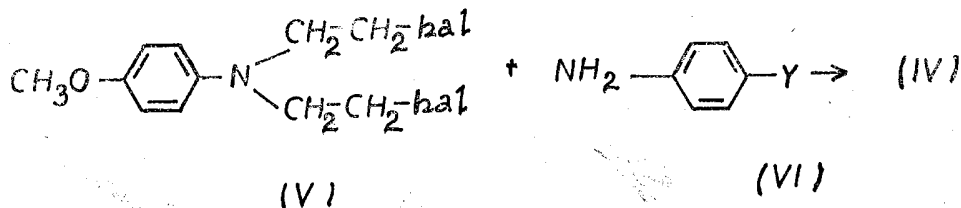
Výše zmíněný postup ilustruje následující reakční schéma:



Sloučeniny vzorce IV, používané v daném případě jako výchozí látky, je možno získat cyklizací N,N-bis[2-halogenethyl]-4-methoxybenzenaminu vzorce V s příslušným ben-

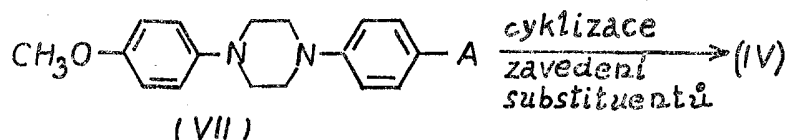
zenamidem vzorce VI, v němž Y má shora uvedený význam.

Tuto reakci je možno popsat následujícím reakčním schématem, v němž hal znamená atom halogenu:



Tato reakce se provádí tak, že se reakční složky míchají v přítomnosti vhodného polárního rozpouštědla, například vody, ve směsi s vhodným organickým rozpouštědlem mísitelným s vodou, například s 2-propanolem, 2-propanonem apod., s výhodou při zvýšené teplotě sloužící k urychlení reakce a nejvýhodněji v přítomnosti jodidu vhodného alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, jako jodidu draselného.

Příprava sloučenin vzorce V je popsána v J. Chem. Soc., 1949, 183 až 191.

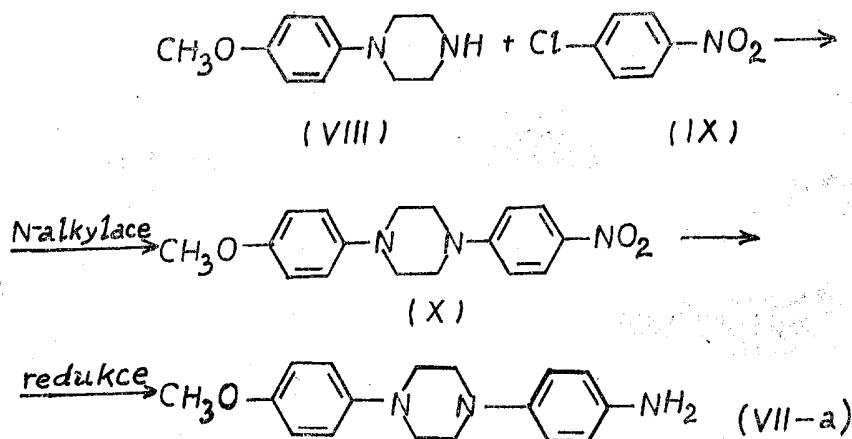


Charakter symbolu A v obecném vzorci VII, jakož i povaha cyklizačního činidla používaného při cyklizační reakci, závisejí na významu symbolu Y v žádaných sloučeninách obecného vzorce IV. Cyklizační reakce i případné další zavádění substituentů do heterocyklických zbytků se obecně provádějí o sobě známým způsobem. Řada těchto reakcí je popsána v příkladové části příhlášky v příkladech popisujících přípravu výchozích látek. Je pochopitelné, že ve sloučeninách obecného vzorce IV, připravených těmito postupy, neznamená Y aminoskupinu.

Meziprodukty vzorce VII, v němž A před-

stavuje aminoskupinu, kteréžto látky se označují vzorcem VII-a, je možno připravit N-alkylací sloučeniny vzorce VIII příslušným chlornitrobenzenem vzorce IX za použití standardních postupů známých pro provádění N-alkylací, a následující redukcí takto získané nitrosloučeniny vzorce X, například katalytickou hydrogenací v relativně polárním rozpouštědle, jako v methanolu, v přítomnosti vhodného katalyzátoru, například paládía na uhlí.

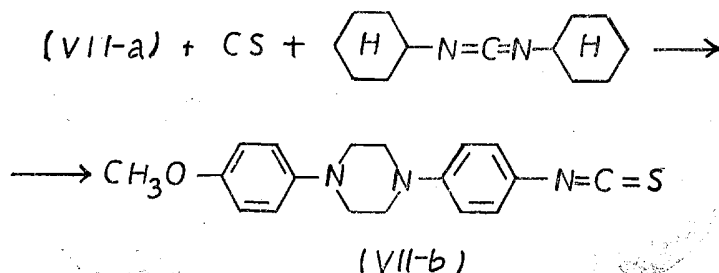
Shora zmíněný postup je možno popsat následujícím reakčním schématem:



Meziprodukty vzorce VII, v němž A znamená isothiokyanatoskupinu, kteréžto látky jsou označeny vzorcem VII-b, je možno připravit z odpovídající sloučeniny vzorce VII-a reakcí se sirouhlíkem v přítomnosti

dicyklohexylkarbodlimidu a s výhodou v přítomnosti vhodného organického rozpouštědla, jako pyridinu.

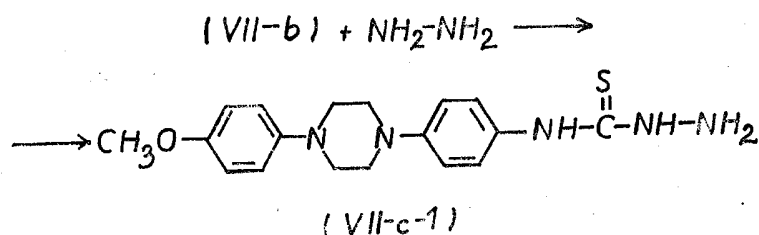
Tuto reakci ilustruje následující reakční schéma:



Meziprodukty vzorce VII, v němž A představuje hydrazinkarbothioamidoskupinu, kteréžto sloučeniny jsou označeny vzorcem VII-c-1, je možno připravit ze sloučeniny vzorce VII-b tak, že se tato sloučenina mí-

chá za záhřevu s hydrazin-hydrátem v přítomnosti vhodného rozpouštědla, jako například 1,4-dioxanu apod.

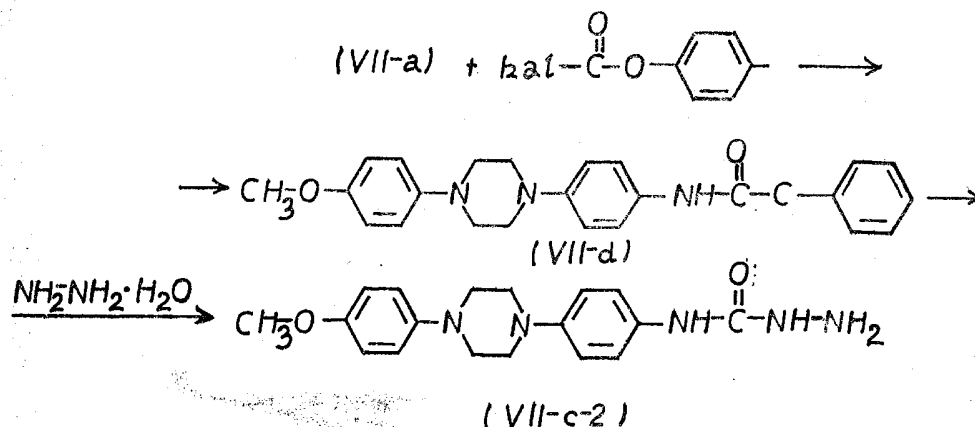
Tuto reakci ilustruje následující reakční schéma:



Meziprodukty vzorce VII, v němž A představuje hydrazinkarboxamidoskupinu, kteréžto látky jsou označeny vzorcem VII-c-2, je možno připravit ze sloučeniny vzorce VII-a tak, že se tato sloučenina za míchání zahřívá s fenoxycarbonylhalogenidem ve vhodném rozpouštědle, například k dichlor-

methanu, v přítomnosti vhodné báze, jako pyridinu apod., a takto získaná sloučenina vzorce VII-d se nechá reagovat s hydrazin-hydrátem v přítomnosti vhodného rozpouštědla, například 1,4-dioxanu apod.

Tento postup ilustruje následující reakční schéma, kde hal má shora uvedený význam



Výchozí látky vzorce II, v němž Q představuje skupinu CH, a způsoby výroby těchto látek, jsou popsány v belgickém patentovém spisu č. 837 831. Obecně je možno aktivní estery vzorce II připravovat následujícím sledem reakcí.

Vhodný 1-Ar-2-bromethanon vzorce XI se podrobí ketalizační reakci s 1,2,3-propantriolem za použití analogického postupu, jaký je popsán v Synthesis, 1974 (1), 23.

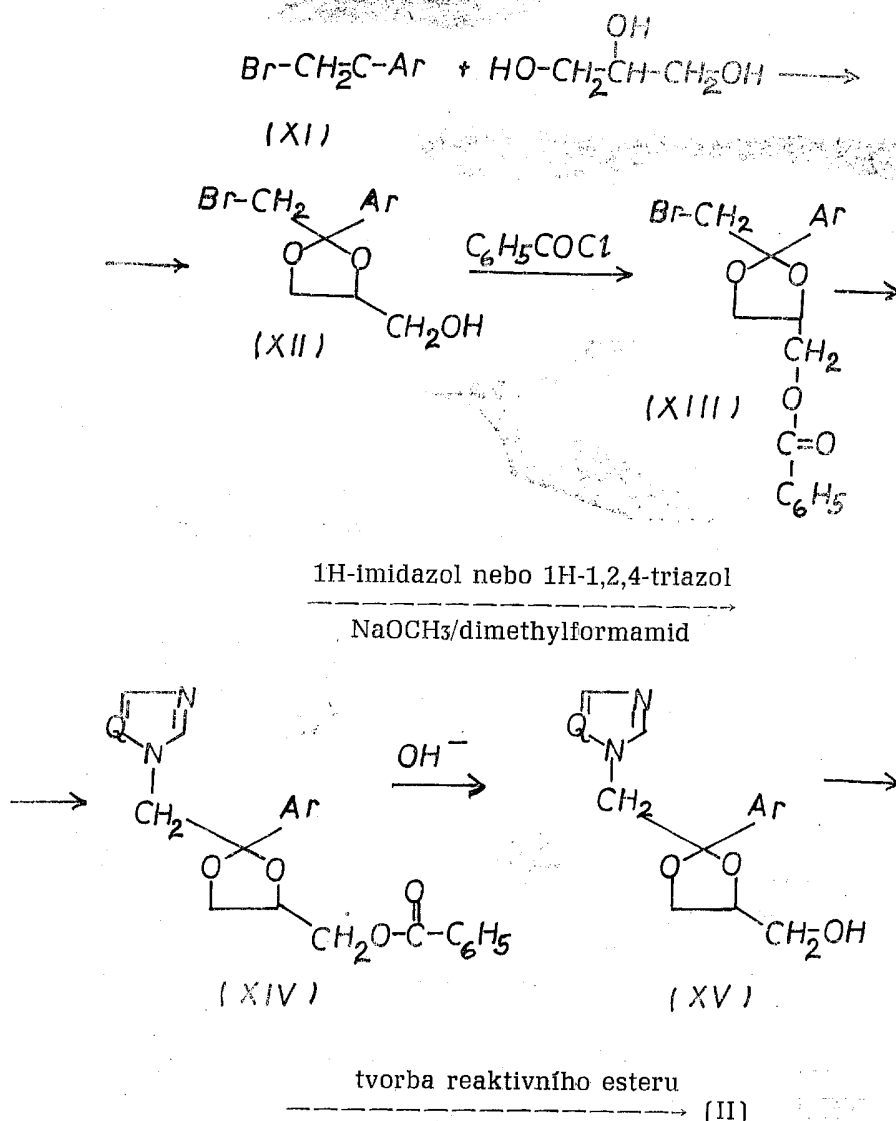
V souhlase s výhodným provedením této reakce se obě reakční složky několik hodin vaří pod zpětným chladičem za azeotropického odstraňování vody, v přítomnosti vhodného organického rozpouštědla, s výhodou jednoduchého alkoholu, jako ethanolu, propanolu, butanolu, pentanolu apod., a v přítomnosti vhodné silné kyseliny, jako 4-methylbenzensulfonové kyseliny. Vhodnými organickými rozpouštědly jsou například aromatické uhlovodíky, jako benzen, methylbenzen, dimethylbenzen apod., a nasycené uhlovodíky, jako cyklohexan.

Takto získaný dioxolan vzorce XII se nechá reagovat s benzoylchloridem za vzniku benzoátu vzorce XIII, který se pak podrobí

reakci s 1H-imidazolem nebo 1H-1,2,4-triazolem. Tato reakce se s výhodou provádí tak, že se reakční složky za míchání zahřívají ve vhodném organickém rozpouštědle, například v N,N-dimethylformamidu, v přítomnosti vhodné silné bazické sloučeniny kovu, například methoxidu sodného, za vzniku meziproduktu vzorce XIV. Žádané reaktivní estery vzorce II se pak účelně připraví nejprve hydrolýzou sloučeniny vzorce XIV v alkalickém prostředí a pak přeměnou hydroxylové skupiny v takto získané sloučenině vzorce XV na zbytek reaktivního esteru, za použití metod obecně známých z dosavadního stavu techniky. Tak například methansulfonáty a 4-methylbenzensulfonáty se účelně připravují reakcí alkoholu s methansulfonylchloridem nebo 4-methylbenzensulfonylchloridem, a halogenidy je možno připravit reakcí alkoholu s vhodným halogenačním činidlem, jako například s thionylchloridem, chloridem fosforečným, bromidem fosforečným, fosforylchloridem a podobně. Pokud je reaktivním esterem jodid, připravuje se s výhodou z odpovídající

ho chloridu nebo bromidu náhradou těchto halogenů jodem.

Shora popsané reakce ilustruje následující reakční schéma:



Ze vzorce I je zřejmé, že sloučeniny podle vynálezu obsahují nejméně 2 asymetrické atomy uhlíku, a to jmenovitě uhlíkové atomy v polohách 2 a 4 dioxolanového jádra, a vzhledem k tomu mohou existovat v odlišných stereochemicky isomerních formách. Stereochemicky isomerní formy sloučenin vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami rovněž spadají do rozsahu vynálezu.

Diastereomerní racemáty sloučenin vzorce I, označované podle pravidel popsaných v C. A., 76, Index Guide, Section IV, str. 85 (1972) jako cis- a trans-formy, je možno separovat běžnými metodami. Mezi metody, které je možno v daném případě s výhodou použít, náleží například selektivní krystalizace a chromatografické dělení, například sloupcová chromatografie.

Protože stereochemická konfigurace je v řadě výchozích látek a meziproductů, například v případě sloučenin vzorce II, již

pevně dána, je rovněž možné oddělit cis- a trans-formy v tomto nebo dokonce i v dřívějším stadiu a z těchto separovaných forem je pak možno shora popsaným způsobem odvodit odpovídající formy sloučenin vzorce I. Separaci cis- a trans-form těchto výchozích látek a meziproductů je možno uskutečnit běžnými metodami, jako jsou popsány výše pro separaci cis- a trans-form sloučenin vzorce I.

Je pochopitelné, že cis- a trans-diastereomerní racemáty je možno dále štěpit na příslušné optické isomery, tj. na cis(+), cis(-), trans(+), a trans(-) isomery, a to způsoby známými z dosavadního stavu techniky.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami jsou užitečnými činidly pro potírání hub a bakterií. Tak například bylo zjištěno, že tyto sloučeniny a jejich adiční

soli s kyselinami jsou vysoce účinné proti široké paletě hub jako jsou například *Microsporum canis*, *Ctenomyces mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Phialophora verrucosa*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, *Mucor spec.*, *Aspergillus fumigatus*, *Sporotrichum schenckii* a *Saprolegnia spec.*, a proti bakteriím, jako jsou například *Erysipelotrix insidiosa*, stafylokoky, jako *Staphylococcus hemolyticus*, a streptokoky, jako *Streptococcus pyogenes*. Vzhledem k této své silné lokální i systemické antimikrobiální účinnosti představují sloučeniny podle vynálezu užitečné prostředky k potírání nebo prevenci růstu hub a bakterií a lze je zejména účinně používat při léčbě pacientů napadených těmito mikroorganismy.

Silnou antimikrobiální účinnost sloučenin obecného vzorce I jednoznačně dokládají výsledky dosažené při dále popsáných pokusech. Tyto výsledky pouze ilustrují užitečné antimikrobiální vlastnosti všech sloučenin obecného vzorce I, v žádném směru však vynález neomezuje ani pokud jde o rozsah mikroorganismů citlivých na popisované sloučeniny, ani pokud jde o rozsah sloučenin obecného vzorce I.

Pokus A

Účinnost sloučenin obecného vzorce I proti vaginální kandidóze u krysy

K testu se používají krysy samice (Wistar) o hmotnosti cca 100 g. Těmto krysám se vyjmou vaječníky a děloha, a po třítýdenní rekonvalescenci se jim po 3 po sobě následující týdny jednou týdně podává 100 µg estradiol-undecylátu v sezamovém oleji. Takto vyvolaný pseudo-estrus se sleduje mikroskopickým zkoumáním vaginálních výtěrů. V příjmu potravy a vody se zvířata nijak neomezuje. Krysy se pak intravaginálně infikují $8 \cdot 10^5$ buněk *Candida albicans*, pěstovaných 48 hodin při teplotě 37 °C na Sabouraudově živném prostředí a zředěných solným roztokem. Infikace se provádí od 25. do 32. dne po chirurgickém zákroku, a to v závislosti na tom, kdy se objeví známky vyvolaného pseudo-estru.

Testované látky se podávají orálně jednou denně, a to po dva dny počínaje ode dne infikace. Při každém pokusu se souběžně provádí kontrolní pokus, při němž zvířata dostávají pouze placebo. Výsledky se zjišťují odběrem vaginálních výtěrů sterilními tampóny po několik dnů po infikaci. Tampóny se vloží do Sabouraudova prostředí v Petriho miskách a 48 hodin se inkubují při teplotě 37 °C. Pokud se neobjeví žádný růst *Candida albicans*, tzn. jsou-li zvířata na konci pokusu negativní, je tento stav důsledkem podání účinné látky, protože při výše zmíněných kontrolních pokusech k němu nikdy nedojde.

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny nejnížší orálně podávané dávky testovaných sloučenin, které se za 14 dnů po infikaci projeví jako účinné.

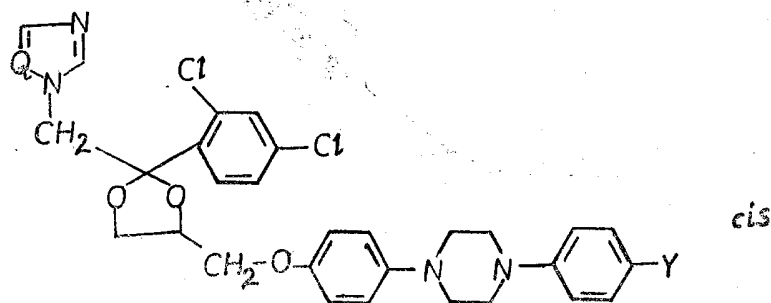
Pokus B

Účinnost sloučenin obecného vzorce I proti kandidóze volete u krocanů

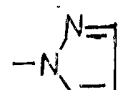
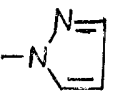
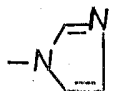
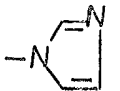
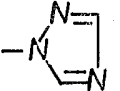
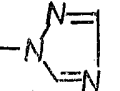
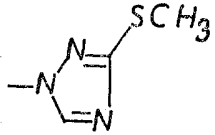
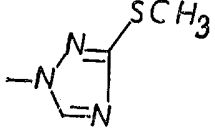
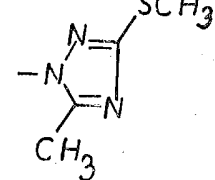
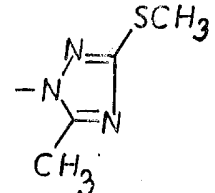
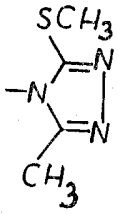
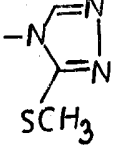
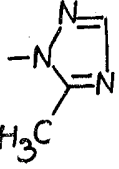
14 dnů starí krocani se ve voleti infikují $4 \cdot 10^6$ buněk *Candida albicans*, pěstovaných 48 hodin na Sabouraudově prostředí při teplotě 37 °C a zředěných solným roztokem. Objem inokula činí 1 ml. Testované sloučeniny se předem smísí s 500 mg laktosu a pak se bez dalších přísad promíchají s 1 000 gramy mouky. Koncentrace testovaných látek v mouce se vyjadřuje v mg/kg.

Zvířata dostávají potravu s přísadou účinné látky po 13 po sobě následujících dnů, počínaje dnem infikace. Na konci pokusu se všechna zvířata usmrtí, jejich volata se vyjmou, vyprázdní se a rozmělní se v mixéru v 15 ml sterilního solného roztoku. Po kultivaci na Sabouraudově prostředí se vyhodnotí růst mikroorganismu. Dosažené výsledky jsou uvedeny v následující tabulce jako hodnoty ED₅₀, tj. taková dávka sloučeniny, po jejíž aplikaci jsou volata 50 % zvířat zcela negativní co do výskytu *Candida albicans*.

Sloučeniny a výsledky uvedené v následující tabulce jsou pouze ilustrativní a v žádném směru rozsah vynálezu neomezuje.



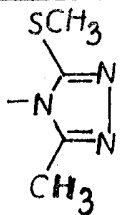
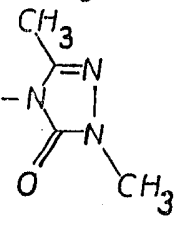
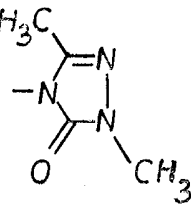
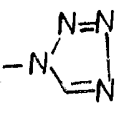
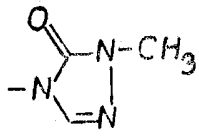
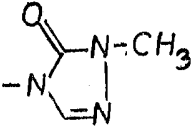
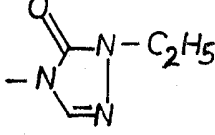
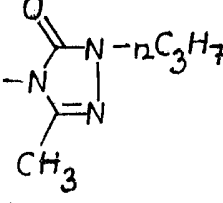
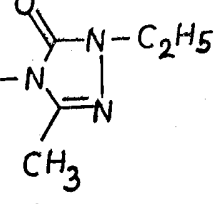
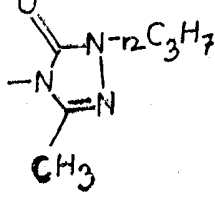
241468

Y	Q	Vaginální kandidóza u krys; nejnižší účinná dávka v mg/kg (orální podání)	kandidóza volete u krocanů; ED ₅₀ v mg/kg krmiva
	CH	2,5	—
	N	2,5	—
	CH	1,25	—
	N	1,25	16
	CH	0,63	16
	N	0,63	—
	CH	2,5	—
	N	1,25	31
	CH	2,5	—
	N	≤ 0,63	—
	N	2,5	—
	N	2,5	—
	N	0,63	—

Y

Q

Vaginální kandidóza u krysy; kandidóza volete
nejnižší účinná dávka v mg/kg u krocanů;
(orální podání) ED₅₀ v mg/kg krmiva

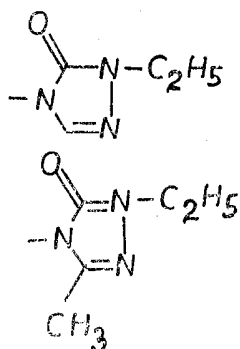
	CH	—	31
	CH	0,63	16
	N	≤ 0,63	16
	N	< 2,5	—
	N	≥ 0,63	—
	CH	1,0	16
	CH	1,25	31
	CH	0,63	—
	N	< 0,63	—
	N	0,5	—

Y

Q

Vaginální kandidóza u krys;
nejnižší účinná dávka v mg/kg
(orální podání)

kandidóza volete
u krocanů;
ED₅₀ v mg/kg krmiva



N

> 0,16

—

CH

1,25

—

NH₂
NH₂

CH
N

1,25
0,63

—
—

Vzhledem ke své antifungální a antibakteriální účinnosti se mohou sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich adiční soli s kyselinami zpracovávat na cenné prostředky obsahující tyto sloučeniny jako účinné látky a pevné, polotuhé nebo kapalně ředidlo nebo nosič. Vynález mimoto zahrnuje i účinný způsob potírání růstu hub a bakterií za použití antifungálně nebo antibakteriálně účinného množství sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí. Jak již bylo částečně řečeno výše, obsahují antifungální a antibakteriální prostředky podle vynálezu účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její soli, a to buď samotné nebo v kombinaci s jinými terapeuticky účinnými látkami, ve směsi s vhodnými nosiči. Tyto prostředky je možno snadno připravit běžnými farmaceutickými postupy, používanými k přípravě lékových forem pro běžné způsoby podání.

Výhodnými prostředky jsou jednotkové dávkovací formy obsahující v jednotkové dávce účinné množství sloučeniny podle vynálezu ve směsi s vhodnými nosiči. I když množství účinné složky na jednotkovou dávku se může pohybovat ve značně širokých mezích, jsou obecně výhodné jednotkové dávky obsahující zhruba od 50 do 500 mg účinné složky, zejména zhruba od 100 do 250 mg.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Pokud není uvedeno jinak, míní se všemi uváděnými díly hmotnostní.

A) Příprava výchozích látek

Příklad 1

Směs 13,4 dílu 1-(4-methoxyfenyl)piperazini-dihydrochloridu, 7,9 dílu 1-chlor-4-nitrobenzenu, 10 dílu uhličitane draselného a 90 dílu N,N-dimethylformamidu se za míchání přes noc vaří pod zpětným chladi-

čem. Reakční směs se zředí vodou a produkt se dvakrát extrahuje trichlorethanem. Spojené extrakty se vysuší a po filtraci se odpaří. Zbytek se trituruje v 4-methyl-2-pentanonu, produkt se odfiltruje a krystaluje se z 1,4-dioxanu. Získá se 10,5 dílu (67 proc.) 1-(4-methoxyfenyl)-4-(4-nitrofenyl)-piperazinu o teplotě tání 195,1 °C.

Směs 12 dílů 1-(4-methoxyfenyl)-4-(4-nitrofenyl)piperazinu, 200 dílů methanolu a 225 dílů tetrahydrofuranu se v přítomnosti 2 dílů 10% paládia na uhlí jako katalyzátoru hydrogenuje za normálního tlaku při teplotě místnosti. Po spotřebování vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a promyje se N,N-dimethylacetamidem. Filtrát se vylije do vody, vysrážený produkt se odfiltruje a krystaluje se z 1-butanolu. Získá se 8 dílů (74 %) 4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]benzenaminu o teplotě tání 191,8 °C.

Příklad 2

K směsi 5 dílů N,N'-methantetraylbis(cyklohexanaminu), 25,2 dílu sirouhlíku a 40 dílů pyridinu se za míchání a chlazení v ledu přidá 6 dílů 4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]benzenaminu a výsledná směs se míchá nejprve 1 hodinu za chlazení ledem a pak ještě 2 hodiny při teplotě místnosti. Po přidání 35 dílů 2,2'-oxybispropanu se reakční směs 30 minut míchá, pak se vysrážený produkt odfiltruje a krystaluje se z 4-methyl-2-pentanonu. Vyloučený produkt se odfiltruje a znovu se překrystaluje z 1,4-dioxanu. Získá se 2,45 dílu 1-(4-isothiokyanatofenyl)-4-(4-methoxyfenyl)piperazinu o teplotě tání 180,6 °C.

Směs 47,8 dílu 1-(4-isothiokyanatofenyl)-4-(4-methoxyfenyl)piperazinu, 100 dílů hydrázinu-hydrátu a 400 dílů 1,4-dioxanu se za míchání 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, vylije se do vody, vysrážený produkt se od-

filtruje a po promytí vodou a methanolem se vysuší. Získá se 46 dílů (89 %) N-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]hydrazinkarbothioamidu.

Příklad 3

Směs 23 dílů N-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]hydrazinkarbothioamidu, 23 dílů methanimidamid-acetátu a 80 dílů 1-butanolu se za míchání 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, vylíje se do vody, přidá se 2,2'-oxybispropan, vysrážený produkt se odfiltruje a po promytí vodou a methanolem se krystaluje z 1-butanolu. Získá se 17,7 dílu 4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-thiolu o teplotě tání 231,9 °C.

Analogickým postupem se za použití ekvivalentního množství ethanimidamid-hydrochloridu namísto methanimidamid-acetátu získá 4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-5-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-thiol o teplotě tání 260,3 °C.

Příklad 4

Směs 9 dílů 4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-4H-1,2,4-triazol-3-thiolu, 2 dílů hydroxidu sodného a 160 dílů methanolu se zahřívá za míchání až do rozpuštění všech pevných podílů. K výsledné směsi se přidá 3,3 dílu dimethylsulfátu a v míchání se pokračuje 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se vylíje do vody, vysrážený produkt se odfiltruje a krystaluje se z 1-butanolu. Získá se 5,3 dílu 1-(4-methoxyfenyl)-4-[4-[3-(methylthio)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]fenyl]piperazinu o teplotě tání 180 °C.

Analogickým způsobem se připraví 1-(4-methoxyfenyl)-4-[4-[3-methyl-5-(methylthio)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]fenyl]piperazindihydrochlorid o teplotě tání 210 °C.

Příklad 5

Směs 50 dílů 2-(4-nitrofenyl)hydrazinkarbothioamidu a 270 dílů methylbenzenu se azeotropicky destiluje až do vysušení, načež se k ní přidá 26 dílů acetanhydridu, reakční směs se za míchání 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se ochladí. Vysrážený produkt se odfiltruje a po promytí 2-propanolem se krystaluje z ethanolu. Po filtraci a vysušení při teplotě 100 °C se získá 31,5 dílu 2-(aminothioxomethyl)-1-(4-nitrofenyl)hydrazidu kyseliny octové o teplotě tání 241,5 °C.

Stejným acylačním postupem se za použití vždy ekvivalentních množství příslušných výchozích látek získají rovněž následující sloučeniny:

2-(aminothioxomethyl)-1-(4-nitrofenyl)hydrazid-monohydrát kyseliny butanové o teplotě tání 197,2 °C a

2-(aminothioxomethyl)-1-(4-nitrofenyl)hydrazid kyseliny propanové o teplotě tání 216,1 °C.

Příklad 6

40 dílů 2-(aminothioxomethyl)-1-(4-nitrofenyl)hydrazidu kyseliny octové se rozpustí ve směsi 10 dílů hydroxidu sodného a 400 dílů vody, a výsledný roztok se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, vysrážený produkt se odfiltruje, promyje se vodou a 2-propanolem, a krystaluje se z 1,4-dioxanu. Získá se 22,4 dílu 5-methyl-1-(4-nitrofenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-thiolu o teplotě tání 202,1 °C.

Analogickým způsobem se rovněž připraví následující sloučeniny:

1-(4-nitrofenyl)-5-propyl-1H-1,2,4-triazol-3-thiol o teplotě tání 190,7 °C a

5-ethyl-1-(4-nitrofenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-thiol o teplotě tání 206,1 °C.

Příklad 7

K 80 dílům methanolu se přidá 4,7 dílu 5-methyl-1-(4-nitrofenyl)-1H-1,2,4-triazol-3-thiolu a 1,2 dílu hydroxidu sodného, směs se míchá až do rozpuštění všech pevných podílů, pak se k ní přidá 2,66 dílu dimethylsulfátu a v míchání se pokračuje ještě 1 hodinu při teplotě místnosti. Po přidání 100 dílů vody se vysrážený produkt odfiltruje, promyje se vodou a po vysušení se krystaluje z 2,2'-oxybispropanu. Získá se 3,3 dílu (66 %) 5-methyl-3-(methylthio)-1-(4-nitrofenyl)-1H-1,2,4-triazolu o teplotě tání 121 až 125 °C.

Analogickou S-methylací se za použití vždy ekvivalentních množství příslušných výchozích látek získají rovněž následující sloučeniny:

5-ethyl-3-(methylthio)-1-(4-nitrofenyl)-1H-1,2,4-triazol o teplotě tání 77,8 °C a

3-(methylthio)-1-(4-nitrofenyl)-1H-1,2,4-triazol o teplotě tání 140 °C.

Příklad 8

Směs 2,5 dílu 5-methyl-3-(methylthio)-1-(4-nitrofenyl)-1H-1,2,4-triazolu a 120 dílů methanolu se v přítomnosti 2 dílů 10% platiny na uhlí jako katalyzátoru hydrogenuje za normálního tlaku při teplotě místnosti. Po spotřebování vypočteného množství vody se katalyzátor odfiltruje, filtrát se odpaří, zbytek se krystaluje ze směsi 4-methyl-2-pentanonu a petroletheru, produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 1,5 dílu (68 %) 4-[5-methyl-3-(methylthio)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenamínu o teplotě tání 130 až 136 °C.

Stejným hydrogenačním postupem se připraví rovněž 4-[3-(methylthio)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenamin.

Příklad 9

Směs 41 dílů 5-ethyl-3-(methylthio)-1-(4-nitrofenyl)-1H-1,2,4-triazolu a 80 dílů methanolu se v přítomnosti 1 dílu 10% paládia na uhlí jako katalyzátoru hydrogenuje za normálního tlaku při teplotě místnosti. Po spotřebování vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje, filtrát se odpaří, zbytek se krystaluje z 1,1'-oxybisbutanu, produkt se odfiltruje a vysuší se. Získá se 33 dílů (91 %) 4-[5-ethyl-3-(methylthio)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenaminu o teplotě tání 131,7 °C.

Obdobným způsobem se rovněž připraví 4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)benzenamin tající při 105 °C.

Příklad 10

Směs 20 dílů 4-[5-methyl-3-(methylthio)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenaminu, 15 dílů Raney-niklu jako katalyzátoru a 400 dílů methanolu se 2 hodiny za míchání vaří pod zpětným chladičem. Raney-nikl se odfiltruje, přidá se dalších 15 dílů katalyzátoru a v míchání za varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě 4 hodiny. Reakční směs se zfiltruje, zbytek na filtru se promyje methanolem a filtrát se odpaří. Odparek se krystaluje ze směsi 4-methyl-2-pentanonu, 2,2'-oxybispropanu a petroletheru, produkt se odfiltruje a vysuší se. Získá se 7,6 dílu (47 %) 4-[5-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenaminu o teplotě tání 145 °C.

Příklad 11

Směs 35 dílů 1-(4-nitrofenyl)-5-propyl-1H-1,2,4-triazol-3-thiolu, 83 dílů koncentrované kyseliny dusičné a 150 dílů vody se za míchání zahřívá na 60 °C, pak se směs nechá za míchání vychladnout na teplotu místnosti a při teplotě místnosti se přes noc míchá. Vysrážený produkt se odfiltruje, promyje se vodou a vnese se do horkého roztoku 20 dílů uhličitane draselného ve 200 dílech vody o teplotě 100 °C. Reakční směs se nechá za míchání vychladnout na teplotu místnosti, vysrážený produkt se odfiltruje, vysuší se, krystaluje se ze směsi 4-methyl-2-pentanonu a 2,2'-oxybispropanu, znovu se odfiltruje a překrystaluje se z 4-methyl-2-pentanonu. Získá se 19,8 dílu 3,3'-dithiobis[1-(4-nitrofenyl)-5-propyl-1H-1,2,4-triazolu] o teplotě tání 171,5 °C.

20 dílů 3,3'-dithiobis[1-(4-nitrofenyl)-5-propyl-1H-1,2,4-triazolu] se za míchání a zahřevu rozpustí ve 100 dílech kyseliny octové a k roztoku se přikape 55 dílů 30% roztoku peroxidu vodíku, přičemž se reakční směs zahřeje k varu pod zpětným chladičem. Po skončeném přidávání se vý-

sledná směs vaří za míchání pod zpětným chladičem ještě 1 hodinu, pak se ochladí a vylije se do směsi drceného ledu a 50% roztoku hydroxidu sodného. Vysrážený produkt se odfiltruje, rozpustí se v dichlormethanu, roztok se promyje roztokem siřičitanu sodného, vysuší se a po filtraci se odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití trichlormethanu jako elučního činidla. Čisté frakce se spojí, rozpouštědlo se odpaří a odparek se ve 2-propanolu převede na hydrochlorid. Sůl se odfiltruje a krystaluje se z ethanolu, čímž se získá 3,9 dílu (19 %) 1-(4-nitrofenyl)-5-propyl-1H-1,2,4-triazol-monohydrochloridu o teplotě tání 178,7 °C.

Směs 38,3 dílu 1-(4-nitrofenyl)-5-propyl-1H-1,2,4-triazol-monohydrochloridu a 400 dílů methanolu se v přítomnosti 3 dílů 10% paládia na uhlí jako katalyzátoru hydrogenuje za normálního tlaku při teplotě místnosti. Po spotřebování vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se rozpustí ve vodě a roztok se neutralizuje kyselým uhličitane sodným. Produkt se extrahuje dichlormethanem, extrakt se promyje vodou a po vysušení a filtraci se odpaří. Odparek se ve 2-propanolu převede na hydrochlorid, sůl se odfiltruje a vysuší. Získá se 35 dílů (91 proc.) 4-[5-propyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl]benzenamin-dihydrochloridu.

Příklad 12

Směs 4 dílů N-(4-nitrofenyl)hydrazinkarboxamidu, 5 dílů ethanimidamid-hydrochloridu a 5 dílů octanu sodného se 4 hodiny zahřívá za míchání na 140 °C. Reakční směs se ochladí, přidá se k ní voda a výsledná směs se míchá až do vykrytlování produktu, který se odfiltruje a překrystaluje z 2-propanolu. Získá se 1,5 dílu (34 %) 2,4-dihydro-5-methyl-4-(4-nitrofenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-onu o teplotě tání 228,1 °C.

K roztoku 13,5 dílu 2,4-dihydro-5-methyl-4-(4-nitrofenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-onu ve 100 dílech dimethylsulfoxidu se za míchání přidají 2 díly 78% disperze natriumhydridu a výsledná směs se míchá až do odeznění pění, načež se k ní přikape 8,1 dílu dimethylsulfátu. Po skončeném přidávání se reakční směs 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se vylije do vody a produkt se extrahuje třikrát trichlormethanem. Spojené extrakty se promyjí vodou, vysuší se a po filtraci se odpaří. Zbytek se krystaluje ze směsi 2-propanolu a 2,2'-oxybispropanu. Produkt se odfiltruje a po překrystalování z 4-methyl-2-pentanonu poskytne 6,3 dílu 2,4-dihydro-2,5-dimethyl-4-(4-nitrofenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-onu o teplotě tání 153,2 °Celsia.

Směs 9 dílů 2,4-dihydro-2,5-dimethyl-4-(4-nitrofenyl)-3H-1,2,4-triazol-3-onu a 200 dílů methanolu se v přítomnosti 3 dílů Raney-

-niklu jako katalyzátoru hydrogenuje za normálního tlaku při teplotě místnosti. Po spotřebování vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se trituruje s 2,2'-oxybispropanem, produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 7,5 dílu (95 %) 4-(4-aminofenyl)-2,4-dihydro-2,5-dimethyl-3H-1,2,4-triazol-3-onu o teplotě tání 160 °C.

Příklad 13

Směs 53 dílu N-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]hydrazinkarboxamidu, 53 dílu ethanimidamid-hydrochloridu a 135 dílu N,N-dimethylformamidu se za míchání 3 hodiny zahřívá na 130 °C. Reakční směs se ochladí, vylije se do vody, vysrážený produkt se odfiltruje, promyje se vodou a methanolem, a krystaluje se z N,N-dimethylformamidu. Produkt se odfiltruje a po překrystalování z 1,4-dioxanu poskytne 19,5 dílu 2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-5-methyl-3H-1,2,4-triazol-3-onu o teplotě tání 293,4 °C.

Příklad 14

19,2 dílu 2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu se při teplotě cca 100 °C rozpustí ve 450 dílech dimethylsulfoxidu, přidá se 3,1 dílu 50% disperze natriumhydridu a směs se míchá až k dosažení teploty cca 50 °C, načež se k ní přidá 8,2 dílu dimethylsulfátu a v míchání se pokračuje přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se vylije do vody a produkt se extrahuje trichlormethanem. Extrakt se vysuší a po filtraci se odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi trichlormethanu a methanolu (98:2 objemově) jako elučního činidla. Čistě frakce se spojí, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se krystaluje z 1-butanolu. Získá se 5,8 dílu 2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-2-methyl-3H-1,2,4-triazol-3-onu o teplotě tání 245,7 °C.

Příklad 15

10 dílu 2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-onu se rozpustí ve 300 dílech dimethylsulfoxidu o teplotě 100 °C, k roztoku se přidá 1,6 dílu 50% disperze natriumhydridu a směs se za míchání nechá zchladnout na cca 50 °C, načež se k ní přidá 3,9 dílu 1-brompropanu. Reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se vylije do vody a produkt se extrahuje trichlormethanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší se a po filtraci se odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi trichlormethanu a methanolu (98:2 objemově) jako elučního činidla. Čistě frakce se spojí, rozpouštědlo se odpaří

a zbytek se trituruje s 2-propanolem. Od-filtrováním a vysušením produktu se získá 7,5 dílu (65 %) 2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-2-propyl-3H-1,2,4-triazol-3-onu.

Analogickou N-alkylací se za použití vždy ekvivalentních množství příslušných výchozích látek získají následující sloučeniny:

2-ethyl-2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-5-methyl-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 179,8 °C,

2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-5-methyl-2-propyl-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 144,5 °Celsia a

2-ethyl-2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 210,2 °C.

Příklad 16

Směs 12,5 dílu N,N-bis(2-chlorethyl)-4-methoxybenzenaminu, 8 dílu 4-(1H-pyrazol-1-yl)benzenaminu, 2 dílu jodidu draselného, 80 dílu 2-propanonu a 100 dílu vody se za míchání 24 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, vysrážený produkt se odfiltruje (filtrát se odloží), promyje se vodou a 2-propanonem, čímž se získá 6 dílu první surové frakce.

Shora získaný filtrát se neutralizuje roztokem kyselého uhličitanu sodného a extrahuje se trichlormethanem. Extrakt se vysuší, zfiltruje se a odpaří. Zbytek se trituruje s 2-propanolem, produkt se odfiltruje a promyje se methanolem, čímž se získají 2 díly druhé surové frakce. Spojené surové frakce (6 + 2 díly) se krystalují z 1-butanolu. Získá se 7,1 dílu 1-[4-(4-methoxyfenyl)-4-[1H-pyrazol-1-yl]fenyl]piperazinu o teplotě tání 207,7 °C.

Analogickým postupem se za použití vždy ekvivalentních množství příslušných výchozích látek připraví rovněž následující sloučeniny:

1-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]-4-(4-methoxyfenyl)piperazin o teplotě tání 255 až 256 °C,

1-(4-methoxyfenyl)-4-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenyl]piperazin o teplotě tání 230,3 °C,

1-(4-methoxyfenyl)-4-[4-[3-(methylthio)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]fenyl]piperazin o teplotě tání 186,5 °C,

1-(4-methoxyfenyl)-4-[4-[5-methyl-3-(methylthio)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]fenyl]piperazin o teplotě tání 153,3 °C,

1-(4-methoxyfenyl)-4-[4-(5-methyl-1H-

-1,2,4-triazol-1-yl]]fenyl]]piperazin
o teplotě tání 191,1 °C,

2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)]-1-piperazinyl]]fenyl]-2,5-dimethyl-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 196,7 °C,

1-(4-methoxyfenyl)-4-[4-(5-propyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl]]fenyl]]piperazin
o teplotě tání 196,3 °C,

1-[4-[5-ethyl-3-(methylthio)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]]fenyl]-4-(4-methoxyfenyl)piperazin o teplotě tání 142,3 °C a

1-(4-methoxyfenyl)-4-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)]fenyl]]piperazin o teplotě tání 178,5 °C.

Příklad 17

Směs 6 dílů 4-[4-(4-methoxyfenyl)]-1-piperazinyl]]benzenaminu, 3,6 dílu fenoxycarbonylchloridu, 75 dílů pyridinu a 98 dílů dichlormethanu se za míchání zahřívá až do rozpuštění všech pevných podílů. Reakční směs se míchá ještě 30 minut při teplotě místnosti, načež se vylije do 500 dílů vody a přidá se 210 dílů 2,2'-oxybispropanu. Výsledná směs se chvíli míchá, pak se vysrážený produkt odfiltruje a krystaluje se z 1-butanolu. Získá se 5,2 dílu (61 %) fenyl-[4-[4-(4-methoxyfenyl)]-1-piperazinyl]]-fenyl]]karbamátu o teplotě tání 204,5 °C.

Směs 3,2 dílu fenyl-[4-[4-(4-methoxyfenyl)]-1-piperazinyl]]fenyl]]karbamátu, 50 dílů hydrazin-hydrátu a 100 dílů 1,4-dioxanu se 3 hodiny zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, vylije se do vody, vysrážený produkt se odfiltruje a krystaluje se z N,N-dimethylformamidu. Získá se 1,7 dílu (63 %) N-[4-[4-(4-methoxyfenyl)]-1-piperazinyl]]fenyl]]hydrazinkarboxamidu o teplotě tání 300 °C.

Směs 3,4 dílu N-[4-[4-(4-methoxyfenyl)]-1-piperazinyl]]fenyl]]hydrazinkarboxamidu, 3 dílů methanimidamid-acetátu a 10 dílů dimethylsulfoxidu se za míchání 2 hodiny zahřívá na 100 °C. Reakční směs se ochladí a vylije se do směsi 4-methyl-2-pentanonu a 2,2'-oxybispropanu. Vysrážený produkt se odfiltruje a krystaluje se z N,N-dimethylformamidu za použití aktivního uhlí. Získá se 1 díl (23 %) 2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-methoxyfenyl)]-1-piperazinyl]]fenyl]]-3H-1,2,4-triazol-3-onu o teplotě tání 300 °C.

Příklad 18

Směs 30 dílů 4-[4-(4-methoxyfenyl)]-1-piperazinyl]]benzenaminu a 300 dílů 48% roztoku kyseliny bromovodíkové ve vodě se 10 dnů za míchání vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří, zbytek se zalkalizuje hydridem sodným, směs se zfiltruje a filtrát se okyselí kyselinou octovou. Vysrážený produkt se odfiltruje a po krys-

talizací z 1,4-dioxanu poskytne 12 dílů (44 proc.) 4-[4-(4-aminofenyl)]-1-piperazinyl]]fenolu.

Analogickým postupem se za použití vždy ekvivalentních množství příslušných výchozích látek připraví rovněž následující sloučeniny:

4-[4-[4-(1H-pyrazol-1-yl)]fenyl]-1-piperazinyl]]fenol,

4-[4-[4-(1H-imidazol-1-yl)]fenyl]-1-piperazinyl]]fenol, tající nad 260 °C,

4-[4-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)]fenyl]-1-piperazinyl]]fenol, tající při teplotě 276,6 °C,

4-[4-[4-[3-(methylthio)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]]fenyl]-1-piperazinyl]]fenol o teplotě tání 225,5 °C,

4-[4-[4-[5-methyl-3-(methylthio)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]]fenyl]-1-piperazinyl]]fenol o teplotě tání 255,8 °C,

4-[4-[4-[3-methyl-5-(methylthio)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]]fenyl]-1-piperazinyl]]fenol,

4-[4-[4-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)]fenyl]-1-piperazinyl]]fenol o teplotě tání 281,1 °C,

4-[4-[4-[3-(methylthio)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]]fenyl]-1-piperazinyl]]fenol,

2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)]-1-piperazinyl]]fenyl]-2,5-dimethyl-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 260 °C,

2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)]-1-piperazinyl]]fenyl]-2-propyl-3H-1,2,4-triazol-3-on,

4-[4-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)]fenyl]-1-piperazinyl]]fenol o teplotě tání 300 °C,

4-[4-[4-[5-ethyl-3-(methylthio)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]]fenyl]-1-piperazinyl]]fenol o teplotě tání 232,6 °C,

2-ethyl-2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)]-1-piperazinyl]]fenyl]-5-methyl-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 287,8 °C,

2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)]-1-piperazinyl]]fenyl]-5-methyl-2-propyl-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 258,2 °C,

2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxyfenyl)]-1-piperazinyl]]fenyl]-2-methyl-3H-1,2,4-triazol-3-on,

2-ethyl-2,4-dihydro-4-[4-[4-(4-hydroxy-fenyl)-1-piperazinyl]fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 217 °C a

4-[4-[4-(5-propyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-fenyl]-1-piperazinyl]fenol o teplotě tání 225,6 °C.

B. Příprava finálních produktů

Příklad 19

K roztoku 3 dílů 4-[4-(4-aminofenyl)-1-piperazinyl]fenolu v 50 dílech dimethylsulfoxidu se za míchání přidá 0,5 dílu 50% disperze natriumhydridu. Směs se míchá při teplotě 50 °C až do odeznění pění, načež se k ní přidá 4,1 dílu cis-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-2-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl]methansulfonátu a v míchání se pokračuje ještě 2 hodiny při teplotě 70 °C. Reakční směs se ochladí, vylije se do vody a produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje zředěným roztokem hydroxidu sodného, vysuší se a po filtraci se odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi trichlormethanu a methanolu (98:2 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se spojí, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se krystaluje z 2-propanolu. Odfiltrováním a vysušením produktu se získá 1,3 dílu (22 proc.) cis-4-[4-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-1-piperazinyl]benzenaminu o teplotě tání 174,4 °C.

Příklad 20

K roztoku 3,2 dílu 4-[4-[4-(1H-pyrazol-1-yl)fenyl]-1-piperazinyl]fenolu ve 100 dílech dimethylsulfoxidu se přidá 0,32 dílu 78% disperze natriumhydridu, směs se míchá při teplotě 50 °C až do odeznění pění, načež se k ní přidá 4,1 dílu cis-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl]methansulfonátu a v míchání se pokračuje ještě 3 hodiny při teplotě 100 °C. Reakční směs se ochladí, vylije se do vody a produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje zředěným roztokem hydroxidu sodného, vysuší se a po filtraci se odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi trichlormethanu a methanolu (98:2 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se spojí, rozpouštědlo se odpaří a odparek se znovu čistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi methylbenzenu a ethanolu (95:5 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se spojí, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se krystaluje z methylbenzenu. Získá se 2,2 dílu (34 %) cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,2-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-(1H-pyrazol-1-yl)fenyl]piperazin o teplotě tání 195,1 °C.

Analogickým postupem se za použití vždy ekvivalentních množství příslušných výchozích látek připraví rovněž následující sloučeniny:

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-(1H-imidazol-1-yl)fenyl]piperazin o teplotě tání 166,7 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)fenyl]piperazin o teplotě tání 175,3 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-[3-(methylthio)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]fenyl]piperazin o teplotě tání 178,3 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-[3-methyl-5-(methylthio)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]fenyl]piperazin o teplotě tání 127,8 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-[5-methyl-3-(methylthio)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]fenyl]piperazin o teplotě tání 183,9 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-[3-(methylthio)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]fenyl]piperazin o teplotě tání 176,4 °C,

cis-4-[4-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl/-2,4-dihydro-2,5-dimethyl-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 149,3 °C,

cis-4-[4-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl/-2,4-dihydro-2-propyl-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 185,7 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-[5-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl]fenyl]piperazin o teplotě tání 154,1 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)fenyl]piperazin o teplotě tání 180,1 °C,

cis-4-[4-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl/-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 212,8 °C,

cis-4-/4-/4-/4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl/-2-ethyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 204,7 °C,

cis-4-/4-/4-/4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl/-2,4-dihydro-5-methyl-2-propyl-3H-1,2,4-triazol-3-on-monohydrát o teplotě tání 153,9 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-[5-ethyl-3-(methylthio)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]fenyl]-piperazin o teplotě tání 136,3 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-[5-propyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl]fenyl]piperazin o teplotě tání 150,4 °C a

cis-4-/4-/4-/4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl/-2-ethyl-2,4-dihydro-5-methyl-3H-1,2,4-triazol-3-on-monohydrát o teplotě tání 135,5 °C.

Příklad 21

K roztoku 8 dílů 4-[4-(4-aminofenyl)-1-piperaziny]fenolu ve 100 dílech dimethylsulfoxidu se za míchání přidá 1,5 dílu 50% disperze natriumhydridu, v míchání se pokračuje až do odeznění pění, pak se přidá 12,3 dílu cis-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl]methansulfonátu a výsledná směs se 4 hodiny zahřívá za míchání na 50 °C. Reakční směs se ochladí, vylije se do vody a produkt se extrahuje třikrát dichlormethanem. Spojené extrakty se promyjí zředěným roztokem hydroxidu sodného, odbarví se aktivním uhlím, uhlí se odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci sílikagelu za použití směsi trichlormethanu a methanolu (98:2 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se spojí, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se krystaluje z 1-butanolu. Získá se 5,1 dílu cis-4-/4-/4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-1-piperaziny]benzenaminu o teplotě tání 186,8 °C.

Příklad 22

K roztoku 3 dílů 4-[4-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl]fenyl]-1-piperaziny]fenolu ve 100 dílech dimethylsulfoxidu se přidá 0,3 dílu 78% disperze natriumhydridu, směs se míchá při teplotě 50 °C až do odeznění pění, načež se k ní přidá 3,7 dílu cis-[2-(2,4-

-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethyl]methansulfonátu a v míchání se pokračuje ještě 3 hodiny při teplotě 100 °C. Reakční směs se ochladí a vylije se do vody. Produkt se extrahuje třikrát dichlormethanem, spojené extrakty se promyjí zředěným roztokem hydroxidu sodného, vysuší se a po filtraci se odpaří. Zbytek se krystaluje z 1-butanolu, produkt se odfiltruje a vysuší se. Získá se 4,3 dílu (75 %) cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl]fenyl]piperazinu o teplotě tání 219,6 °C.

Analogickým postupem se za použití ekvivalentních množství vždy příslušných výchozích látek získají následující sloučeniny:

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-(1H-pyrazol-1-yl]fenyl]piperazin o teplotě tání 188,3 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-(1H-imidazol-1-yl]fenyl]piperazin o teplotě tání 194,3 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl]fenyl]piperazin o teplotě tání 166,5 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-[3-(methylthio)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]fenyl]piperazin o teplotě tání 153,9 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-[5-methyl-3-(methylthio)-1H-1,2,4-triazol-1-yl]fenyl]piperazin o teplotě tání 164,1 °C,

cis-4-/4-/4-/4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-1-piperaziny]fenyl/-3-(methylthio)-4H-1,2,4-triazol o teplotě tání 147 až 152,6 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-[3-methyl-5-(methylthio)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]fenyl]piperazin o teplotě tání 118,3 °C,

cis-4-/4-/4-/4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxo-

lan-4-ylmethoxy]fenyl]-1-piperazinyl)-
fenyl/-2,4-dihydro-2,5-dimethyl-3H-
-1,2,4-triazol-3-on-monohydrát
o teplotě tání 161,9 °C,

cis-4-/4-(4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-
-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxo-
lan-4-ylmethoxy]fenyl]-1-piperazinyl)-
fenyl/-2,4-dihydro-2-propyl-3G-1,2,4-
-triazol-3-on o teplotě tání 167,3 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-
-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-di-
-oxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-
-[4-(2-methyl-1H-imidazol-1-yl)fenyl]-
piperazin o teplotě tání 175,6 °C,

cis-4-/4-(4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-
-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxo-
lan-4-ylmethoxy]fenyl]-1-piperazinyl)-
fenyl/-2,4-dihydro-2-methyl-3H-1,2,4-
-triazol-3-on o teplotě tání 193,8 °C,

cis-4-/4-(4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-
-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxo-
lan-4-ylmethoxy]fenyl]-1-piperazinyl)-
fenyl/-2-ethyl-2,4-dihydro-5-methyl-
-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě
tání 178,3 °C,

cis-4-/4-(4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-
-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxo-
lan-4-ylmethoxy]fenyl]-1-piperazinyl)-
fenyl/-2,4-dihydro-5-methyl-2-propyl-
-3H-1,2,4-triazol-3-on-monohydrát
o teplotě tání 165,5 °C,

cis-4-/4-(4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-
-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxo-
lan-4-ylmethoxy]fenyl]-1-piperazinyl)-
fenyl/-2-ethyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-
-triazol-3-on o teplotě tání 186 °C a

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-
-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-di-
-oxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-
-[4-(5-propyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-
fenyl]piperazin o teplotě tání 140,9 °C.

Příklad 23

Analogickým postupem jako v příkladu 20, pouze s tím rozdílem, že se reakce provádí v N,N-dimethylformamidu za varu reakční směsi (cca 155 až 165 °C), se připraví rovněž následující sloučeniny:

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-
-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-(1H-
-tetrazol-1-yl)fenyl]piperazin
o teplotě tání 202,1 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-
-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-
-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-

-(1H-tetrazol-1-yl)fenyl]piperazin
o teplotě tání 192,9 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-
-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-(1H-
-pyrrol-1-yl)fenyl]piperazin
o teplotě tání 187,8 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-
-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-
-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-
-(1H-pyrrol-1-yl)fenyl]piperazin
o teplotě tání 184,1 °C,

cis-4-(4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-
-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-
-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl)-1-pipe-
razinyl)fenyl/-5-ethyl-2,4-dihydro-
-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě
tání 276,3 °C,

cis-4-/4-(4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-
-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-ylmethoxy]fenyl]-1-piperazinyl)fenyl/-
-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on-
-ethanolát (1:1) o teplotě tání 256,2 °C,

cis-4-/4-(4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-
-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-ylmethoxy]fenyl)-1-piperazinyl)fenyl/-
-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-
-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 221,5 °C,

cis-2-butyl-4-/4-(4-[2-(2,4-dichlor-
fenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-
-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl)-1-
-piperazinyl)fenyl/-2,4-dihydro-3H-1,2,4-
-triazol-3-on o teplotě tání 198,4 °C a

cis-4-/4-(4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-
-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-ylmethoxy]fenyl)-1-piperazinyl)-
fenyl/-5-ethyl-2,4-dihydro-2-propyl-
-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání
171,2 °C.

Příklad 24

Analogickým postupem jako v příkladu 20, pouze s tím rozdílem, že se reakce provádí v N,N-dimethylformamidu při teplotě 30 °C, se připraví rovněž následující sloučeniny:

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-
-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-[2-(methyl-
thio)-1H-imidazol-1-yl]fenyl]pipe-
razin o teplotě tání 132,1 °C,

cis-1-[4-[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-
-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-
-ylmethoxy]fenyl]-4-[4-[2-(methyl-
thio)-1H-imidazol-1-yl]fenyl]pipe-
razin o teplotě tání 140,6 °C,

- cis-2-butyl-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-5-methyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 160 °C,
- cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-5-methyl-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 146,1 °C,
- cis-2-butyl-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 180,5 °C,
- cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 254,4 °C,
- cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-(2-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 155,8 °C,
- cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 200,4 °C,
- cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-5-methyl-2-(2-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 140 °C,
- cis-2-butyl-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-5-methyl-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 113,2 °C,
- cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-5-methyl-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on-monohydrát o teplotě tání 158,6 °C,
- cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-

- 2,4-dihydro-5-methyl-2-(2-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 150,3 °C,
- cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-5-methyl-3H-1,2,4-triazol-3-on-ethanolát (2:1) o teplotě tání 212,4 °C,
- cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-(2-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 195 °C,
- cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 170,7 °C,
- cis-2-[[4-chlorfenyl]methyl]-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 175,5 °C,
- cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-5-methyl-2-(1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 133,8 °C,
- cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-5-methyl-2-(2-fenylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 170,5 °C,
- cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-5-methyl-2-(3-methylbutyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 185,5 °C,
- cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-5-methyl-2-(fenylmethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 164,3 °C,
- cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2-[[2,4-dichlorfenyl]methyl]-2,4-

-dihydro-5-methyl-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 171,8 °C,

cis-2-[(4-chlorfenyl)methyl]-4-[4-
-4-(4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-
-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-
-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl)-1-
-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-
-5-methyl-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 171 °C,

cis-4-[4/4-(4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-
-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-yl]methoxy]fenyl)-1-piperazinyl/fenyl]-
-2,4-dihydro-2-(methylbutyl)-3H-1,2,4-
-triazol-3-on o teplotě tání 202,7 °C,

cis-4-[4/4-(4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-
-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-yl]methoxy]fenyl)-1-piperazinyl/fenyl]-
-2-[(2,4-dichlorfenyl)methyl]-2,4-
-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 184,5 °C,

cis-4-[4/4-(4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-
-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-yl]methoxy]fenyl)-1-piperazinyl/fenyl]-
-2,4-dihydro-2-(2-fenylethyl)-
-3H-1,2,4-triazol-3-on,

cis-2-[(2-chlorfenyl)methyl]-4-[4-
-4-(4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-
-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-
-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl)-1-
-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-
-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě
tání 178,7 °C,

cis-4-[4/4-(4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-
-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-
-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl)-
-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-
-5-methyl-2-(1-methylpropyl)-3H-1,2,4-
-triazol-3-on o teplotě tání 146,1 °C,

cis-4-[4/4-(4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-
-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-
-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl)-
-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-
-2-(fenylmethyl)-3H-1,2,4-triazol-
-3-on o teplotě tání 143,3 °C,

cis-4-[4/4-(4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-
-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-
-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl)-
-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-
-5-methyl-2-(3-methylbutyl)-3H-1,2,4-
-triazol-3-on o teplotě tání 122,5 °C,

cis-4-[4/4-(4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-
-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-
-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl)-
-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-
-5-methyl-2-(2-fenylethyl)-3H-1,2,4-
-triazol-3-on o teplotě tání 174,9 °C,

cis-4-[4/4-(4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-

-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-
-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl)-
-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-
-2-(3-methylbutyl)-3H-1,2,4-triazol-
-3-on o teplotě tání 183,4 °C,

cis-4-[4/4-(4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-
-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-
-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl)-
-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-
-2-(1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-
-3-on o teplotě tání 166,2 °C,

cis-4-[4/4-(4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-
-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-
-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl)-
-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-
-2-(2-fenylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on-
-monohydrát o teplotě tání 181,4 °C,

cis-2-[(2-chlorfenyl)methyl]-4-[4/4-
-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-
-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxo-
lan-4-yl]methoxy]fenyl)-1-pipera-
ziny/fenyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-
-triazol-3-on o teplotě tání 171,8 °C,

cis-4-[4/4-(4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-
-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-
-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl)-
-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-
-2-(fenylmethyl)-3H-1,2,4-triazol-
-3-on o teplotě tání 161 °C,

cis-2-[(4-chlorfenyl)methyl]-4-[4/4-
-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-
-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxo-
lan-4-yl]methoxy]fenyl)-1-pipera-
ziny/fenyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-
-triazol-3-on o teplotě tání 158,6 °C,

cis-2-[(2,4-dichlorfenyl)methyl]-4-[4-
-4-(4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-
-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-yl]methoxy]fenyl)-1-piperazinyl/-
fenyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-
-3-on o teplotě tání 163 °C,

cis-2-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]-4-[4-
-4-(4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-
-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-yl]methoxy]fenyl)-1-piperazinyl/-
fenyl]-2,4-dihydro-5-methyl-3H-1,2,4-
-triazol-3-on o teplotě tání 188,0 °C,

cis-2-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]-4-[4-
-4-(4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-
-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-yl]methoxy]fenyl)-1-piperazinyl/-
fenyl]-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-
-3-on o teplotě tání 199,0 °C,

cis-2-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]-4-[4-
-4-(4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-
-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-yl]methoxy]fenyl)-1-piperazinyl/-

fenyl)-2,4-dihydro-5-methyl-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 183,8 °C,

cis-2-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]-4-[4-/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 206,1 °C,

cis-4-[4-/4-4-[[2-(4-chlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 229,3 °C,

cis-4-[4-/4-4-[[2-(2-chlor-4-fluorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 195,5 °C,

cis-4-[4-/4-4-[[2-(2-chlor-4-methylfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 200,9 °C,

trans-4-[4-/4-4-[[2-(4-chlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 186,6 °C,

cis-4-[4-/4-4-[[2-(2-chlor-4-methoxyfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 206,5 °C,

cis-4-[4-/4-4-[[2-(2,4-dibromfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 230,1 °C,

cis-4-[4-/4-4-[[2-(2-chlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 188,3 °C,

cis-4-[4-/4-4-[[2-(4-bromfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 230,0 °C,

trans-4-[4-/4-4-[[2-(2-chlor-

fenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl)-1-piperazinyl/-fenyl)-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 192,5 °C,

trans-4-[4-/4-4-[[2-(4-bromfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 188,7 °C,

cis-2,4-dihydro-4-[4-/4-4-[[2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on, jako zbytek,

cis-4-[4-/4-4-[[2-(4-brom-2-chlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 234,2 °C,

cis-4-[4-/4-4-[[2-(4-chlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 219,8 °C,

trans-4-[4-/4-4-[[2-(4-chlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 190,3 °C,

cis-2,4-dihydro-4-[4-/4-4-[[3-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-(4-methoxyfenyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on, o teplotě tání 193,5 až 195,2 °C,

cis-4-[4-/4-4-[[2-(4-chlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2,4-dihydro-2-(2-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 192,1 °C,

cis-2,4-dihydro-4-[4-/4-4-[[2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-(2,3,4-trichlorfenyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě tání 259,2 °C,

cis-4-[4-/4-4-[[2-(4-chlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-fenyl)-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-

-3H-1,2,4-triazol-3-on o teplotě
tání 185,2 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(4-fluorfenyl)-2-(1H-
imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-
fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methyl-
propyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 201,1 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(2-brom-4-chlorfenyl)-
-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-
dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-
piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-
methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 217,1 °C,

[±]-trans-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlor-
fenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-
-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-
piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-
-(1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 131,7 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(2-brom-4-methoxy-
fenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-
-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-
piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-
methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 202,1 °C,

[+)-(2R,cis)-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlor-
fenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-
dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-pipe-
razinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methyl-
ethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 227,4 °C,

[—)-(2S,cis)-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlor-
fenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-
-1,3-dioxolan-4-ylmethoxy]fenyl]-
-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-
-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 218,5 °C,

cis-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-4-[4/4-4-
-[[2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-2-
-(2,3,4-trichlorfenyl)-1,3-dioxolan-
-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-
fenyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 229,1 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(4-chlor-2-methoxyfenyl)-
-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-
dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-
piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-
methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 191,7 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(4-fluorfenyl)-2-(1H-
-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-
2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-
triazol-3-on o teplotě tání 204,9 °C,

cis-2,4-dihydro-4-[4/4-4-[[2-(1H-imidazol-
-1-ylmethyl)-2-(2,4,5-trichlorfenyl)-1,3-

-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-
piperazinyl/fenyl]-2-(1-methylethyl)-
-3H-1,2,4-triazol-3-on-ethandioát (1 : 1)
o teplotě tání 168,7 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(4-fluorfenyl)-2-(1H-
imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-
methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-
-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-
triazol-3-on-ethandioát (1 : 1)
o teplotě tání 206,4 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(2-brom-4-chlorfenyl)-
-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-
-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-
triazol-3-on o teplotě tání 205,6 °C,

trans-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-
-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-
dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-
piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-
methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 150,4 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(2-chlorfenyl)-2-(1H-
-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-ylmethoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-
fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-
-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 177,9 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(4-bromfenyl)-2-(1H-1,2,4-
triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-
methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-
-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-
triazol-3-on o teplotě tání 223,8 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(4-chlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-
triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-
methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/benzenamin,

cis-4-[4/4-4-[[2-(4-chlor-2-fluorfenyl)-
-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-
fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-
-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 225,1 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(2-chlor-4-ethoxyfenyl)-
-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-
-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-
triazol-3-on o teplotě tání 208,4 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dibromfenyl)-2-(1H-
-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-
-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-
triazol-3-on o teplotě tání 207,7 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(5-chlor-2-thienyl)-2-
-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-
-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/-
fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-
-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 201,3 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dimethylfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on-ethandioát (1 : 1)
o teplotě tání 197,0 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(2-fluorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 214,5 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(5-chlor-2,4-dimethoxyfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 185,0 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(4-chlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 180,3 °C,

cis-2,4-dihydro-4-[4/4-4-[[2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-(3,4,5-trimethoxyfenyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 167,8 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-

-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 211,1 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(4-chlorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/benzenamin o teplotě tání 202,3 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on-sulfát (1 : 2) o teplotě tání 220,3 °C,

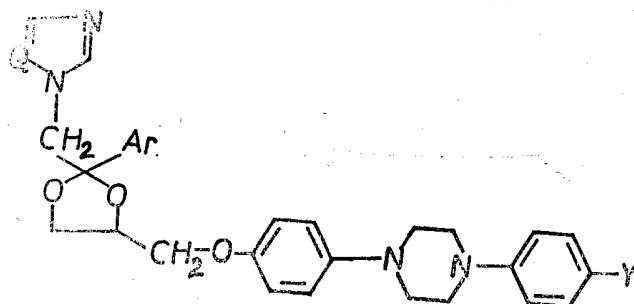
cis-4-[4/4-4-[[2-(2,4-dichlorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-methylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on-methansulfonát (1 : 3)
o teplotě tání 131,5 °C,

cis-4-[4/4-4-[[2-(4-fluorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/benzenamin a

trans-2,4-dihydro-4-[4/4-4-[[2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-2-(2-thienyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy]fenyl]-1-piperazinyl/fenyl]-2-(1-methylethyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on
o teplotě tání 201,3 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby nových derivátů 1H-imidazolu a 1H-1,2,4-triazolu, obecného vzorce I



(I)

ve kterém

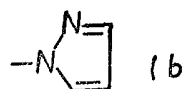
Q znamená skupinu CH nebo atom dusíku,

Ar představuje halogenthienylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou jedním až třemi stejnými nebo rozdílnými substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy halogenů, methylovou skupinu, methoxyskupinu a ethoxyskupinu, a

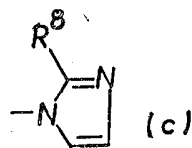
Y představuje aminoskupinu nebo zbytek vybraný ze skupiny zahrnující 1H-pyrrol-1-ylový zbytek vzorce a



1H-pyrazol-1-ylový zbytek vzorce b



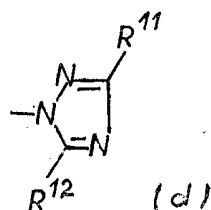
1H-imidazol-1-ylový zbytek obecného vzorce c



kde

R^8 znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo methylthioskupinu,

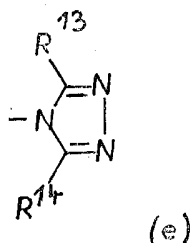
1H-1,2,4-triazol-1-ylový zbytek obecného vzorce d



kde

jeden ze symbolů R^{11} a R^{12} je vybrán ze skupiny zahrnující atom vodíku a methylthioskupinu, a druhý z těchto symbolů je vybrán ze skupiny zahrnující atom vodíku a alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

4H-1,2,4-triazol-4-ylový zbytek obecného vzorce e

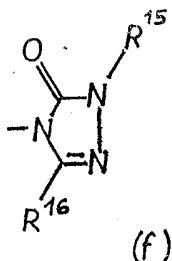


kde

R^{13} znamená atom vodíku, merkaptoskupinu nebo methylthioskupinu a

R^{14} představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

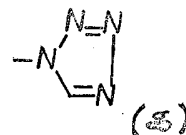
2,3-dihydro-4H-1,2,4-triazol-4-ylový zbytek obecného vzorce f



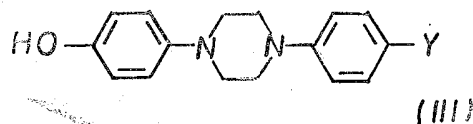
R^{15} znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aralkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž aryllovou částí je fenylová skupina, popřípadě substituovaná jedním nebo dvěma stejnými či rozdílnými atomy halogenů, a

R^{16} představuje atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, a

1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ylový zbytek vzorce g

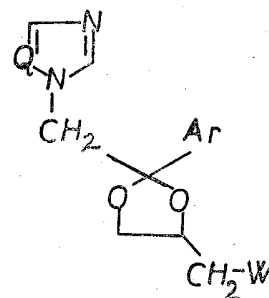


a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami a stereochemicky isomerních forem, vyznačující se tím, že se fenol obecného vzorce III



ve kterém

Y má shora uvedený význam, nebo jako sůl s kovem, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce II



ve kterém

Ar má shora uvedený význam a W znamená zbytek reaktivního esteru, jako atom halogenu, s výhodou chloru, bromu nebo jodu, nebo sulfonyloxyskupinu, jako methylsulfonyloxyskupinu nebo 4-methylfenylsulfonyloxyskupinu,

v inertním organickém rozpouštědle při teplotě od 30 °C do 100 °C, a výsledný produkt se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou nebo/a se připraví stereochemicky isomerní formy sloučeniny obecného vzorce I.