



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

225823

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 213/36

(22) Přihlášeno 10 10 80
(21) (PV 6875-80)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 11 10 79
(79 25370) Francie

(40) Zveřejněno 24 06 83

(45) Vydáno 15 01 86

(72) Autor vynálezu

DEMARNE HENRI, MONTPELLIER, BERNHART CLAUDE,
SAINT MATHIEU de TREVIER, LANSEN JACQUELINE, MONTPELLIER (Francie)

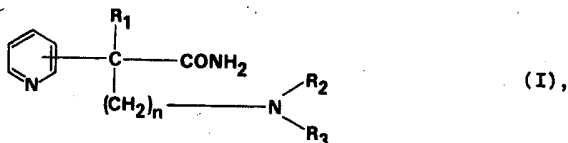
(73) Majitel patentu

SANOFI, S. A., PARIŽ (Francie)

(54) Způsob přípravy derivátů pyridinu

Vynález se týká způsobu přípravy derivátů pyridinu, které mají antiarytmickou a antiagregační účinnost.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy nových derivátů pyridinu, odpovídajících následujícímu obecnému vzorci I:



ve kterém

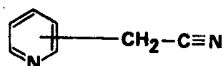
R_1

R_2 a R_3

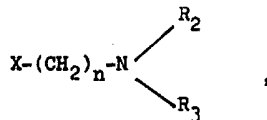
n

substituent pyridinu je k pyridinu připojen v poloze 2, 3 nebo 4, znamená nasycenou alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným uhlíkatým řetězcem s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 6 nebo cyklohexylovou skupinu; znamenají alkylovou skupinu s přímým nebo rozvětveným uhlíkatým řetězcem s celkovým počtem uhlíkových atomů 2 až 4 nebo cyklohexylovou skupinu, anebo R_2 a R_3 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří 5- až 7člennou heterocyklickou skupinu, která případně obsahuje ještě atom kyslíku a která může nést jednu nebo dvě alkylové skupiny s 1 až 4 uhlíkovými atomy a znamená celé číslo 2, 3 nebo 4,

jakož i soli těchto derivátů s minerálními nebo organickými kyselinami, zejména s farmaceuticky přijatelnými kyselinami, jehož podstata spočívá v tom, že se na pyridylacetonitril vzorce

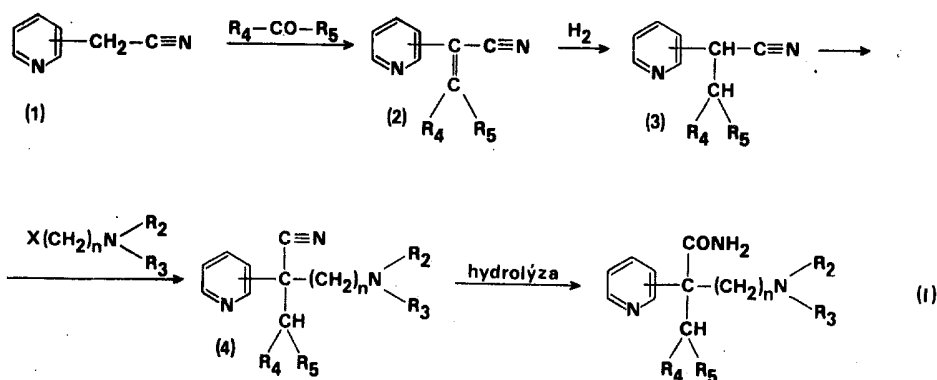


působí aldehydem nebo ketonem obecného vzorce $R_4\text{-CO-}R_5$, ve kterém R_4 a R_5 znamenají vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo tvoří společně s atomem uhlíku, ke kterému jsou vázány, cyklohexylovou skupinu, přičemž se tato reakce provádí v přítomnosti kyseliny octové a piperidinu v prostředí rozpouštědla, načež se získaný etylenický nitril katalyticky redukuje k získání nasyceného nitrilu o sobě známým způsobem, a tento nasycený nitril se alkyluje reakcí se sloučeninou obecného vzorce

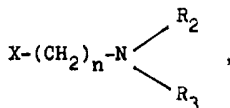


ve kterém X znamená halogen, načež se nitrilová funkce získaného produktu hydrolyzuje o sobě známým způsobem k získání odpovídajícího amidu.

Způsob podle vynálezu lze znázornit následujícím reakčním schématem:



Reakcí pyridylacetonitrilu (1) s aldehydem nebo ketonem $R_4\text{COR}_5$ (kde R_4 znamená vodík nebo alkylovou skupinu a R_5 znamená alkylovou skupinu) v přítomnosti kyseliny octové a piperidinu se získá etylenický nitril (2). Tento nitril (2) se potom katalyticky redukuje na nasycený nitril (3). Tento nasycený nitril (3) se alkyluje halogenovaným řetězcem obecného vzorce



ve kterém X znamená halogen a R_2 a R_3 mají výše uvedený význam, k získání sloučeniny obecného vzorce (4), jejíž nitrilová funkce se hydrolyzuje na amidovou funkci k získání sloučeniny obecného vzorce I.

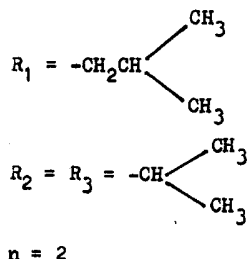
Vhodnou volbou obecných substituentů R_4 a R_5 v použitém aldehydu nebo ketonu $R_4\text{COR}_5$ (příprava etylenického nitrilu(2)/ se ve finálním derivátu pyridinu obecného vzorce I získají přímé, cyklické nebo rozvětvené nasycené obecné substituenty R_1 .

V následující části popisu bude uvedeno několik příkladů konkrétního provedení způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I. Tyto příklady mají pouze ilustrativní charakter a vlastní rozsah vynálezu nikterak neomezuje.

Příklad 1

2-/2-diisopropylaminoethyl/-2-/2-pyridyl/-4-methylpentanamid

Obecný vzorec I:



Stupeň a) 4-methyl-2-/2-pyridyl/-2-pentennitril

Do baňky vybavené odlučovačem vody se umístí 7 g 2-pyridylacetonitrilu, 12,8 g isobutyraldehydu, 0,9 ml kyseliny octové, 0,18 ml piperidinu a 250 ml bezvodého benzenu. Směs se potom zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Po jejím ochlazení se reakční směs promyje vodou, organická fáze se vysuší nad síranem sodným a odpaří k suchu.

Destilací zbytku se získá žlutá tekutina (9,9 g), vroucí při tlaku 0,19 kPa za teploty 89 až 92 °C.

Stupeň b) 4-methyl-2-/2-pyridyl/-pentennitril

Roztok 9 g sloučeniny, získané v předcházejícím stupni a), ve 100 ml 96% etanolu, se hydrogenuje při teplotě a tlaku okolí v přítomnosti 3,8 g 5% paládie na aktivním uhlí. Potom se reakční směs zfiltruje a filtrát se odpaří k suchu.

Tímto způsobem se získá žlutá kapalina (9 g), která se použije v následujícím reakčním stupni.

Stupeň c) 2-/2-diisopropylaminoethyl/-2-/2-pyridyl/-4-methylpentennitril

Směs 9 g nitrilu, získaného v předcházejícím stupni b), 9,3 g 1-chlor-2-diisopropylaminoetanu a 2,2 g amidu sodného, suspendovaného ve 150 ml bezvodého toluenu, se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se potom promyje vodou a organická fáze se vysuší nad síranem sodným a odpaří k suchu.

Tímto způsobem se získá oranžová kapalina (15,1 g), která se použije v následujícím reakčním stupni.

Stupeň d) 2-/2-diisopropylaminoethyl/-2-/2-pyridyl/-4-methylpentenamid

15,1 g sloučeniny získané v předcházejícím stupni c) ve 100 ml kyseliny sírové ($d=1,83$) se zahřívá na teplotu 120 °C po dobu jedné hodiny. Rezultující roztok se po ochlazení nalije za míchání na 600 g rozdrčeného ledu. Směs se potom zalkalizuje 40% roztokem uhličitanu sodného a extrahuje chloroformem. Organická fáze se vysuší nad síranem sodným a odpaří k suchu. Zbytek se chromatografuje na sloupci kysličníku hlinitého za použití směsi pentanu a octanu etylnatého jako elučního činidla.

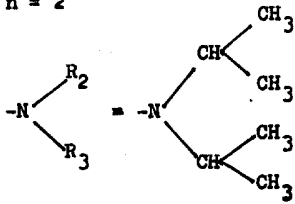
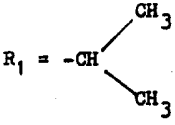
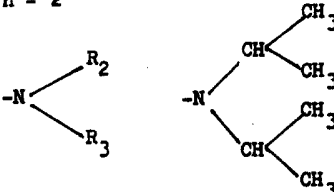
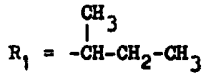
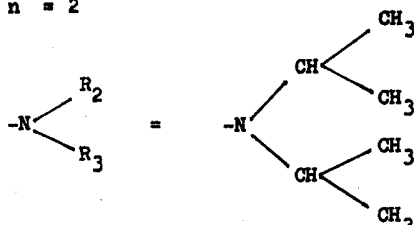
Tímto způsobem se získá bezbarvý pevný produkt (6,9 g).

Po rekrystalizaci z isopropyléteru se získá produkt, jehož teplota tání je 107 až 108 °C.

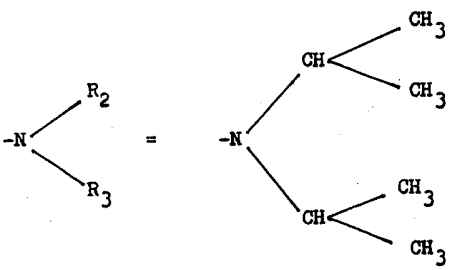
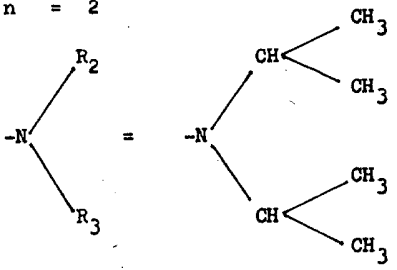
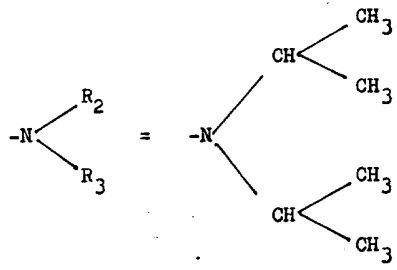
Příklady 2 až 21

Postupuje se podle příkladu 1., přičemž se mění výchozí pyridylacetonitril nebo/a karbo-nylový produkt R_4CO_2 použitý v prvním stupni nebo/a halogenovaný řetězec použitý ve třetím reakčním stupni; získané sloučeniny obecného vzorce I jsou uvedeny v následující tabulce I.

Tabulka 1

Číslo příkladu	Poloha substituce na pyridinu	Význam substituentů	Teplota tání (°C) (krystalizační rozpouštědlo)
2	2	$R_1 =$  $n = 2$ 	104 až 105 (isopropyléter)
3	2	$R_1 =$  $n = 2$ 	85 až 86 (isopropyléter)
4	2	$R_1 =$  $n = 2$ 	90 až 91 (isopropyléter)

pokračování tabulky 1

Číslo příkladu	Poloha substituce na pyridinu	Význam substituentů	Teplota tání (°C) (krystalizační rozpouštědlo)
5	2	$R_1 = -CH_2CH_3$ $n = 2$ 	93 až 94 (isopropyléter)
6	2	$R_1 = \begin{matrix} CH_2-CH_3 \\ \\ -CH-CH_2CH_3 \end{matrix}$ $n = 2$ 	62 až 63 (96% etanol)
7	2	$R_1 = -CH_2CH_2CH_3$ $n = 2$ 	87 až 88 (isopropyléter)

pokračování tabulky 1

Číslo příkladu	Poloha substituce na pyridinu	Význam substituentů	Teplota tání (°C) (krystalizační rozpuštědlo)
8	2	$R_1 = -CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ $n = 2$	90 až 91 (isopropyléter)
		$ \begin{array}{c} R_2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_3 \end{array} = \begin{array}{c} CH \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \quad CH_3 \\ \\ CH \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array} $	
9	2	$R_1 = -CH_2$ $n = 2$	117 (isopropyléter)
		$ \begin{array}{c} R_2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_3 \end{array} = \begin{array}{c} CH \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \quad CH_3 \\ \\ CH \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array} $	
10	2	$R_1 = -CH_2-CH \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array}$ $n = 2$	119 až 120 (isopropyléter)
		$ \begin{array}{c} R_2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_3 \end{array} = \begin{array}{c} H_3C \\ \\ \text{---} N \text{---} \\ \\ H_3C \end{array} $	

pokračování tabulky 1

Číslo příkladu	Poloha substituce na pyridinu	Význam substituentů	Teplota tání (°C) (krystalizační rozpuštědlo)
11	2	$R_1 = -CH_2-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{CH}-CH_3$ $n = 2$ $\begin{array}{c} R_2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_3 \end{array} = \begin{array}{c} C_2H_5 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ C_2H_5 \end{array}$	78 až 79 (hexan)
12	2	$R_1 = -CH_2-CH_2-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{CH}-CH_3$ $n = 2$ $\begin{array}{c} R_2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_3 \end{array} = \begin{array}{c} CH-CH_3 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ CH-CH_3 \end{array}$	108 až 109 (isopropyléter)
13	2	$R_1 = -CH_2-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{CH}-CH_3$ $n = 2$ $\begin{array}{c} R_2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_3 \end{array} = \begin{array}{c} \text{---}N\text{---}O\text{---} \end{array}$	89 až 90 (isopropyléter)
14	2	$R_1 = -CH_2-\underset{\substack{ \\ CH_3}}{C}-CH_3$ $n = 2$	103 až 104 (isopropyléter)

Číslo příkladu	Poloha substituce na pyridinu	Význam substituentů	Teplota tání (°C) (krystalizační rozpuštědlo)
		$ \begin{array}{c} R_2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_3 \end{array} = \begin{array}{c} \begin{array}{c} CH \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array} \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ \begin{array}{c} CH \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array} \end{array} $	
15	2	$R_1 = -CH_2-CH \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array}$ $n = 2$ $ \begin{array}{c} R_2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_3 \end{array} = \begin{array}{c} \begin{array}{c} CH \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array} \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ \text{cyclohexyl} \end{array} $	106 až 107 (isopropyléter)
16	2	$R_1 = -CH_2-CH_2-CH \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array}$ $n = 2$ $ \begin{array}{c} R_2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_3 \end{array} = \begin{array}{c} \begin{array}{c} CH \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_2-CH_3 \quad CH_3 \end{array} \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ \begin{array}{c} CH \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \quad CH_2-CH_3 \end{array} \end{array} $	92 až 93 (isopropyléter)
17	2	$R_1 = -CH_2-CH \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array}$ $n = 2$	74 až 76 (isopropyléter)

pokračování tabulky 1

Číslo příkladu	Poloha substituce ny pyridinu	Význam substituentů	Teplota tání (°C) (krystalizační rozpuštědlo)
		$\begin{array}{c} R_2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_3 \end{array} = \begin{array}{c} CH_2-CH_2-CH_3 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ CH_2-CH_2-CH_3 \end{array}$	
18	2	$R_1 = -CH_2-CH \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array}$	54 až 56
		$n = 3$ $\begin{array}{c} R_2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_3 \end{array} = \begin{array}{c} CH \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array} \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ CH \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array} \end{array}$	
19	2	$R_1 = -CH_2-CH \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array}$	139 až 140 (isopropyléter)
		$n = 2$ $\begin{array}{c} R_2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_3 \end{array} = \begin{array}{c} \text{Cyclohexyl} \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ \text{Cyclohexyl} \end{array}$	
20	4	$R_1 = -CH_2-CH \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array}$	127 až 128 (isopropyléter)
		$n = 2$ $\begin{array}{c} R_2 \\ \diagup \\ -N-R_2 \\ \diagdown \\ R_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} CH \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array} \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ CH \begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array} \end{array}$	

pokračování tabulky 1

Číslo příkladu	Poloha substituce ny pyridinu	Význam substituentů	Teplota tání (°C) (krystalizační rozpouštědlo)
21	3	$R_1 = -CH_2-\underset{\begin{array}{l} \diagup CH_3 \\ \diagdown CH_3 \end{array}}{CH}$ $n = 2$ $\begin{array}{c} R_2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_3 \end{array} = \begin{array}{c} CH \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \quad CH_3 \\ \\ CH \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \quad CH_3 \end{array}$	110 až 111 (isopropyléter)

Demonstrování antiarytmického účinku

Antiarytmický účinek sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu, byl demonstrován na modelové ventrikulární arytmií u psa.

Anestetizovanému psu se umístí zpětnou katetrizací v koronárním lůžku kovové spirály. Současně se mu na záda upevní mikrovysílač s modulovatelnou frekvencí, připojený ke dvěma prekordiálními elektrodám.

U zvířete dojde k progresivní trombóze přední intraventrikulární tepny, jakož i k infarktu myokardu, který je takto zdrojem anormální, ale opakované elektrické aktivity, která je typická pro ventrikulární tachykardii.

V tomto stavu se zvířeti podá perorálně sloučenina připravená způsobem podle vynálezu a telemetricky se sleduje vývoj arytmiie. Elektronicky se nepřetržitě měří počet sinusových systolických komplexů a počet patologických komplexů. Takto je možné vyhodnotit kvalitu a trvání účinku sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu.

Výsledky:

Výsledky aplikace několika sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, jsou shrnuty v následující tabulce II.

Účinek těchto testovaných sloučenin na ventrikulární tachykardii je vyjádřen buď jako doba nezbytná k restauraci sinusového pulsu, nebo jako zlepšení tachykardie, dané vztahem:

$$\frac{\text{počet anormálních komplexů}}{\text{počet sinusových komplexů}}$$

Tabulka II

Sloučenina z příkladu č.	Dávka (mg/kg) P. O.	Počet zvířat	Účinek na ventrikulární tachykardii
2	50	3	Sinusový puls nebo 90% zlepšení: 3 h 15 min až 4 h 30 min
3	50	2	Sinusový puls nebo zlepše- ní 70 až 90%: 1 h 45 min až 6 h
4	50	1	75% zlepšení trvajících 4 h
5	50	2	60 až 95% zlepšení: 2 h 30 min až 5 h
6	50	3	Sinusový puls 80% zlep- šení: 30 min až 3 h
1	50	3	Sinusový puls nebo 85% zlepšení: 3 h až 4 h 30 min
14	50	5	50 až 100% zlepšení: 1 h až 2 h 45 min
15	50	2	50% zlepšení: 1 až 2 h

U člověka vede perorální aplikace jediné 50mg dávky sloučeniny z příkladu provedení 1 k restauraci sinusového pulsu.

Demonstrace antiagregačního účinku

Antiagregační účinek sloučenin, připravených způsobem podle vynálezu, byl demonstrován in vitro a ex-vivo turbidimetrickou technikou podle Borny.

Testy in vitro byly provedeny s plazmou bohatou na trombocyty lidského původu. Testovaná sloučenina byla nejdříve rozpuštěna v isotonickém roztoku chloridu sodného. Tato sloučenina byla potom inkubována ještě před přidáním agregačního činidla v přítomnosti plazmy bohaté na trombocyty po dobu 5 minut při teplotě 37 °C.

Testy ex-vivo byly provedeny s paviánem, který měl den před vlastním testem hydrickou dietu. Testovaná sloučenina byla podána perorálně v dávce 50 mg/kg. Pro analýzu krve za účelem stanovení stupně shlukování trombocytů byly odebrány krevní vzorky: před podáním testované sloučeniny a potom 1, 2, 3, 4 a 24 hodin po podání testované sloučeniny.

Získané výsledky jsou vyjádřeny jako procentické inhibice shlukování trombocytů, vypočtené v relaci ke kontrolnímu testu (100% shlukování trombocytů).

Výsledky:

Testy in vitro prokázaly, že sloučenina z příkladu provedení 1 je schopna u plazmy bohaté na lidské trombocyty eliminovat shlukování trombocytů, vyvolané kolagenem. Koncentrace nezbytná pro 50% inhibici shlukování trombocytů je rovna asi 80 μm.

Test ex-vivo byl proveden po podání jediné perorální dávky 50 mg/kg čtyřem paviánům. Při této dávce byla stanovena 30% inhibice shlukování trombocytů, vyvolaného produktem ADP.

U člověka vede podání jediné 50mg perorální dávky sloučeniny z příkladu provedení 1 k eliminaci obtíží, vyvolaných shlukováním trombocytů.

Tyto výsledky ukazují na to, že sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, mají silný antierytmický účinek. Tyto sloučeniny jsou rovněž účinné proti shlukování trombocytů.

V důsledku toho mohou být sloučeniny obecného vzorce I použity v humánní medicíně jakožto farmaceutické prostředky pro ochranu myokardu, pro odstranění potíží, vyvolaných anormálním ventrikulárním rytmem ischemického původu, jakož i pro eliminaci potíží, vyvolaných anormálním shlukováním trombocytů.

Tyto sloučeniny mohou mít formu, odpovídající perorální aplikaci (tablety, tobolky ...) a parenterální aplikaci (injekční ampule).

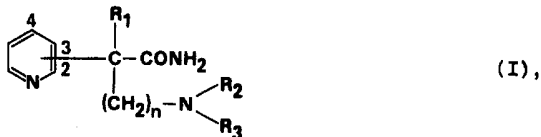
Dávka nezbytná pro dosažení antiagregačního účinku nebo k restauraci sinusového pulsu činí u člověka 50 až 150 mg při intravenózní aplikaci a 400 až 800 mg při perorální aplikaci denně.

Jakožto příklad možné galenické formy lze uvést komprimát následujícího složení:

Sloučenina z příkladu 1	0,200 g
Mikrokryсталická celulóza	0,140 g
Laktóza	0,140 g
Stearát hořečnatý	0,020 g
Celkem	0,500 g

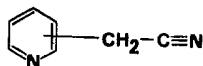
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů pyridinu obecného vzorce



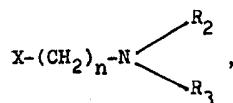
- ve kterém je substituent pyridinu připojen v poloze 2, 3 nebo 4 pyridinového cyklu,
- R_1 znamená nasycený přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek se 2 až 6 uhlíkovými atomy nebo cyklohexylovou skupinu,
- R_2 a R_3 znamenají přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek se 2 až 4 uhlíkovými atomy nebo cyklohexylovou skupinu, anebo R_2 a R_3 tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, 5- až 7členný kruh, který případně obsahuje ještě atom kyslíku a který může nést jednu nebo dvě alkylové skupiny s 1 až 4 uhlíkovými atomy a
- n znamená celé číslo 2, 3 nebo 4,

jakož i soli těchto derivátů s minerálními kyselinami nebo organickými kyselinami, zejména s farmaceuticky přijatelnými kyselinami, vyznačený tím, že se na pyridylacetonitril vzorce



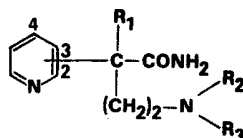
působí aldehydem nebo ketonem obecného vzorce R_4-CO-R_5 , ve kterém R_4 a R_5 znamenají vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo tvoří společně s atomem uhlíku, ke kte-

rému jsou vázány, cyklohexylovou skupinu, přičemž se tato reakce provádí v přítomnosti kyseliny octové a piperidinu v prostředí rozpouštědla, načež se získaný etylenický nitril katalyticky redukuje k získání nasyceného nitrilu a tento nasycený nitril se alkyluje reakcí se sloučeninou obecného vzorce



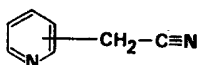
ve kterém X znamená halogen a R_2 a R_3 a n mají výše uvedený význam, načež se nitrilová funkce získaného produktu hydrolyzuje o sobě známým způsobem k získání odpovídajícího amidu.

2. Způsob přípravy podle bodu 1, derivátu pyridinu obecného vzorce I

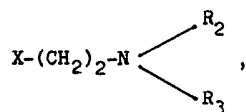


ve kterém R_1 je substituent pyridinu připojen v poloze 2, 3 nebo 4 pyridinového cyklu, znamená nasycený přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek se 2 až 6 uhlíkovými atomy nebo cyklohexylovou skupinu, R_2 a R_3 znamenají přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek se 2 až 4 uhlíkovými atomy nebo cyklohexylovou skupinu, anebo R_2 a R_3 tvoří společně s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, 5- až 7členný kruh, který případně obsahuje ještě atom kyslíku a který může nést jednu nebo dvě alkylové skupiny s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

jakož i soli těchto derivátů s minerálními kyselinami nebo organickými kyselinami, zejména s farmaceuticky přijatelnými kyselinami, vyznačený tím, že se na pyridylacetonitril vzorce



působí aldehydem nebo ketonem obecného vzorce $\text{R}_4-\text{CO}-\text{R}_5$, ve kterém R_4 a R_5 znamenají vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy nebo tvoří společně s atomem, ke kterému jsou vázány, cyklohexylovou skupinu, přičemž se tato reakce provádí v přítomnosti kyseliny octové a piperidinu v prostředí rozpouštědla, načež se získaný etylenický nitril katalyticky redukuje k získání nasyceného nitrilu o sobě známým způsobem, a tento nasycený nitril se alkyluje reakcí se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém X znamená halogen a R_2 a R_3 mají výše uvedený význam, načež se nitrilová funkce získaného produktu hydrolyzuje o sobě známým způsobem k získání odpovídajícího amidu.