



**SUOMI—FINLAND**  
**(FI)**

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 63398  
**UTLÄGGNINGSSKRIFT**

C

(45) Patentti myönnetty 10 06 1983  
Patent meddelat

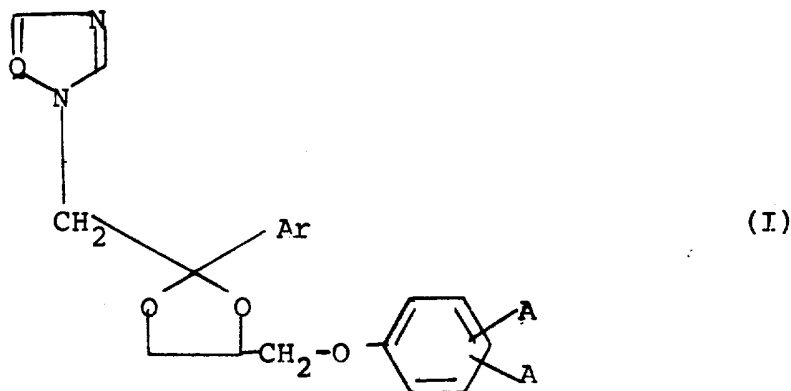
(51) Kv.kk.<sup>3</sup>/Int.Cl.<sup>3</sup> C 07 D 405/06

(21) Patentihakemus — Patentansökan	780294
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	30.01.78
(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag	30.01.78
(41) Tulit julkaisuksi — Blivit offentlig	01.08.78
(44) Nähtävöksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	28.02.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	31.01.77

21.11.77 USA(US) 764263, 853728

- (71) Janssen Pharmaceutica Naamloze Vennootschap, Turnhoutsebaan, 30, Beerse, Belgia-Belgien(BE)
- (72) Jan Heeres, Vosselaar, Hollanti-Holland(NL), Leo Jacobus Jozef Backx, Arendonk, Joseph Hector Mostmans, Antwerpen, Belgia-Belgien(BE)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä uusien antifungaalisina ja antibakteriaalisina aineina käyttökelpoisten atsolijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya såsom antifungala och antibakteriala medel användbara azolderivat

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien antifungaalisina ja antibakteriaalisina aineina käyttökelpoisten atsolijohdannaisten, joilla on kaava (I)



ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen ja stereokemiallisesti isomeeristen muotojen valmistamiseksi, jolloin kaavassa (I)

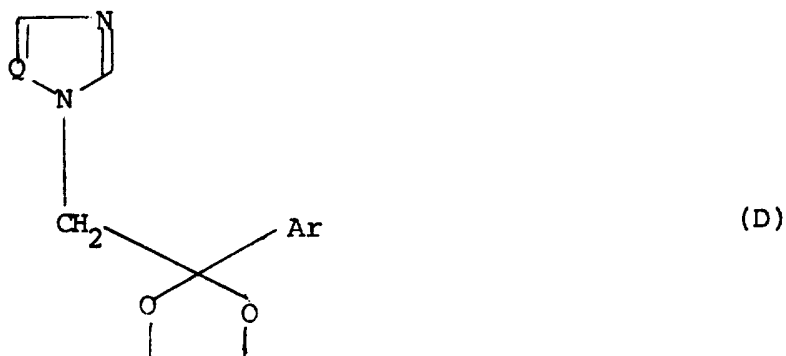


63398

heksanoyyliä ja termi "halogeeni" on yleisnimenä halogeeneille, joiden atomipaino on pienempi kuin 127, so. halogeeneille fluori, kloori, bromi ja jodi.

Edullisia kaavan (I) piiriin sisältyviä yhdisteitä ovat yhdisteet, joissa Q on CH ja R on vety. Erityisen edullisia ovat yhdisteet, joissa Ar on mono- tai dihalogeenifenyyli, edullisimmin 2,4-dikloorifenyyli.

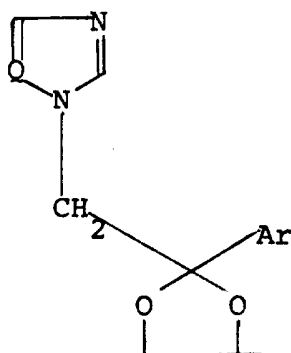
Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja eräiden niiden valmistuksessa käytettävien lähtöaineiden ja välituotteiden rakenteen esittämisen yksinkertaistamiseksi 2-Ar-2-(1H-imidatsol-1-yyli-metyyli- tai 1H-1,2,4-triatsol-1-yyli-metyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli-ryhmää, jossa Ar merkitsee samaa kuin edellä, merkitään seuraavassa symbolilla D.



jossa Q on CH tai N.

Keksinnön mukaisella menetelmälle kaavan (I) mukaisten atsoli johdannaisien valmistamiseksi on tunnusomaista, että

1) yhdisteen, jolla on kaava (II) D-CH<sub>2</sub>-W, jossa D on (II)



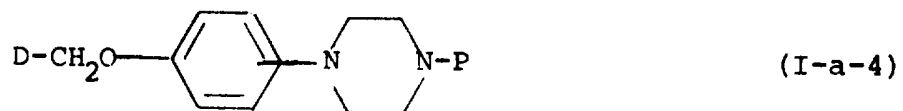
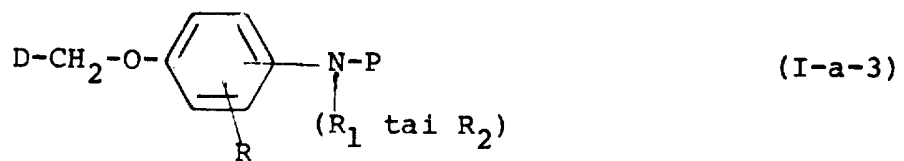
ja W on reaktiokykyinen esteritähde, kuten halogeeni, metyyli-sulfonyylioksi tai 4-metyylifenyyli-sulfonyylioksi, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava (III)



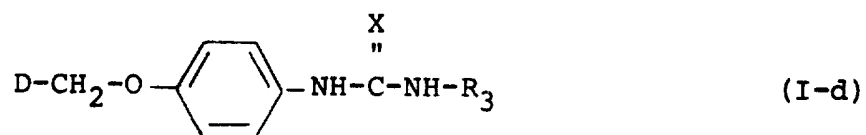
jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava (I-a)



joka reaktio suoritetaan normaalein O-alkylointi-menetelmin sopivassa, reaktion suhteen inertissä orgaanisessa liuottimessa, edullisesti sopivan emäksen läsnäollessa korotetuissa lämpötiloissa, ja siinä tapauksessa, että A yhdisteessä (I-a) on kaavan (a) mukainen aminoradikaali, jossa ainakin toinen substituenteista  $R_1$  ja  $R_2$  on vety tai substituuton 1-piperatsinyyli-radikaali, edellä esitettyssä valmistusmenetelmässä on edullista käyttää fenolia (III), jossa mainittu amino- tai vastaavasti piperatsinyyliryhmä on suojattu sopivalla suojaryhmällä P, jotta voitaisiin estää N-alkyloituminen, ja jotta suojaryhmä voitaisiin poistaa klassillisin keinoin näin saaduista yhdisteistä, joilla on kaava (I-a-3) tai (I-a-4)



tai ii) valmistetaan yhdiste, jolla on kaava (I-d)

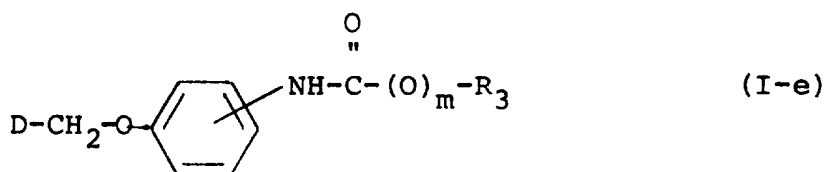


kuumentamalla yhdistettä, jolla on kaava (I-a-1')



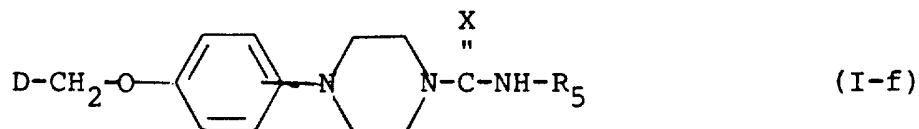
sopivan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (IV)  $\text{R}_3\text{-N=C=X}$  (IV)  
jossa X on O tai S, sopivassa reaktion suhteen inertissä liuottimessa, tai

iii) valmistetaan yhdiste, jolla on kaava (I-e)



asyloimalla, käyttämällä tunnettuja asylointimenetelmiä, kaavan  
(I-a-1') mukainen yhdiste sopivalla asylointiaineella, tai

iv) valmistetaan yhdiste, jolla on kaava (I-f)



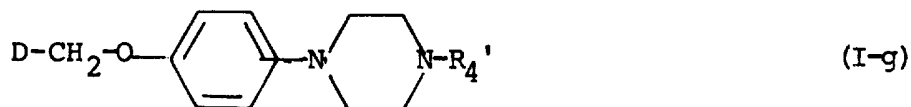
jossa  $\text{R}_5$  on vety tai alempi alkyyli, kuumentamalla yhdistettä,  
jolla on kaava (I-a-2)



yhdisteen kanssa, jolla on kaava (V)  $\text{R}_5\text{-N=C=X}$  (V)

jossa X on O tai S, edellyttäen, että kun  $\text{R}_5$  on vety, X on O,  
sopivassa reaktion suhteen inertissä liuottimessa, tai

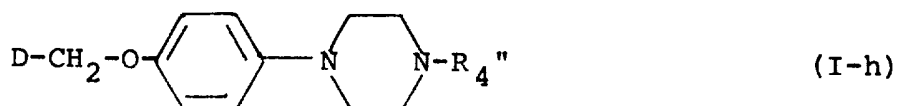
v) valmistetaan yhdiste, jolla on kaava (I-g)



jossa  $R_4'$  on alempi alkyyli, alempi alkyylioksidikarbonyylimetyyli, aminokarbonyylimetyyli, (alempi alkyyli)aminokarbonyylimetyyli tai fenyylimetyyli, alkyloimalla kaavan (I-a-2) mukaista yhdistettä sopivalla reaktiokykyisellä esterillä, jonka kaava on  $W-R_4'$ , jossa  $W$  ja  $R_4'$  merkitsevät samaa kuin edellä, noudattamalla normaaleja N-alkylointimenetelmiä, tai

kun  $R_4'$  on kaavassa (I-g) primäärinen tai sekundäärinen alempi alkyyliryhmä tai fenyylimetyyliryhmä, mainittuja yhdisteitä voidaan valmistaa myös kaavan (I-a-2) mukaisesta yhdisteestä ja sopivasta aldehydistä tai ketonista pelkistys-aminointi-reaktion mukaisesti, esimerkiksi, hydraamalla seosta, jossa reagoivat aineet ovat sopivassa reaktion suhteen inertissä orgaanisessa liuottimessa, sopivan katalyytin ja sopivan emäksen läsnäollessa, tai

vaihtoehtoisesti kaavan (I-g) mukaisia yhdisteitä, joissa  $R_4'$  on (alempialkyyli)aminokarbonyylimetyyli-radikaali, saadaan myös vastaavista kaavan (I-g) mukaisista yhdisteistä, joissa  $R_4'$  on alempi alkyylioksidikarbonyylimetyyli, antamalla viimeksi mainitun reagoida sopivan alempi alkaaniamiinin kanssa noudattamalla alan tunnettuja menetelmiä, joilla valmistetaan amideja lähtemällä estereistä, tai vi) valmistetaan yhdiste, jolla on kaava (I-h)



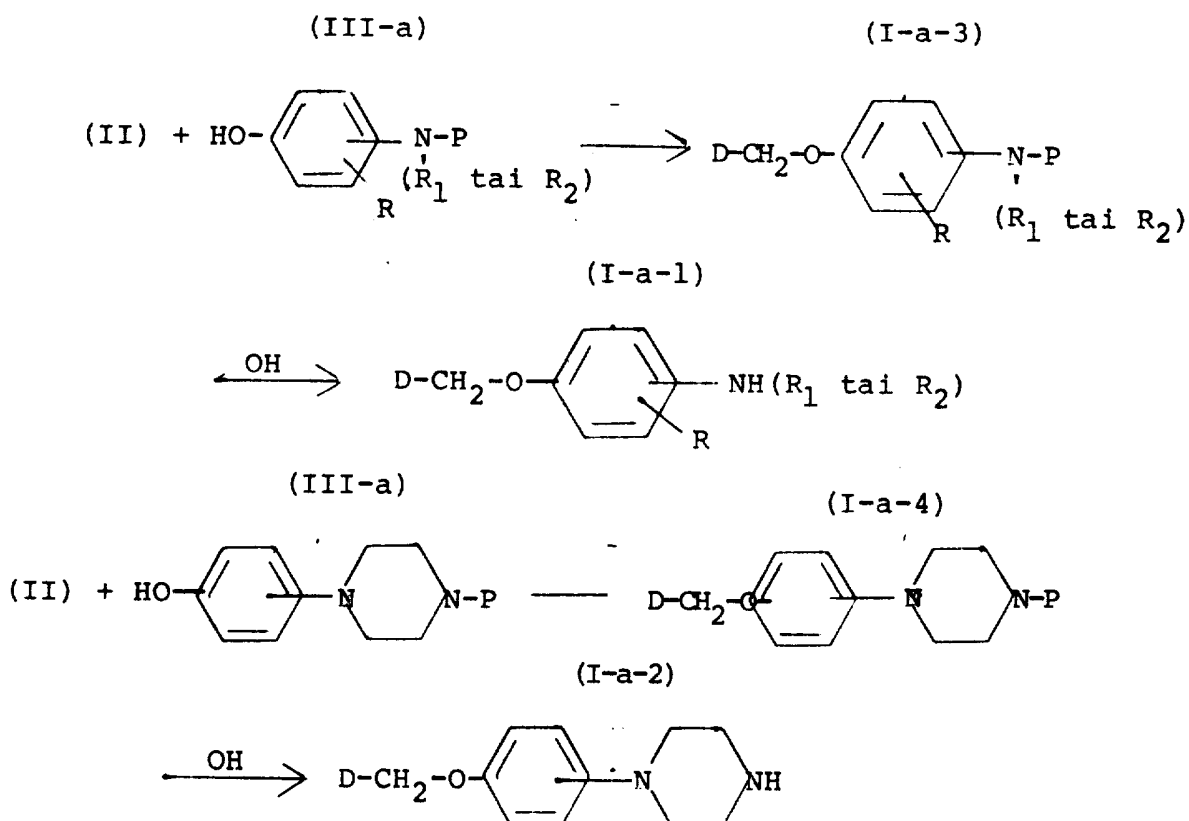
jossa  $R_4''$  on asyyli-radikaali, joka on alempi alkyyli, alempialkyylisulfonyyli, fenyylimetyylisulfonyyli, alempialkyylioksidikarbonyyli, fenoksidikarbonyyli, aminokarbonyyli, mono- tai di(alempi alkyyli)-aminokarbonyyli, bentsooyli tai substituoitu bentsooyli, asyloimalla kaavan (I-a-2) mukainen yhdiste sopivalla asylointiaineella noudattamalla normaaleja N-asylointimenetelmiä, jolloin asylointi voidaan suorittaa antamalla kaavan (I-a-2) mukaisen yhdisteen reagoida sopivan asyylihalogenidin kanssa, joka on vastaavan karboksyylihapon tai sulfonihapon johdannainen, tai kun liitettävä asyyli-ryhmä on alempi alkanoyyli, bentsooyli tai substituoitu bentsooyli, antamalla kaavan (I-a-2) mukaisen yhdisteen reagoida vastaavan hapon anhydridin tai itse hapon kanssa, ja kun liitettävä asyyli-ryhmä on alempi alkyylioksidikarbonyyli tai fenoksidikarbonyyli, asylointiaineena voidaan käyttää myös sopivaa di(alempi alkyyli)- tai difenylikarbo-naattia; ja,

haluttaessa, kaavan (I-h) mukaiset yhdisteet, joissa  $R_4''$  on



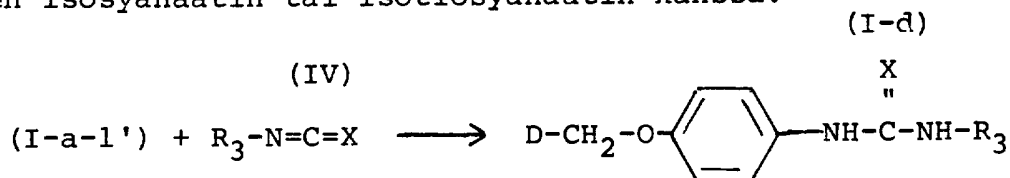
kuten esimerkiksi 4-metyyli-2-pentanonissa, N,N-dimetyyliformamidissa, N,N-dimetyyliasetamidissa, dimetyylisulfoksidissa tai näiden kaltaisissa liuottimissa, tai tällaisten liuottimien seoksissa, esimerkiksi aromaattisissa hiilivedyissä, esimerkiksi bentseenissä, metyylibentseenissä tai näiden tapaisissa liuottimissa. Sopivia edullisesti käytettäviä emäksiä ovat alkali- ja maa-alkalimetallikarbonaattit, vetykarbonaattit, hydridit ja näiden kaltaiset emäkset, esimerkiksi natriumkarbonaatti, natriumvetykarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumhydridi ja näiden kaltaiset aineet.

Kun A kaavan (I-a) mukaisessa yhdisteessä on kaavan (a) mukainen aminoradikaali, jossa ainakin toinen substituenteista  $R_1$  ja  $R_2$  on vety, (I-a-1), tai substituoimaton 1-piperatsinyyliradikaali, (I-a-2), edellä esitetyssä valmistusmenetelmässä on edullista käyttää fenolia (III), jossa mainittu amino- tai vastaavasti piperatsinyyliryhmä on suojattu sopivalla suojaryhmällä P, (III-a) ja vastaavasti ryhmällä (II-b), jotta voitaisiin välttää N-alkyloituminen ja jotta suojaryhmä voitaisiin poistaa klassillisin menetelmin näin saaduista yhdisteistä, joilla on kaava (I-a-3) tai (I-a-4). Sopivia suojaryhmiä ovat esimerkiksi alempialkanoyyli- ja alempialkyylioksikarbonyyliryhmät, jotka voidaan helposti poistaa alkalisella hydrolyysillä.



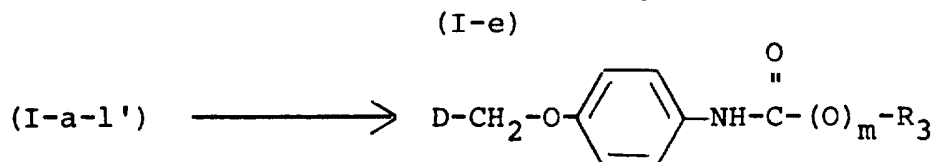


Menetelmävaihtoehdon ii) mukaisesti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa A on kaavan (b) mukainen radikaali, jossa Y on NH ja m on 1, kun X on O R<sub>3</sub>:n ollessa vety, (I-d), saadaan mukavasti antamalla sopivan amiinin (I-a-1') reagoida sopivan kaavan (IV) mukaisen isosyanaatin tai isotiosyanaatin kanssa:



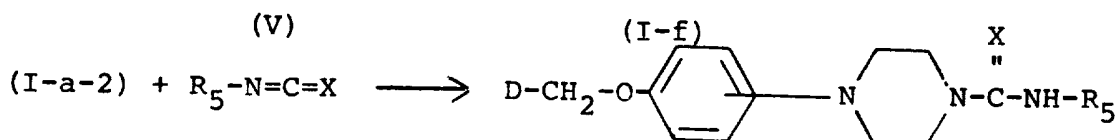
Edellä oleva reaktio voidaan suorittaa alan tunnetuin menetelmin, esimerkiksi sekoittamalla reagoivia aineita keskenään, edullisesti kuumentamalla, sopivassa reaktion suhteen inertissä liuottimessa esimerkiksi 1,4-dioksaanissa. R<sub>3</sub>:n vastatessa vetyä, jossa tapauksessa yhdiste (IV) vastaa syaanivetyhappoa, on edullista käyttää sopivaa alkalimetallisyanaattia vesipitoisessa väliaineessa, vapaan hapon vapautuessa lisättäessä joukkoon sopivaa happoa, esimerkiksi etikkahappoa.

Menetelmävaihtoehdon iii) mukaisesti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa A on kaavan (b) mukainen radikaali, jossa X ja Y ovat kumpikin O ja R<sub>3</sub> ja m ovat edellä määritellyjä, (I-e), voidaan valmistaa asyloimalla sopivaa amiinia (I-a-1') sopivalla asylointiaineella yleisten N-asylointimenetelmien mukaisesti. Sopivia asylointiaineita, joita voidaan käyttää yhdisteiden (I-e) valmistamiseen, joissa m on O, ovat asyylihalogenidit ja anhydriidit, jotka ovat hapon R<sub>3</sub>COOH johdannaisia ja myös happo itse, viimeeksi mainitun ollessa ensisijainen kuin halutaan suorittaa formylointi. Jotta saataisiin valmistetuksi yhdisteitä (I-e), joissa m on 1, voidaan käyttää sopivia karbonihalogenidaatteja, edullisesti karbonikloridaatteja, ja di(R<sub>3</sub>)-karbonaatteja.

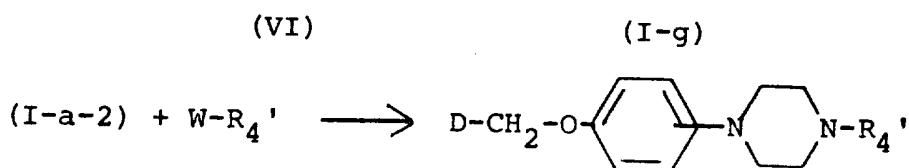


Menetelmävaihtoehdon iv) mukaisesti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa A on kaavan (c) mukainen radikaali, jossa Z on N-R<sub>4</sub> jossa R<sub>4</sub> on aminokarbonyyli, alempialkyyliaminokarbonyyli tai (alempialkyyli)aminotiokarbonyyli, joita yhdisteitä kuvataan kaavalla (I-f), jossa R<sub>5</sub> on vety tai alempialkyyli, voidaan valmistaa lähtemällä sopivasta kaavan (I-a-2) mukaisesta piperatsiinista ja

lisäämällä sopivaa isosyanaattia tai isotiosyanaattia, jolla on kaava (V), jossa X on O tai S, edellyttäen, että kun  $R_5$  on vety, silloin X on O, noudattamalla vastaavia menetelmiä, joita on selostettu edellä valmistettaessa kaavan (I-d) mukaisia yhdisteitä, käyttämällä lähtöaineina yhdisteitä (I-a-1') ja (IV).



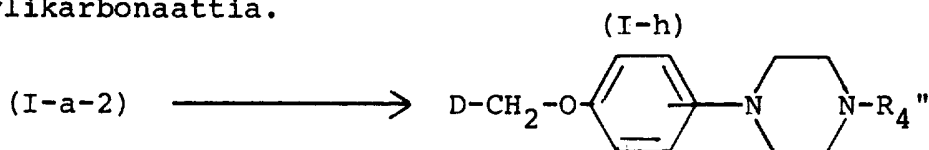
Menetelmävaihtoehdon v) mukaisesti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa A on kaavan (c) mukainen, radikaali, jossa Z on  $N-R_4$  ja  $R_4$  on alempialkyyli, alempialkyylioksidikarbonyylimetyyli, aminokarbonyylimetyyli, (alempialkyyli)aminokarbonyylimetyyli ja fenyyylimetyyli, ja joita yhdisteitä kuvataan kaavalla (I-g), voidaan saada yhdisteestä (I-a-2) alkyloimalla viimemainittua sopivalla reaktiokykyisellä esterillä, jonka kaava on  $W-R'$ , jossa kaavassa W ja  $R_4$  ovat merkitsevät samaa kuin edellä, noudattamalla alalla yleisesti tunnettuja normaaleja N-alkylointimenetelmiä:



Kun  $R_4'$  on kaavassa (I-g) primäärinen tai sekundäärinen alempialkyyli-ryhmä tai fenyyylimetyyli-ryhmä, mainittuja yhdisteitä voidaan valmistaa myös yhdisteestä, jolla on kaava (I-a-2) sekä sopivasta aldehydistä tai ketonista pelkistys-aminointi-reaktion mukaisesti, esimerkiksi, hydraamalla seosta, jossa reagoivat aineet ovat sopivassa reaktion suhteen inertissä orgaanisessa liuottimeksa, kuten alemmassa alkanolissa, esimerkiksi metanolissa tai etanolissa, sopivan katalyytin kuten, esimerkiksi palladium-puuhiili-katalyytin, ja sopivan emäksen, kuten natriumasetaatin läsnäollessa.

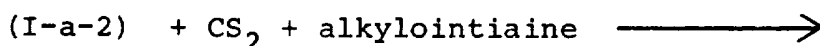
Kaavan (I-g) mukaisia yhdisteitä, joissa  $R_4'$  on alempi alkyyli)-aminokarbonyylimetyyliradikaalia, voidaan valmistaa myös vastaavista kaavan (I-g) mukaisista yhdisteistä, joissa  $R_4'$  on alempi alkyylioksidikarbonyylimetyyli, antamalla viimeksi mainitun reagoida sopivan alempialkaaniamiinin kanssa noudattamalla alan tunnettuja menetelmiä, joilla valmistetaan amideja estereistä lähtien.

Menetelmävaihtoehdon vi) mukaisesti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa A on kaavan (c) mukainen radikaali, jossa Z on  $\text{NR}_4$  ja  $\text{R}_4$  on asyyliiradikaali, joka on alempialkanoyyli, alempialkyyli-sulfonyyli, fenyyli-metyylisulfonyyli, alempialkyylioksidikarbonyyli, fenoksidikarbonyyli, aminokarbonyyli, mono- tai di(alempialkyyli)aminokarbonyyli, bentsooyyli tai substituoitu bentsooyyli, ja joita yhdisteitä kuvataan kaavalla (I-h), voidaan saada mukavasti asyloimalla sopivaa kaavan (I-a-2) mukaista yhdistettä sopivalla asylointiaineella noudattamalla normaaleja N-asylointimenetelmiä. Yleensä asylointi voidaan suorittaa antamalla yhdisteen (I-a-2) reagoida sopivan asyylihalogenidin kanssa, joka on vastaavan karboksyylihapon tai sulfonihapon johdannainen, tai liitettävän asyyli-ryhmän ollessa alempialkanoyyli, bentsooyyli tai substituoitu bentsooyyli, antamalla yhdisteen (I-a-2) reagoida vastaavan hapon anhydridin tai itse hapon kanssa, viimeksi mainitun menetelmän ollessa suositeltava, kun halutaan suorittaa formylointi. Kun liitettävä asyyli-ryhmä on alempialkyylioksidikarbonyyli tai fenoksidikarbonyyli, asylointiaineena voidaan käyttää myös sopivaa di(alempialkyyli)- tai difenyylikarbonaattia.



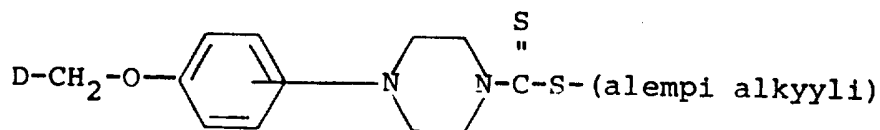
Kaavan (I-h) mukaisia yhdisteitä, joissa  $\text{R}_4''$  on alempi alkanoyyli, voidaan haluttaessa pelkistää sopivalla pelkistysaineella, kuten esimerkiksi litiumaluminiumhydridillä, jolloin saadaan vastaava kaavan (I-g) mukainen yhdiste, jossa  $\text{R}_4''$  on alempialkyyli-ryhmä, jossa ei ole sivuketjua  $\alpha$ -hiiliatomia kohdalla.

Menetelmävaihtoehdon vii) mukaisesti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa A on kaavan (c) mukainen radikaali, jossa Z on ryhmä  $\text{N-R}_4$  ja  $\text{R}_4$  on (alempialkyyli)tioksometyyli-ryhmä (I-i), voidaan saada yhdisteestä (I-a-2) antamalla viimeksi mainitun reagoida rikkihiilen ja sopivan alkylointiaineen kanssa, jotta siihen saataisiin liitetyksi alempialkyyli-ryhmä, esimerkiksi di(alempialkyyli)sulfaatti, sopivassa liuotuksessa, kuten esimerkiksi alemman alkanolin, esimerkiksi metanolin ja veden seoksessa.



(I-i)

63398



Menetelmävaihtoehdon viii) mukaisesti kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa A on kaavan (c) mukainen radikaali, jossa Z on  $\text{N-R}_4$  ja  $\text{R}_4$  on (alempialkyylioksi)alempialkyyli, saadaan helposti vastaavista hydroksi(alempialkyyli)substituoiduista yhdisteistä alkyloimalla viimeksi mainittuja alan tunnetuin O-alkylointimenetelmin kuten edellä on selostettu valmistettaessa kaavan (I-a) mukaisia yhdisteitä lähtemällä kaavojen (II) ja (III) mukaisista yhdisteistä.

Kaavan (II) mukaisia lähtöaineita, joissa Q on CH ja menetelmiä niiden valmistamiseksi on kuvattu BE-patenttijulkaisussa 837 831. Yleensä kaavan (II) mukaisia reaktiokykyisiä estereitä voidaan valmistaa seuraavasti.

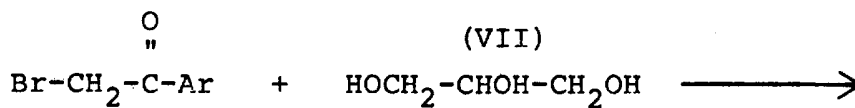
Sopiva kaavan (VII) mukainen, 1-Ar-2-bromietanoni ketalisoidaan antamalla sen reagoida 1,2,3-propaanitriolin kanssa noudattamalla samanlaisia menetelmiä, joita on selostettu julkaisuissa Synthesis, 1974, (I), 23.

Reaktion edullisessa suoritustavassa molempia reagoivia aineita kiehutetaan yhdessä useita tunteja poistamalla aseotrooppisesti vettä sopivassa orgaanisessa liuottimessa, lähinnä tavallisen alkoholin, kuten esimerkiksi etanolin, propanolin, butanolin, pentanolin tai vastaavan alkoholin läsnäollessa, ja sopivan vahvan hapon, kuten 4-metyyllibentseenisulfonihapon läsnäollessa. Sopivia orgaanisia liuottimia ovat esimerkiksi aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, metyylibentseeni, dimetyyllibentseeni ja näiden kaltaiset aromaattiset hiilivedyt ja tyydyttyt hiilivedyt, kuten sykloheksaani.

Näin saadun dioksolaanin (VIII) annetaan reagoida bentsoylikloridin kanssa, jolloin saadaan kaavan (IX) mukaista bentsoaattia ja viimeksi mainitun annetaan reagoida 1H-imidatsolin tai 1H-1,2,4-triatsolin kanssa. Tämä reaktio suoritetaan edullisesti sekoittamalla ja kuumentamalla reagoivia aineita yhdessä sopivassa orgaanisessa liuottimessa, esimerkiksi N,N-dimetyylliformamidissa,

sopivan vahvan metallipitoisen emäksen, esimerkiksi natriummetylaatin läsnäollessa, jolloin saadaan kaavan (X) mukaista välituotetta. Haluttuja reaktiokykyisiä kaavan (II) mukaisia estereitä valmistetaan sitten mukavasti hydrolysoimalla ensin yhdistettä (X) alkalisessa väliaineessa ja muuttamalla sen jälkeen näin saadun yhdisteen (XI) hydroksiryhmä reaktiokykyiseksi esterikseen alan yleisesti tunnettujen menetelmien mukaisesti. Esimerkiksi metaanisulfonaatteja ja 4-metyylibentseenisulfonaatteja valmistetaan mukavasti antamalla alkoholin reagoida metaanisulfonyylikloridin tai 4-metyylibentseenisulfonyylikloridin kanssa, ja halogenideja voidaan valmistaa antamalla alkoholin reagoida sopivan halogenointiaineen, kuten esimerkiksi sulfuryylikloridin, fosforipentakloridin, fosforipentabromidin, fosforoyylikloridin tai vastaavien yhdisteiden kanssa. Reaktiokykyisen esterin ollessa jodidi, sitä valmistetaan edullisesti vastaavasta kloridista tai bromidista korvaamalla siinä oleva halogeeni jodilla.

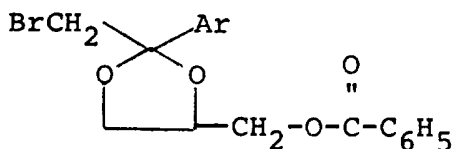
Edellä esitetty reaktio voidaan kuvata seuraavasti:



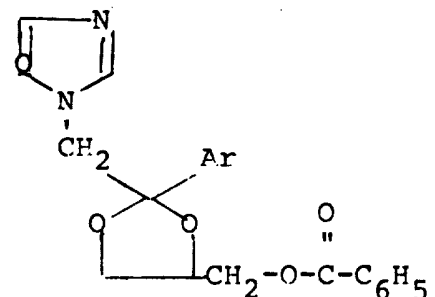
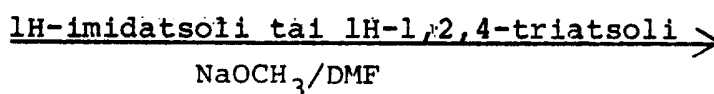
(VIII)

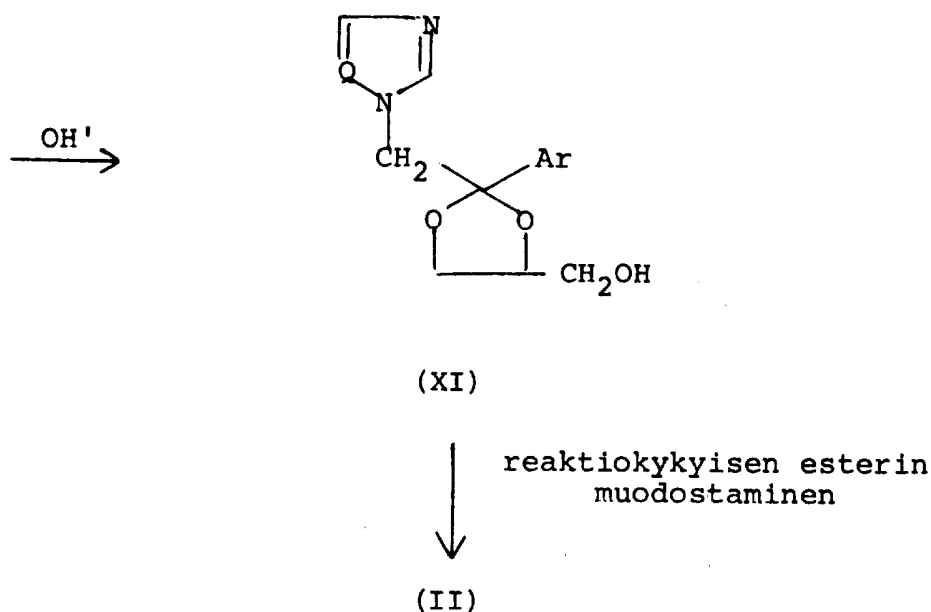


(IX)



(X)





Myös merkittävä joukko kaavan (III) mukaisista lähtöaineista on tunnettuja yhdisteitä ja muita voidaan yleensä valmistaa aminofenoleista ja (1-piperatsinyyli)fenoleista noudattamalla tässä edellä selostettuja alalla tunnettuja menetelmiä, joita käytetään, kun valmistetaan tarvittavia yhdisteiden (I) A-ryhmiä lähtemällä yhdisteistä (I-a-1) ja (I-a-2). Milloin fenolinen hydroksyyli-ryhmä voisi häiritä tällaisia synteettisiä prosesseja, mainittu ryhmä on edullista suojata ensin sopivalla suojaryhmällä, joka viimeeksi poistetaan myöhemmässä vaiheessa. Esimerkiksi suojattu fenoli voi olla metoksiyhdisteenä, jonka metoksi-ryhmä muutetaan lopuksi halutuksi hydroksiryhmäksi käsittelemällä sopivalla vahvalla hapolla, esimerkiksi bromivetyhapolla, tai voidaan käyttää asyylioksi-yhdistettä, jonka asyyli-ryhmä voidaan poistaa hydrolysoimalla alkalilla.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat ominaisuuksiltaan emäksisiä ja ne voidaan muuttaa terapeuttisesti käyttökelpoisiksi happo-additiosuoloihin antamalla niiden reagoida sopivan hapon, kuten esimerkiksi epäorgaanisen hapon, kuten halogeenivetyhapon, so. suolahapon, bromivety- tai jodivetyhapon; rikkihapon, typpi-hapon tai tiosyaanihapon; fosforihapon; tai orgaanisen hapon, kuten etikkahapon, propionihapon, hydroksietikkahapon, 2-hydroksipropionihapon, 2-oksopropionihapon, oksaalihapon, malonihapon, 1,4-meripihkahapon, (Z)-2-maleiinihapon, (E)-2-fumaarihapon, 2-hydroksi-1,4-meripihkahapon, 2,3-dihydroksi-1,4-meripihkahapon, 2-hydroksi-1,2,3-

propaanitrikarboksyylihapon, bentsoehapon, 3-fenyyl-2-akryylihapon,  $\alpha$ -hydroksibentseenietikkahapon, metaanisulfonihapon, etaanisulfonihapon, 2-hydroksietaanisulfonihapon, 4-metyyli-bentseenisulfonihapon, 2-hydroksibentsoehapon, 4-amino-2-hydroksibentsoehapon, 2-fenoksibentsoehapon tai 2-asetyylioksibentsoehapon kanssa. Suolat puolestaan muutetaan vastaavaksi vapaiksi emäksiksi tavalliseen tapaan, esimerkiksi antamalla niiden reagoida alkalien, kuten natrium- tai kaliumhydroksidin kanssa.

Kaavan (I) perusteella on ilmeistä, että tämän keksinnön yhdisteiden rakenteessa on ainakin kaksi asymmetristä hiiliatomia, nimittäin dioksolaani-renkaan 2- ja 4-asemissa olevat hiiliatomit, ja tästä johtuen ne voivat esiintyä erilaisissa stereokemiallisesti isomeerisissä muodoissa. Kaavan (I) mukaiset stereokemiallisesti isomeeriset muodot ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat kuuluvat myös tämän keksinnön piiriin.

Kaavan (I) mukaisia diastereomeerisia rasemaatteja, joista käytetään ilmaisuja cis- ja vastaavasti trans-muodot sääntöjen mukaisesti, joita on selostettu julkaisussa C.A., 76, Index Guide, Section IV, s. 85 (1972), voidaan saada erikseen tavanomaisin menetelmin. Sopivia tähän tarkoitukseen edullisesti käytettäviä menetelmiä ovat esimerkiksi selektiivinen kiteytys ja kromatograafinen erotus, esimerkiksi kolonnikromatograafinen erotus.

Koska stereokemiallinen rakenne määräytyy jo välituotteiden (II) yhteydessä, cis- ja trans-muodot voidaan myös erottaa jo tässä tai jopa aikaisemmassakin vaiheessa, minkä jälkeen vastaavia kaavan (I) mukaisia muotoja voidaan saada näistä aikaisemmin mainitulla tavalla. Tällaisten välituotteiden cis- ja trans-muotojen erottaminen voidaan suorittaa tavanomaisin menetelmin kuten edellä on selostettu erotettaessa yhdisteiden (I) cis- ja trans-muotoja.

On ilmeistä, että cis- ja trans-diastereomeeri-rasemaatit voidaan edelleen hajottaa optisiksi isomeereikseen cis(+), cis(-), trans(+) ja trans(-) käyttämällä alan asiantuntijain tuntemia menetelmiä.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ovat käyttökelpoisia sienien ja bakteerien torjuntaan soveltuvia aineita. Esimerkiksi mainittujen yhdisteiden ja niiden happoadditiosuolojen on todettu torjuvan erittäin tehokkaasti hyvin erilaisia sieniä, kuten esimerkiksi lajeja *Microsporum canis*, *Ctenomyces mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Phialophora verrucosa*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida*

tropicalis, Candida albicans, Mucor-lajeja, Aspergillus fumigatus, Sporotrichum schenckii ja Saprolegnia-lajeja, ja bakteereja, kuten esimerkiksi Erysipelotrix insidiosa, stafylokokkeja, kuten lajia Staphylococcus hemolyticus ja streptokokkeja, kuten lajia Streptococcus pyogenes. Huomioonottaen tämän keksinnön yhdisteiden, sekä paikallisesti että systeemisesti käytettäessä, tehokkaan mikrobeja tuhoavan vaikutuksen, ne muodostavat käyttökelpoisen yhdistevalikoiman sienien ja bakteerien tuhoamiseksi tai kasvun ehkäisemiseksi, ja vieläkin erityisemmin niitä voidaan käyttää tehokkaasti hoidettaessa tällaisista mikro-organismeista kärsiviä potilaita.

Yhdisteiden (I) voimakkaasta mikrobeja tuhoavasta vaikutuksesta ovat selvänä todisteena arvot, jotka on saatu seuraavissa kokeissa ja jotka arvot kuvaavat kaavan (I) mukaisten yhdisteiden käyttökelpoisia mikrobeja tuhoavia ominaisuuksia.

Koe A: Yhdisteiden (I) vaikutus vaginan candidosista vastaan rotilla

Kokeessa käytettiin naaraspuolisia Wistar-rottia, joiden paino oli  $\pm$  100 g. Niiltä poistettiin munasarjat ja kohtu ja kolmen viikon pituisen toipumisajan jälkeen niille annettiin ihonalaisesti 100  $\mu$ g estradioliundekylaattia seesamöljyssä kerran viikossa 3 peräkkäisenä viikkona. Näin indusoitua valekiimaa seurattiin tutkimalla mikroskooppisesti vaginarasvoja. Ravintoa ja vettä jätettiin niiden saataville vapaasti.

Rottiin infektoitiin vaginansisäisesti  $8 \times 10^5$  Candida albicans-solua, joita oli kasvatettu Sabouraud-liemessä 48 tuntia  $37^\circ\text{C}$ :ssa ja laimennettu suolaliuoksella. Infektiopäivä vaihteli 25 päivästä 32 päivään leikkauksen suorittamisesta, riippuen indusoidun valekiiman ilmaantumisoireista.

Tutkimuksen kohteena olleet lääkkeet annettiin suun kautta kerran päivässä kahden päivän ajan infektointipäivästä laskien. Kuhunkin kokeeseen kuului tehottomalla lääkkeellä suoritettut kontrollikäsittelyt. Tulokset arvioitiin ottamalla vaginarasvanäytteitä steriileillä vanutupoilla useina päivinä infektoinnin jälkeen. Vanutupot pantiin petrimaljoissa olevaan Sabouraud-liemeen ja idätettiin 48 tuntia  $37^\circ\text{C}$ :ssa. Ellei Candida albicans-kasvua ilmaantunut, so. eläimet olivat negatiivisia kokeen päättyessä, tämä johtui lääkkeen annosta koska tätä ei koskaan tapahtunut tehottomalla lääkkeellä käsitellyissä kontrollikokeissa. Taulukoissa I, II ja III alla on ilmoitettu pienin tutkimuksen



kohteena olleen lääkkeen suun kautta annettu annos, jonka todettiin tehoavan 14. päivänä infektoinnin jälkeen.

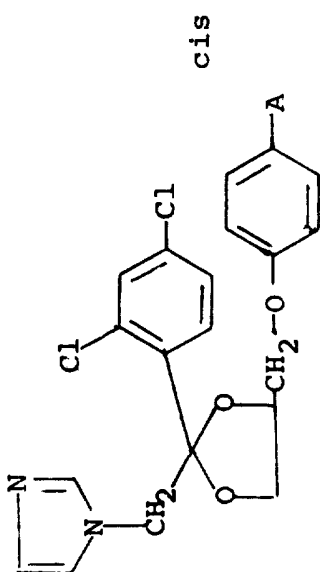
Koe B. Yhdisteiden (I) vaikutus kuvun candidosista vastaan kalkkunoilla

14 päivän ikäisten kalkkunoiden kupuun infektoitiin  $4 \times 10^6$  Candida albicans-solua, joita oli kasvatettu Sabouraud-liemessä 48 tuntia  $37^{\circ}\text{C}$ :ssa ja laimennettu suolaliuoksella. Istutuksen tilavuus oli 1 ml. Tutkimuksen kohteena ollut lääke sekoitettiin ensin 500 mg:aan laktonia ja sen jälkeen se sekoitettiin 1 000 g:aan jauhoa, jonka joukossa ei ollut mitään lisäaineita. Tutkittavan lääkkeen konsentraatio jauhossa on ilmoitettu arvona mg/kg.

Eläimille annettiin lääkettä sisältävää rehua 13 peräkkäisenä päivänä infektiopäivästä laskien. Kokeen päätyttyä kaikki eläimet tapettiin. Avauksen yhteydessä poistettiin kuvut, tyhjennettiin ja jauhettiin ultra-turrax-sekoittimessa 15 ml:ssa steriloitua suolaliuosta. Yhdyskuntien laskenta suoritettiin Sabouraud-agarilla ja tulokset, jotka on esitetty taulukoissa L, II ja III vastaavat  $\text{ED}_{50}$ -arvoja, so. lääkeannosta, jonka antamisen jälkeen 50-prosentilla eläimistä kuvut olivat täysin negatiiviset Candida albicans'in suhteen.


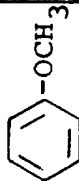



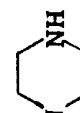
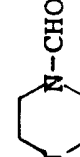
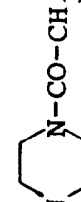
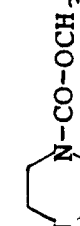
US-patenttijulkaisusta 3 936 470 tunnetuille yhdisteille samoista kokeista saadut tulokset on esitetty taulukossa IV, jossa merkintä "A" tarkoittaa ensiksi eristettyä isomeeriä ja merkintä "B" toiseksi eristettyä isomeeriä silloin kuin eristetyn isomeerin stereokemiallista konfiguraatiota ei ole määritetty. Kokeet A ja B kuvastavat sisäistä antimykoottista aktiivisuutta. Saatuja tuloksia tutkittaessa todetaan, että keksinnön mukaiset yhdisteet ovat yllättävästi paljon parempia sisäisiä antimykoottisia aineita kuin US-patenttijulkaisusta 3 936 470 tunnetut vertailuyhdisteet.

Taulukko I



A	Emäs tai suola	Vaginan candidosis rotilla pienin tehoava suun kautta annettu annos, LED mg/kg	Kuvun candidosis kalkkunoil- noilla: ED <sub>50</sub> mg/kg rehua
-N=C=S	emäs	5	125
-NH <sub>2</sub>	"	"	"
-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2 (COOH) <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O	10	31
-NH-CHO	emäs	2,5	"
-NH-CO-CH <sub>3</sub>	"	5	"
-NH-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	10	"
-NH-CO-CH(Cl) <sub>2</sub>	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CHOH emäs	"	125
-NH-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	5	63
-NH-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -F	"	"	16
-NH-CO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -Cl	"	-	31

Taulukko I jatkuu...

-NH-CO- 	emäs	10	31
-NH-CO- 	"	40	16
-NH-CO-OCH <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	5	31
-NH-CO-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	emäs	"	16
-NH-CO-O- 	"	10	125
-NH-CO-NH-CH <sub>3</sub>	"	"	"
-NH-CO-NH-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	"	"
-NH-CS-NH <sub>2</sub>	"	20	-
-NH-CS-NH-CH <sub>3</sub>	"	10	125
-NH-CS-NH-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	5	"
-N 	"	-	16
-N 	"	2,5	"
-N 	"	5	125
-N 	"	<10	-
-N 	"	2,5	8
-N 	"	2,5	8

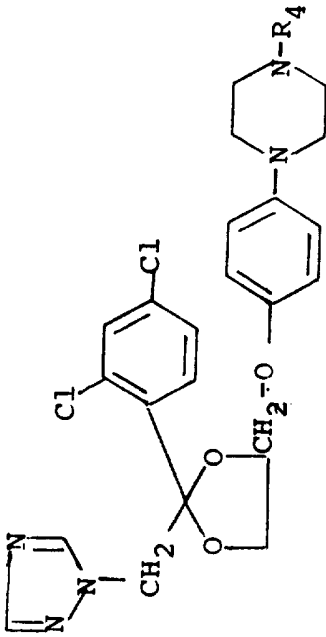
Taulukko I jatkuu...

	emäs	2,5	16
	"	5	125
	emäs.H <sub>2</sub> O	2,5	16
	"	10	125
	emäs.2H <sub>2</sub> O	2,5	"
	emäs.H <sub>2</sub> O	"	"
	2(COOH)2	1,25	31
	2HCl	2,5	8
	2HCl.1/2 H <sub>2</sub> O	10	31
	2(COOH)2.C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	2,5	-
	3HCl.H <sub>2</sub> O	-	16
	3HCl.CH <sub>3</sub> -CHOHCH <sub>3</sub>	2,5	-

Taulukko I jatkuu...

	3HCl · H <sub>2</sub> O	-	31
	emäs 2 1/2 (COOH) <sub>2</sub>	2,5	16
	emäs	"	31
	"	5	-
	emäs · H <sub>2</sub> O	1,25	31
	3HCl · H <sub>2</sub> O	2,5	31
	emäs	-	16
	"	1,25	-
	"	< 2,5	-
	"	1,25	16




Taulukko II

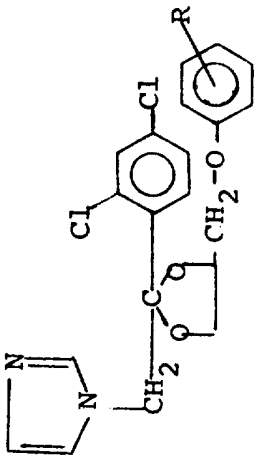


R <sub>4</sub>	Emäs tai suola	Vaginan vandidosis rotilla: pienin tehoava suun kautta annettu annos, LED mg/kg	Kuvun candidosis kalkkunoilla: ED <sub>50</sub> mg/kg rehua
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	emäs	-	16
CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	"	2,5	63
CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2 HCl	-	8
CO-O-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	-	"
CHO	emäs	1,25	16
CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	2 HCl	-	"
CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	emäs	2,5	31
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	"	-
CO-O-CH <sub>3</sub>	"	-	8
SO <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	emäs. H <sub>2</sub> O	-	16
CO-O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	emäs	-	"
(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	"	-	"
CO-CH <sub>3</sub>	"	1,25	8
CH <sub>3</sub>	"	"	16
SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	emäs. 1,2 H <sub>2</sub> O	"	31
CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	emäs	"	-

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä

Taulukko III

Q	Ar	A	R	Iso- meeri	Emäs- tai suolamuoto	Vaginan candidosis roitiilla: pleenin tehoava suun- kautta annet- tu annos mg/kg	Kuvun candi- dosis kalkku- noilla, mg/kg rehua
CH	4-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4 (-N  -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	H	-	1/2 (E)- HOOC-CH=CH-COOH	2,5	-
"	"	4 (-N  -CO-CH <sub>3</sub> )	"	-	emäs	-	31
"	2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	3 (-NH-CO-CH <sub>3</sub> )	"	cis	HNO <sub>3</sub>	10	63
"	"	3 (-N  -COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	"	"	emäs	2,5	-
"	"	4-NH <sub>2</sub>	3-NO <sub>2</sub>	"	"	5,0	31



Taulukko IV

R	Suola	Iso- meeri <sup>x</sup>	Vaginan candidosis rotilla: pienin suun kautta annettu annos mg/kg	Kuvun candidosis kalkku- noilla, mg/kg rehua
4-CH <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	A	>10	>125
2-CH <sub>3</sub>	3/2 (COOH) <sub>2</sub>	B	-	"
4-Cl	"	trans	>10	"
2,4-Cl <sub>2</sub>	"	B	-	"
H	HNO <sub>3</sub>	A	-	"
3,4-Cl <sub>2</sub>	"	"	>10	"
2-CH <sub>3</sub> -4-Cl	HNO <sub>3</sub>	A + B	10	"
2,4-Br <sub>2</sub>	"	A	>10	"
2-F	"	"	20	63
4-Br	"	B	10	>125
4-F	"	cis	-	63
4-CH <sub>3</sub>	"	A	-	125
"	(COOH) <sub>2</sub>	B	-	>125
4-OCH <sub>3</sub>	"	cis	20	125
4-Cl	HNO <sub>3</sub>	"	"	"
2,4-Cl <sub>2</sub>	"	A	>10	>125



## Taulukko IV jatkuu...

4-Br	HNO <sub>3</sub>	A	-	63
3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -4-Cl	"	"	-	125
4-CN	"	"	10	>125
2-OCH <sub>3</sub>	2 (COOH) <sub>2</sub>	"	40	125
2-Cl	HNO <sub>3</sub>	"	>10	>125
"	2 (COOH) <sub>2</sub>	B	-	"
2,6-Cl <sub>2</sub>	HNO <sub>3</sub>	A	40	"
2-Br	"	cis	-	"
"	2 (COOH) <sub>2</sub>	trans	-	"
2,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HNO <sub>3</sub>	A	-	"
"	3/2 (COOH) <sub>3</sub> / <sub>2</sub>	B	10	"
2,4,6-Cl <sub>3</sub>	HNO <sub>3</sub>	A	>10	"
"	2 (COOH) <sub>2</sub>	B	-	"
2-Cl-4-(t.C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	HNO <sub>3</sub>	A	20	"
"	"	B	-	"
2,4,5-Cl <sub>3</sub>	"	A	10	125
"	3/2 (COOH) <sub>2</sub>	B	≥ 10	>125
2,5-Br <sub>2</sub> -4-(CH <sub>3</sub> )	HNO <sub>3</sub>	cis	>10	"
2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	"	A	-	"
4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	"	A + B	5	125
"	-	trans	10	>125
2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HNO <sub>3</sub>	A	-	125
2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	A + B	-	>125

Taulukko IV jatkuu...

3,5-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	HNO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	A	>10	>125
4-(i.C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )	HNO <sub>3</sub>	A + B	10	125
4-(t.C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )	"	A	>10	>125
3,5-Cl <sub>2</sub>	HNO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	"	>40	"
3-(CH <sub>3</sub> )-4-Cl	HNO <sub>3</sub>	"	10	"
4-Br	-	cis	>10	63
2,3-Cl <sub>2</sub>	2 (COOH) <sub>2</sub>	A	"	>125
"	3/2 (COOH) <sub>2</sub>	B	"	"

Huomioonottaen yhdisteiden sieniä ja bakteereja tuhoavat ominaisuudet tämän keksinnön avulla saadaan arvokkaita seoksia, jotka sisältävät aktiivisena aineosana kaavan (I) mukaisia keksinnön kohteena olevia yhdisteitä tai niiden happoadditiosuoloja liuotuksessa tai kiinteään aineeseen, puolikiinteään aineeseen tai nestemäisen laimentimen tai kantajan yhteydessä. Keksinnön mukaisilla yhdisteillä voidaan tehokkaasti ehkäistä sienien ja bakteerien kasvua käyttämällä kaavan (I) mukaisia yhdisteitä tai niiden suoloja tehoavin, sieniä ja bakteereja tuhoavin määrin. Sieniä ja bakteereja tuhoavia seoksia, jotka sisältävät tehoavan määrän kaavan (I) mukaista aktiivista yhdistettä, joko yksinään tai muiden terapeuttisesti aktiivisten aineiden kera, seoksena sopivien kantajien kanssa, voidaan valmistaa helposti tavanomaisen farmaseuttisen tekniikan mukaisesti käytettäväksi yleisin antotavoin.

Ensisijaiset seokset ovat annosyksikön muodossa, joka sisältää annosyksikköä kohden tehoavan määrän aktiivista aineosaa seoksena sopivien kantajien kanssa. Vaikkakin aktiivisen aineosan määrä annosyksikköä kohden voi vaihdella verraten avarissa rajoissa, ensisijaisia ovat annosyksiköt, jotka sisältävät noin 50 - noin 500 mg ja täsmällisemmin sanoen noin 100- noin 250 mg aktiivista aineosaa.

Seuraavien esimerkkien tarkoituksena on kuvata tämän keksinnön piiriä.

Ellei toisin ole mainittu, kaikki niissä mainitut osat ovat paino-osia.

#### Esimerkki I

Seosta, jossa on 2,4 osaa N-(4-hydroksifenyyli)bentsamidia, 4,2 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetyyli-metaanisulfonaattia, 2 osaa kaliumkarbonaattia ja 75 osaa dimetyylisulfoksidia sekoitetaan yön ajan 100°C:ssa. Reaktioseos jäädytetään ja kaadetaan veteen. Tuote uutetaan kahdesti trikloorimetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestään kahdesti vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään 1-butanolista. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 2,7 osaa (51 %) cis-N-(4- $\bar{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi $\bar{7}$ fenyyli)-bentsamidia; sp. 217,6°C.

Esimerkki II

Noudattamalla esimerkin I menetelmää ja käyttämällä siinä ekvivalenttimäärät sopivasti substituotua N-(4-hydroksifenyyli)-bentsamidia lähtöaineena, valmistetaan seuraavia yhdisteitä:

cis-N- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi/fenyyli } -4-metoksibentsamidia; sp. 188,7°C,

cis-N- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi/fenyyli } -4-fluoribentsamidia; sp. 198,2°C;

cis-etyyli { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi/fenyyli } -karbamaattia; sp. 178,9°C; ja

cis-4-bromi-N- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi/fenyyli } bensamidia; sp. 217,9°C.

Esimerkki III

Seosta, jossa on 2,8 osaa 4-kloori-N-(4-hydroksifenyyli)-bentsamidia, 0,4 osaa natriumhydrididispersiota, (73-prosenttista), 75 osaa dimetyylisulfoksidia ja 18 osaa bentseeniä sekoitetaan tunnin ajan 40°C:ssa. Sitten siihen lisätään 4,2 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetyyli-metaanisulfonaattia ja koko seosta sekoitetaan yön ajan 100°C:ssa. Reaktioseos jäädytetään ja kaadetaan veteen. Tuote uutetaan kahdesti bentseenillä.

Yhdistetyt uutteen pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään 1-butanolista. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 3,2 osaa (58 %) cis-4-kloori-N- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi/fenyyli } bensamidia; sp. 213,3°C.

Esimerkki IV

Seosta, jossa on 1,8 osaa 4-(1-pyrrolidinyyli)fenolia, 0,4 osaa natriumhydridi-dispersiota, (78 %) ja 100 osaa dimetyylisulfoksidia sekoitetaan tunnin ajan 40°C:ssa. Sitten siihen lisätään 4,2 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetyyli-metaanisulfonaattia ja sekoittamista

jatketaan yön ajan 100°C:ssa. Reaktioseos jäädytetään ja kaadetaan veteen. Tuote uutetaan 1,1'-oksibisetaanilla. Uute pestään kahdesti vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään 1,1'-oksibisbutaanista. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 2,3 osaa (48 %) cis-1- { 2-(2,4-dikloorifenyyli)-4- [4-(1-pyrrolidinyyli) fenoksimetyyli] -1,3-dioksolan-2-yylimetyyli } -1H-imidatsolia; sp. 149,1°C.

#### Esimerkki V

Seosta, jossa on 1,9 osaa 4-(4-morfolinyyli)-fenolia, 4,2 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetyyli-metaanisulfonaattia, 2 osaa kaliumkarbonaattia ja 80 osaa 4-metyyli-2-pentanonia sekoitetaan ja kiehutetaan yön ajan. Reaktioseos jäädytetään, lisätään vettä ja tuote uutetaan kahdesti 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt uutteen kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan kolonnissa kromatograafisesti silikageelillä käyttämällä eluointiainena trikloorimetaania. Puhtaat fraktiot kootaan yhteen ja eluointiaine haihdutetaan pois. Jäännös kiteytetään 1,1'-oksibisbutaanista, jolloin saadaan, kuivauksen jälkeen, 2,3 osaa (47 %) cis-4 { 4- [2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi] fenyyli } morfoliinia; sp. 135°C.

#### Esimerkki VI

Seosta, jossa on 1,9 osaa 4-(dimetyyliamino)fenoli-hydrokloridia, 4,2 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetyyli-metaanisulfonaattia, 4 osaa kaliumkarbonaattia ja 80 osaa 4-metyyli-2-pentanonia sekoitetaan ja kiehutetaan yön ajan. Reaktioseos jäädytetään, lisätään vettä ja tuote uutetaan kahdesti 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös muutetaan etaanidioaattisuolaksi 2-propanonissa ja 2,2'-oksi-bispropanissa. Suola suodatetaan erilleen ja kiteytetään etanolista, jolloin saadaan 2,4 osaa (37 %) cis-4- [2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi] -N,N'-dimetyylibentseeniamiini-dietaanidioaattihydraattia; sp. 112,5°C.

#### Esimerkki VII

Seosta, jossa on 1,8 osaa N-(4-hydroksifenyyli)-propaniamidia, 4,2 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetyyli-metaanisulfonaattia, 2 osaa kaliumkarbonaattia ja 67,5 osaa N,N-dimetyyliformamidia sekoitetaan

ja lämmitetään yön ajan 100°C:ssa. Reaktioseos jäädytetään ja kaadetaan veteen. Tuote uutetaan kahdesti bentseenillä. Yhdistetyt tuotteet pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös muutetaan etaanidioaattisuolaksi 4-metyyli-2-pentanonissa ja 2,2'-oksibispropanissa. Suola suodatetaan erilleen ja kiteytetään 2-propanolista. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan viikonlopun aikana 80°C:ssa, jolloin saadaan 2,3 osaa (37 %) cis-N- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } propaaniamidietaanidioaatti.2-propanolaattia; sp. 116,9°C.

#### Esimerkki VIII

Seosta, jossa on 1,7 osaa N-(4-hydroksifenylyli)asetamidia, 4,2 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetyyli-metaanisulfonaattia, 2 osaa kaliumkarbonaattia ja 68 osaa N,N-dimetyyliformamidia sekoitetaan yön ajan 100°C:ssa. Reaktioseos jäädytetään ja kaadetaan veteen. Tuote uutetaan kahdesti trikloorimetaanilla. Yhdistetyt tuotteet pestään kahdesti vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännöstä trituroidaan seoksessa, jossa on 4-metyyli-2-pentanonia ja 2,2'-oksibispropania. Tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saadaan 2,8 osaa (61 %) cis-N- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } asetamidia; sp. 180,5°C.

Seosta, jossa on 8,9 osaa cis-N- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } -asetamidia, 1,5 osaa kaliumhydroksidia ja 80 osaa 1-butanolia sekoitetaan ja kiehutetaan yön ajan. Reaktiotuote haihdutetaan kuiviin ja jäännökseen lisätään vettä. Saostunut tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään metyylibentseenistä, jolloin saadaan 6,6 osaa (82 %) cis-4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/bentseeniamiinia; sp. 164,4°C.

#### Esimerkki IX

Seosta, jossa on 0,8 osaa isotiosyanaattometaanä, 4,2 osaa cis-4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/bentseeniamiinia ja 100 osaa 1,4-dioksaania sekoitetaan ja kiehutetaan 3 tuntia. Liuotin haihdutetaan pois ja

jäännös kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista. Tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen asetonitriilistä, jolloin saadaan 2,7 osaa (53 %) cis-N- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } -N'-metyyli-tioureaa; sp. 130,7°C.

#### Esimerkki X

Noudattamalla esimerkin IX menetelmää ja käyttämällä ekvivalenttimäärin isotiosyanaattoetaania siinä käytetyn isotiosyanaattometaanin asemesta, valmistetaan:

cis-N- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } -N'-etyylitioureaa; sp. 140,4°C.

#### Esimerkki XI

Sekoitettuun liuokseen, jossa on 4,2 osaa cis-4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/bentseeniamiinia 10 ml:ssa etikkahappoa lisätään 20 osaa vettä. Sitten siihen lisätään liuos, jossa on 1 osa kaliumisosyanaattia 20 osassa vettä ja koko seosta sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Kun tähän on lisätty 200 osaa vettä, seos neutraloidaan kaliumkarbonaatilla. Tuote uutetaan trikloorimetaanilla. Uute kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista. Tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saadaan 2,9 osaa (62 %) cis-N- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } -ureaa; sp. 155,1°C.

#### Esimerkki XII

Seosta, jossa on 1 osa isosyanaattometaanina, 4,2 osaa cis-4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/bentseeniamiinia ja 75 osaa 1,4-dioksaania sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja jäännös kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 3,5 osaa (73 %) cis-N- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } -N'-metyyliureaa; sp. 169°C.

#### Esimerkki XIII

Noudattamalla esimerkin XII menetelmää ja käyttämällä ekvivalenttimäärin vastaavaa isosyanaattoetaania ja isosyanaattobentsee-

niä siinä käytetyn isosyanaattometaanin asemesta, valmistetaan vastaavasti:

cis-N { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli} -N'-etyyliureaa; sp. 154,3°C;  
ja

cis-N- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli} -N'-fenyyliureanitraattia; sp. 127,3°C.

#### Esimerkki XIV

Seosta, jossa on 40 osaa muurahaishappoa ja 4,2 osaa cis-4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/bentsamiinia sekoitetaan ja kiehutetaan 48 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan veteen ja neutraloidaan natriumvetykarbonaatilla. Tuote uutetaan kahdesti trikloorimetaanilla. Yhdistetyt uutteen kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saadaan 3,8 osaa (85 %) cis-N- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli} formamidia; sp. 132,6°C.

#### Esimerkki XV

Seosta, jossa on 1,8 osaa metyylikarb cis-4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/bentseeniamiinia, 2 osaa kaliumkarbonaattia ja 75 osaa 1,4-dioksaania sekoitetaan ja kiehutetaan tunnin ajan. Reaktioseos jäähdytetään ja kaadetaan veteen. Lisättäessä 2,2'-oksibispropania tuote saostuu. Se suodatetaan erilleen ja muutetaan nitraattisuolaksi 2-propanonissa ja 2,2'-oksipropanissa. Suola suodatetaan erilleen ja kiteytetään asetonitriilistä, jolloin saadaan 3,4 osaa (63 %) cis-metyyli { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli} -karbamaatti-nitraattia; sp. 157,6°C.

#### Esimerkki XVI

Seosta, jossa on 1,7 osaa diklooriasetyylikloridia, 4,2 osaa cis-4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/bentseeniamiinia, 2 osaa kaliumkarbonaattia ja 100 osaa 1,4-dioksaania sekoitetaan ja kiehutetaan 4 tuntia.



Reaktioseos jäädytetään ja kaadetaan veteen. Tuote uutetaan kahdesti 1,1'-oksibisetaanilla. Yhdistetyt uutteen kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 3,9 osaa (73 %) cis-2,2-dikloori-N- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/phenyyli } asetamidia; sp. 165,6°C.

#### Esimerkki XVII

Sekoitettuun ja jäädytettyyn liuokseen (jäähaude), jossa on 8,4 osaa cis-4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/bentseeniamiinia 75 osassa pyridiiniä ja 112 osassa trikloorimetaania lisätään tiputtamalla 3,5 osaa fenyylikarbonokloridididaattia. Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatketaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan veteen ja tuote uutetaan kahdesti trikloorimetaanilla. Yhdistetyt uutteen kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännöstä trituroidaan 1,1'-oksibisetaanin ja 2,2'-oksibispropanin seoksessa. Tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saadaan 8,6 osaa cis-fenyyli { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/phenyyli }-karbamaattia; sp. 170,6°C.

#### Esimerkki XVIII

A. Seosta, jossa on 33,8 osaa 4-(1-piperatsinyyli)-fenolidihydrobromidia, 11,2 osaa etikkahappoanhydridiä, 42 osaa kaliumkarbonaattia ja 300 osaa 1,4-dioksaania sekoitetaan ja kiehutetaan 3 päivää. Reaktioseos suodatetaan ja suodos haihdutetaan kuiviin. Kiinteätä jäännöstä sekoitetaan vedessä ja lisätään natriumvetykarbonaattia. Koko seosta sekoitetaan 30 minuuttia. Saostunut tuote suodatetaan erilleen ja liuotetaan laimeaan suolahappoliuokseen. Liuos uutetaan trikloorimetaanilla. Hapan vesifaasi eroitetaan ja neutraloidaan ammoniumhydroksidilla. Tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään etanolista, jolloin saadaan 5,7 osaa 1-asetyyli-4-(4-hydroksifenyyli)piperatsiinia; sp. 181,3°C.

B. Seosta, jossa on 2,4 osaa 1-asetyyli-4-(4-hydroksifenyyli)-piperatsiinia, 0,4 osaa natriumhydridi-dispersiota (78 %), 75 osaa dimetyylisulfoksidia ja 22,5 osaa bentseeniä sekoitetaan tunnin ajan 40°C:ssa. Sitten siihen lisätään 4,2 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetyyli-metaanisulfonaattia ja sekoittamista jatketaan yön ajan 100°C:ssa.

Reaktioseos jäädytetään ja laimennetaan vedellä. Tuote uutetaan 1,1'-oksibisetaanilla. Uute kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 3,2 osaa (59 %) cis-1-asetyyli-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyli-metyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli-metoksi/fenyyli } -piperatsiinia; sp. 146°C.

Esimerkki XIX

Seosta, jossa on 21 osaa cis-1-asetyyli-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyli-metyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli-metoksi/fenyyli } piperatsiinia, 10 osaa kaliumhydroksidia ja 200 osaa 1-butanolia sekoitetaan ja kiehutetaan yön ajan. Reaktioseos jäädytetään ja lisätään bentseeniä. Koko seos pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 13,9 osaa (71 %) cis-1- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyli-metyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli-metoksi/fenyyli } -piperatsiinia; sp. 170,7°C.

Esimerkki XX

Seosta, jossa on 0,9 osaa isotiosyanaattometaania, 4,9 osaa cis-1- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyli-metyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli-metoksi/fenyyli } piperatsiinia ja 100 osaa, 1,4-dioksaania sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Saostunut tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään 1,4-dioksaanista. Kiteytymä suodatetaan jälleen erilleen ja kiteytetään uudelleen 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saadaan 2,7 osaa (47 %) cis-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyli-metyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli-metoksi/fenyyli } -N-metyyli-1-piperatsiinikarbotioamidi-mono-hydraattia; sp. 138,2°C.

Esimerkki XXI

Seosta, jossa on 1 osa isotiosyanaattoetaania, 4,9 osaa cis-1- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyli-metyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli-metoksi/fenyyli } -piperatsiinia ja 130 osaa dikloorimetaania sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja jäännöstä trituroidaan 4-metyyli-2-pentanonin ja 2,2,'-oksibispropanin seoksessa. Tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saadaan 5,2 osaa (89 %) cis-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyli-metyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli-metoksi/fenyyli } -N-etyyli-1-

piperatsiinikarbotioamidi-puolihydraattia; sp. 187,9°C.

Esimerkki XXII

Seosta, jossa on 0,7 osaa isosyanaattometaanä, 4,9 osaa cis-1- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli} piperatsiinia ja 100 osaa 1,4-dioksaania sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan pois. Jäännös puhdistetaan kolonnissa kromatograafisesti silikageelillä käyttämällä eluointiaineena trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 98:2). Puhtaat fraktiot kootaan yhteen ja eluointiaine haihdutetaan pois. Jäännös kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 3,7 osaa (66 %) cis-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli}-N-metyyli-1-piperatsiinikarboksiamidi-monohydraattia; sp. 120,6°C.

Esimerkki XXIII

Noudattamalla esimerkin XXII menetelmää ja käyttämällä ekvivalenttimäärin vastaavaa isosyanaattoetaanä ja isosyanaattopropaanä siinä käytetyn isosyanaattometaanin asemesta, saadaan vastaavasti seuraavia yhdisteitä:

cis-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli} -N-etyyli-1-piperatsiinikarboksiamidimonohydraattia; sp. 121,2°C; ja

cis-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli}-N-propyyli-1-piperatsiinikarboksiamidi-dihydraattia; sp. 111,1°C.

Esimerkki XXIV

Seosta, jossa on 1 osa kaliumisosyanaattia, 4,9 osaa cis-1- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli} -piperatsiinia, 0,6 osaa etikkahappoa, 50 osaa vettä ja 50 osaa 1,4-dioksaania sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Liuotin haihdutetaan pois ja jäännös puhdistetaan kolonnissa kromatograafisesti silikageelillä käyttämällä eluointiaineena trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 98:2). Puhtaat fraktiot kootaan yhteen ja eluointiaine haihdutetaan pois. Jäännös kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 2 osaa (38 %) cis-4-

{4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli} -1-piperatsiinikarboksiamidia; sp. 189,8°C.

Esimerkki XXV

Seosta, jossa on 1,2 osaa metyylikarbonikloridaattia, 4,9 osaa cis-1- {4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli} -piperatsiinia, 2 osaa natriumvetykarbonaattia, 100 osaa 1,4-dioksaania ja 50 osaa vettä sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään vettä. Saostunut tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saadaan 3,8 osaa (69 %) cis-metyyli-4- {4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli} -1-piperatsiinikarboksylaattia; sp. 137,5°C.

Esimerkki XXVI

Noudattamalla esimerkin XXV menetelmää valmistetaan cis-etyyli-4- {4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli} -1-piperatsiinikarboksylaattia; sp. 112,2°C, antamalla etyylikarbonikloridaatin reagoida cis-1- {4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli} piperatsiinin kanssa.

Esimerkki XXVII

Seosta, jossa on 60 osaa muurahaishappoa ja 4,9 osaa cis-1- {4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli} piperatsiinia sekoitetaan ja kieuhutetaan yön ajan. Reaktioseos jäädytetään, lisätään vettä ja koko seos tehdään alkaliseksi 50-prosenttisellä natriumhydroksidiliuosella. Tuote uutetaan trikloorimetaanilla. Uute kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saadaan 5,3 osaa (100 %) cis-4- {4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli} -1-piperatsiinikarboksialdehydiä; sp. 153,4°C.

Esimerkki XXVIII

Seosta, jossa on 2 osaa dimetyylikarbamiinikloridia, 4,9 osaa cis-1- {4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli} -piperatsiinia, 4 osaa

kaliumkarbonaattia, 130 osaa dikloorimetaania ja 20 osaa vettä sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos laimennetaan vedellä ja koko seosta sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Dikloorimetaani-faasi eroitetaan ja liuotin haihdutetaan pois. Jäännöstä trituroidaan 4-metyyli-2-pentanonin ja 2,2'-oksibispropanin seoksessa. Tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saadaan 4,8 osaa (86 %) cis-4- $\{4-\sqrt{2}-(2,4\text{-dikloorifenyyli})-2-(1\text{H-imidatsol-1-yyylimetyyli})-1,3\text{-dioksolan-4-yyylimetoksi}\}$ fenyyli $\}$ -N,N-dimetyyli-1-piperatsiinikarboksi-amidia; sp. 143,8°C.

Esimerkki XXIX

Seosta, jossa on 1,5 osaa bentsoylikloridia, 4,9 osaa cis-1- $\{4-\sqrt{2}-(2,4\text{-dikloorifenyyli})-2-(1\text{H-imidatsol-1-yyylimetyyli})-1,3\text{-dioksolan-4-yyylimetoksi}\}$ fenyyli $\}$  piperatsiinia, 3 osaa kaliumkarbonaattia, 130 osaa dikloorimetaania ja 20 osaa vettä sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Lisätään vettä ja koko seosta sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Orgaaninen faasi eroitetaan, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös muutetaan etaanidioaattisuolaksi 2-propanonissa. Suola suodatetaan erilleen ja kiteytetään etanolin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saadaan 5,9 g (80 %) cis-1-bentsoyyl-4- $\{4-\sqrt{2}-(2,4\text{-dikloorifenyyli})-2-(1\text{H-imidatsol-1-yyylimetyyli})-1,3\text{-dioksolan-4-yyylimetoksi}\}$ fenyyli $\}$ -piperatsiini-etaanidioaatti-(2:3)puolihydraattia; sp. 132,9°C.

Esimerkki XXX

Seosta, jossa on 1,5 osaa propionihappoanhydridiä, 4,9 osaa cis-1- $\{4-\sqrt{2}-(2,4\text{-dikloorifenyyli})-2-(1\text{H-imidatsol-1-yyylimetyyli})-1,3\text{-dioksolan-4-yyylimetoksi}\}$ fenyyli $\}$ -piperatsiinia, 2 osaa kaliumkarbonaattia ja 130 osaa dikloorimetaania sekoitetaan ensin 2 tuntia ja edelleen, sen jälkeen kun on lisätty 20 osaa vettä, tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Kerrokset eroitetaan ja orgaaninen faasi haihdutetaan kuiviin. Jäännös kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista. Tuote suodatetaan erilleen, käsitellään kaliumkarbonaatin kanssa ja kiteytetään uudelleen 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saadaan 3,6 osaa (66 %) cis-1- $\{4-\sqrt{2}-(2,4\text{-dikloorifenyyli})-2-(1\text{H-imidatsol-1-yyylimetyyli})-1,3\text{-dioksolan-4-yyylimetoksi}\}$ fenyyli $\}$ -4-(1-oksopropyyli)piperatsiinia; sp. 122,7°C.

Esimerkki XXXI

Seosta, jossa on 10 osaa rikkihiiltä, 19,6 osaa cis-1- {4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-diokso-  
lan-4-yyylimetoksi/fenyyli} piperatsiinia, 2,4 osaa natriumhydroksi-  
dia, 80 osaa metanolia ja 100 osaa vettä sekoitetaan 3 tuntia huone-  
neen lämpötilassa. Sen jälkeen siihen lisätään 7,5 osaa dimetyyli-  
sulfaattia ja sekoittamista jatketaan tunnin ajan huoneen lämpö-  
tilassa. Lisätään vettä ja tuote uutetaan dikloorimetaanilla. Uute  
kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännöstä trituroi-  
daan 4-metyyli-2-pentanonissa. Tuote suodatetaan erilleen ja kitey-  
tetään etanolista, jolloin saadaan 23,1 osaa (100 %) cis-metyyli-  
-4- {4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-  
diokso-  
lan-4-yyylimetoksi/fenyyli} -1-piperatsiinikarboditioaattia; sp. 132,9°C.

Esimerkki VXXII

Seosta, jossa on 1,7 osaa fenyylikarbonikloridaattia, 4,9 osaa cis-1- {4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylime-  
tyyli)-1,3-diokso-  
lan-4-yyylimetoksi/fenyyli} -piperatsiinia, 2 osaa kaliumkarbonaattia ja 130 osaa dikloorimetaania sekoitetaan ensin  
2 tuntia huoneen lämpötilassa ja edelleen, sen jälkeen kun on lisät-  
ty 20 osaa vettä, tunnin ajan samassa lämpötilassa. Orgaaninen faa-  
si eroitetaan reaktioseoksesta ja haihdutetaan kuiviin. Jäännöstä  
trituroidaan 4-metyyli-2-pentanonin ja 2,2'-oksibispropanin seok-  
sessa. Tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään 4-metyyli-2-penta-  
nonista, jolloin saadaan 5,3 osaa (87 %) cis-fenyyli-4- {4- $\sqrt{2}$ -(2,4-  
dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-diokso-  
lan-4-  
yyylimetoksi/fenyyli} -1-piperatsiinikarboksylaattia; sp. 159,5°C.

Esimerkki VXXIII

Noudattamalla esimerkin XVIII-B muutaista menetelmää ja käyttä-  
mällä ekvivalentein määrin sopivia lähtöaineita, saadaan vielä seu-  
raavia yhdisteitä:

trans-1-asetyyli-4-(4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-  
yyylimetyyli)-1,3-diokso-  
lan-4-yyylimetoksi/fenyyli} piperatsiinia,  
jonka sp. dihydroklorididihydraattina on 175,9°C ja etaanidiaatti  
(1:1) monohydraattina on 114,4°C; 1-asetyyli-4-(4- $\sqrt{2}$ -(4-kloori-  
fenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-diokso-  
lan-4-yyylimetok-  
si/fenyyli)piperatsiinia, jonka sp. cis-isomeerinä on 158,5°C, ja

1-asetyyli-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-2-(4-metyylifenyyl-  
li)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyylili } piperatsiinia, jonka  
sp. cis-isomeerinä on 140,4°C.

#### Esimerkki XXXIV

Seosta, jossa on 174 osaa 2-bromi-1-(3-kloorifenyyl)-etaa-  
nia, 81 osaa 1,2,3-propaanitriolia, 7,4 osaa 4-metyyli-bentseeni-  
sulfonihappoa, 94 osaa 1-butanolia ja 528 osaa bentseeniä sekoite-  
taan ja kiehutetaan 20 tuntia käyttämällä veden erottajaa. Reaktio-  
seos kaadetaan laimeaan natriumhydroksidiliuokseen ja kerrokset  
erottajaa Vesifaasi uutetaan kahdesti metyylibentseenillä. Yhdis-  
tetyt orgaaniset faasit pestään kahdesti vedellä, kuivataan, suo-  
datetaan ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan jäännöksenä 238  
osaa cis+trans-2-(bromimetyyli)-2-(3-kloorifenyyl)-1,3-dioksolaani-  
4-metanolia.

238 osaa cis+trans-2-(bromimetyyli)-2-(3-kloorifenyyl)-1,3-  
dioksolaani-4-metanolia liuotetaan seokseen, jossa on 144 osaa  
pyridiiniä ja 1135 osaa trikloorimetaania ja liuos jäädytetään noin  
5°C:een. Sitten siihen lisätään tiputtamalla 149 osaa bentsoyyli-  
kloridia lämpötilan ollessa 10°C:n alapuolella. Lisäyksen päätyttyä  
sekoittamista jatketaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos  
kaadetaan veteen ja kerrokset eroitetaan. Vesifaasi uutetaan kahdes-  
ti trikloorimetaanilla. Yhdistetyt uutteen kahdesti vedellä,  
kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännöstä sekoite-  
taan muutaman tunnin ajan heksaanissa. Saostunut tuote suodatetaan  
erilleen ja kuivataan ilmassa, jolloin saadaan 128 osaa cis+trans-  
 $\sqrt{2}$ -(bromimetyyli)-2-(3-kloorifenyyl)-1,3-dioksolan-4-yyylimetyyli/-  
bentsoaattia.

Seosta, jossa on 26 osaa 1H-imidatsolia ja 68,5 osaa natrium-  
metylaattiliuosta (30 %), sekoitetaan ja kiehutetaan 15 minuuttia.  
Lisätään 90 osaa N,N-dimetyyliformamidia ja metanolia tislataan  
pois kunnes sisälämpötila on 130°C. Sitten siihen lisätään tiputta-

63398

malla liuos, jossa on 102,5 osaa cis+trans- $\sqrt{2}$ -(bromimetyyli)-2-(3-kloorifenyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetyyli/bentsoaattia 225 osassa N,N-dimetyyliformamidia. Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatketaan 3 tuntia kiehumislämpötilassa. Reaktioseos jäädytetään, lisätään vettä ja tuote uutetaan kolme kertaa 4-metyyli-2-pentanonilla. Yhdistetyt uutteen pestään kahdesti vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin, jolloin jäännöksenä saadaan 43 osaa cis+trans- $\sqrt{2}$ -(3-kloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetyyli/bentsoaattia.

Seosta, jossa on 45 osaa cis+trans- $\sqrt{2}$ -(3-kloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetyyli/bentsoaattia, 36 osaa 50-prosenttista natriumhydroksidiliuosta, 600 osaa, 1,4-dioksaania ja 200 osaa vettä sekoitetaan ja kiehutetaan tunnin ajan. Reaktioseos jäädytetään ja kaadetaan veteen. Lisätään trikloorimetaania ja kerrokset eroitetaan. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös muutetaan hydrokloridisuolaksi 2-propanonissa ja 2-propanolissa. Kun seosta on sekoitettu 2 tuntia jäähauteessa, suola suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 14 osaa cis+trans-2-(3-kloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanoli-monohydrokloridia; sp. 198,3°C.

Seos, jossa on 68 osaa cis+trans-2-(3-kloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia ja 570 osaa pyridiiniä jäädytetään 0°C:een. Jäähaude otetaan pois ja tiputtamalla lisätään 26,3 osaa metaanisulfonyylikloridia (eksoterminen reaktio: lämpötila kohoaa 20°C:een). Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatketaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan veteen ja tuote uutetaan trikloorimetaanilla. Uute kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös muutetaan hydrokloridisuolaksi 2-propanonissa ja 2-propanolissa. Suola suodatetaan erilleen ja kiteytetään 2-propanolista, jolloin saadaan 32 osaa  $\sqrt{2}$ -(3-kloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetyyli/metaanisulfonaatti-monohydrokloridia.



Esimerkki XXXV

Seosta, jossa on 1,6 osaa 1H-1,2,4-triatsolia, 54 osaa N,N-dimetyyliformamidia ja 45 osaa bentseeniä sekoitetaan ja kiehute-  
taan 2 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen lisätään 0,78 osaa natrium-  
hydridi-dispersiota (78-prosenttista), ja koko seosta sekoitetaan  
30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Sen jälkeen siihen lisätään 8,9  
osaa cis-2-(bromimetyyli)-2-(2,4-dikloorifenyyli)-1,3-dioksolan-4-  
yylimetyyli)bentsoattia ja sekoittamista jatketaan yön ajan  
150°C:ssa. Reaktioseos jäähdytetään ja kaadetaan veteen. Tuote uu-  
tetaan kolme kertaa bentseenillä. Yhdistetyt utteet pestään kahdes-  
ti vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin, jolloin  
jäännöksenä saadaan 8,5 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-  
1,2,4-triatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetyyli/bentsoat-  
tia.

Seosta, jossa on 289 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-  
(1H-1,2,4-triatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetyyli/bentso-  
attia, 200 osaa natriumhydroksidiliuosta (50-prosenttista), 1500  
osaa 1,4-dioksaania ja 300 osaa vettä sekoitetaan ja kiehutetaan 2  
tuntia. Reaktioseos jäähdytetään ja kaadetaan veteen. Tuote uute-  
taan dikloorimetaanilla. Uute pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan  
ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan kolonnissa kromatog-  
raafisesti silikageelillä käyttämällä eluointiaineena trikloorime-  
taanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 95:5). Ensimmäinen fraktio  
otetaan talteen ja eluointiaine haihdutetaan pois, jolloin saadaan  
89 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yylime-  
tyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia; sp. 138,2°C.

Seosta, jossa on 30,6 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-  
1,2,4-triatsol-1-yylimetyyli)-1,3-dioksolaani-4-metanolia ja 75  
osaa pyridiiniä sekoitetaan huoneen lämpötilassa ja siihen lisätään  
tiputtamalla 17,2 osaa metaanisulfonyylikloridia. Lisäyksen päätyt-  
tyä sekoittamista jatketaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Reaktio-

seos kaadetaan jää-vesiseokseen ja tuote uutetaan kahdesti dikloorimetäänilla. Yhdistetyt uutteen pestään kahdesti laimealla suolahappoliuoksella ja kahdesti vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan kolonnissa kromatografisesti silikageelillä käyttämällä eluointiainena trikloorimetäänin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 95:5). Ensimmäinen fraktio otetaan talteen ja eluointiaine haihdutetaan pois, jolloin saadaan 21 osaa cis- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli-metyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli-metyyli/metaanisulfonaattia; sp. 98°C.

Esimerkki XXXVI

Seosta, jossa on 13,2 osaa 1-(4-metoksifenyyli)piperatsiini-dihydrokloridia, 5,1 osaa 1-butanaalia, 9 osaa natriumasettaattia ja 80 osaa metanolia hydrataan normaalipaineessa ja huoneen lämpötilassa 1 osan kanssa palladium-puuhiili-katalyyttiä. Kun vetyä on sitoutunut laskettu määrä, katalyytti suodatetaan pois ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännökseen lisätään vettä ja tuote saostuu. Se suodatetaan erilleen, pestään vedellä ja muutetaan hydrokloridi-suolaksi etanolissa ja 2-propanolissa. Lisättäessä 2,2'-oksibispropania, suola saostuu. Se suodatetaan erilleen ja kiteytetään etanolin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saadaan 13,1 osaa (81 %) 1-butyyl-4-(4-metoksifenyyli)-piperatsiini-dihydrokloridia; sp. 214,5°C.

Esimerkki XXXVII

Noudattamalla esimerkin XXXVI menetelmää ja käyttämällä siinä käytetyn 1-butanaalin asemesta ekvivalenttimäärin sopivaa aldehydiä tai ketonia, valmistetaan:

1-(4-metoksifenyyli)-4-propyyli-piperatsiini-dihydrokloridia; sp. 214,7°C;

1-(4-metoksifenyyli)-4-(1-metyylipropyli)piperatsiini-dihydrokloridia; sp. 223,5°C;

1-(4-metoksifenyyli)-4-(2-metyylipropyli)piperatsiini-dihydrokloridia; sp. 220,3°C,

1-(4-metoksifenyyli)-4-(1-metyylietyyli)piperatsiini-dihydrokloridia; sp. 230,1°C; ja

1-(4-metoksifenyyli)-4-(fenyylimetyyli)piperatsiini-dihydrokloridia; sp. 234°C.

Esimerkki XXXVII

Seosta, jossa on 12,5 osaa 1-butyylimetyyli-4-(4-metoksifenyyli)-piperatsiini-dihydrokloridia ja 150 osaa bromivetyhapon 48-prosenttista jääetikkahappoliuosta sekoitetaan ja kiehutetaan yön ajan. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja jäännöstä trituroidaan 2-propanonissa. Tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään vedestä, jolloin saadaan 13,1 osaa (81 %) 4-(4-butyylimetyyli-1-piperatsinyyli)fenoli-monohydrobromidia; sp. 281,9°C.

Esimerkki XXXJV

Noudattamalla esimerkin XXXVII menetelmää ja käyttämällä siinä käytetyn 1-butyylimetyyli-4-(4-metoksifenyyli)piperatsiini-dihydrokloridin asemesta ekvivalenttimäärin sopivaa (4-metoksifenyyli)piperatsiinia, saadaan:

4-(4-propyylimetyyli-1-piperatsinyyli)fenoli-seskvihydrobromidia; sp. 241,8°C,

4- $\sqrt{4}$ -(1-metyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/phenoli-dihydrobromidia; sp. 280,4°C;

4- $\sqrt{4}$ -(2-metyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/phenolia; sp. 179,4°C;

4- $\sqrt{4}$ -(1-metyylimetyyli)-1-piperatsinyyli/phenolia; sp. 247,4°C; ja

4- $\sqrt{4}$ -(fenylimetyyli)-1-piperatsinyyli/phenoli-monohydrobromidia; sp. 264,7°C.

Esimerkki XL

Seosta, jossa on 17 osaa 4-(1-piperatsinyyli)fenoli-dihydrobromidia, 7 osaa etylikarbonikloridiaattia, 21 osaa kaliumkarbonaattia ja 250 osaa 1,4-dioksaania sekoitetaan ja kiehutetaan 48 tuntia. Reaktioseos suodatetaan kuumana ja suodos haihdutetaan kuiviin. Kiinteä jäännös liuotetaan laimeaan suolahappoliuokseen. Liuos tehdään alkaliseksi ammoniumhydroksidilla. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 3,5 osaa etyylimetyyli-4-(4-hydroksifenyyli)-1-piperatsiinikarboksylaattia; sp. 168,8°C.

Esimerkki XLII

Noudattamalla esimerkin XLII menetelmää ja käyttämällä siinä käytetyn 4-(1-piperatsinyyli)fenolin asemesta ekvivalenttimäärin vastaavia 2- ja 3-(1-piperatsinyyli)fenoli-dihydrobromideja, valmistetaan:

etyylimetyyli-4-(2-hydroksifenyyli)-1-piperatsiinikarboksylaattia; sp. 141,8°C; ja

etyyli-4-(3-hydroksifenyyli)-1-piperatsiinikarboksylaattia; sp. 123,4°C.

Esimerkki XLII

Sekoitettuun liuokseen, jossa on 80 osaa 3-(1-piperatsinyyli)fenolidihydrobromidia 360 osassa vettä ja 180 osaa trikloorimetaania lisätään annoksittain 42 osaa natriumvetykarbonaattia 10°C:ssa. Sitten siihen lisätään tiputtamalla 15 minuutin aikana 26 osaa etikkahapponhydridiä jäädyttäen 10°C:ssa. Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatketaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Saostunut tuote suodatetaan erilleen, pestään vedellä ja kiteytetään 2-propanolista, jolloin saadaan 37 osaa (70 %) 1-asetyyli-4-(3-hydroksifenyyli)-piperatsiinia; sp. 186,1°C.

Esimerkki XLIII

Sekoitettuun seokseen, jossa on 12,9 osaa 4-(1-piperatsinyyli)-fenoli-dihydrobromidia, 40 osaa etanolia ja 50 osaa vettä lisätään 12,6 osaa natriumvetykarbonaattia. Sitten siihen lisätään tiputtamalla 6,4 osaa metaanisulfonyylikloridia 0°C:ssa. Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatketaan yön ajan. Saostunut tuote suodatetaan erilleen ja liuotetaan veteen. Koko seos tehdään alkaliseksi natriumhydroksidiliuoksella ja sekoitetaan 30 minuuttia huoneen lämpötilassa. Seos suodatetaan hyfloa käyttäen ja suodos tehdään happameksi etikkahapolla. Saostunut tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 2,8 osaa 1-(4-hydroksifenyyli)-4-(metyylisulfonyyli)piperatsiinia; sp. 204,9°C.

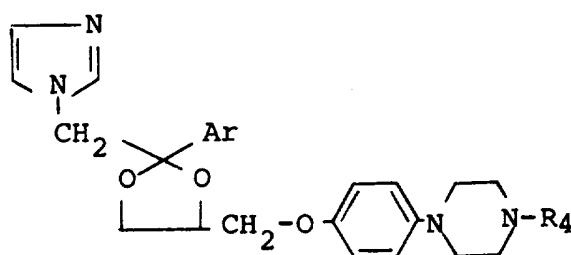
Esimerkki XLIV

Sekoitettuun liuokseen, jossa on 3,6 osaa N-(4-hydroksifenyyli)-N-metyyliasetamidia 100 osassa dimetyylisulfoksidia lisätään 0,7 osaa 78-prosenttista natriumhydridi-dispersiota ja sekoittamista jatketaan kunnes vaahdon muodostuminen lakkaa. Sitten siihen lisätään 8,4 osaa cis-2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyli-metyyli)-1,3-dioksolan-4-yyli-metyyli-metaanisulfonaattia ja koko seosta sekoitetaan 3 tuntia 100°C:ssa. Reaktioseos jäädytetään ja kaadetaan veteen. Tuote uutetaan dikloorimetaanilla. Uute pestään laimealla natriumhydroksidiliuoksella, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös muutetaan etaanidioaattisuolaksi 2-propanolissa. Suola suodatetaan erilleen ja kiteytetään 2-propanolis-

ta, jolloin saadaan 9,2 osaa cis-N-{4-[2-(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi]fenyyli}-N-metyyliasetamidi-etaanidioaattia (1:1); sp. 110°C.

Esimerkki XLV

Noudattamalla esimerkin IV menetelmää ja käyttämällä ekvivalenttimäärin sopivia lähtöaineita saadaan seuraavia yhdisteitä vapaina emäksinä tai happoadditiosuolojen muodossa sen jälkeen kun vapaita emäksiä on käsitelty sopivan hapon kanssa:



Ar	R <sub>4</sub>	Emäs tai suola	Isomeeri	Sp.
2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	2 (COOH) <sub>2</sub> · C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	cis	136,7°C
2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	3HCl · H <sub>2</sub> O	cis	193,6°C
2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3HCl · H <sub>2</sub> O	cis	179,8°C
2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	3HCl · CH <sub>3</sub> - CHOH-CH <sub>3</sub>	cis	192,8°C
2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	3HCl · H <sub>2</sub> O	cis	178,5°C
2,4-Cl <sub>2</sub> pC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	2 1/2 (COOH) <sub>2</sub>	cis	171,1°C
2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3HCl · H <sub>2</sub> O	cis	212,8°C
3-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO-CH <sub>3</sub>	(E)-HOOC-CH= CH-COOH	-	162,7°C
2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	emäs	cis	209°C
3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO-CH <sub>3</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	cis	190,9°C

Esimerkki XLVI

Noudattamalla esimerkin IV menetelmää ja käyttämällä ekvivalenttimäärin sopivia lähtöaineita valmistetaan edelleen seuraavia yhdisteitä:

cis-4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli-2-nitrobentseeniamiinia; sp. 148,1°C;

cis-4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/N-etyylibentseeniamiinia; sp. 143°C; ja

cis-etyyli-4- { 2- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } -1-piperatsiinikarboksylaatti-dihydrokloridia; sp. 195,4°C.

Esimerkki XLVII

Noudattamalla esimerkin III menetelmää ja käyttämällä ekvivalenttimäärin sopivia lähtöaineita valmistetaan seuraavia yhdisteitä:

etyyli-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-2-(4-metoksifenylyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } -1-piperatsiinikarboksylaatti-(E)-2-buteenidioaattia (2:1), sp. 159,9°C;

1-asetyyli-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-2-(4-metoksifenylyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } piperatsiinia; sp. 171,4°C;

cis-etyyli-4- { 3- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } -1-piperatsiinikarboksylaattia, sp. 119,5°C; ja

cis-1-asetyyli-4- { 3- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } piperatsiini-dihydrobromidi-monohydraattia; sp. 206,5°C.

Esimerkki XLVIII

Noudattamalla esimerkin VII menetelmää ja käyttämällä siinä käytetyn N-(4-hydroksifenylyli)propaaniamidin asemesta ekvivalenttimäärin sopivaa N-(hydroksifenylyli)asetamidia, valmistetaan:

cis-N- { 2- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } asetamidinitraattia; sp. 183,6°C; ja

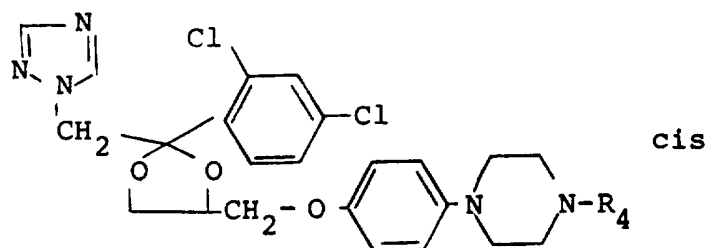
cis-N- { 3- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } asetamidinitraattia; sp. 170,5°C.

Esimerkki II

Seosta, jossa on 2,2 osaa N-(5-hydroksi-2-nitrofenyyli)-asetamidia, 4,2 osaa cis- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyl)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetyyli/-metaanisulfonaattia, 3 osaa kaliumkarbonaattia ja 90 osaa N,N-dimetyyliformamidia sekoitetaan ja lämmitetään yön ajan 120°C:ssa. Reaktioseos jäähdytetään ja kaadetaan veteen. Tuote uutetaan kahdesti dikloorimetaanilla. Yhdistetyt uutteen pestään kahdesti kaliumkarbonaattiliuoksella, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös liuotetaan 80 osaan metanolia ja lisätään 2 osaa 30-prosenttista natriummetylaattiliuosta. Koko seosta sekoitetaan ja kiehutetaan tunnin ajan. Seos kaadetaan veteen ja kerrokset eroitetaan. Orgaaninen faasi kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös muutetaan hydrokloridisuolaksi 2-propanolissa. Suola suodatetaan erilleen ja kiteytetään etanolista, jolloin saadaan 1,3 osaa (25 %) cis-5- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyl)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/-2-nitrobentseeniamiini-monohydrokloridia; sp. 242,9°C.

Esimerkki L

Noudattamalla esimerkin II menetelmää ja käyttämällä ekvivalenttimäärin sopivia lähtöaineita, valmistetaan seuraavia yhdisteitä:



R <sub>4</sub>	Emäs tai suolamuoto	sp.
CH <sub>3</sub>	emäs	126,1°C
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	emäs	122,2°C
CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	emäs	115,6°C
CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	emäs	116,3°C
(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	emäs	111,4°C
CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	emäs	120,3°C

$R_4$	Emäs tai suolamuoto	Sp.
$\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	emäs	100,5°C
$\text{CO}-\text{CH}_3$	emäs	176,4°C
$\text{SO}_2-\text{CH}_3$	emäs 1/2 $\text{H}_2\text{O}$	152,1°C
$\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	emäs	107,1°C
$\text{C}_6\text{H}_5$	emäs	134,1°C

Esimerkki LI

Sekoitettuun ja jäädytettyyn (vesihaude) seokseen, jossa on 25 osaa cis-1- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyl)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi/fenyyl} piperatsiinia, 27,7 osaa kaliumkarbonaattia ja 375 osaa trikloorimetaania lisätään tiputtamalla 5,7 osaa metyylikarbonikloridaattia lämpötilan ollessa välillä 20-23°C. Lisäyksen päätyttyä sekoittamista jatketaan 2 tuntia. Reaktioseos suodatetaan hyfloa käyttäen ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännös muutetaan hydrokloridisuolaksi 4-metyyli-2-pentanolissa, pienessä määrässä metanolia ja 2-propanolissa. Suola suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 23 osaa (74,15 %) cis-metyyli-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyl)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi/fenyyl} -1-piperatsiinikarboksylaattidihydrokloridia; sp. 192,9°C.

Esimerkki LJI

Noudattamalla esimerkin LJ menetelmää ja käyttämällä ekvivalenttimäärin sopivia lähtöaineita valmistetaan seuraavia yhdisteitä:

cis-metyyli -4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyl)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi/fenyyl} -1-piperatsiinikarboksylaattia; sp. 134,7°C;

cis-etyyli-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyl)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi/fenyyl} -1-piperatsiinikarboksylaattidihydrokloridia; sp. 170,4°C;

cis-etyyli-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyl)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yylimetoksi/fenyyl} -1-piperatsiinikarboksylaattidihydrokloridi-puolihydraattia; sp. 178°C; ja



cis-fenyyli-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli } -1-piperatsiini-karboksyalaattia; sp. 112,4°C.

Esimerkki LIII

Seosta, jossa on 1,56 osaa propionihappoanhydridiä, 4,9 osaa cis-1- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli } piperatsiinia, 2 osaa kaliumkarbonaattia ja 130 osaa dikloorimetaania sekoitetaan 2 tuntia 10°C:ssa. Lisätään vettä ja kerrokset eroitetaan. Orgaaninen faasi pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan kolonnissa kromatograafisesti silikageelillä käyttämällä eluointiaineena trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 97:3). Puhtaat fraktiot kootaan yhteen ja eluointiaine haihdutetaan pois. Jäännös muutetaan hydrokloridisuolaksi 2,2'-oksibispropanissa ja 2-propanolissa. Suola suodatetaan erilleen ja kiteytetään 2-propanolin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta, jolloin saadaan 1,2 osaa cis-1- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli } -4-(1-oksopropyyli)piperatsiini-dihydrokloridia; sp. 180,9°C.

Esimerkki LIV

Noudattamalla esimerkin LII menetelmää ja käyttämällä siinä käytetyn propionihappoanhydridin asemesta ekvivalenttimäärin vohappoanhydridiä, valmistetaan:  
cis-1- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli } -4-(1-oksobutyyli)piperatsiini-dihydrokloridia; sp. 177,7°C.

Esimerkki LV

Seosta, jossa on 1,34 osaa etyyli-2-klooriasetaattia, 5 osaa cis-1- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli } piperatsiinia, 2,75 osaa kaliumkarbonaattia ja 45 osaa N,N-dimetyyliformamidia sekoitetaan ja lämmitetään tunnin ajan 60°C:ssa. Reaktioseos kaadetaan jääveteen. Tuote uutetaan dikloorimetaanilla. Uute pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Öljymäinen jäännös puhdistetaan kolonnissa kromatograafisesti silikageelillä käyttämällä eluointiaineena metyylibentseenin ja etanolin (tilavuussuhde 90:10) seosta. Puhtaat

fraktiot kootaan yhteen ja eluointiaine haihdutetaan pois. Öljymäinen jäännös kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 2 osaa cis-etyyli-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } -1-piperatsiiniasetaattia; sp. 130,7°C.

Esimerkki LVI

Seosta, jossa on 1 osa 2-klooriasetamidia, 5 osaa cis-1- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } piperatsiinia, 2,76 osaa kaliumkarbonaattia ja 50 osaa dimetyylisulfoksidia sekoitetaan 60 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan veteen ja tuote uutetaan dikloorimetäänillä. Uute pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Kiinteä jäännös puhdistetaan kolonnissa kromatograafisesti silikageelillä käyttämällä eluointiaineena trikloorimetäänin ja metanolin (tilavuussuhde 95:5) seosta. Puhtaat fraktiot kootaan yhteen ja eluointiaine haihdutetaan pois, jolloin saadaan 1,5 osaa cis-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } -1-piperatsiiniasetamidia; sp. 150,2°C.

Esimerkki LVII

Sekoitettuun liuokseen, jossa on 5 osaa etaaniamiinia 55 osassa 1,2-etaanidiolia lisätään 4,5 osaa cis-etyyli-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } -1-piperatsiiniasetaattia ja koko seosta sekoitetaan ensin 5 tuntia 40°C:ssa ja edelleen 48 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan veteen ja tuote uutetaan dikloorimetäänillä. Uute kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Öljymäinen jäännös kiteytetään etyyliasetatiin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 3 osaa cis-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } -N-etyyli-1-piperatsiiniamidia; sp. 117,2°C.

Esimerkki LVIII

Noudattamalla esimerkin LVII menetelmää ja käyttämällä siinä käytetyn etaaniamiinin asemesta ekvivalenttimäärin metaaniamiinia, valmistetaan: cis-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenylyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenylyli } -N-metyyli-1-pipe-

ratsiiniasetamiditrihydrokloridi.monohydraattia; sp. 212,2°C.

Esimerkki LIX

Seosta, jossa on 20,7 osaa cis-N- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli } -N-metyyliasetamidi-etaanidioaattia (1:1), 15 osaa kaliumhydroksidia ja 160 osaa 2-propanolia sekoitetaan ja kiehutetaan yön ajan. Reaktioseos jäädytetään ja kaadetaan veteen. Tuote uutetaan dikloorimetaanilla. Uute pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös muutetaan etaanidioaattisuolaksi etanolissa. Suola suodatetaan erilleen. Vapaa emäs vapautetaan tavalliseen tapaan ja kiteytetään 1,1'-oksibisetaanista, jolloin saadaan 9 osaa (57 %) cis-4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/-N-metyylibentseeniamiinia; sp. 118,4°C.

Esimerkki LX

Seosta, jossa on 53,7 osaa cis-1-asetyyli-4-{ 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli } -piperatsiinia, 4,9 osaa natriumhydroksidia ja 800 osaa 1-butanolia sekoitetaan ja kiehutetaan yön ajan. Reaktioseos jäädytetään ja kaadetaan veteen. Tuote uutetaan bentseenillä. Uute pestään kahdesti vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan kolonnissa kromatograafisesti silikageelillä käyttämällä eluointiaineena seosta, jossa on trikloorimetaania ja metanolia (tilavuussuhde 95:5) ja joka on kyllästetty ammoniakilla. Puhtaat fraktiot kootaan yhteen ja eluointiaine haihdutetaan pois. Jäännös kiteytetään 2,2'-oksibispropanista. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 11,7 osaa cis-1-{ 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli } -piperatsiinia; sp. 130,6°C.

Esimerkki LXI

Seosta, jossa on 60 osaa muurahaishappoa ja 6 osaa cis-1-{ 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli } piperatsiinia sekoitetaan ja kiehutetaan yön ajan. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin ja jäännös liuotetaan veteen. Liuos tehdään alkaliseksi ammoniumhydroksidilla ja tuote uutetaan kahdesti dikloorimetaanilla. Yhdistetyt utteet

pestään kahdesti vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan kolonnissa kromatograafisesti silikageelillä käyttämällä eluointiaineena trikloorimetaanin, heksaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 45:45:10). Puhtaat fraktiot kootaan yhteen ja eluointiaine haihdutetaan pois. Jäännös kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 2,5 osaa cis-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli } 1-piperatsiinikarboksialdehydiä; sp. 137,3°C.

Esimerkki LXII

Seosta, jossa on 2,3 osaa bentsoyylidikloridia, 7,35 osaa cis-1- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli } -piperatsiinia, 3 osaa kaliumkarbonaattia ja 130 osaa dikloorimetaania sekoitetaan 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan kolonnissa kromatograafisesti silikageelillä käyttämällä eluointiaineena trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 95:5). Puhtaat fraktiot kootaan yhteen ja eluointiaine haihdutetaan pois. Jäännös kiteytetään 2,2'-oksibispropanista. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 1,8 osaa cis-1-bentsoyyl-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli } piperatsiinia; sp. 140,3°C.

Esimerkki LXIII

Seosta, jossa on 1,3 osaa metaanisulfonyylikloridia, 4,9 osaa cis-1- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli } piperatsiinia, 3 osaa kaliumkarbonaattia ja 150 osaa trikloorimetaania sekoitetaan 3 tuntia huoneen lämpötilassa. Sitten siihen lisätään 100 osaa vettä ja sekoittamista jatketaan tunnin ajan huoneen lämpötilassa. Orgaaninen faasi erotetaan kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös trituroidaan seoksessa, jossa on 4-metyyli-2-pentanonia ja muutama pisara vettä. Lisättäessä 2,2'-oksibispropania tuote saostuu. Se suodatetaan erilleen ja kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista, jolloin saadaan 5 osaa cis-1- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyli } -4-(metyylisulfonyyli)piperatsiini-monohydraattia; sp. 113°C.

Esimerkki LXIV

Noudattamalla esimerkin LXIII menetelmää ja käyttämällä ekvivalenttimäärin sopivia lähtöaineita valmistetaan:

cis-1- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyl)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyl} -4-(fenyyylimetyylisulfonyyli)-piperatsiinia; sp. 188,2<sup>o</sup>C; ja

cis-1- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyl)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyl} -4-(fenyyylimetyylisulfonyyli)piperatsiini-monohydraattia; sp. 135,1<sup>o</sup>C.

Esimerkki LXV

Kaasumaista etyleenioksidia johdetaan kuplina tunnin ajan sekoitetun, kiehumislämpötilassa olevan seoksen läpi, jossa on 5 osaa cis-1- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyl)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyl} piperatsiinia ja 80 osaa metanolia. Reaktioseos haihdutetaan kuiviin. Jäännös puhdistetaan kolonnissa kromatograafisesti silikageelillä käyttämällä eluointiaineena trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 95:5). Puhtaat fraktiot yhdistetään ja eluointiaine haihdutetaan pois. Öljymäinen jäännös kiteytetään bentseenin ja petrolietterin seoksesta. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 2 osaa cis-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyl)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyl} -1-piperatsiinietanolia; sp. 146,4<sup>o</sup>C.

Seosta, jossa on 5,3 osaa cis-4- { 4- $\sqrt{2}$ -(2,4-dikloorifenyyl)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi/fenyyl} -1-piperatsiinietanolia, 50 osaa dimetyylisulfoksidia ja 45 osaa bentseeniä sekoitetaan kunnes kaikki kiinteä aine on liuennut. Sitten lisätään 0,622 osaa natriumhydridi-dispersiota (76-prosenttista) ja sekoittamista jatketaan huoneen lämpötilassa kunnes kaasun kehittyminen on lakannut. Lisätään 2,2 osaa bromietaania ja koko seosta sekoitetaan yön ajan huoneen lämpötilassa. Lisätään vielä 2 osaa bromietaania kahtena erillisenä eränä, kahden tunnin välein. Reaktioseos kaadetaan jäävesiseokseen ja tuote uutetaan dikloorimetaanilla. Uute pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin. Öljymäinen jäännös puhdistetaan kolonnissa kromatograafisesti silikageelillä käyttämällä trikloorimetaanin ja metanolin seosta (tilavuussuhde 95:5) eluointiaineena. Puhtaat fraktiot yhdistetään ja eluointiaine haihdutetaan pois. Öljymäinen jäännös kiteytetään 4-metyyli-2-

pentanonista. Tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 2,7 osaa cis-1- $\{4-\sqrt{2}-(2,4\text{-dikloorifenylyli})-2-(1\text{H-imidatsol-1-yyylimetyyli})-1,3\text{-dioksolan-4-yyylimetoksi}\}$ -fenylyli $\}$ -4-(2-etoksietyyli)piperatsiinia; sp. 140-145,4°C.

Esimerkki LXVI

Seosta, jossa on 5 osaa cis-1-asetyyli-4- $\{4-\sqrt{2}-(2,4\text{-dikloorifenylyli})-2-(1\text{H-imidatsol-1-yyylimetyyli})-1,3\text{-dioksolan-4-yyylimetoksi}\}$ -fenylyli $\}$  piperatsiinia, 1 osa litiumaluminiumhydriä ja 90 osaa tetrahydrofuraania sekoitetaan viikon ajan huoneen lämpötilassa. Reaktioseos hajoitetaan lisäämällä peräkkäin 1 osa vettä, 1,50 osaa natriumhydroksidin 50-prosenttista liuosta ja 3 osaa vettä. Sakka suodatetaan erilleen ja suodos haihdutetaan kuiviin. Jäännös muutetaan etaanidioaattisuolaksi etanolissa. Suola suodatetaan erilleen ja kuivataan, jolloin saadaan 3,7 osaa (56 %) cis-1- $\{4-\sqrt{2}-(2,4\text{-dikloorifenylyli})-2-(1\text{H-imidatsol-1-yyylimetyyli})-1,3\text{-dioksolan-4-yyylimetoksi}\}$ -fenylyli $\}$ -4-etyylipiperatsiini-etaanidioaattia; sp. 169,7°C.

Esimerkki LXVII

Seos, jossa on 60 osaa cis-1-asetyyli-4- $\{4-\sqrt{2}-(2,4\text{-dikloorifenylyli})-2-(1\text{H-imidatsol-1-yyylimetyyli})-1,3\text{-dioksolan-4-yyylimetoksi}\}$ -fenylyli $\}$  piperatsiinia ja 400 osaa 4-metyyli-2-pentanoniamäätettä lämmitetään kiehuvaan ja sitä käsitellään aktivoituneen puuhiilen kanssa. Viimeksi mainittu suodatetaan pois ja suodos jäädytetään noin 30°C:een. Sitten siihen lisätään hitaasti 29 osaa 2-propanolia, joka on kyllästetty kloorivetykaasulla, ja muodostuneen hydrokloridisuolan annetaan kiteytyä seosta sekoittaen 3 tuntia. Suola suodatetaan erilleen ja kiteytetään uudelleen kahdesti 2-propanolista, jolloin saadaan 38 osaa cis-1-asetyyli-4- $\{4-\sqrt{2}-(2,4\text{-dikloorifenylyli})-2-(1\text{H-imidatsol-1-yyylimetyyli})-1,3\text{-dioksolan-4-yyylimetoksi}\}$ -fenylyli $\}$ -piperatsiini-dihydrokloridia; sp. 219,3°C.

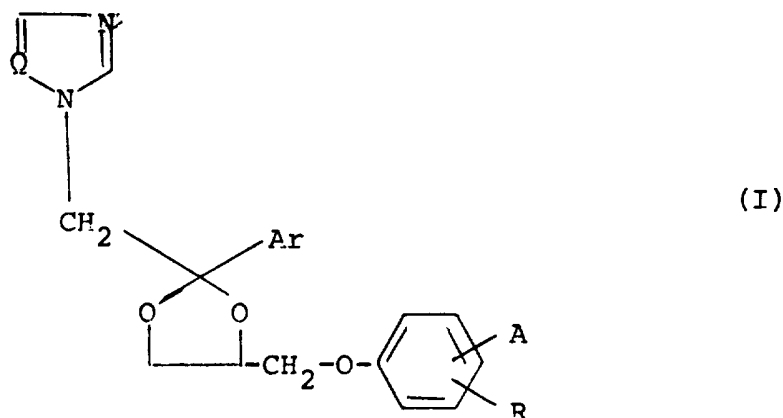
Esimerkki LXVIII

Noudattamalla esimerkin IV menetelmää ja käyttämällä ekvivalenttimäärin sopivia lähtöaineita, valmistetaan edelleen seuraavia kaavan I mukaista yhdistettä:

N-(4- $\sqrt{2}-(2,4\text{-dikloorifenylyli})-(1\text{H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli})-1,3\text{-dioksolan-4-yyylimetoksi}\}$ -fenylyli)asetamidia, sp. cis-isomeerina 169,9°C.

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien antifungaalisina ja antibakteriaalisina aineina käyttökelpoisten atsolijohdannaisten, joilla on kaava (I)



ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen ja stereokemiallisesti isomeeristen muotojen valmistamiseksi, jolloin kaavassa (I) Q on CH tai N; Ar on fenyyli tai substituoitu fenyyli, jossa on 1-3 substituenttia, jotka toisistaan riippumatta merkitsevät halogeenia, alempaa alkyylia tai alempaa alkyylioksia; radikaali A on

a) aminoradikaali, jonka kaava on 
$$-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{R}_1 \\ \diagdown \text{R}_2 \end{array}, \text{ jossa } \text{R}_1 \text{ ja } \text{R}_2$$

merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai alempaa alkyylia;

X

"

b) radikaali, jonka kaava on  $-\text{NH}-\text{C}-(\text{Y})_m-\text{R}_3$ , jossa X on O tai S, Y on O tai NH, m on kokonaisluku 0 tai 1, ja  $\text{R}_3$  on vety, alempialkyyli, mono- tai dihalogeeni(alempi alkyyli), fenyyli tai substituoitu fenyyli, jossa on 1-2 substituenttia, jotka toisistaan riippumatta merkitsevät halogeenia, alempaa alkyylia tai alempaa alkyylioksia, edellyttäen, että:

- i) kun X on S, Y on NH ja m on 1, ja
- ii) kun m on 1,  $\text{R}_3$  on muu kuin vety; tai

c) radikaali, jonka kaava on  $-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{Z}$ ,

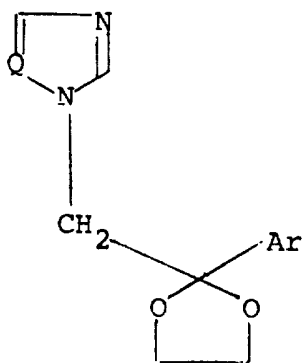
jossa Z on suora sidos,  $\text{CH}_2$ , O tai  $\text{N}-\text{R}_4$ , jossa  $\text{R}_4$  on vety, alempi alkyyli, (alempi alkyylioksi) alempi alkyyli, alempi alkanoyyli, alempi alkyylisulfonyyli, fenyyliimetyylisulfonyyli, alempi alkyylioksidikarbonyyli, alempi alkyylioksidikarbonyylimetyyli, fenoksidikar-

bonyyli, aminokarbonyyli, mono- tai di(alempi alkyyli)aminokarbonyyli, aminokarbonyylimetyyli, (alempi alkyyli)aminokarbonyylimetyyli, (alempi alkyyli)aminotiokarbonyyli, (alempi alkyylitio)tioksometyyli, fenyyli, fenyyylimetyyli, bentsoyyli tai substituoitu bentsoyyli, jossa on 1-2 substituenttia, jotka toisistaan riippumatta merkitsevät halogeenia, alempaa alkyyliä tai alempi-alkyylioksia; ja R on vety tai nitro, edellyttäen, että kun R on nitro, A on amino, t u n n e t t u siitä, että

i) yhdisteen, jolla on kaava (II)



jossa D on



ja W on reaktiokykyinen esteritähde, kuten halogeeni, metyyli-sulfonyylioksi tai 4-metyylifenyyli-sulfonyylioksi, annetaan reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava (III)



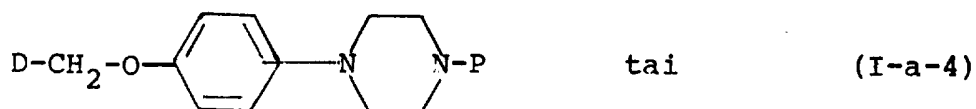
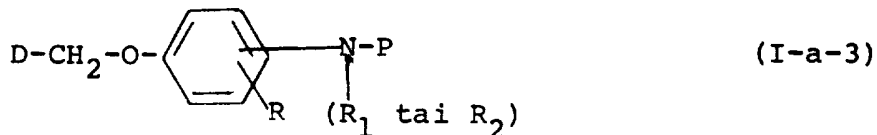
jolloin saadaan yhdiste, jolla on kaava (I-a)



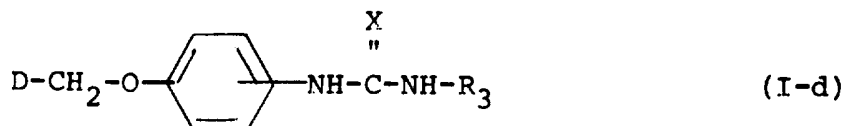
joka reaktio suoritetaan normaalein O-alkylointi-menetelmin sopivassa, reaktion suhteen inertissä orgaanisessa liuottimessa, edullisesti sopivan emäksen läsnäollessa korotetuissa lämpötiloissa, ja siinä tapauksessa, että A yhdisteessä (I-a) on kaavan (a) mukainen aminoradikaali, jossa ainakin toinen substituentista  $R_1$  ja  $R_2$  on vety tai substituuton 1-piperatsinyyli-radikaali, edellä esitettyssä valmistusmenetelmässä on edullista käyttää fenolia (III); jossa mainittu amino- tai vastaavasti piperatsinyyliryhmä



on suojattu sopivalla suojaryhmällä P, jotta voitaisiin estää N-alkyloituminen, ja jotta suojaryhmä voitaisiin poistaa klassillisin keinoin näin saaduista yhdisteistä, joilla on kaava (I-a-3) tai (I-a-4)



ii) valmistetaan yhdiste, jolla on kaava (I-d)



kuumentamalla yhdistettä, jolla on kaava (I-a-1')

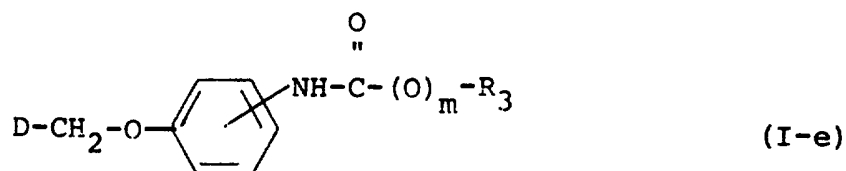


sopivan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (IV)



jossa X on O tai S, sopivassa reaktion suhteen inertissä liuotuksessa, tai

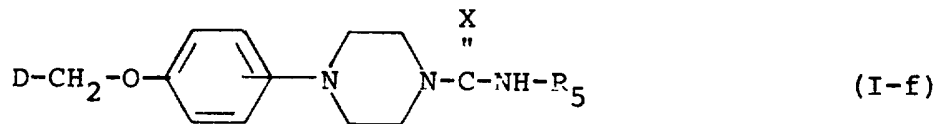
iii) valmistetaan yhdiste, jolla on kaava (I-e)



asyloimalla, käyttämällä tunnettuja asylointimenetelmiä, kaavan (I-a-1') mukainen yhdiste sopivalla asylointiaineella, tai

iv) valmistetaan yhdiste, jolla on kaava (I-f)

63398



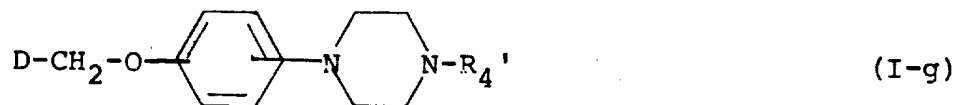
jossa  $R_5$  on vety tai alempi alkyyli, kuumentamalla yhdistettä, jolla on kaava (I-a-2)



yhdisteen kanssa, jolla on kaava (V)

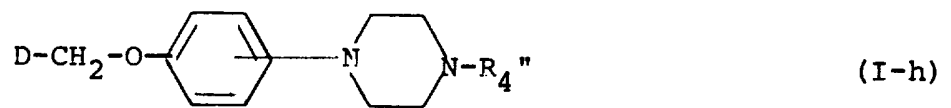


jossa X on O tai S, edellyttäen, että kun  $R_5$  on vety, X on O, sopivassa reaktion suhteen inertissä liuottimessa, tai v) valmistetaan yhdiste, jolla on kaava (I-g)



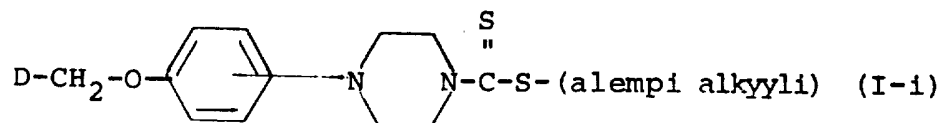
jossa  $R_4'$  on alempi alkyyli, alempi alkyylioksidikarbonyylimetyyli, aminokarbonyylimetyyli, (alempi alkyyli)aminokarbonyylimetyyli tai fenyyylimetyyli, alkyloimalla kaavan (I-a-2) mukaista yhdistettä sopivalla reaktiokykyisellä esterillä, jonka kaava on  $W\text{-R}_4'$ , jossa W ja  $R_4'$  merkitsevät samaa kuin edellä, noudattamalla normealeja N-alkylointimenetelmiä, tai kun  $R_4'$  on kaavassa (I-g) primäärinen tai sekundäärinen alempi alkyyliryhmä tai fenyyylimetyyliryhmä, mainittuja yhdisteitä voidaan valmistaa myös kaavan (I-a-2) mukaisesta yhdisteestä ja sopivasta aldehydistä tai ketonista pelkistys-aminointi-reaktion mukaisesti, esimerkiksi, hydraamalla seosta, jossa reagoivat aineet ovat sopivassa reaktion suhteen inertissä orgaanisessa liuottimessa, sopivan katalyytin ja sopivan emäksen läsnäollessa, tai vaihtoehtoisesti kaavan (I-g) mukaisia yhdisteitä, joissa  $R_4'$  on (alempi alkyyli)aminokarbonyylimetyyliradikaali, saadaan myös vastaavista kaavan (I-g) mukaisista yhdisteistä, joissa  $R_4'$  on alempi alkyylioksidikarbonyylimetyyli, antamalla viimeksi mainitun reagoida sopivan alempi alkaaniamiinin kanssa noudattamalla alan tunnettuja menetelmiä, joilla valmistetaan amideja lähtemällä estereistä, tai

vi) valmistetaan yhdiste, jolla on kaava (I-h)



jossa  $R_4$ " on asyyliradikaali, joka on alempi alkonyyli, alempi-alkyyli-sulfonyyli, fenyyli-metyyli-sulfonyyli, alempialkyylioksi-karbonyyli, fenoksi-karbonyyli, aminokarbonyyli, mono- tai di-(alempi alkyyli)aminokarbonyyli, bentsoyyli tai substituoitu bentsoyyli, asyloimalla kaavan (I-a-2) mukainen yhdiste sopivalla asylointiaineella noudattamalla normaaleja N-asylointimenetelmiä, jolloin asylointi voidaan suorittaa antamalla kaavan (I-a-2) mukaisen yhdisteen reagoida sopivan asyylihalogenidin kanssa, joka on vastaavan karboksyylihapon tai sulfonihapon johdannainen, tai kun liitettävä asyyliryhmä on alempi alkanoyyli, bentsoyyli tai substituoitu bentsoyyli, antamalla kaavan (I-a-2) mukaisen yhdisteen reagoida vastaavan hapon anhydridin tai itse hapon kanssa, ja kun liitettävä asyyliryhmä on alempi alkyylioksi-karbonyyli tai fenoksi-karbonyyli, asylointiaineena voidaan käyttää myös sopivaa di(alempi alkyyli)- tai difenyyli-karbonaattia:, ja haluttaessa, kaavan (I-h) mukaiset yhdisteet, joissa  $R_4$ " on alempi alkanoyyli, voidaan pelkistää sopivalla pelkistävällä aineella kuten litiumaluminiumhydridillä, jolloin saadaan vastaava kaavan (I-g) mukainen yhdiste, jossa  $R_4'$  on alempi alkyyli-ryhmä, jonka  $\alpha$ -hiiliatomin kohdalla ei ole sivuketjua, tai

vii) valmistetaan yhdiste, jolla on kaava (I-i)



antamalla kaavan (I-a-2) mukaisen yhdisteen reagoida alempi alkyyli-ryhmän liittämiseksi rikkihiilen ja sopivan alkylointiaineen kanssa, sopivassa liuottimessa, tai

viii) valmistetaan kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joissa A on kaavan (c) mukainen, jossa Z on N- $R_4$  ja  $R_4$  on (alempi alkyylioksi)alempialkyyli, alkyloimalla vastaavia hydroksi(alempialkyyli)-substituoituja yhdisteitä tunnetuin O-alkylointimenetelmin, kuten edellä on selostettu valmistettaessa yhdisteitä (I-a) lähtemällä

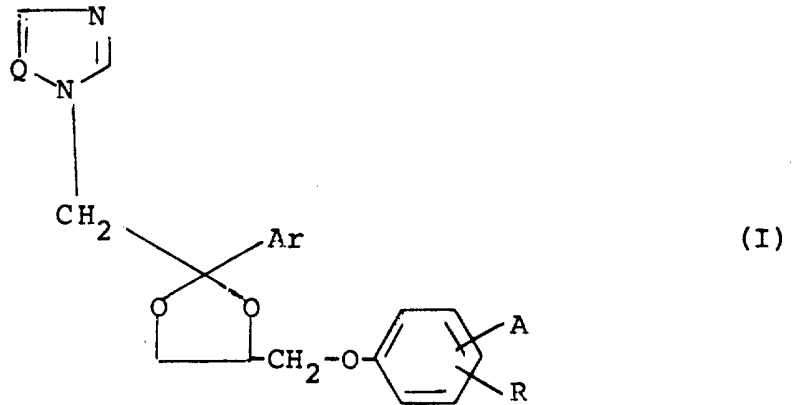
yhdisteistä (II) ja (III) ja, haluttaessa, valmistetaan saatujen yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ja stereokemiallisesti isomeerisia muotoja.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 1-asetyyli-4-(4- $\bar{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi $\bar{7}$ fenyyli)-piperatsiinin ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen ja stereokemiallisesti isomeeristen muotojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 2-(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-imidatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetyyli-metaanisulfonaatin annetaan reagoida 1-asetyyli-4-(4-hydroksifenyyli)piperatsiinin kanssa, ja haluttaessa, valmistetaan saadun yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ja/tai stereokemiallisesti isomeerisia muotoja.

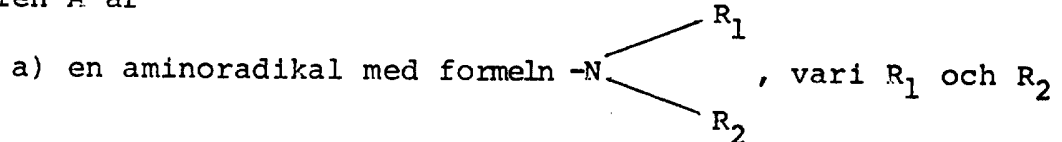
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, cis-1-(4- $\bar{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetoksi $\bar{7}$ fenyyli)-4-(1-metyylietyyli)piperatsiinin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 4- $\bar{4}$ -(1-metyylietyyli)-1-piperatsinyyli $\bar{7}$ fenoli saatetaan reagoimaan cis- $\bar{2}$ -(2,4-dikloorifenyyli)-2-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyylimetyyli)-1,3-dioksolan-4-yyylimetyyli $\bar{7}$ metaanisulfonaatin kanssa.

## Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya såsom antifungala och antibakteriala medel användbara azolderivat med formeln (I)



och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter och stereokemiskt isomera former därav, varvid i formeln (I) Q är CH eller N:, Ar är fenyl eller substituerad fenyl med 1-3 substituenten, vilka oberoende av varandra betecknar halogen, lägre alkyl eller lägre alkoxi:, radikalen A är



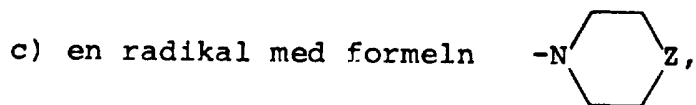
oberoende av varandra betecknar väte eller lägre alkyl;

X

"

b) en radikal med formeln  $\text{-NH-C-(Y)}_m\text{-R}_3$ , vari X är O eller S, Y är O eller NH, m är heltalet 0 eller 1, och  $\text{R}_3$  är väte, lägre alkyl, mono- eller dihalogen(lägre alkyl), fenyl eller substituerad fenyl med 1-2 substituenten, vilka oberoende av varandra betecknar halogen, lägre alkyl eller lägre alkyloxi, med villkor att:

- i) då X är S, är Y NH och m är 1, och
- ii) då m är 1, är  $\text{R}_3$  annat än väte; eller



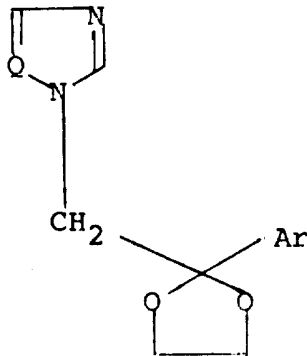
vari Z är direkt bindning,  $\text{CH}_2$ , O eller  $\text{N-R}_4$ , vari  $\text{R}_4$  är väte, lägre alkyl, (lägre alkyloxi)lägre alkyl, lägre alkanoyl, lägre alkylsulfonyl, fenylmetylsulfonyl, lägre alkyloxikarbonyl, lägre alkyloxikarbonylmetyl, fenoxikarbonyl, aminokarbonyl, mono- eller

di(lägre alkyl)aminokarbonyl, aminokarbonylmetyl, (lägre alkyl)-aminokarbonylmetyl, (lägre alkyl)aminotiokarbonyl, (lägre alkyltio)-tioxometyl, fenyl, fenylmetyl, bensoyl eller substituerad bensoyl med 1-2 substituent, vilka oberoende av varandra betecknar halogen, lägre alkyl eller lägre alkyloxi:, och R är väte eller nitro, med villkor att då R är nitro, A är amino, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

i) omsätter en förening med formeln II



vari D är



och W är en reaktiv esterrest, såsom halogen, metylsulfonyloxi eller 4-metylfenylsulfonyloxi, med en förening med formeln III

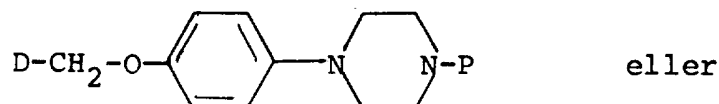
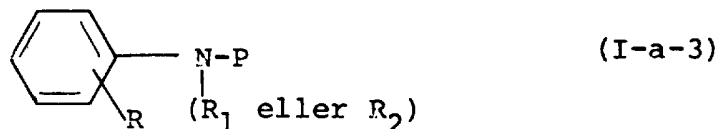


varvid erhålls en förening med formeln (I-a)

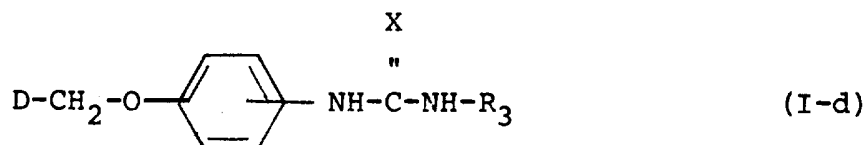


vilken reaktion utföres med standard O-alkyleringsprocedurer, i ett lämpligt reaktionsinert organiskt lösningsmedel, företrädesvis i närvaro av en lämplig bas vid förhöjda temperaturer, och ifall A i föreningen (I-a) är en aminoradikal med formeln (a), vari åtminstone någondera av substituenterna  $R_1$  och  $R_2$  är väte eller en osubstituerad 1-piperazinylnradikal, är det lämpligt att i förenämnda preparation använda en fenol (III), vari nämnda amino- eller respektivet

piperazinylgrupp är skyddad med en lämplig skyddsgrupp P, för att undvika N-alkylering, och för att med klassiska medel kunna avlägsna skyddsgruppen i sålunda erhållna föreningar med formeln (I-a-3) eller (I-a-4)



ii) framställer en förening med formeln (I-d)



genom uppvärmning av en förening med formeln (I-a-1')

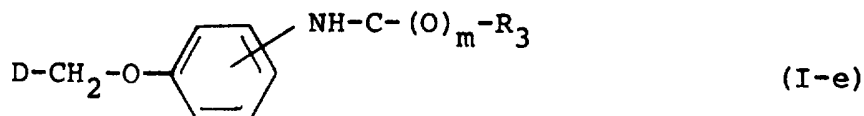


med en lämplig förening med formeln (IV)



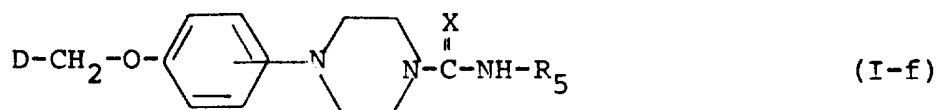
vari X är O eller S, i ett reaktionsinert lämpligt lösningsmedel, eller

iii) framställer en förening med formeln (I-e)

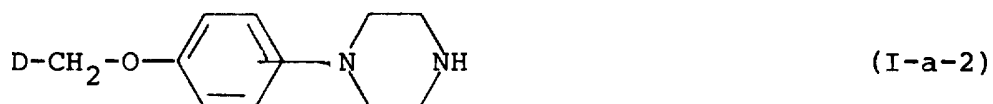


genom acylering av en förening med formeln (I-a-1') med ett lämpligt acyleringsmedel under användande av kända acyleringsmetoder, eller

iv) framställer en förening med formeln (I-f)



vari  $R_5$  är väte eller lägre alkyl, genom uppvärming av en förening med formeln (I-a-2)

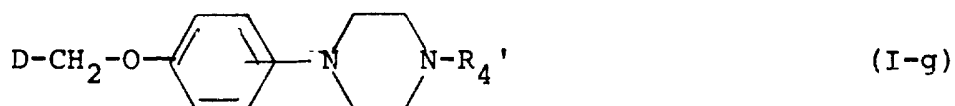


tillsammans med en förening med formeln (V)



vari X är O eller S, med villkor att då  $R_5$  är väte, är X lika med O, i ett lämpligt reaktionsinert lösningsmedel, eller

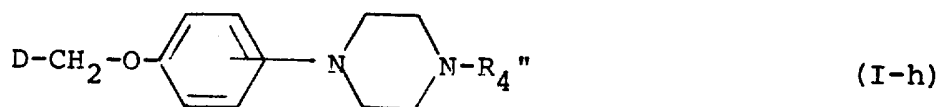
v) framställer en förening med formeln (I-g)



vari  $R_4'$  är lägre alkyl, lägre alkyloxikarbonylmetyl, aminokarbonylmetyl, (lägre alkyl)aminokarbonylmetyl eller fenylmetyl, genom alkylerande av en förening med formeln (I-a-2) med en lämplig reaktiv ester med formeln  $W\text{-R}_4'$ , vari W och  $R_4'$  betecknar detsamma som ovan under följande av standard N-alkylerings metoder, eller då  $R_4'$  i formel (I-g) är en primär eller sekundär lägre alkylgrupp eller en fenylmetylgrupp, kan nämnda föreningar framställas också av föreningen med formeln (I-a-2) och en lämplig aldehyd eller keton i enlighet med en reducerings-aminerings-reaktion, t.ex. genom hydrering av reaktantblandningen i ett lämpligt reaktionsinert organiskt lösningsmedel i närvaro av en lämplig katalysator och en lämplig bas, eller alternativt kan föreningar med formeln (I-g), vari  $R_4'$  betecknar en (lägre alkyl)-aminokarbonylmetylradikal, erhållas också från motsvarande föreningar med formeln (I-g), vari  $R_4'$  är lägre alkyloxikarbonylmetyl, genom omsättning av den sist nämnda med ett lämpligt lägre alkanamin under följande av kända förfaranden för framställning av amider utgående från estrar, eller

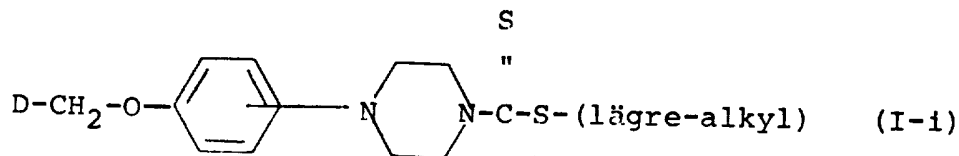
vi) framställer en förening med formeln (I-h)





vari  $R_4''$  är en acylradikal, vilken är lägre alkanoyl, lägre alkylsulfonfyl, fenylmetylsulfonfyl, lägre alkyloxikarbonyl, fenoxikarbonyl, aminokarbonyl, mono- eller di(lägre alkyl)aminokarbonyl, bensoyl eller substituerad bensoyl, genom acylerande av en förening med formeln (I-a-2) med ett lämpligt acyleringsmedel under följande av standard N-acyleringsmetoder, varvid acyleringen kan utföras genom omsättande av föreningen med formeln (I-a-2) med en lämplig acylhalogenid, vilken deriverats från motsvarande karboxylsyra eller sulfonsyra, eller, då acylgruppen som skall införas är lägre alkanoyl, bensoyl eller substituerad bensoyl, genom omsättande av föreningen med formeln (I-a-2) med en anhydrid av motsvarande syra eller med själva syran, och då acylgruppen som skall införas är lägre alkyloxikarbonyl eller fenoxikarbonyl kan man även använda ett lämpligt di(lägre alkyl)- eller difenylkarbonat som acyleringsmedel; och ifall önskvärt, föreningar med formeln (I-h), vari  $R_4''$  är lägre alkanoyl, kan reduceras med ett lämpligt reduceringsmedel, såsom litiumaluminiumhydrid, för erhållande av en motsvarande förening med formeln (I-g), vari  $R_4'$  är en lägre alkylgrupp, vilken är oförgrenad vid  $\alpha$ -kolatomen, eller

vii) framställer en förening med formeln (I-i)



genom omsättande av en förening med formeln (I-a-2) med koldisulfid och ett lämpligt alkyleringsmedel för införande av lägre alkylgruppen, i ett lämpligt lösningsmedel, eller

viii) framställer föreningar med formeln (I), vari A har formeln (c), vari Z är  $\text{N-R}_4$  och  $R_4$  är (lägre alkyloxi)lägre alkyl, genom alkylerande av motsvarande hydroxi(lägre alkyl)-substituerade föreningar i enlighet med kända O-alkyleringsmetoder såsom här tidigare beskrivits för framställning av föreningarna (I-a) utgående från föreningar (II) och (III), och ifall önskvärt, framställer farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter och

stereokemiskt isomeriska former av de erhållna föreningarna.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 1-acetyl-4-(4- $\bar{2}$ -(2,4-diklorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmetyl)-1,3-dioxolan-4-ylmetoxi $\bar{7}$ fenyl)-piperazin och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter och stereokemiskt isomera former därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter 2-(2,4-diklorfenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmetyl)-1,3-dioxolan-4-ylmetyl-metansulfonat med 1-acetyl-4-(4-hydroxifenyl)-piperazin och, ifall önskvärt, framställer farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter och/eller stereokemiskt isomera former därav.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av cis-1-(4- $\bar{2}$ -(2,4-diklorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1,3-dioxolan-4-ylmetoxi $\bar{7}$ fenyl)-4-(1-metyletyl)piperazin, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter 4- $\bar{4}$ -(1-metyletyl)-1-piperaziny $\bar{1}$ fenol med cis- $\bar{2}$ -(2,4-diklorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1,3-dioxolan-4-ylmetyl $\bar{1}$ metansulfonat.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 936 470 (C 07 D 233/60).