



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 850006

(61) Дополнительный к патенту —

(22) Заявлено 21.01.76 (21) 2312703/23-04

(23) Приоритет — (32) 27.01.75
06.10.75

(31) 544157 (33) США
619863

Опубликовано 23.07.81. Бюллетень № 27

Дата опубликования описания 25.07.81

(51) М. Кл.³

C 07 D 405/06//
A 61 K 31/395
A 61 K 31/335

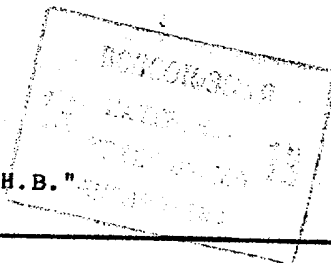
(53) УДК 547.781.
.785.07 (088.8)

(72) Автор
изобретения

Иностранец
Ян Хеерес
(Голландия)

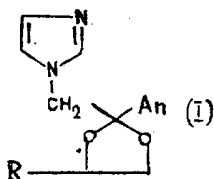
(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Жансен Фармасетика Н.В."
(Бельгия)



(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА
ИЛИ ИХ СОЛЕЙ, ИЛИ ОПТИЧЕСКИХ
ИЗОМЕРОВ

Изобретение относится к способу
получения новых производных имидазо-
ла формулы I



где A_n — фенил, замещенный фенил, ти-
енил, хлортиенил или нафтил, и в
которой указанный замещенный фенил
является фенилом, имеющим от 1 до 3
заместителей, независимо выбираемых
из группы, состоящей из галоида,
метила, метокси-нитро- и циано-груп-
пы; а R является алкилом, имеющим от
2 до 10 атомов углерода, алкоксиме-
тилом, где алкильная группа имеет
от 1 до 10 атомов углерода, этени-
лом, 2-пропенилоксиметиллом, 2-про-
пенилоксиметиллом, оксиметиллом, гало-
идметиллом, арилметиллом, арилэтиллом,
арилоксиметиллом, арилтиометиллом или
арилометоксиметиллом, в которых указан-
ный арил является заместителем, выби-
раемым из группы, состоящей из фе-

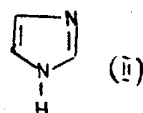
нила, замещенного фенила, нафтила
или моно- и ди-галондифенила, и в
которой указанный замещенный фенил
является фенилом, имеющим от 1 до 3
заместителей, независимо выбираемых
из группы, состоящей из галоида, ал-
кила C_{1-4} , алкилокси с C_{1-4} , циано-,
нитрогрупп, фенила, фенилметила,
бензоила, хлорбензоила, алкилкарбони-
ла с C_{1-4} , алкилоксикарбонила с хлор-
бензоила, алкилкарбонила с C_{1-4} , ал-
килоксикарбонила с C_{1-4} или трифтор-
метила, при условии, что когда более,
чем один заместитель присутствует,
то только один из них может быть выб-
ран из группы, состоящей из фенила,
бензила, фенилметила или хлорбензоила,
обладающих биологической активностью.

Известен способ получения 1-(2-
-арил-1,3-диоксолан-2-илметил) имида-
золов взаимодействием имидазола или
его соли с металлом с соответствующим
галогидом [1].

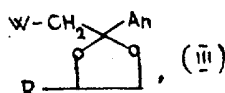
Цель изобретения — синтез новых
производных имидазола, обладающих
биологической активностью.

Поставленная цель достигается тем,
что согласно способу получения про-

изводных имидазола формулы I, соединение формулы



или его соли с металлом подвергают взаимодействию с соединением формулы



где W представляет собой реакционно-способную сложноэфирную группу, в органическом растворителе, с выделением целевого продукта в свободном виде, в виде соли или оптических изомеров.

Процесс проводят при кипячении реакционной массы в присутствии йодистого металла и в случае, когда в качестве исходного продукта используют соединение формулы II, процесс ведут с использованием избытка имидазола или в присутствии основания такого, как карбонат или бикарбонат натрия или калия.

Цис- и транс- диастереомерные рацематы можно в дальнейшем разделить на их оптические изомеры, цис (+), цис (-), транс (+) и транс (-) путем применения общеизвестных методик.

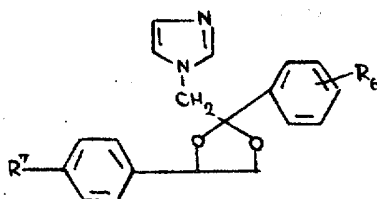
Соединения формулы (I) и их соли при добавлении кислот являются полезными при борьбе с плесенью и бактериями. Сами по себе они являются ценными при лечении людей, животных и растений, страдающих от болезне-

творных микроорганизмов, и при разрушении микроорганизмов на материалах.

Пример 1. Смесь из 1,1 ч. имидазола, 1 ч. 2-(бромметил)-2,4-бис(4-хлорфенил)-1,3-диоксолана, 0,4 ч. йодистого калия и 20 ч. диметилформамида перемешивают и кипятят в течение 12 ч. Воду прибавляют и продукт экстрагируют диэтиловым эфиром. Экстракт промывают дважды водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток 1-[2,4-бис(4-хлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазола превращают в соль азотной кислоты. Неочищенную соль фильтруют и кристаллизуют из смеси изопропанола и диизопропилового эфира, получая 1-(2,4-бис(4-хлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил)-имидазол нитрат, т.пл. 192,3°C.

Пример 2. Смесь из 7 ч. имидазола, 7,5 ч. 2-(бромметил)-2-(4-хлорфенил)-4-фенил-1,3-диоксолана, 2 ч. йодистого натрия и 100 ч. диметилформамида перемешивают и кипятят в течение 48 ч. Реакционную смесь оставляют охладиться до комнатной температуры и к ней приливают воду. Продукт экстрагируют дважды бензолом. Экстракт промывают дважды водой и растворитель удаляют под вакуумом. Остаток из 1-[2-(4-хлорфенил)-4-фенил-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазола превращают в соль азотной кислоты в 4-метил-2-пентаноле и диизопропиловом эфире. Неочищенную соль отфильтровывают и кристаллизуют из 4-метил-2-пентанола, получая 1-[2-(4-хлорфенил)-4-фенил-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазол нитрат, т.пл. 153,2°C.

Пример 3. По примеру 2 получают следующие соли имидазола при добавлении кислот



R_6	R_7	Соль кислоты	Температура плавления соли, °C
4-Cl	2,4-(CH ₃) ₂	HNO ₃	196,6
4-Br	4-Cl	HNO ₃	152,6
4-Br	2,4-(Cl) ₂	HNO ₃	205,3
2,4-(Cl) ₂	-	2(COOH) ₂	107,7
4-OCH ₃	4-Cl	HNO ₃	196,3
-	2,4-(Cl) ₂	HNO ₃	163,8

Продолжение таблицы

R ₆	R ₇	Соль кислоты	Температура плавления соли, °C
2,4-(Cl) ₂	4-Cl	1 1/2 (COOH) ₂	119,9
-	4-Cl	HNO ₃	134,7
4-Cl	2-Cl	HNO ₃	183,8
2-Cl	2,4-(Cl) ₂	HNO ₃	164,2
2,4-Cl ₂	2-Cl	HNO ₃	151
4-B	2-Cl	HNO ₃	194,7
2,4-(Cl) ₂	2,4-(Cl) ₂	HNO ₃	161,2
4-B	-	HNO ₃	156,5
-	4-B	HNO ₃	131,1
4-CH ₃	2,4-(Cl) ₂	HNO ₃	193,6
4-B	4-B	HNO ₃	144,3
4-CH ₃	4-Cl	HNO ₃	200,8
4-Cl	4-B	HNO ₃	145,2
4-CH ₃	4-B	HNO ₃	210,5
3-Cl	2,4-(CH) ₄	HNO ₃	165,4
2-Cl	4-B	HNO ₃	184,1
4-CH ₃	2-Cl	HNO ₃	207,5
4-Cl	4-CH ₃	HNO ₃	144,3
4-B	4-CH ₃	HNO ₃	140,2
4-Cl	4-F	HNO ₃	163,2
4-B	4-F	HNO ₃	179,3

Пример 4. Смесь из 13,6 ч. имидазола, 18,5 ч. 2-(бромметил)-2-(ортохлорфенил)-4-(п-хлорфенил)-1,3-диоксолана, 4 ч. йодистого натрия и 150 ч. диметилформамида перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 72 ч. Прибавляют воду и продукт экстрагируют дважды диизопропиловым эфиром. Соединенные экстракты промывают дважды водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя хлороформ в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаток из 1-[2-(о-хлорфенил)-4-(п-хлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазола превращают в соль азотной кислоты в изопропанол и диизопропиловом эфире. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из смеси этанола и диизопропилового эфира, получая при этом 1-[2-(о-хлорфенил)-4-(п-хлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазол нитрат; т.пл. 183,1°C.

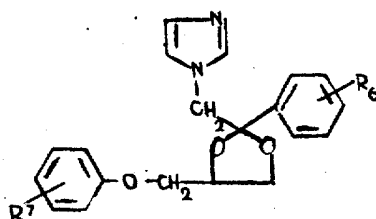
Пример 5. По примеру 4 и используя эквивалентное количество 2-(бромметил)-4-(4-бромфенил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолана, используемого там, получают 1-[4-(4-бромфенил)-2-(3,4-дихлорфенил)-1,3-ди-

оксолан-2-илметил]-имидазол нитрат; т.пл. 141,9°C.

Пример 6. К перемешиваемому раствору из 2,3 ч. натрия в 80 ч. метанола прибавляют 6,8 ч. имидазола, за которым следует прибавление 100 ч. диметилформамида, а метанол удаляют при атмосферном давлении до тех пор, пока внутренняя температура не достигнет 130°C. Затем к смеси добавляют 7 ч. А-2-(бромметил)-2-(п-хлорфенил)-4-(4-хлор-о-толилоксиметил)-1,3-диоксолана и смесь перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. К реакционной смеси приливают воду и продукт экстрагируют бензолом. Экстракт высушивают и выпаривают под вакуумом. Остаток из А-1-[2-(п-хлорфенил)-4-(4-хлор-о-толилоксиметил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазола превращают в соль азотной кислоты в изопропанол. При добавлении диизопропилового эфира соль выпадает в осадок. Ее отфильтровывают и кристаллизуют из смеси метанола и диизопропилового эфира, получая при этом цис-1-[2-(п-хлорфенил)-4-(4-хлор-о-толилоксиметил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазол нитрат; т.пл. 164,3°C.

Пример 7. Следуя методике примера 6 и используя эквивалентные количества соответствующих исходных

веществ, получают следующие имидазолы и соли имидазола при добавлении кислот



Изомер	R ₆	R ₇	Соль кислоты или основание	Температура, °С
trans	4-Cl	4-Cl, 2-CH ₃	HNO ₃	190-190,7
cis	4-Cl	4-CH ₃	HNO ₃	140,2
trans	4-Cl	4-CH ₃	HNO ₃	160
trans	4-Cl	4-Cl	HNO ₃	171,8-176,9
cis	4-Cl	4-Cl	HNO ₃	165,8-169,6
Б	4-Cl	2,4-Cl	HNO ₃	160-165,3
cis	4-Cl	4-F	HNO ₃	172,3-174,5
trans	4-Cl	4-F	HNO ₃	175,9
А	4-Cl	2-CH ₃	HNO ₃	134,6-145,4
Б	4-Cl	2-CH ₃	HNO ₃	156,6-161,6
Б	4-Cl	2-Cl	HNO ₃	170,5
Б	4-Cl	4-OCH ₃	HNO ₃	133,2
А	4-Cl	2,4-(Cl) ₂	Основание	175,4-179,5
А	4-Cl	2-Cl	Основание	140,8-143,6
А	4-Cl	4-OCH ₃	Основание	111,1

Пример 8. К перемешиваемому раствору из 4,6 ч. натрия в 160 ч. метанола последовательно прибавляют 13,6 ч. имидазола, 300 ч. диметилформамида и 4 ч. йодистого натрия. Метанол отгоняют при атмосферном давлении до тех пор, пока внутренняя температура не достигнет 130°C. Затем к смеси добавляют 25,9 ч. А+Б-2-(бромметил)-2-(парахлорфенил)-4-(2,6-дихлорфенилоксиметил)-1,3-диоксолана и содержимое перемешивают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь оставляют охладиться до комнатной температуры и к ней приливают воду. Продукт экстрагируют дважды бензолом. Соединенные экстракты промывают дважды водой, высушивают и выпаривают под вакуумом. Остаток, содержащий А и Б-изомеры, хроматографируют над силикагелем, с помощью хлороформа в качестве элюента. А-изомер собирают в виде маслянистого свободного основания и превращают

в соль азотной кислоты в изопропанол. Неочищенную соль кристаллизуют из изопропанола, получая при этом 3,8 ч. А-1[2-(п-хлорфенил)-4-(2,6-дихлорфенилоксиметил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазол нитрата; т.пл. 145,8°C.

Б-изомер также собирают в виде маслянистого свободного основания и превращают в соль азотной кислоты в изопропанол и диизопропиловом эфире. Неочищенную соль кристаллизуют из изопропанола, получая при этом 2,2 ч. Б-1[2-(п-хлорфенил)-4-(2,6-дихлорфенилоксиметил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазол нитрата; т.пл. 197-200,5°C.

Пример 9. По примеру 8 получают следующие имидазолы и соли имидазолов при добавлении кислот: А-1-[2-(2,4-дихлорфенил)-4-(о-толил-оксиметил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазол нитрат; т.пл. 156,2°C,

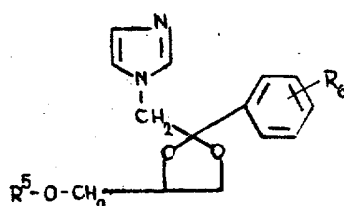
Б-1-[2,4-дихлорфенил-4-(о-толил-оксиметил)-1,3-диоксолан-2-илметил -

-имидазол сесквиоксалат; т.пл. 138,5°C, А-1 [2-(2,4-дихлорфенил)-4-(2,6-диметилфеноксиметил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрат; т.пл. 155,6°C, и А+В-1-[2-(2,4-дихлорфенил)-4-(2,6-диметилфеноксиметил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрат: т.пл. 134,5°C.

Пример 10. Смесь из 6,8 ч. имидазола, 7,8 ч. А-2-(бромметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-4-(феноксиметил)-1,3-диоксолана, 4 ч. йодистого натрия и 150 ч. диметилформаида перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 3 дней. Реакционной смеси позволяют охладиться до комнатной температуры, приливают к ней воду и продукт экстрагируют дважды

диизопропиловым эфиром. Соединенные экстракты, содержащие А-1 [2-(2,4-дихлорфенил)-4-(феноксиметил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазол, промывают дважды водой и подкисляют избытком концентрированного раствора азотной кислоты. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из смеси этанола и диизопропилового эфира, получая при этом 5,6 ч. А-1 [2-(2,4-дихлорфенил)-4-(феноксиметил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазол нитрата; т.пл. 180,5°C.

Пример 11. Следуя методике примера 10 и используя эквивалентные количества соответствующих исходных веществ, получают следующие имидазолы и соли имидазолов при добавлении кислот



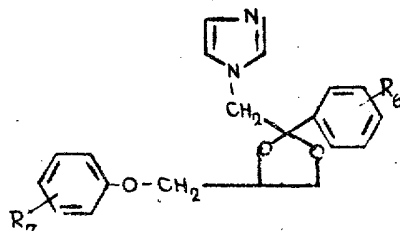
Изомер	R ⁶	R ⁵	Температура плавления, °C	Соль кислоты или основание
А	2,4-(Cl) ₂	3,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	152,1	HNO ₃
А	2,4-(Cl) ₂	3-Cl-C ₆ H ₄	120,9	HNO ₃
А+В	2,4-(Cl) ₂	2-CH ₃ , 4-Cl-C ₆ H ₃	121,9	HNO ₃
А	2,4-(Cl) ₂	2,4-(Br) ₂ -C ₆ H ₃	164,9	HNO ₃
cis	2,4-(Cl) ₂	2-F-C ₆ H ₄	135,9	HNO ₃
А	-	4-Br-C ₆ H ₄	167,6	HNO ₃
В	2,4-(Cl) ₂	4-Br-C ₆ H ₄	131,1	HNO ₃
cis	2,4-(CH) ₂	4-F-C ₆ H ₄	151-152	HNO ₃
А	2,4-(Cl) ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	141,8	HNO ₃
В	2,4-(Cl) ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	145,1	(COOH) ₂
cis	2,4-(Cl) ₂	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	184,7	(COOH) ₂
cis	2,4-(Cl) ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	152,7	HNO ₃
А	2,4-(Cl) ₂	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	146,5	HNO ₃
А	2,4-(CH) ₂	4-Br-C ₆ H ₄	158,9	HNO ₃
А	2,4-(Cl) ₂	3,5-(CH ₃) ₂		
		4-Cl-C ₆ H ₄	185,7	HNO ₃
А	2,4-(Cl) ₂	4-CN-C ₆ H ₄	208	HNO ₃
А	2,4-(Cl) ₂	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	110,6	2 (COOH) ₂
А	2,4-(Cl) ₂	6-Br-2-нафталил	195,5	HNO ₃
cis	2,4-(Cl) ₂	2-нафталил	156,3	HNO ₃
А+В	2,4-(Cl) ₂	4-Cl-2-нафталил	136,7	HNO ₃
cis	2,4-(Cl) ₂	4-Br-C ₆ H ₄	121,8	Основание

Пример 12. Смесь из 13,6 ч. имидазола, 22,2 ч. А+В-2-(бромметил)-4-(о-хлорфеноксиметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолана, 4 ч. йодистого калия и 150 ч. диметилформамида перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 3 дней. Реакционной смеси позволяют охладиться до комнатной температуры, приливают воду и продукт экстрагируют дважды диизопропиловым эфиром. Соединенные экстракты промывают дважды водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя хлороформ в качестве элюента, получая при этом две фракции. Первую фракцию выпаривают и остаток с А-1-[4-(о-хлорфеноксиметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазолом растворяют в смеси 4-метил-2-пентанола и диизопропилового эфира. Раствор подкисляют избытком концентрированной азотной кислоты. Соли азотной кислоты отфильтровывают и кристаллизуют из смеси 4-метил-2-

-пентанола и диизопропилового эфира, получая при этом А-1-[4-(о-хлорфеноксиметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазол нитрат; т.пл. 136,2°C.

Вторую фракцию выпаривают и остаток с В-1-[4-(о-хлорфеноксиметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазолом растворяют в смеси из 4-метил-2-пентанола и диизопропилового эфира. Раствор подкисляют избытком щавелевой кислоты. Оксалатную соль отфильтровывают и кристаллизуют из 4-метил-2-пентанола, получая при этом 4 ч. В-1-[4-(о-хлорфеноксиметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазол диоксалата; т.пл. 103,5°C.

Пример 13. Следуя методике примера 12 и используя эквивалентные количества соответствующих исходных веществ, получают следующие имидазолы и соли имидазолов при добавлении кислот. Здесь представлен только один изомер, вторая фракция не получается при хроматографии.



Изомер	R ⁶	R ⁷	Соль кислоты	Температура плавления соли, °C
А	2,4-(Cl) ₂	2,6-(Cl) ₂	HNO ₃	159
cis	2,4-(Cl) ₂	2-В	HNO ₃	142,2
trans	2,4-(Cl) ₂	2-В	2 (COOH) ₂	151,3
А	2,4-(Cl) ₂	2,5-(CH ₃) ₂	HNO ₃	180,9
В	2,4-(Cl) ₂	2,5-(CH ₃) ₂	1,5-(COOH) ₂	142,7
А	2,4-(Cl) ₂	2,4,6-(Cl) ₃	HNO ₃	181,6
В	2,4-(Cl) ₂	2,4,6-(Cl) ₃	2 (COOH) ₂	143,9
А	2,4-(Cl) ₂	2-Cl, 4-C(CH ₃) ₃	HNO ₃	141,2
В	2,4-(Cl) ₂	2-Cl, 4-C(CH ₃) ₃	HNO ₃	141,1
А	2,4-(Cl) ₂	2,4,5-(Cl) ₃	HNO ₃	196,1
В	2,4-(Cl) ₂	2,4,5-(Cl) ₃	1,5 (COOH) ₂	173,6
cis	2,4-(Cl) ₂	2,5-(Br) ₂ , 4-CH ₃	HNO ₃	175,4
А	2,4-(Cl) ₂	2OC ₂ H ₅	HNO ₃	117,7
А+В	2-Cl	4-Br	HNO ₃	145,3
В	2-Cl	4-Br	HNO ₃	152,7
А	2-Br	4-Br	HNO ₃	149,9
В	2-Br	4-Br	HNO ₃	169,3
А	2,4-(Cl) ₂	2-Cl, 6-CH ₃	HNO ₃	154,2

Пример 14. Смесь из 9,7 ч. 1Н-имидазола, 12,5 ч. А+Б-2-(бромметил)-4-(4-бромфеноксиметил)-2-(4-метилфенил)-1,3-диоксолана, 3 ч. йодистого калия и 135 ч. диметилформамида перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 72 ч. К реакционной смеси приливают воду и продукт экстрагируют дважды диэтиловым эфиром. Экстракт, содержащий А-1[4-(4-бромфеноксиметил)-2-(4-метилфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол, промывают дважды водой и прибавляют избыток раствора концентрированной азотной кислоты и диизопропилового эфира. Образующуюся соль отфильтровывают и кристаллизуют из смеси этанола и диизопропилового эфира, получая при этом 5,6 ч. А-1-[4-(4-бромфеноксиметил)-2-(4-метилфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрата; т.пл. 175,5°C.

Пример 15. Следуя методике примера 14, но заменяя используемый там А+Б-2-(бромметил)-4-(4-бромфеноксиметил)-2-(4-метилфенил)-1,3-диоксолан эквивалентными количествами А+Б-2-(бромметил)-4-(4-бромфеноксиметил)-2-(4-хлорфенил)-1,3-диоксолана и А+Б-2-(бромметил)-4-(4-бромфеноксиметил)-2-(4-бромфенил)-1,3-диоксолана, получают А-1-[4-(4-бромфеноксиметил)-2-(4-хлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол и его соль азотной кислоты (т.пл. 158°C) и А-1[4-(4-бромфеноксиметил)-2-(4-бромфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол и его соль азотной кислоты (т.пл. 170,8°C).

Пример 16. Смесь из 7,9 ч. 1Н-имидазола, 11,5 ч. А+Б-2-(бромметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-4-(4-фенилфеноксиметил)-1,3-диоксолана, 4 ч. йодистого калия и 135 ч. диметилформамида перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 3 дней. К реакционной смеси приливают воду и продукт экстрагируют дважды диэтиловым эфиром. Соединенные экстракты промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя хлороформ в качестве элюента.

Первую фракцию собирают и элюент выпаривают. Остаток превращают в соль азотной кислоты в 4-метил-2-пентанола и диизопропиловом эфире. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из смеси этанола и диизопропилового эфира, получая при этом А+Б-1-[2-(2,4-дихлорфенил)-4-(4-фенилфеноксиметил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрат; т.пл. 187,9°C.

Вторую фракцию собирают и элюент выпаривают. Остаток кристаллизуют из 4-метил-2-пентанола, получая при этом транс-1-[2-(2,4-дихлорфенил)-4-(4-

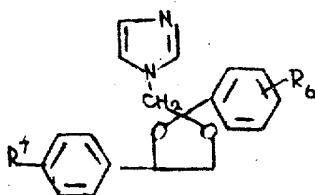
-фенилфеноксиметил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол; т.пл. 155,7°C.

Пример 17. Смесь из 6,8 ч. имидазола, 8,5 ч. Б-2-(бромметил)-4-п-хлорфеноксиметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолана, 2 ч. йодида натрия и 100 ч. диметилформамида перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 36 ч. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры и приливают воду. Продукт экстрагируют дважды бензолом. Соединенные органические соли промывают дважды водой, высушивают и растворитель удаляют под вакуумом. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя хлороформ в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаток с Б-1[4-(п-хлорфеноксиметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазолом превращают в оксалатную соль в 4-метил-2-пентанол; при добавлении диизопропилового эфира соль выпадает в осадок. Ее отфильтровывают и кристаллизуют из 4-метил-2-пентанола, получая при этом 3,1 ч. транс-1-[4-п-хлорфеноксиметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазол сесквиоксалата; т.пл. 101°C.

Пример 18. По примеру 17 получают Б-1-[4-(2,4-дихлорфеноксиметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-имидазол сесквиоксалат; т.пл. 121,2°C, реакцией взаимодействия Б-2-(бромметил)-4-(2,4-дихлорфеноксиметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолана с имидазолом.

Пример 19. Смесь из 8,6 ч. 1Н-имидазола, 11,3 ч. А-2-(бромметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-4-(3,5-диметилфеноксиметил)-1,3-диоксолана, 4 ч. йодистого калия и 135 ч. диметилацетамида перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 3 дней. К реакционной смеси приливают воду и продукт экстрагируют дважды диизопропиловым эфиром. Соединенные экстракты промывают дважды водой и добавляют избыток концентрированного раствора азотной кислоты. Образующуюся соль азотной кислоты отфильтровывают и кристаллизуют из смеси изопропанола и диизопропилового эфира. Продукт снова отфильтровывают и перекристаллизуют из 4-метил-2-пентанола, получая при этом гидрат А-1-[2-(2,4-дихлорфенил)-4-(3,5-диметилфеноксиметил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрата; т.пл. 122,6°C.

Пример 20. Следуя методике примера 19 и используя эквивалентные количества соответствующих исходных веществ, получают следующие имидазолы и соли имидазолов при добавлении кислот



Изомер	R_6	R_7	Соль кислоты	Температура плавления соли, °C
A	2-CH ₃ -4-Cl	4-Br	HNO ₃	159,3
A-cis	2-CH ₃ -4-Br	4-Br	HNO ₃	164,3
A-cis	3-Br	4-Br	HNO ₃	158,7
A-cis	3-Br-4-CH ₃	4-Br	HNO ₃	201,1
A-cis	4-CN	4-Br	HNO ₃	190,1
A	2,4-(Cl) ₂	4-(C ₆ H ₅ -CH ₂)	HNO ₃ · H ₂ O	110,3
A-cis	3,5-(Cl) ₂	4-Br	HNO ₃	167,1
A-cis	3-NO ₂	4-Br	HNO ₃	148,8
A-cis	2,4-(Cl) ₂	2-NO ₂	2 (COOH) ₂	95,2
B-trans	2,4-(Cl) ₂	2-NO ₂	(COOH) ₂	157,2
B-trans	2,4-(Cl) ₂	4-(C ₆ H ₅ -CH ₂)	(COOH) ₂	137
A+B	2,4-(Cl) ₂	2-(C ₆ H ₅)	HNO ₃	109,3
A+B	2,4-(Cl) ₂	4-[CH ₃ -CH-(CH ₃)]	HNO ₃	115,2
A	2,4-(Cl) ₂	4-[CH ₃ -C(CH ₃) ₂]	HNO ₃	169,5
A	2,4-(Cl) ₂	3,5-(Cl) ₂	HNO ₃ · H ₂ O	136,7
A	2,4-(Cl) ₂	3-CH ₃ , 4-Cl	HNO ₃	142,8
A	2,3,4-(Cl) ₃	4-Br	HNO ₃	174,4
A	2,4-(Cl) ₂	2-Br, 4-CH ₃	HNO ₃	137,1

Пример 21. Смесь из 42 ч. 1Н-имидазола, 63 ч. А+В-4-[(1,1-дифенил)-4-илоксиметил]-2- (бромметил)-2- (2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолана, 20 ч. йодистого калия и 675 ч. диметилформамида перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 3 дней. К реакционной смеси приливают воду и продукт экстрагируют диизопропиловым эфиром. Экстракт высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток превращают в соль азотной кислоты в 4-метил-2-пентаноле и диизопропиловом эфире. Продукт выделяют в виде масла. Жидкую фазу декантируют, а остаточное масло затвердевает при растирании в порошок в 4-метил-2-пентаноле. Соль азотной кислоты отфильтровывают и кристаллизуют из этанола, получая при этом 5 частей цис-1-[4-1,1-дифенил(-4-илоксиметил)-2- (2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрата; т.пл. 186,5°С.

Пример 22. Следуя методике примера 21 и используя эквивалентные количества соответствующих исходных веществ, получают цис-1-[2-(2,4-дихлорфенил)-4-(2-метоксифеноксиметил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол гемидриат оксалата; т.пл. 123, 6°С, и цис-1[2-(2,4-дихлорфенил)-4-(4-фторфеноксиметил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол; т.пл. 106, 7°С.

Пример 23. Смесь из 6,4 ч. 1Н-имидазола, 10 ч. А+В-2-(бромметил)-4-[3-хлор(1,1-дифенил)-4-ил-оксиметил]-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолана и 135 ч. диметилацетамида перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 5 дней. Реакционную смесь оставляют охлаждаться до комнатной температуры и приливают воду. Продукт экстрагируют дважды диэтиловым эфиром. Соединенные экстракты промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток перекристаллизовывают из 4-метил-2-

-пентанола, получая при этом 2,2 ч. (22%) транс-1-[4-[3-хлор-(1,1-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазола; т.пл. 140,8°C.

Пример 24. Смесь из 10,2 ч. 1Н-имидазола и 26,8 ч. 30%-ного раствора метилата натрия перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Затем к смеси прибавляют 90 ч. диметилформамида. Метанол отгоняют до тех пор, пока внутренняя температура не достигнет примерно 130°C. После добавления дополнительного количества 90 ч. диметилформамида, прибавляют по частям примерно при 100°C 50 ч. А+В-4-[(1,1-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(бромметил-2-2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолана. По завершении прибавления перемешивание продолжают в течение 5 ч при температуре кипения с обратным холодильником. К реакционной смеси приливают смесь из воды и толуола. Органическую фазу разделяют и перемешивают с активированным древесным углем. Последний отфильтровывают и фильтрат выпаривают. Остаток очищают дважды с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя смесь из хлороформа и 1% метанола в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаток кристаллизуют из изопропанола, получая при этом 9,3 ч. цис-1-[4-(1,1-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазола; т.пл. 150,7°C.

Пример 25. Смесь из 17 ч 1Н-имидазола, 27,4 ч. А+В-4-[(1,1-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(бромметил)-2-(3,4,5-трихлорфенил)-1,3-диоксолана и 135 ч. диметилацетамида перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 5 дней. Реакционную смесь охлаждают и к ней приливают воду. Продукт экстрагируют дважды диэтиловым эфиром. Соединенные экстракты промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя хлороформ в качестве элюента. Первую фракцию собирают и элюент выпаривают. Остаток превращают в соль азотной кислоты в 4-метил-2-пентаноле и диизопропиловом эфире. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из смеси ацетонитрила и диизопропилового эфира, получая при этом 3 ч. цис-1-[4-(1,1-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(3,4,5-трихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрата; т.пл. 212,2°C.

Вторую фракцию собирают и выпаривают элюент. Остаток превращают в соль азотной кислоты в 4-метил-2-пентаноле и диизопропиловом эфире. Соль отфильтровывают и кристалли-

зуют из смеси ацетонитрила и диизопропилового эфира, получая при этом 1,9 ч. транс-1-4-[(1,1-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(3,4,5-трихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрата; т.пл. 158°C.

Пример 26. Следуя методике примера 25 и используя эквивалентные количества соответствующих исходных веществ, получают следующие имидазолы и соли имидазолов при добавлении кислот: цис-1-4-[(1,4-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(4-бром-2-хлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол, т.пл. 161,8°C; транс-1-4-[(1,1-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(4-бром-2-хлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол; т.пл. 164,6°C; цис-1-[4-(1,1-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(2-нафталенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол; т.пл. 152,6°C; транс-1-[4-(1,1-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(2-нафталенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрат; т.пл. 230,6°C; цис-1-[4-[(1,1-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(2,4,5-трихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрат; т.пл. 199,2°C и транс-1-[4-[(1,1-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(2,4,5-трихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол; т.пл. 139,2°C.

Пример 27. Смесь из 11,5 ч. 1Н-имидазола, 17,5 ч. А+В-2-(бромметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-4-(3,4,5-трихлорфеноксиметил)-1,3-диоксолана, 3 ч. йодистого калия и 180 ч. диметилацетамида перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 3 дней. К реакционной смеси приливают воду и продукт экстрагируют 4 раза диэтиловым эфиром. Соединенные экстракты промывают 5 раз водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Маслянистый остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя хлороформ в качестве элюента. Первую фракцию (А-изомер) собирают и элюент выпаривают. Маслянистый остаток превращают в соль азотной кислоты в 4-метил-2-пентаноле. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из смеси 4-метил-2-пентанола и диизопропилового эфира, получая после осушки 7,5 ч. (40%) цис-гидрата-1-[2-(2,4-дихлорфенил)-4-(3,4,5-трихлорфеноксиметил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрата; т.пл. 149,9°C.

Вторую фракцию (Б-изомер) собирают и элюент выпаривают. Маслянистый остаток превращают в соль азотной кислоты в 4-метил-2-пентаноле. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из смеси 4-метил-2-пентанола. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из смеси 4-метил-2-пентанола и диизопропилового эфира, получая после осушки 6,2 ч. (27%) транс-1-[2-(2,4-ди-

-дифенил)-4-илоксиметил)-2-(2-хлор-4-метоксифенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрат;
т.пл. 172, 90°С, А+В-1-[2-(2,4-дихлорфенил)-4-(фенилметил)-1,3-диоксолан-

5 -2-илметил]-1Н-имидазол оксалаат;
т.пл. 117,1⁰С; А+В-1-[2-(2,4-дихлор-
фенил)-4-(4-фторфенил)тиометил]-
-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол
оксалаат; т.пл. 129,8⁰С; А+В-1-4[-(4-
хлорбензил)-2-(2,4-дихлорфенил)-

10 -хлорбензил]-2-(2,4-дихлорфенил)-
-1,3-диоксан-2-илметил]-1Н-имид-
азол сесквиоксалат, т.пл. 141,6°C;
А+В-1-[2-(2;4-дихлорфенил)-4-(4-
-метоксибензил)-1,3-диоксан-2-
-илметил]-1Н-имидазол диоксалат;

15 т.пл. 94,2°С, cis-2-2-(2,4-дихлорфе-
-нил)-2-(1H-имидазол-1-илметил)-1,3-
-диоксолан-4-илметоксибензонитрил
нитрат; т.пл. 162,1°С и cis-бутил
4-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1H-имид-
азол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-ил-
метокси]-бензоат нитрат; т.пл. 90,5°С.

Пример 32. Смесь из 14,4 ч. 1Н-имидазола, 18,5 ч. А+В-2-(бромметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-4-[2-(4-метоксифенил)-этил]-1,3-диоксолана, 5 ч. йодистого калия и 135 ч. диметилацетамида перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение двух дней. Реакционную смесь оставляют охладиться до комнатной температуры и к ней приливают воду. Продукт экстрагируют дважды диизопропиловым эфиром. Соединенные экстракты промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток превращают в соль щавелевой кислоты в 4-метил-2-пентаноле и диизопропиловом эфире. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из смеси диизопропилового эфира и этанола, получая при этом А+В-1-[2-(2,4-дихлорфенил)-4-] 2-(4-метоксифенил)этил]-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол сесквиоксалат; т.пл. 130,7°C.

Пример 29. Следуя методике примера 10, используя эквивалентные количества соответствующих исходных веществ, получают следующие соединения: А+В-1-[4-(4-бромфенилтиометил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрат, А+В-1-[2-(2,4-дихлорфенил)-4-(фенилтиометил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрат; т.пл. 122,3°С.

Пример 30. Смесь из 4,5 ч. 1Н-имидазола, 6,5 ч. А-2-(бромметил)-4-(4-бромфеноксиметил)-2-(2,3-дихлорфенил)-1,3-диоксолана и 125 ч. диметилацетамида перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение двух дней. Реакционную смесь оставляют охладиться до комнатной температуры, приливают воду и продукт экстрагируют дважды диэтиловым эфиром. Соединенные экстракты промывают дважды водой и прибавляют избыток раствора концентрированной азотной кислоты. Образующуюся соль азотной кислоты отфильтровывают и кристаллизуют из 4-метил-2-пентанола, получая при этом 5 ч. (68%) цис-1-[4-(4-бромфеноксиметил)-2-(2,3-дихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрата; т.пл. 138,9°C.

Пример 31. Следуя методике примера 25 и используя эквивалентные количества соответствующих исходных веществ, получают следующие соли имидазолов при добавлении кислот: цис-1-[4-(3-хлор-(1,1-дифенил-4-ил-оксиметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрат; т.пл. 171,1°C; цис-1-[4-(1,1

Пример 33. Следуя методике
45 примера 25 и используя эквивалентные
количества соответствующих исходных
веществ, получают следующие имида-
золы и соли имидазолов при добав-
лении кислот: 1-[4-[2-(4-хлорфенил)-
50 -этил]-2-(2,4-дихлорфенил)]-1,3-ди-
оксолан-2-илметил]-1Н-имидазол ди-
оксалат; т.пл. 131,90°C, 1-[2-(2,4-
дихлорфенил)-4-(2-фенилэтил)-1,3-
диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол
55 сесквиоксалат; т.пл. 117,80°C и А+В-
1-[2-(2,4-дихлорфенил)-4-(2-(4-ме-
тилфенил)-этил)-1,3-диоксолан-2-ил-
метил]-1Н-имидазол сесквиоксалат,
и гидрат; т.пл. 123,80°C.

1-{4-[2-(2-хлорфенил)-этил]-2-
60 - (2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолан-2-
-илметил}-1Н-имидазол нитрат;
т.пл. 98,8°С, 1-[2-(2,4-дихлорфенил-
-1-(2-(2,4-дихлорфенил)этил)-1,3-
диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол
65 нитрат; т.пл. 158,1°С и А+В-1-[2-

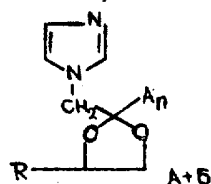
-(2,4-дихлорфенил)-4-(2-(2,4-дихлорфенил)-этил-1,3-диоксолан-2-илметил)-1Н-имидазол нитрат; т.пл. 140,1°C.

Пример 34. К перемешиваемому раствору метилата натрия, полученному исходя из 3,8 ч натрия в 40 ч метанола, добавляют 11 ч. 1Н-имидазола и 225 ч. диметилформамида. Метанол отгоняют до тех пор, пока внутренняя температура не достигнет 150°C. Затем к смеси прибавляют 19 ч. А+Б-2-(бромметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-4-этил-1,3-диоксолана и содержащее перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляют охладиться до комнатной температуры и к смеси приливают воду. Продукт экстрагируют трижды диэтиловым эфиром. Соединенные экстракты промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя смесь из хлороформа и 1% метанола в качестве элюента. Первую фракцию собирают и элюент выпаривают. Остаток превращают в соль азотной кислоты в диизопропиловом эфире. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из смеси изопропанола и диизопропилового эфира, получая при этом 12 ч. (56%) А+Б-1-[2-(2,4-дихлорфенил)-4-этил-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрата; т.пл. 149,10°C.

Пример 35. К перемешиваемому раствору метилата натрия, полученно-

му, исходя из 2,7 ч. натрия в 40 ч. метанола, добавляют 8 ч. 1Н-имидазола и 225 ч. диметилформамида. Метанол отгоняют до тех пор, пока внутренняя температура не достигнет 150°C. Затем к смеси прибавляют 30 ч. А+Б-2-(4-бром-2-хлорфенил)-2-(бромметил)-4-этил-1,3-диоксолана и перемешивание продолжают в течение 1 ч. при температуре кипения с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждают и наливают воду. Продукт экстрагируют дважды диизопропиловым эфиром. Соединенные экстракты промывают водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя смесь из хлороформа и 2% метанола в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают. Остаток превращают в соль азотной кислоты в диизопропиловом эфире. Соль отфильтровывают и кристаллизуют из смеси 4-метил-2-пентанола и диизопропилового эфира, получая при этом 8,5 ч. (26%) А+Б-1-[2-(4-бром-2-хлорфенил)-4-этил-1,3-диоксолан-2-илметил]-1Н-имидазол нитрат; т.пл. 162,2°C.

Пример 36. Следуя методике примера 25 и используя эквивалентные количества соответствующих исходных веществ, получают следующие соли имидазолов при добавлении кислот.



A _r	R	Соль кислоты	Температура плавления, °C
2-Cl-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	147,6
2-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	117,5
4-CH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	172,7
2,3,4-(Cl) ₃ -C ₆ H ₂	C ₂ H ₅	HNO ₃	176,4
2-Br-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	135,3
2,3-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃	140,3
3-Cl-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	151,6
4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HNO ₃	157,1
2-CH ₃ -4-Cl-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃	126,8
2-Cl-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃	117,7
3,4,5-(Cl) ₃ -C ₆ H ₂	C ₂ H ₅	HNO ₃	195,8
2-Нафтил	C ₂ H ₅	HNO ₃	195,1

Продолжение таблицы

A _r	R	Соль кислоты	Температура плавления, °C
2-OCH ₃ -4-Cℓ-C ₆ H ₃	C ₂ H ₅	HNO ₃	131,8
2,4,5-(Cℓ) ₃ -C ₆ H ₂	C ₂ H ₅	HNO ₃	180,1
2,4-(Cℓ) ₂ -C ₆ H ₃	C ₃ H ₇	HNO ₃	119,2
2,4-(Cℓ) ₂ -C ₆ H ₃	C ₄ H ₉	HNO ₃	113,1
2,4-(Cℓ) ₂ -C ₆ H ₃	C ₅ H ₁₁	HNO ₃	128,3
2,4-(Cℓ) ₂ -C ₆ H ₃	C ₆ H ₁₃	HNO ₃	99,4
2,4-(Cℓ) ₂ -C ₆ H ₃	C ₇ H ₁₅	2 (COOH) ₂	131
2,4-(Cℓ) ₂ -C ₆ H ₃	C ₈ H ₁₇	2 (COOH) ₂	132,8

Пример 37. Смесь из 7,7 ч. 1Н-имидазола, 8 частей цис-2-(бромметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолан-4-метанола, 1 ч. йодистого калия и 180 ч. диметилацетамида перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 3 дней. Реакционную смесь охлаждают и выпаривают. Затем к остатку прибавляют 50 ч. воды и 300 ч. хлороформа. Содержимое промывают три раза водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя смесь из хлороформа и 2% метанола в качестве элюента. Чистые фракции собирают в элюент выпаривают, получают при этом 9,2 ч. цис-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-метанола; т.пл. 140°C.

Пример 38. Следуя методике примера 37 и используя эквивалентное количество транс-2-(бромметил)-2-(2,4-дихлорфенил)-1,3-диоксолан-4-метанола в качестве исходного вещества, получают транс-2-(2,4-дихлорфенил)-2-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-диоксолан-4-метанол; т.пл. 129°C.

Пример 39. Смесь из 13,8 ч. 1-(2-хлор-4-фторфенил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)-этанол хлоргидрата, 14,6 ч. 3-[(1,1-дифенил)-4-илокси]-1,2-пропандиола, 16 ч. п-толуолсульфоновой кислоты, 40 ч. бутанола и 225 ч. ксилола перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 1 недели с водоотделителем. После охлаждения, прибавляют диэтиловый эфир и содержимое промывают последовательно разбавленным раствором гидроксида натрия и водой, высушивают, фильтруют и выпаривают. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии над силикагелем, используя хлороформ в качестве элюента. Первую фракцию (А-изомер) собирают и элюент выпаривают. Остаток превращают в соль азотной кислоты в 4-метил-2-

пентаноле и диизопропиловом эфире. Продукт отфильтровывают и кристаллизуют из смеси ацетонитрила и диизопропилового эфира, получая при этом 5 ч. цис-1-{4-[(1,1-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(2-хлор-4-фторфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил}-1Н-имидазол нитрата; т.пл. 185,7°C.

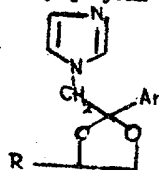
25 Вторую фракцию (Б-изомер) собирают и элюент выпаривают. Остаток превращают в соль азотной кислоты в 4-метил-2-пентаноле и диизопропиловом эфире, получая при этом 5,9 ч. транс-1-{4-[(1,1-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(2-хлор-4-фторфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил}-1Н-имидазол нитрата; т.пл. 156,9°C.

35 **Пример 40.** Следуя методике примера 39 и используя эквивалентные количества соответствующих исходных веществ, получают следующие имидазолы и соли имидазолов при добавлении кислот. Когда представляется только один изомер, то из хроматографии не получается вторая фракция.

40 Цис-1-{4-[(1,1-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(2-тиенил)-1,3-диоксолан-2-илметил}-1Н-имидазол; т.пл. 149,5°C, транс-1-{4-[(1,1-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(2-тиенил)-1,3-диоксолан-2-илметил}-1Н-имидазол; т.пл. > 300°C; цис-1-{4-[(1,1-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(2,4-дибромфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил}-1Н-имидазол нитрат, т.пл. 174,4°C, транс-1-{4-[(1,1'-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(2,4-дибромфенил)-1,3-диоксолан-2-илметил}-1Н-имидазол нитрат, т.пл. 141,8°C и цис-1-{4-[(1,1'-дифенил)-4-илоксиметил]-2-(5-хлор-2-тиенил)-1,3-диоксолан-2-илметил}-1Н-имидазол нитрат, т.пл. 170°C.

Формула изобретения

1. Способ получения производных имидазола формулы I



60

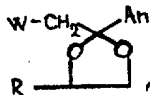
65

где A_r - фенил, замещенный фенил, тиенил, хлортиенил или нафтил, и в которой указанный замещенный фенил имеет значения фенильной группы, имеющих от 1 до 3 заместителей, независимо состоящих из галоида, метила, метокси, нитро- или циано-группы;

R - алкил, имеющий от 2 до 10 атомов углерода, алкоксиметил, в котором алкильная группа имеет от 1 до 10 атомов углерода, этенил, 2-пропенилоксиметил, 2-пропинилоксиметил, оксиметил, галоидметил, арилметил, арилэтил, арилоксиметил, арилтиометил или арилметоксиметил, в которых указанный арил является фенилом, замещенным фенилом, нафтилом или моно- и ди-галоиднафтилом, и в которых указанный замещенный фенил означает фенильную группу, имеющую от 1 до 3 заместителей, независимо состоящих из галоида, низшего алкила с C_{1-4} , низшего алкилокси с C_{1-4} , циано, нитро-групп, фенила, фенилметила, бензоила, хлорбензоила, низшего алкилкарбонила с C_{1-4} , низшего алкилоксикарбонила с C_{1-4} или трифторметила, при условии, что когда более, чем один заместитель присутствует, то только один заместитель может быть выбран из группы, состоящей из фенила, бензила, фенилметила или хлорбензоила, от л и ч а ю щ и й с я тем, что соединение формулы II



или его соль с металлом подвергают взаимодействию с соединением формулы III



в которой W представляет собой реакционноспособную сложноэфирную группу в органическом растворителе, с выделением целевого продукта в свободном виде, в виде соли или оптических изомеров.

5

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что процесс проводят при кипячении реакционной массы.

10

3. Способ по пп. 1-2, отличающийся тем, что процесс проводят в присутствии йодистого металла.

15

4. Способ по пп. 1-3, отличающийся тем, что в случае, когда в качестве исходного продукта используют соединение формулы II, процесс ведут с использованием избытка имидазола или в присутствии основания такого, как карбонат или бикарбонат натрия или калия.

20

Приоритет по
признакам:
27.01.75

25

A_r - фенил, моно- ди- или три-галоидфенил, низший алкилфенил, низший алкоксифенил;
 R - фенил, замещенный фенил, нафтил или галоиднафтил, где замещенный фенил означает фенил, имеющий от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящий из галоида, низшего алкила, низшей алкокси-группы, циано-группы, фенила или бензила.

30

35

06.10.75

A_r - имеет все остальные значения;
 R - имеет все остальные значения.

40

Источники информации,
принятые во внимание при экспертизе
1. Патент США № 3575999,
кл. 260-309, опублик. 1971.

Составитель Г. Жукова
Редактор С. Патрушева Техред М. Голинка Корректор О. Билак
Заказ 6145/83 Тираж 443 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4