

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 162984 B

Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5282/84

(51) Int.Cl.5

C 07 D 233/56

(22) Indleveringsdag: 06 nov 1984

C 07 D 249/08

(41) Alm. tilgængelig: 08 maj 1985

C 07 D 409/06

(44) Fremlagt: 06 jan 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 07 nov 1983 US 549127 12 jul 1984 US 630158

(71) Ansøger: \*JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; Turnhoutsebaan 30; B-2340 Beerse, BE

(72) Opfinder: Jan \*Heeres; BE

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

**(54) 1-(2-Ar-2-halogen-2-ethenyl)-1H-azoler, fremgangsmåde til deres fremstilling samt farmaceutiske præparater indeholdende disse**

**(56) Fremdragne publikationer**

US pat. nr. 3679697

**(57) Sammendrag**

5282-84

1-(2-aryl-2-halogen-1-ethenyl)-1H-azoler med formlen



(I)

hvor

Q er CH eller N,

R er hydrogen, lavere alkyl, aryl, aryl-lavere alkyl eller halogen, og

A er aryl,

hvor aryl er phenyl, substitueret phenyl, naphthalenyl, substitueret naphthalenyl, thienyl eller substitueret thienyl, idet nævnte substituerede naphthalenyl og substituerede thienyl henholdsvis er naphthalenyl og thienyl med 1 eller 2 substituer, som uafhængigt

af hinanden er udvalgt fra gruppen bestående af halogen, lavere alkyl og lavere alkyloxy, og idet substituerede phenyl er phenyl med fra 1 til 3 substituer, som uafhængigt af hinanden er udvalgt fra gruppen bestående af halogen, lavere alkyl, lavere alkyloxy, trifluormethyl, nitro, amino, phenyl-lavere alkyl og en gruppe R<sup>2</sup>, idet R<sup>2</sup> er phenyl eventuelt substitueret med halogen og/eller lavere alkyl, under den forudsætning, at ikke mere end én substituent på nævnte substituerede phenyl er en gruppe R<sup>2</sup>,

samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte eller stereoisomere former deraf, kan fremstilles ved

a) halogenering af en azol med formlen



(II)

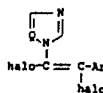
med et egnet halogeneringsmiddel, om ønsket i et passende reaktionsinert opløsningsmiddel,

b) halogenering af en azol med formlen



(II-a)

med et egnet halogeneringsmiddel, om ønsket i et passende reaktionsinert opløsningsmiddel, til fremstilling af en forbindelse med formlen



(I-a)

fortsættes

5282-84

og, om ønsket, omdannelse af forbindelsen med formel (I) til en terapeutisk aktiv ikke-toksisk syreadditionssaltform ved behandling med en passende syre eller omvendt omdannelse af syreadditionssaltet til den fri baseform med alkali og/eller fremstilling af stereoisomere former deraf.

De omhandlede 1-(2-aryl-2-halogen-1-ethenyl)-1H-azoler besidder anti-konvulsiv og anti-hypoxi aktivitet.

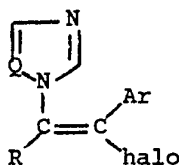
Et antal 1-(2-Ar-1-ethenyl)-1H-azoler er blevet beskrevet i europæiske patentskrifter nr. 60223, 61798 og 8804, hvori nævnte forbindelser omtales som værende nyttige mellemprodukter eller anti-mikrobielle midler. US patent nr. 3679697 omhandler en gruppe af 1-( $\beta$ -halophenethyl)-imidazoler med antiulcerogene, antibaktericidiske, antiprotozoiske, antifungicidiske og antialgesiske egenskaber.

Forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse adskiller sig i alt væsentligt fra de ovennævnte forbindelser ved deres uventede anti-konvulsionsegenskaber og ved arten af substituenterne bundet til 2-Ar-1-ethenyl-gruppen, da de uden undtagelse indeholder et halogenatom i 2-stillingen på nævnte ethenylgruppe.

Den foreliggende opfindelse angår 1-(2-Ar-2-halogen-2-ethenyl)-1H-azoler med den almene formel

15

(I)



20 hvori

halo betyder halogen,

Q er CH eller N,

R er hydrogen, halogen, lavere alkyl, halogensubstitueret aryl eller halogensubstitueret aryl-lavere alkyl, og

25 Ar betyder phenyl, substitueret phenyl, naphthalenyl, substitueret naphthalenyl, thienyl eller substitueret thienyl, idet nævnte substituerede naphthalenyl og substituerede thienyl henholdsvis er naphthalenyl og thienyl med 1 eller 2 substituenten valgt blandt halogen, lavere alkyl og lavere alkyloxy, og idet nævnte substitueret phenyl er phenyl med fra

30 1 til 3 substituenten valgt blandt halogen, lavere alkyl, lavere alkyloxy, trifluormethyl, nitro, amino, phenyl-lavere alkyl og en gruppe R<sup>2</sup>, idet R<sup>2</sup> er phenyl eventuelt substitueret med halogen og/eller lavere alkyl, under den forudsætning, at ikke mere end én af substituenterne på nævnte substituerede phenyl er en gruppe R<sup>2</sup>,

35 samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte og stereokemisk isomere former deraf.

Som anvendt i de ovennævnte definitioner er udtrykket halogen generisk for fluor, chlor, brom og iod, og "lavere alkyl" omfatter forgrene-

de og ligekædede mættede carbonhydridgrupper med fra 1 til 6 carbon-  
 atomer som for eksempel methyl, ethyl, 1-methylethyl, 1,1-dimethylethyl,  
 propyl, butyl, pentyl, hexyl og lignende.

Foretrukne forbindelser ifølge opfindelsen er sådanne, hvori Ar er  
 5 phenyl substitueret med 1 eller 2 halogenatomer.

Særligt foretrukne forbindelser er sådanne, hvori Q er CH, og Ar er  
 phenyl substitueret med 1 eller 2 halogenatomer.

De mest foretrukne forbindelser er 1-[2-chlor-2-(2,4-dichlorphe-  
 nyl)ethenyl]-1H-imidazol samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte  
 10 og stereokemisk isomere former deraf.

Opfindelsen angår også en fremgangsmåde til fremstilling af forbin-  
 delserne med formlen (I), hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det  
 i krav 9's kendetegnende del angivne.

Forbindelserne med formel (I) kan således almindeligvis fremstilles  
 15 ved at omsætte et mellemprodukt med formel (II) med et egnet halogene-  
 ringsmiddel.

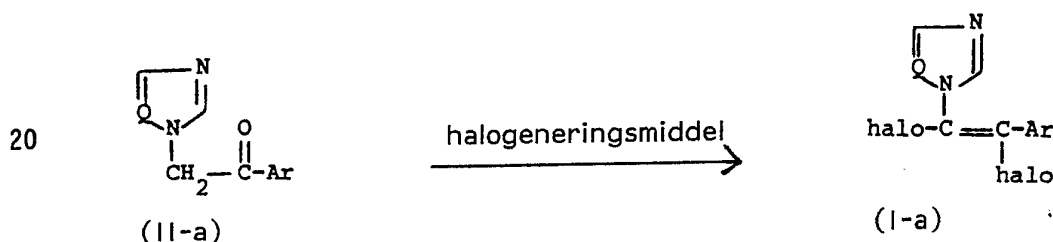


Egnede halogeneringsmidler er for eksempel phosphorhalogenider for  
 25 eksempel pentachlorphosphan, pentabromphosphan, phosphortrichlorid,  
 phosphortribromid, phosphorylchlorid, phosphorylbromid, dichlortri-  
 phenylphosphan, dibromtriphenylphosphan, 2-chlor-1,3,2-benzodioxaphosphol,  
 2,2,2-trichlor-2,2-dihydro-1,3,2-benzodioxaphosphol og lignende,  
 molekulære halogener, om ønsket, i nærværelse af et egnet reagens  
 30 som for eksempel hydrazin eller et hydrazinderivat, for eksempel phenyl-  
 hydrazin og lignende, en fosphin, for eksempel triphenylfosphin og  
 lignende, svovlhalogenider for eksempel thionylchlorid, thionylbromid,  
 sulfurylchlorid, sulfurylbromid og lignende, fosgen, fosgen i nær-  
 værelse af et egnet reagens som for eksempel et phosphinoxid, for eksem-  
 35 pel triphenylphosphinoxid og lignende, metalhalogenider som for eksempel  
 titaniumtetrachlorid, zinkchlorid og lignende, tetrahalogenmethan i nær-  
 værelse af fosphin, for eksempel tetrachlormethan og lignende i nær-  
 værelse af triphenylfosphin og lignende, og blandinger af de nævnte

halogeneringsmidler.

Halogeneringsreaktionen kan udføres i et egnet opløsningsmiddel som for eksempel et alifatisk carbonhydrid, for eksempel hexan, heptan, octan, cyclohexan og lignende, et aromatisk carbonhydrid, for eksempel  
 5 benzen, methylbenzen, dimethylbenzen og lignende, en ether, for eksempel 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, 1,1'-oxybisethan og lignende, et halogeneret carbonhydrid, for eksempel dichlormethan, trichlormethan, 1,2-dichlorethan, 1,1,2,2-tetrachlorethan og blandinger af sådanne opløsningsmidler. Noget forhøjede temperaturer kan forøge reaktionshastig-  
 10 heden.

Afhængigt af reaktionsbetingelserne kan der fremstilles forbindelser med formel (I), hvori R er halogen, hvilke forbindelser betegnes med formelen (I-a), ved omsætning af et mellemprodukt med formel (II), hvori R er hydrogen, hvilke mellemprodukter betegnes med formelen (II-a), med  
 15 et passende halogeneringsmiddel i nærværelse af et passende opløsningsmiddel som beskrevet ovenfor, til fremstilling af (I) ud fra (II).



Forbindelserne med formel (I) kan også omdannes til hinanden ved  
 25 hjælp af kendte funktionsgruppetransformationsfremgangsmåder.

Ved alle de ovennævnte og ved de følgende fremstillinger kan reaktionsprodukterne isoleres fra reaktionsblandingen og, om nødvendigt, yderligere renses ifølge metodikker, som er almindeligt kendte inden for teknikken.

30 Det fremgår tydeligt af formel (I), at forbindelserne ifølge opfindelsen kan være tilstede som E- eller Z-former, idet denne E- og Z-notation er i overensstemmelse med de i "International Union of Pure and Applied Chemistry: Tentative Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry. Section E. Fundamental Stereochemistry" i J.Org.Chem., 35,  
 35 2849-2867 (1970) beskrevne regler.

Rene stereokemisk isomere former af forbindelserne med formel (I) kan opnås ved anvendelse af inden for teknikken kendte separationsfremgangsmåder såsom selektiv krystallisation og kromatografiske teknikker,

for eksempel modstrømsfordeling, søjlekromatografi, HPLC og lignende.

For nogle forbindelser er den stereokemiske konfiguration ikke eksperimentelt bestemt. I sådanne tilfælde er det almindelig praksis at betegne den stereokemisk isomere form, som isoleres først, med "A" og  
5 den anden med "B" uden yderligere reference til den faktiske stereokemiske konfiguration.

Stereokemisk isomere former af forbindelserne med formel (I) falder naturligvis inden for opfindelsens rammer.

Forbindelserne med formel (I) har basiske egenskaber, og de kan  
10 følgelig omdannes til de terapeutisk aktive ikke-toksiske syreadditions-saltformer deraf ved behandling med passende syrer som for eksempel uorganiske syrer såsom hydrogenhalogensyre, for eksempel saltsyre, hydrogenbromidsyre og lignende, svovlsyre, salpetersyre, phosphorsyre og lignende, eller organiske syrer som for eksempel eddike-, propanon-,  
15 glycol-, mælke-, pyrodrue-, oxal-, malon-, rav-, fumar-, malein-, 2-hydroxy-rav-, vin-, citron-, methansulfon-, ethansulfon-, benzensulfon-, 4-methylbensensulfon-, cyclohexansulfam-, 2-hydroxybenzoe-, 4-amino-2-hydroxybenzoesyre og lignende syrer. Omvendt kan saltformen omdannes ved  
behandling med alkali til den fri baseform.

20 Mellemprodukterne med formel (II) kan fremstilles ifølge fremgangsmåder beskrevet i GB-patentskrift nr. 1.553.705.

De nyttige anti-konvulsive egenskaber af forbindelserne med formel (I), syreadditionssaltene og de stereokemisk isomere former deraf belyses ved hjælp af maksimal metrazolanfaldstesten.

25 Metrazol (pentylentetrazol) er blevet beskrevet som et krampefremkaldende middel i for eksempel Drug Res. 26, nr. 8, 1592-1603 (1976). Beskyttelse mod forskellige typer anfald induceret af metrazol synes at være en god fremgangsmåde til kvantitativ vurdering af testforbindelsernes anti-konvulsive potentiale.

30

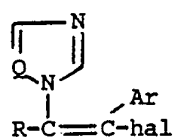
#### Beskrivelse af maksimal metrazoltesten

Wistar-rotter af hunkøn, som vejede 115 ±5 g, sultedes natten over, men havde adgang til vand ad libitum. Der administreredes en vandig blanding indeholdende testforbindelsen ad den intraperitoneale vej til  
35 hver rotte. En time efter behandling med testforbindelsen induceredes maksimal metrazolanfald ved en hurtig injektion i halevenen af 80 mg/kg legemsvægt pentylentetrazol i et volumen på 0,4 ml/100 g legemsvægt. Den lavest effektive dosis af testforbindelserne, som kan modvirke CLO

(kloniske angreb i hele kroppen), TFP (tonisk bagudrettet ekstension af forpotterne) og THP (tonisk bagpoteekstension) angives i tabel I i henholdsvis første, anden og tredje kolonne.

Forbindelserne, som angives i tabel I eksemplificerer de nyttige farmakologiske aktiviteter for alle forbindelserne med formel (I).

TABEL I



10

15

Forb. nr.	Q	R	hal	Ar	Iso-mer form	Lavest effektive dosis i mg/kg legemsvægt til modvirkning af CLO, TFP, THP			
						Ko-lon-ne 1	Ko-lon-ne 2	Ko-lon-ne 3	
20	1*	CH	H	Cl	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Z	2,5	2,5	2,5
	67*	CH	H	Br	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	E+Z	10	10	10
	13*	CH	H	Cl	2-Cl,4-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	-	-	-	10
	68**	CH	H	Br	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Z	-	-	0,63
	14*	CH	H	Cl	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	-	-	2,5
25	38*	CH	H	Cl	2,4-Br <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Z	5	5	1,25
	19*	CH	H	Cl	4-Br,2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Z	10	10	5
	65*	CH	H	Cl	2-naphthalenyl	Z	-	-	2,5
	63*	N	Cl	Cl	2,4-Br <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	E	10	10	10
	47*	CH	H	Cl	2-Br,4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Z	-	-	5
30	24***	CH	H	Cl	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	E	-	-	2,5
	61*	CH	H	Cl	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Z	-	-	≤10

\*) HNO<sub>3</sub>-salt

\*\*\*) (COOH)<sub>2</sub>-salt

35 \*\*\*\*) HCl-salt

I betragtning af deres anti-konvulsive egenskaber er forbindelserne med formel (I) og syreadditionsaltene og de stereokemisk isomere former

deraf meget nyttige til behandling af kramper og især til behandling af udbredte former for epilepsi. Ud over den ovennævnte antikonvulsive aktivitet er forbindelserne med formel (I) særligt interessante midler på grund af deres nyttige antihypoksiaktivitet.

5 I betragtning af de omhandlede forbindelsers nyttige anti-konvulsive aktivitet kan de formuleres i forskellige farmaceutiske former til administreringsformål. Opfindelsen angår derfor også antikonvulsive præparater, som er ejendommelige ved det i krav 5's kendetegnende del anførte. Til fremstilling af sådanne farmaceutiske præparater forenes en effektiv mængde af en bestemt forbindelse på baseform eller syreadditionssaltform som den aktive bestanddel i intim blanding med en farmaceutisk acceptabel bærer, hvilken bærer kan antage en række forskellige former i afhængighed af den til administrering ønskede præparatform. Disse farmaceutiske præparater er fortrinsvis på enhedsdosisform egnede, fortrinsvis til 15 administrering oralt, rektalt eller ved parenteral injektion. Eksempelvis kan til fremstilling af præparaterne på oral dosisform ethvert af de sædvanlige farmaceutiske medier anvendes, som f.eks. vand, glycoler, olier, alkoholer og lignende i tilfælde af orale flydende præparater, såsom suspensioner, sirupper, eliksirer og opløsninger, 20 eller faste bærere, såsom stivelsesarter, sukkerarter, kaolin, smøremidler, bindemidler, desintegreringsmidler og lignende i tilfælde af pulvere, piller, kapsler og tabletter. På grund af administreringsletheden repræsenterer tabletter og kapsler den mest fordelagtige orale enhedsdosisform, i hvilket tilfælde der naturligvis anvendes faste farmaceutiske bærere. Til parenterale præparater vil bæreren sædvanligvis omfatte sterilt vand, i det mindste for en stor dels vedkommende, selv om andre bestanddele, f.eks. for at fremme opløselighed, kan tilsættes. Injicérbare opløsninger kan f.eks. fremstilles, hvor 25 bæreren omfatter saltopløsning, glucoseopløsning eller en blanding af salt- og glucoseopløsning. Injicérbare suspensioner kan også fremstilles, i hvilket tilfælde der kan anvendes passende flydende bærere, suspensionsmidler og lignende. Syreadditionssalte af (I) er, på grund af deres forøgede vandopløselighed i forhold til den tilsvarende baseform, 35 naturligvis mere egnede ved fremstillingen af vandige præparater.

Det er især fordelagtigt at formulere de ovennævnte farmaceutiske præparater på enhedsdosisform for at lette administrering og ensartet dosering. Enhedsdosisform som her anvendt refererer til

fysisk separate enheder, der er egnede som enhedsdoser, idet hver enhed indeholder en forud bestemt mængde aktiv bestanddel, som er beregnet til at fremkalde den ønskede terapeutiske virkning i forbindelse med den krævede farmaceutiske bærer. Eksempler på så-

5 danne enhedsdosisformer er tabletter (herunder tabletter med kærve eller overtrukne tabletter), kapsler, piller, pulverpakker, oblatkapsler, injicérbare opløsninger eller suspensioner, teskefuld portioner, spiseskefuld portioner og lignende, og adskilte multipler deraf.

De følgende formuleringer eksemplificerer typiske farmaceutiske præparater i enhedsdosisform, som er egnet til systemisk administration til dyr og mennesker i overensstemmelse med den foreliggende opfindelse. Disse eksempler belyser opfindelsen nærmere.

"Aktiv bestanddel" (A.I.) som anvendt i disse formuleringer angår en forbindelse med formel (I), en mulig stereokemisk isomer

15 form eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

#### Orale drops

500 g A.I. opløstes i 0,5 l 2-hydroxypropansyre og 1,5 l polyethylenglykol ved 60-80°C. Efter afkøling til 30-40°C tilsattes 35 l

20 polyethylenglykol og blandingen omrørtes godt. Dernæst tilsattes en opløsning af 1750 g natriumsaccharin i 2,5 l rensat vand, og under omrøring tilsattes 2,5 l kakaosmag og polyethylenglykol op til et volumen på 50 l, hvilket gav en opløsning til oral drop indeholdende 10 mg A.I./ml. Den resulterende opløsning fyldtes i egnede beholdere.

25

#### Oral opløsning

9 g methyl-4-hydroxybenzoat og 1 g propyl-4-hydroxybenzoat opløstes i 4 l kogende, rensat vand. I 3 l af denne opløsning opløstes først 10 g vinsyre og derefter 20 g A.I. Den sidstnævnte opløsning blandedes med den tiloversblevne del af den førstnævnte opløsning, og 12 l glycerol og 3 l sorbitol 70% opløsning sattes hertil.

30 40 g natriumsaccharin opløstes i 0,5 l vand og 2 ml hindbær- og 2 ml stikkelsbæressens tilsattes. Den sidstnævnte opløsning blandedes med den førstnævnte, vand tilsattes op til et volumen på 20 l, hvilket

35 gav en oral opløsning indeholdende 20 mg aktiv bestanddel pr. teskefuld (5 ml). Den resulterende opløsning fyldtes i egnede beholdere.

#### Kapsler

20 g A.I., 6 g natriumlaurylsulfat, 56 g stivelse, 56 g lactose,

0,8 g colloiddt siliciumdioxid og 1,2 g magnesiumstearat omrørtes voldsomt. Den resulterende blanding fyldtes dernæst i 1000 egnede hærkede gelatinekapsler, idet hver indeholdt 20 mg aktiv bestanddel.

## 5 Filmovertrukne tabletter

### Fremstilling af tabletterne

En blanding af 100 g A.I., 570 g lactose og 200 g stivelse blandedes godt og blev derefter gjort fugtig med en opløsning af 5  
10 g natriumdodecylsulfat og 10 g polyvinylpyrrolidon i ca. 200 ml vand. Den våde pulverblanding sigtedes, tørredes og sigtedes igen. Dernæst tilsattes 100 g mikrokrystallinsk cellulose og 15 g hydrogeneret vegetabilsk olie. Det hele blandedes godt og sammenpressedes til tabletter, hvilket gav 10.000 tabletter, som hver indeholdt 10 mg  
15 aktiv bestanddel.

### Overtræk

Til en opløsning af 10 g methylcellulose i 75 ml denatureret ethanol sættes en opløsning af 5 g ethylcellulose i 150 ml dichlormethan.  
20 Dernæst tilsattes 75 ml dichlormethan og 2,5 ml glycerol. 10 g polyethylenglykol smeltedes og opløstes i 75 ml dichlormethan. Den sidstnævnte opløsning sættes til den førstnævnte og dernæst tilsættes 2,5 g magnesiumoctadecanoat, 5 g polyvinylpyrrolidon og 30 ml koncentreret farvesuspension ("Opaspray K-1-2109"®) og det hele  
25 homogeniseredes. Tabletterne blev overtrukket med den således opnåede blanding i et overtrækningsapparat.

### Injicerbar opløsning

1,8 g methyl-4-hydroxybenzoat og 0,2 g propyl-4-hydroxybenzoat opløstes i ca. 0,5 l kogende vand til injektion. Efter afkøling til ca. 50°C tilsattes der under omrøring 4 g mælkesyre, 0,05 g propylenglykol og 4 g I.A.. Opløsningen afkøledes til stuetemperatur og der tilsattes vand for injektion til 1 liters volumen, hvilket gav en opløsning med 4 mg A.I./ml. Opløsningen steriliseredes ved  
35 filtrering (U.S.P XVII side 811) og fyldtes i sterile beholdere.

### Suppositorier

3 g A.I. opløstes i en opløsning af 3 g vinsyre i 25 ml polyethy-

lenglykol 400. 12 g overfladeaktivt stof og triglycerider op til 300 g smeltedes sammen. Den sidstnævnte blanding blandedes med førstnævnte opløsning. Den således opnåede blanding hældtes i forme ved en temperatur på 37 til 38°C til dannelse af 100 suppositorier, som hver indeholdt

5 30 mg aktiv bestanddel.

Man kan behandle kramper i varmblodede dyr, ved at man administrerer en effektiv anti-konvulsiv mængde af en forbindelse med formel (I) eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

10 Egnede doser til daglig administrering til individer varierer fra 0,1 til 500 mg, mere foretrukket fra 1 til 100 mg.

Opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler. Med mindre andet er angivet, er alle dele heri efter vægt.

## 15 Eksempler

### A. Mellemprodukter

Fremstillingen af mellemprodukterne med formel (II) er beskrevet i GB-patentskrift nr. 1.553.705.

20

### B. Slutprodukter

#### Eksempel 1

En blanding af 10 dele 1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanon, monohydrogenchlorid og 10 dele pentachlorphosphan omrørtes og tilbagesvales i 1 time. Reaktionsblandingen henstod til afkøling og behandledes med is-vand. Det hele neutraliseredes med kaliumcarbonat, og produktet ekstraheres 2 gange med 2,2'-oxybispropan. De forenede ekstrakter tørredes, filtreredes og ind-

25 dampedes. Remanensen omdannedes til nitratsaltet i 4-methyl-2-pentanon. Saltet filtreredes fra og krystalliseredes fra ethanol, hvilket gav 5,1 dele (40%) (Z)-1-[2-chlor-2-(2,4-dichlorphenyl)ethenyl]-1H-imidazol, mononitrat, smeltepunkt 161,4°C (forbindelse 1).

30

#### 35 Eksempel 2

Til en omrørt blanding af 20,2 dele (Z)-1-[2-chlor-2-(2,4-dichlorphenyl)ethenyl]-1H-imidazol, mononitrat, 100 dele vand og 70 dele 2,2'-oxybispropan sættes 5 dele ammoniumhydroxid. Det hele

omrørtes i 15 minutter. Lagene adskiltes. Den vandige fase ekstraheredes med 35 dele 2,2'-oxybispropan. De forenede organiske lag vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes, hvilket gav 15,9 dele (Z)-1-[2-chlor-2-(2,4-dichlorphenyl)ethenyl]-1H-imidazol, smeltepunkt 59,1°C (forbindelse 2).

### Eksempel 3

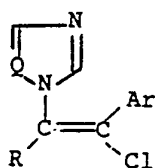
Til en omrørt blanding af 12,76 dele (Z)-1-[2-chlor-2-(2,4-dichlorphenyl)ethenyl]-1H-imidazol, mononitrat, 120 dele vand og 70 dele 2,2'-oxybispropan sættes 3,5 dele ammoniumhydroxid. Blandingen omrørtes, til den var homogen. Lagene adskiltes. Den vandige fase ekstraheredes med 35 dele 2,2'-oxybispropan. De forenede organiske lag vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes i vakuum. Remanensen omdannedes til hydrogenchloridsaltet i 64 dele 2-propanon. Saltet filtreredes fra, vaskedes med 2-propanon og tørredes i vakuum, hvilket gav 8,54 dele (Z)-1-[2-chlor-2-(2,4-dichlorphenyl)ethenyl]-1H-imidazol, monohydrogenchlorid, smeltepunkt 178,8°C (forbindelse 3).

### Eksempel 4

En blanding af 10 dele 1-(2,6-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanon, monohydrogenchlorid og 20 dele pentachlorphosforan omrørtes og tilbagesvales i 3 timer. Opløsningen fortyndedes med dichlormethan, og 300 dele vand tilsattes dråbevis i løbet af 1 time. Det hele neutraliseredes med kaliumcarbonat. Produktet ekstraheredes 2 gange med dichlormethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi på silica-gel under anvendelse af dichlormethan som eluent. De rene fraktioner opsamledes, og eluenten afdampedes. Remanensen omdannedes til nitratsaltet i 4-methyl-2-pentanon og 2,2'-oxybispropan. Saltet filtreredes fra og krystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon, hvilket gav 4,6 dele (40%) (E+Z)-1-[2-chlor-2-(2,6-dichlorphenyl)ethenyl]-1H-imidazol, mononitrat, smeltepunkt 122,3°C (forbindelse 4).

På lignende måde fremstilledes ligeledes:

35



	Forb. nr.	Q	R	Ar	Iso- mer form	Base eller salt	Sm.p. °C
5	5	CH	H	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	E+Z	HNO <sub>3</sub>	111,4
	6	CH	CH <sub>3</sub>	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	E+Z	HNO <sub>3</sub>	112,0
	7	CH	2,4-Cl <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	HNO <sub>3</sub>	161,3
	8	N	H	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	-	HNO <sub>3</sub>	145,7
10	9	CH	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	Base	102,2
	10	CH	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	Base	102,6
	11	CH	CH <sub>3</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	E	(COOH) <sub>2</sub>	125,6
	12	CH	H	5-Cl-2-thienyl	B	HNO <sub>3</sub>	148,6
	13	CH	H	2-Cl,4-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	-	HNO <sub>3</sub>	140,1
15	14	CH	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	HNO <sub>3</sub>	156,4
	15	CH	H	2-Cl,4-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	A+B	HNO <sub>3</sub>	135,3
	16	CH	H	2,3,4-Cl <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	-	HNO <sub>3</sub>	170,2
	17	CH	H	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	HNO <sub>3</sub>	163,5
	18	CH	H	2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	E	HNO <sub>3</sub>	145,1
20	19	CH	H	4-Br,2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Z	HNO <sub>3</sub>	166,1
	20	CH	H	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Z	HNO <sub>3</sub>	168,7
	21	CH	H	4-Br,2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	E	HNO <sub>3</sub>	150,0
	22	CH	H	2,4,5-Cl <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	Z	HNO <sub>3</sub>	156,9
	23	CH	H	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	E	HNO <sub>3</sub>	145,6

25

Eksempel 5

Til en omrørt blanding af 1,9 dele (E)-1-[2-chlor-2-(2,4-dichlorphenyl)ethenyl]-1H-imidazol,mononitrat i en blanding af 50 dele vand og 75 dele trichlormethan sættes 1,0 dele kaliumcarbonat. Det hele omrørtes, indtil der opnåedes en klar opløsning (pH 8 til 9). Det organiske lag skiltes fra, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen omdannedes til hydrogenchloridsaltet i 4-methyl-2-pentanon, 2,2'-oxybispropan og 2-propanol. Saltet filtreredes fra og tørredes, hvilket gav 1,5 dele (86%) (E)-1-[2-chlor-2-(2,4-dichlorphenyl)ethenyl]-1H-imidazol,monohydrogenchlorid, smeltepunkt 203,2°C (forbindelse 24).

35

Eksempel 6

En blanding af 30 dele 1-(2-methoxyphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)-ethanon,hydrogenchlorid og 60 dele pentachlorphosphan om-

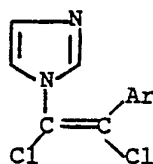
rørtes og tilbagesvales i 3 timer. Reaktionsblandingen fortyndedes med 600 dele dichlormethan, og 100 dele kaliumcarbonat tilsattes. Dernæst tilsattes vand dråbevis i løbet af 2 timer. Produktet ekstraheredes 3 gange med dichlormethan. De forenede ekstrakter tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjle-

5 kromatografi på silicagel under anvendelse af trichlormethan som eluent. De rene fraktioner opsamledes, og eluenten afdampedes. Remanensen krystalliseredes fra 2,2'-oxybispropan, hvilket gav 7 dele (22%) 1-[1,2-dichlor-2-(2-methoxyphenyl)ethenyl]-1H-imidazol,

10 smeltepunkt 101,4°C (forbindelse 25).

På lignende måde fremstilledes ligeledes:

15



Forb. nr.	Ar	Isomer form	Base eller salt	Sm.p. °C	
20	26	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	HNO <sub>3</sub>	153,0
	27	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	1 1/2(COOH) <sub>2</sub>	139,0
	28	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	E+Z	HNO <sub>3</sub>	130,5
	29	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	HNO <sub>3</sub>	131,4
	30	5-chlor-2-thienyl	A	HNO <sub>3</sub>	143,1
25	31	5-chlor-2-thienyl	B	HNO <sub>3</sub>	142,3
	32	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	A	-	131,1
	33	2,4-Br <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	-	HNO <sub>3</sub>	136,2
	34	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	-	(COOH) <sub>2</sub>	143,8
	35	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	-	HNO <sub>3</sub>	148,3

30

#### Eksempel 7

En blanding af 23,0 dele 1-(2-brom-4-chlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanon, 23,0 dele pentachlorphosphoran og 17 dele phosphorylchlorid omrørtes og tilbagesvales i 4 timer. Reaktionsblandingen afkøledes og

35 fortyndedes med 260 dele dichlormethan. Denne opløsning sattes i løbet af 2 timer dråbevis til en opløsning af 300 dele kaliumcarbonat i 500 dele vand. Det hele omrørtes natten over ved stuetemperatur. Produktet ekstraheredes 2 gange med 2,2'-oxybispropan. De kombinerede ekstrakter

tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen omdannedes til nitrat-saltet i ethylacetat og 2,2'-oxybispropan. Saltet filtreredes fra og rensedes ved reversfasekromatografi på "LiChroprep RP 18"<sup>®</sup> under anvendelse af en blanding af methanol (indeholdende 0,1% N-(1-methylethyl)-2-  
 5 propanamin) og vand (indeholdende 0,5% ammoniumacetat) (65:35 efter volumen) som eluent.

Den første fraktion opsamledes, og eluenten afdampedes. Remanensen omdannedes til nitratsaltet i en blanding af ethylacetat og 2,2'-oxybispropan. Saltet filtreredes fra og krystalliseredes fra 4-methyl-2-  
 10 pentanon, hvilket gav 2,9 dele (10%) (E)-1-[2-(2-brom-4-chlorphenyl)-2-chloroethenyl]-1H-imidazol,mononitrat, smeltepunkt 162°C (forbindelse 36).

Den anden fraktion opsamledes, og eluenten afdampedes. Remanensen omdannedes til nitratsaltet i en blanding af ethylacetat og 2,2'-oxybispropan. Saltet filtreredes fra og krystalliseredes fra 4-methyl-2-penta-  
 15 non, hvilket gav 3,3 dele (11%) (Z)-1-[2-(2-brom-4-chlorphenyl)-2-chloroethenyl]-1H-imidazol,mononitrat, smeltepunkt 167,8°C (forbindelse 37).

På lignende måde fremstilledes ligeledes:

(Z)-1-[2-chlor-2-(2,4-dibromphenyl)ethenyl]-1H-imidazol,mononitrat, smeltepunkt 162,4°C (forbindelse 38),

20 (E)-1-[2-chlor-2-(2,4-dibromphenyl)ethenyl]-1H-imidazol,mononitrat, smeltepunkt 170,4°C (forbindelse 39),

(Z)-1-[2-([1,1'-biphenyl]-4yl)2chloroethenyl]-1H-imidazol,mononitrat, smeltepunkt 186,5 til 187,2°C (forbindelse 40),

(E)-1-[2-([1,1'-biphenyl]-4yl)2chloroethenyl]-1H-imidazol,mo-  
 25 nonitrat, smeltepunkt 155,7 til 156,0°C (forbindelse 41),

(Z)-1-[2-chlor-2-(2chlor4-methylphenyl)ethenyl]-1H-imidazol,mononitrat, smeltepunkt 153,6°C (forbindelse 42), og

(E)-1-[2-chlor-2-(2chlor4-methylphenyl)ethenyl]-1H-imidazol,mononitrat, smeltepunkt 144,4°C (forbindelse 43).

30

#### Eksempel 8

En blanding af 20 dele 1-(4-brom-2-chlorphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanon, 40 dele pentachlorphosphoran og 300 dele 1,2-dichloroethan omrørtes og tilbagesvales natten over. 300 dele kaliumcarbonat  
 35 og 650 dele dichlormethan tilsattes, og vand tilsattes forsigtigt dråbevis til et volumen på ca. 1500 dele. Den vandige fase ekstraheredes med dichlormethan. De forenede organiske lag vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved reversfasekro-

matografi (HPLC) på "LiChroprep RP 18" under anvendelse af en blanding af 75% methanol, der indeholdt 0,1% N-(1-methylethyl)-2-propanamin, og 25% vand, der indeholdt 0,5% ammoniumacetat.

Den første fraktion (E-isomer) opsamledes, og eluenten afdampedes.

- 5 Remanensen krystalliseredes fra hexan ved 0°C. Produktet filtreredes fra og tørredes i vakuum ved 60°C, hvilket gav 7,9 dele (37%) (E)-1-[2-(4-brom-2-chlorphenyl)-2-chlorethenyl]-1H-1,2,4-triazol, smeltepunkt 84,0°C (forbindelse 44).

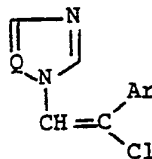
Den anden fraktion (Z-isomer) opsamledes, og eluenten afdampedes.

- 10 Remanensen krystalliseredes fra hexan ved 0°C. Produktet filtreredes fra og tørredes i vakuum ved 60°C, hvilket gav 0,36 dele (Z)-1-[2-(4-brom-2-chlorphenyl)-2-chlorethenyl]-1H-1,2,4-triazol, smeltepunkt 96,0°C (forbindelse 45).

Under anvendelse af samme fremgangsmåde og tilsvarende mængder af

- 15 de egnede udgangsmaterialer fremstilledes ligeledes:

20



Forb. nr.	Q	Ar	Isomer form	Base eller salt	Sm.p. °C	
25	46	CH	2-Br-4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	E	HNO <sub>3</sub>	133,8
	47	CH	2-Br-4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Z	HNO <sub>3</sub>	149,0
	48	CH	4-(2-phenylethyl)phenyl	Z	HNO <sub>3</sub>	183,5
	49	CH	4-(2-phenylethyl)phenyl	E	HNO <sub>3</sub>	128,5
	50	CH	4-(phenylmethyl)phenyl	Z	HNO <sub>3</sub>	140,7
30	51	CH	4-(phenylmethyl)phenyl	E	HNO <sub>3</sub>	149,1
	52	CH	2-F,4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	E	HNO <sub>3</sub>	135,9
	53	CH	2-F,4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Z	HNO <sub>3</sub>	140,5

På lignende måde fremstilledes ligeledes:

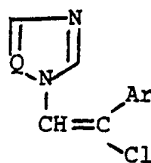
- 35 (Z)-1-[2-chlor-1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)ethenyl]-1Himidazol, smeltepunkt 104,4°C (54), og  
 (E)-1-[2-chlor-1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(4-fluorphenyl)ethenyl]-1Himidazol, smeltepunkt 146,2°C (55).

Eksempel 9

En blanding af 18,7 dele 2-(1H-imidazol-1-yl)-1-phenylethanon, 37,4 dele phosphorpentachlorid og 240 dele 1,2-dichlorethan omrørtes og tilbagesvales i 4 timer. Blandingen fortyndedes med dichlormethan. Denne opløsning sattes i løbet af 2 timer dråbevis til en opløsning af 350 dele kaliumcarbonat i 500 dele vand. Dernæst fortsattes omrøringen natten over. Det organiske lag skiltes fra, og den vandige fase ekstraheredes med dichlormethan. De forenede lag vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen omdannedes til nitratsaltet i 4-methyl-2-pentanon. Saltet filtreredes fra, tritureredes i 2-propanon, filtreredes fra og krystalliseredes fra 2-propanol. Produktet filtreredes fra, basen frigjortes med en kaliumcarbonatopløsning og ekstraheredes med trichlormethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi på silicagel under anvendelse af en blanding af methylbenzen og ethanol (98,5:1,5 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamledes, og eluenten afdampedes. Remanensen omdannedes til nitratsaltet i 2,2'-oxybispropan. Efter omrøring natten over filtreredes saltet fra og krystalliseredes fra ethanol. Det hele henstod natten over. Produktet filtreredes fra og tørredes i vakuum ved 60°C, hvilket gav 4 dele (14%) (Z)-1-(2-chlor-2-phenylethenyl)-1H-imidazolmononitrat, smeltepunkt 144,0°C (56).

På lignende måde fremstilledes ligeledes:

25



Forb. nr.	Q	Ar	Isomer form	Base eller salt	Sm. p. °C
57	CH	2-Cl-4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	E+Z	HNO <sub>3</sub>	145,0
58	N	4-Cl-2-F-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	E	HNO <sub>3</sub>	124,2
59	N	2,4-Br <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	E	base	92,1
60	N	2,4-Br <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	E	HNO <sub>3</sub>	114,1
61	CH	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Z	HNO <sub>3</sub>	125,9

Eksempel 10

En blanding af 35 dele 1-(2,4-dibromphenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)ethanon, 70 dele pentachlorphosporan og 180 dele 1,2-dichlorethan omrørtes og tilbagesvales i 4 timer. Efter afkøling  
5 tilsattes dichlormethan. Reaktionsblandingen tilsattes i løbet af 2 timer dråbevis til en opløsning af 350 dele kaliumcarbonat i 500 dele vand, idet der omrørtes. Dernæst fortsattes omrøringen natten over. Produktet ekstraheredes med dichlormethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes til tørhed. Remanensen omdannedes til nitratsaltet i 2,2'-oxybispropan. Saltet filtreredes fra (og  
10 sattes til side), og filtratet koncentreredes. Til koncentratet sattes en lille smule salpetersyre. Det udfældede produkt filtreredes fra (filtratet sattes til side) og rensedes sammen med saltet, som var blevet sat til side (se ovenfor), ved hjælp af reversfasekromatografi  
15 (HPLC) på "LiChroprep RP 18" under anvendelse af en blanding af 70% methanol, der indeholdt 0,1% N-(1-methylethyl)-2-propanamin, og 30% vand, der indeholdt 0,5% ammoniumacetat. De rene fraktioner opsamledes, og eluenten afdampedes. Remanensen krystalliseredes fra 2,2'-oxybispropan. Produktet filtreredes fra, og filtratet neutraliseredes sammen med det filtrat, som var blevet sat til side, med  
20 kaliumcarbonat. Produktet ekstraheredes med trichlormethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes. Den olieagtige remanens rensedes ved søjlekromatografi på silicagel under anvendelse af en blanding af methylbenzen og ethanol (99:1 efter volumen) som eluent.  
25 Den første fraktion (Z-isomer) opsamledes, og eluenten afdampedes. Remanensen behandledes med aktiveret trækul. Sidstnævnte filtreredes fra, og filtratet inddampedes. Remanensen omdannedes til nitratsaltet i en lille smule 2,2'-oxybispropan og hexan. Det udfældede produkt omrørtes natten over. Det filtreredes fra og  
30 tørredes ved stuetemperatur med en tørrepistol, hvilket gav 4,4 dele (9%) (Z)-1-[1,2-dichlor-2-(2,4-dibromphenyl)ethenyl]-1H-1,2,4-triazol,mononitrat, smeltepunkt 98,1°C (forbindelse 62).  
Den anden fraktion (E-isomer) opsamledes, og eluenten afdampedes. Remanensen behandledes med aktiveret trækul. Sidstnævnte  
35 filtreredes fra, og filtratet inddampedes. Remanensen omdannedes til nitratsaltet i en lille smule 2,2'-oxybispropan og hexan. Det udfældede produkt omrørtes natten over. Det filtreredes fra (filtratet sattes til side) og tørredes ved stuetemperatur med en tørrepistol, hvilket gav 3,7

dele (7%) (E)-1-[1,2-dichlor-2-(2,4-dibromphenyl)ethenyl]-1H-1,2,4-triazol,mononitrat, smeltepunkt 126,3°C (forbindelse 63).

#### Eksempel 11

5 En blanding af 29,0 dele 1-(2-brom-4-methoxyphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanon,monohydrogenchlorid, 58,0 dele phosphorpen-  
tachlorid og 360 dele 1,2-dichlorethan omrørtes og tilbagesvaledes i  
4 timer. Reaktionsblandingen afkøledes og fortyndedes med dichlor-  
methan. Den resulterende opløsning sattes i løbet af 2 timer dråbe-  
10 vis til en omrørt opløsning af 300 dele kaliumcarbonat i 500 dele  
vand. Dernæst fortsattes omrøringen natten over ved stuetempera-  
tur. Produktet ekstraheredes 2 gange med dichlormethan. De fore-  
nede ekstrakter vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og ind-  
dampedes. Den olieagtige remanens rensedes ved søjlekromatografi  
15 på silicagel under anvendelse af en blanding af methylbenzen og  
trichlormethan (75:25 efter volumen) som eluent. Den første fraktion  
opsamledes, og eluenten afdampedes. Remanensen omdannedes til ni-  
tratsaltet i ethylacetat og 2,2'-oxybispropan. Saltet filtreredes fra  
og krystalliseredes fra ethylacetat, hvilket efter tørring i vakuum  
20 natten over ved 80°C gav 0,7 dele (1%) 1-[2-(2-brom-4-methoxy-  
phenyl)-1,2-dichlorethenyl]-1H-imidazol,mononitrat, smeltepunkt  
124,9°C (forbindelse 64).

#### Eksempel 12

25 En blanding af 30,0 dele 2-(1H-imidazol-1-yl)-1-(2-naphthale-  
nyl)ethanon, 60,0 dele pentachlorphosphan og 40 dele 1,1,2,2-  
tetrachlorethan omrørtes og tilbagesvaledes i 4 timer. Efter afkøling  
fortyndedes reaktionsblandingen med 260 dele dichlormethan, og 300  
dele kaliumcarbonat tilsattes. Derefter tilsattes i løbet af 2 timer 250  
30 dele vand dråbevis, hvorefter der tilsattes mere vand. Dernæst  
fortsattes omrøringen natten over ved stuetemperatur. Produktet  
ekstraheredes 2 gange med dichlormethan. De forenede ekstrakter  
vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes i vakuum.  
Remanensen omdannedes til nitratsaltet i 2-propan og 2,2'-oxybis-  
35 propan. Saltet filtreredes fra og krystalliseredes fra ethanol (akti-  
veret trækul), hvilket gav 7,9 dele (20%) (Z)-1-[2-chlor-2-(2-  
naphthalenyl)ethenyl]-1H-imidazol,mononitrat, smeltepunkt 150,1°C  
(forbindelse 65).

Eksempel 13

En blanding af 30,0 dele 2-(1H-imidazol-1-yl)-1-(2-naphthalenyl)ethanon, 60,0 dele phosphorpentachlorid og 40 dele 1,1,2,2-tetrachlorethan omrørtes og tilbagesvaledes i 4 timer. Efter afkøling  
5 fortyndedes reaktionsblandingen med dichlormethan. Kaliumcarbonat tilsattes, og vand tilsattes dråbevis i løbet af 2 timer. Dernæst tilsattes endnu 500 dele vand, og omrøringen fortsattes natten over. Produktet ekstraheredes med methylbenzen. Det organiske lag tørredes, filtreredes og inddampedes i vakuum. Remanensen rensedes  
10 ved søjlekromatografi på silicagel under anvendelse af en blanding af methylbenzen og trichlormethan (75:25 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamledes, og eluenten afdampedes. Remanensen omdannedes til nitratsaltet i 4-methyl-2-pentanon og 2,2'-oxybispropan. Saltet filtreredes fra og tritureredes i 2-propanon. Produktet  
15 filtreredes fra og krystalliseredes fra 2-propanon, hvilket gav 1,3 dele (E)-1-[2-chlor-2-(2-naphthalenyl)ethenyl]-1H-imidazol,mononitrat, smeltepunkt 131,0°C (forbindelse 66).

Eksempel 14

20 En blanding af 10,0 dele 1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanon, monohydrogenchlorid og 20,0 dele pentabromphosforan omrørtes og tilbagesvaledes i 3 timer. Efter afkøling fortyndedes reaktionsblandingen med dichlormethan. 30,0 dele kaliumcarbonat tilsattes efterfulgt af dråbevis tilsætning af vand i løbet af 2  
25 timer. Mere vand tilsattes, og det hele neutraliserede med kaliumcarbonat. Produktet ekstraheredes 2 gange med dichlormethan. De forenede ekstrakter tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi på silicagel under anvendelse af dichlormethan som eluent. De rene fraktioner opsamledes, og eluenten afdampedes. Remanensen omdannedes til nitratsaltet i  
30 4-methyl-2-pentanon og 2,2'-oxybispropan. Saltet filtreredes fra og krystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon, hvilket gav 3,5 dele (27%) (E+Z)-1-[2-brom-2-(2,4-dichlorphenyl)ethenyl]-1H-imidazol,mononitrat, smeltepunkt 137,9°C (forbindelse 67).

35

Eksempel 15

En blanding af 15,6 dele 1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanon, hydrogenchlorid og 31,2 dele phosphorpentabromid om-

rørtes og tilbagesvales i 4 timer. Reaktionsblandingen afkøledes og fortyndedes med dichlormethan. Denne opløsning sættes i løbet af 2 timer til en opløsning af 100 dele kaliumcarbonat i vand. Dernæst fortsattes omrøringen natten over ved stuetemperatur. Produktet ekstraheredes med dichlormethan. Ekstrakten tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi på silicagel under anvendelse af en blanding af dichlormethan og methylbenzen (50:50 efter volumen) som eluent. Den første fraktion opsamledes, og eluenten afdampedes. Remanensen omdannedes til ethandioatsaltet i 4-methyl-2-pentanon og 2,2'-oxybispropan. Saltet filtreredes fra og krystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon, hvilket gav 1,9 dele (8%) (Z)-1-[2-brom-2-(2,4-dichlorphenyl)ethenyl]-1H-imidazol,ethandioat (1:1), smeltepunkt 183,4°C (forbindelse 68).

#### 15 Eksempel 16

En blanding af 35,0 dele 1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-yl)ethanon,4-methylbenzensulfonat (1:1) og 70,0 dele phosphor-pentabromid omrørtes og tilbagesvales i 4 timer. Reaktionsblandingen henstod til afkøling og fortyndedes med trichlormethan. Denne opløsning sættes i løbet af 2 timer dråbevis til en opløsning af 400 dele kaliumcarbonat i 500 dele vand. Det hele omrørtes natten over ved stuetemperatur. Produktet ekstraheredes med dichlormethan. Ekstrakten vaskedes 2 gange med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi på silicagel under anvendelse af methylbenzen som eluent. De rene fraktioner opsamledes, og eluenten afdampedes. Remanensen omdannedes til nitratsaltet i 4-methyl-2-pentanon og 2,2'-oxybispropan. Saltet filtreredes fra og rensedes ved reversfasekromatografi på "LiChro-prep RP 18" under anvendelse af en blanding af methanol og vand (35:6 efter volumen). De rene fraktioner opsamledes, og eluenten afdampedes. Den fri base frigjortes fra remanensen og omdannedes igen til nitratsaltet i en blanding af ethylacetat og 2,2'-oxybispropan. Saltet filtreredes fra og krystalliseredes fra 4-methyl-2-pentanon, hvilket gav 2,5 dele (E)-1-[2-brom-2-(2,4-dichlorphenyl)ethenyl]-1H-imidazol,mononitrat, smeltepunkt 144,4°C (forbindelse 69).

#### Eksempel 17

En blanding af 35,0 dele 1-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-

1-yl)ethanon, 4-methylbensulfonat (1:1) og 70,0 dele phosphor-  
pentabromid omrørtes og tilbagesvales i 4 timer. Efter afkøling  
fortyndedes reaktionsblandingen med dichlormethan. En opløsning af  
400 dele kaliumcarbonat i 500 dele vand tilsattes dråbevis i løbet af  
5 2 timer, idet der omrørtes. Dernæst fortsattes omrøringen natten  
over. Produktet ekstraheredes med dichlormethan ( $\text{pH} \geq 9$  til 10).  
Det organiske lag vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og ind-  
dampedes i vakuum. Remanensen rensedes ved søjlekromatografi på  
silicagel under anvendelse af methylbenzen som eluent. Den tredje  
10 fraktion opsamledes, og eluenten afdampedes i vakuum. Remanensen  
omdannedes til nitratsaltet i en blanding af 4-methyl-2-pentanon og  
2,2'-oxybispropan. Saltet filtreredes fra og rensedes ved revers-  
fasekromatografi (HPLC) på "LiChroprep RP 18" under anvendelse  
af en blanding af 70% methanol, der indeholdt 0,1% N-(1-methyl-  
15 ethyl)-2-propanamin, og 30% vand, der indeholdt 0,5% ammoniumace-  
tat. De rene fraktioner opsamledes, og eluenten afdampedes. Rema-  
nensen krystalliseredes fra 2-propanol, hvilket gav 2,5 dele (E)-1-  
[2-brom-2-(2,4-dichlorphenyl)ethenyl]-1H-imidazolmononitrat,  
smeltepunkt 148,3°C (forbindelse 70).

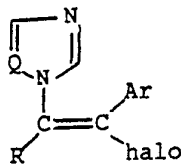
## PATENTKRAV

1. 1-(2-aryl-2-halogen-1-ethenyl)-1H-azoler med formlen

5

10

(I)



hvor

halo betyder halogen,

Q er CH eller N,

15 R er hydrogen, halogen, lavere alkyl, halogensubstitueret aryl eller halogensubstitueret aryl-lavere alkyl, og

Ar betyder phenyl, substitueret phenyl, naphthalenyl, substitue-  
ret naphthalenyl, thienyl eller substitueret thienyl, idet nævnte  
substituerede naphthalenyl og substituerede thienyl henholdsvis er  
20 naphthalenyl og thienyl med 1 eller 2 substituenten valgt blandt  
halogen, lavere alkyl og lavere alkyloxy, og idet substitueret phenyl er  
phenyl med fra 1 til 3 substituenten valgt blandt halogen, lavere alkyl,  
lavere alkyloxy, trifluormethyl, nitro, amino, phenyl-lavere alkyl og en  
gruppe R<sup>2</sup>, idet R<sup>2</sup> er phenyl eventuelt substitueret med halogen  
25 og/eller lavere alkyl, under den forudsætning, at ikke mere end én af  
substituenterne på nævnte substituerede phenyl er en gruppe R<sup>2</sup>,

samt farmaceutisk acceptable syreadditionssalte og stereokemisk  
isomere former deraf.

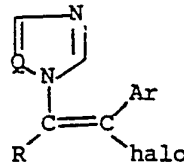
2. 1-(2-aryl-2-halogen-1-ethenyl)-1H-azol ifølge krav 1 k e n d e -  
30 t e g n e t ved, at Ar er phenyl, som er substitueret med 1 eller 2  
halogenatomer.

3. 1-(2-aryl-2-halogen-1-ethenyl)-1H-azol ifølge krav 1 k e n d e -  
t e g n e t ved, at Q er CH, og Ar er phenyl, som er substitueret med 1  
eller 2 halogenatomer.

35 4. 1-(2-aryl-2-halogen-1-ethenyl)-1H-azol ifølge krav 1 k e n d e -  
t e g n e t ved, at den er 1-[2-chlor-2-(2,4-dichlorphenyl)ethenyl]-1H-  
imidazol.

5. Anti-konvulsivt præparat k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter en inert bærer og en anti-konvulsivt effektiv mængde af en forbindelse med formlen

5



10

hvor

halo betyder halogen,

Q er CH eller N,

R er hydrogen, halogen, lavere alkyl, halo-substitueret aryl eller  
15 halo-substitueret aryl-lavere alkyl, og

Ar betyder phenyl, substitueret phenyl, naphthalenyl, substitue-  
ret naphthalenyl, thienyl eller substitueret thienyl, idet nævnte  
substituerede naphthalenyl og substituerede thienyl henholdsvis er  
naphthalenyl og thienyl med 1 eller 2 substituerede valgt blandt  
20 halogen, lavere alkyl og lavere alkyloxy, og idet substitueret phenyl er  
phenyl med fra 1 til 3 substituerede valgt blandt halogen, lavere alkyl,  
lavere alkyloxy, trifluormethyl, nitro, amino, phenyl-lavere alkyl og en  
gruppe R<sup>2</sup>, idet R<sup>2</sup> er phenyl eventuelt substitueret med halogen  
25 substituerede phenyl er en gruppe R<sup>2</sup>,  
eller af farmaceutisk acceptable syreadditionssalte og stereokemisk  
isomere former deraf.

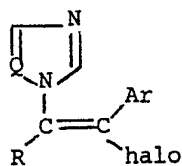
6. Farmaceutisk præparat ifølge krav 5 k e n d e t e g n e t ved,  
at Ar er phenyl, som er substitueret med 1 eller 2 halogenatomer.

30 7. Farmaceutisk præparat ifølge krav 5 k e n d e t e g n e t ved,  
at Q er CH, og Ar er phenyl, som er substitueret med 1 eller 2  
halogenatomer.

8. Farmaceutisk præparat ifølge krav 5 k e n d e t e g n e t ved,  
at forbindelsen med formel (I) er 1-[2-chlor-2-(2,4-dichlorphenyl)-  
35 ethenyl]-1H-imidazol.

9. Fremgangsmåde til fremstilling af en 1-(2-aryl-2-halogen-1-  
ethenyl)-1H-azol med formlen

5 (I)



hvor

halo betyder halogen,

Q er CH eller N,

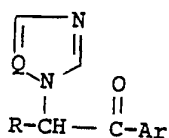
10 R er hydrogen, halogen, lavere alkyl, halo-substitueret aryl eller halo-substitueret aryl-lavere alkyl, og

Ar betyder phenyl, substitueret phenyl, naphthalenyl, substitueret naphthalenyl, thienyl eller substitueret thienyl, idet nævnte substituerede naphthalenyl og substituerede thienyl henholdsvis er  
 15 naphthalenyl og thienyl med 1 eller 2 substituenten valgt blandt halogen, lavere alkyl og lavere alkyloxy, og idet substitueret phenyl er phenyl med fra 1 til 3 substituenten valgt blandt halogen, lavere alkyl, lavere alkyloxy, trifluormethyl, nitro, amino, phenyl-lavere alkyl og en gruppe R<sup>2</sup>, idet R<sup>2</sup> er phenyl eventuelt substitueret med halogen  
 20 og/eller lavere alkyl, under den forudsætning, at ikke mere end én af substituenterne på nævnte substituerede phenyl er en gruppe R<sup>2</sup>,

eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte og stereokemisk isomere former deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man

a) halogenerer en azol med formlen

25

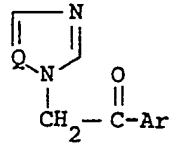


(II)

30

hvor Q, R og Ar har ovennævnte betydning, med et egnet halogeneringsmiddel, om ønsket i et passende reaktionsinert opløsningsmiddel, til fremstilling af en forbindelse med formlen (I), eller

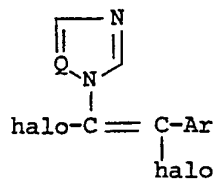
35 b) halogenerer en azol med formlen



5 (II-a)

med et egnet halogeneringsmiddel, om ønsket i et passende reaktionsinert opløsningsmiddel, til fremstilling af en forbindelse med formlen

10



15 (I-a)

i hvilke formler Q, Ar og halo har ovennævnte betydning, og, om ønsket omdanner forbindelsen med formel (I) til en terapeutisk aktiv ikke-toksisk syreadditionssaltform ved behandling med en passende syre eller omvendt omdanner syreadditionssaltet til den fri baseform med alkali og/eller fremstiller stereokemisk isomere former deraf.

10. Fremgangsmåde ifølge krav 9, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller 1-[2-chlor-2-(2,4-dichlorphenyl)ethenyl]-1H-imidazol eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt eller en stereokemisk isomer form deraf.

30

35