



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203077

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 235/00

(22) Přihlášeno 18 06 74

(21) [PV 4287-74]

(32) [31] [33] Právo přednosti od 18 04 74
[461821] a od 22 06 73 [372567]
Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 30 05 80

(45) Vydáno 15 09 83

(72)

Autor vynálezu

HEERES JAN, TURNHOUT, MOSTMANS JOSEPH HECTOR, ANTVERPY
a MAES ROBERT, VOSELAAR (Belgie)

(73)

Majitel patentu

JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., BEERSE (Belgie)

(54) Způsob přípravy nitroimidazolových derivátů

1

Vynález se týká způsobu přípravy nitroimidazolových derivátů, konkrétně N-(nitroimidazolylethyl)karbamátů, které projevují antiparasitární aktivitu a je možno jich použít jako léčiv při potírání například protozoálně parazitárních nemocí trichomoniasis.

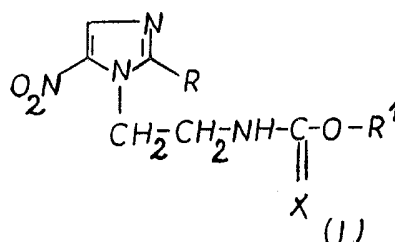
Dosavadní stav techniky je možno dokumentovat následujícími odkazy, které uvádějí sloučeniny podobné sloučeninám podle uvedeného vynálezu:

1. Arzneim. — Forsch. 20, 52 (1970)
2. Patent Spojených států amerických číslo 3 520 899 a 3 646 027
3. Patent Velké Británie č. 1 253 002 a číslo 1 264 937
4. Chem. Abstr. 73, 98950q (1970).

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu se odlišují od těchto sloučenin podle dosavadního stavu techniky, mezi jinými rozdíly, povahou esterových funkcí.

Jak již bylo uvedeno týká se vynález způsobu přípravy N-[2-(2-R-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamátů a thiokarbamátů, které mohou být znázorněny obecným vzorcem XIX

2



ve kterém znamená

X kyslík nebo síru,

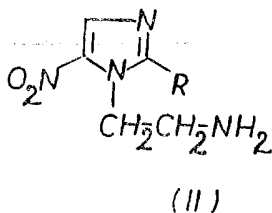
R představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, halogenfenylovou skupinu, halogenmethylovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu, a

R¹ je methylová skupina, ethylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, allylová skupina, methoxyethylová skupina, nebo isopropoxyethylová skupina.

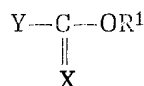
Do rozsahu uvedeného vynálezu rovněž náleží způsob přípravy terapeuticky aktivních netoxických kyselých adičních solí uve-

dených sloučenin o strukturním vzorci (I). K tomu, co již bylo uvedeno ve významu substituentů u sloučeniny obecného vzorce (I) podle vynálezu je nutno poznamenat, že uvedenou alkylovou skupinou a alkoxy skupinou se míní přímý nebo rozvětvený řetězec, obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, jako je například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, pentyl a podobné jiné alkyly, resp. odpovídající alkoxy skupiny, jako je například methoxy skupina, ethoxy skupina, propoxy skupina, isopropoxy skupina a podobně. Termínem halogen se míní halogeny o atomové hmotnosti menší než 127, jako jsou fluor, jod, brom a chlor, přičemž přednost se dává fluoru. Termínem alkenyl se míní nenasycené uhlovodíkové zbytky, které obsahují 3 až 5 atomů uhlíku, přičemž nenasycená vazba se objevuje ve vztahu k esterové vazbě na beta-, gama-, nebo delta uhlíkovém atomu, s výhodou, je to allyl. Dále může být tímto radikálem cykloalkyl, to znamená cyklopentyl nebo cyklohexyl.

Podstata způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce (I) podle uvedeného vynálezu spočívá v tom, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II



ve kterém má R již shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III



III,

ve kterém mají

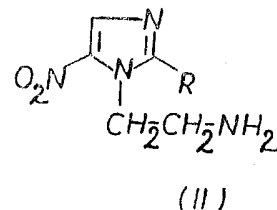
R^1 a X mají již shora uvedený význam, a Y je reaktivní funkční radikál vybraný ze skupiny zahrnující halogen, alkylothioskupinu obsahující celkově 1 až 5 atomů uhlíku a karboxyalkylthioskupinu obsahující celkově 1 až 5 atomů uhlíku v alkylové části, ve vhodném inertním rozpouštědle organického typu, s výhodou v přítomnosti bazické sloučeniny, přičemž potom případně následuje příprava terapeuticky aktivní kyselé adiční soli výše uvedené sloučeniny.

Ve vhodném provedení postupu podle uvedeného vynálezu podle kterého se připravují deriváty obecného vzorce (I), ve kterém znamená

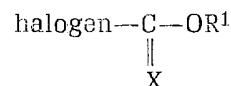
X atom kyslíku nebo síry,

R představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující celkově 1 až 5 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, halogenfenylovou skupinu, a

R^1 je methylová skupina, ethylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina, allylová skupina, cykloalkylová skupina obsahující celkově 5 až 6 atomů uhlíku, methoxyethylová skupina nebo isopropoxyethylová skupina, s touto podmínkou, že v případě kdy je substituentem X síra, potom je substituentem R^1 výše uvedená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, a terapeuticky aktivní adiční soli s kyselinami, se postupuje tak, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II



ve kterém má R již shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III

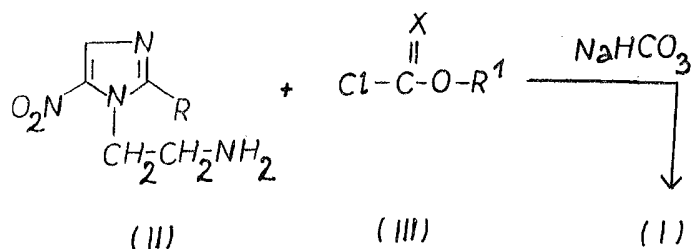


(III),

ve kterém

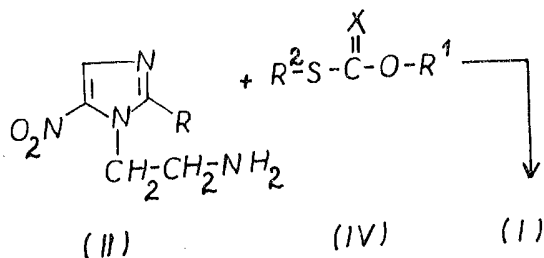
X a R^1 mají již shora uvedený význam, ve vhodném inertním organickém rozpouštědle, s výhodou v přítomnosti bazické sloučeniny, přičemž potom popřípadě následuje příprava terapeuticky aktivní kyselé adiční soli výše uvedené sloučeniny.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno snadno připravit reakcí vhodné aminosloučeniny obecného vzorce II, kde substituent R byl již dříve definován, s vhodným halogenmravenčanem nebo halogenthiomravenčanem obecného vzorce III, kde uvedeným halogenem je ve vhodném provedení chlor a X a R^1 byly již dříve definovány, ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například aromatický uhlovodík, to znamená benzen, toluen, xylen apod., nebo halogenované nízké uhlovodíky například methylenchlorid, chloroform a podobně. Rovněž mohou být použity ve vodě rozpustné kyselé adiční soli obecného vzorce II, s výhodou soli minerálních kyselin, jako jsou například halogenidy, nitráty, sulfáty a podobně, které umožňují využití vody a vodných roztoků jako rozpouštědel pro uvedené organické látky. S výhodou může být použit přídavek bazické sloučeniny k reakční směsi, jako například uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu v souvislosti s uvolňováním kyseliny. Uvedená reakce může být znázorněna následujícím reakčním postupem:



Bazická sloučenina obecného vzorce I může být převedena na odpovídající terapeuticky aktivní netoxickou adiční sůl s kyselinou reakcí s vhodnou anorganickou kyselinou, jako je například kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, sírová, fosforečná, dusičná apod., nebo s vhodnou organickou kyselinou, jako je například kyselina octová, propionová, glykolová, mléčná, šťavelová, malonová, amidosulfonová, p-toluensulfonová apod. A opačně, soli o strukturním vzorci I mohou být převedeny na odpovídající volnou bazickou formu běžným zpracováním s vhodnou alkalickou sloučeninou.

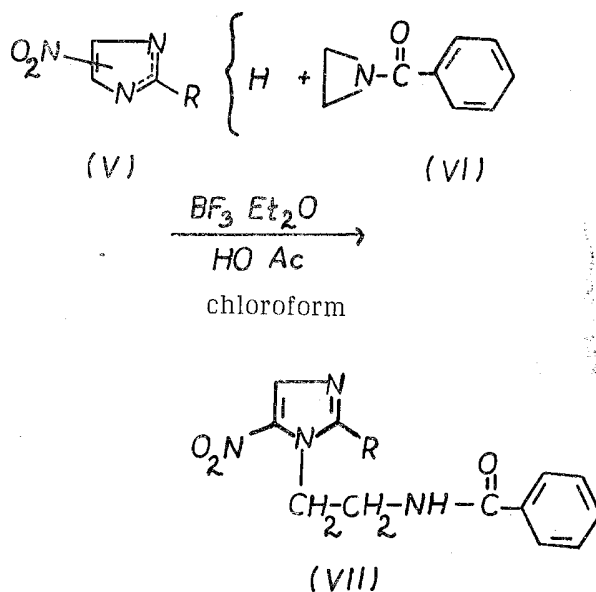
Sloučeniny o strukturním vzorci I mohou být rovněž připraveny reakcí vhodného rozpustného aminu o strukturním vzorci II s vhodným esterem thiolové kyseliny o strukturním vzorci IV, kde X a R¹ jsou radikály již dříve definované a jako R² může být užito velké množství skupin rozdílné povahy, s výhodou je možno použít nízkého alkylu nebo substituovaného nízkého alkylu. Výhodnými substituenty uvedeného substituovaného nízkého alkylu jsou ionizace schopné skupiny, jako například karboxyl. Přítomnost ionizace schopných skupin má výhodu v tom, že reakce může být provedena ve vodném roztoku, a že thiolová sloučenina, která se uvolňuje během reakce je snadno poutána přidávanou alkalickou sloučeninou, takže je možno se vyhnout značnému nepříjemnému zápachu, obvykle doprovázejícího thiole. Reakce může být provedena běžným způsobem ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například nízký alkanol tzn. methanol, ethanol, propanol a podobné jiné alkoholy.



Získání aminové sloučeniny o strukturním vzorci II může být provedeno následujícím dvojstupňovým reakčním mechanismem:

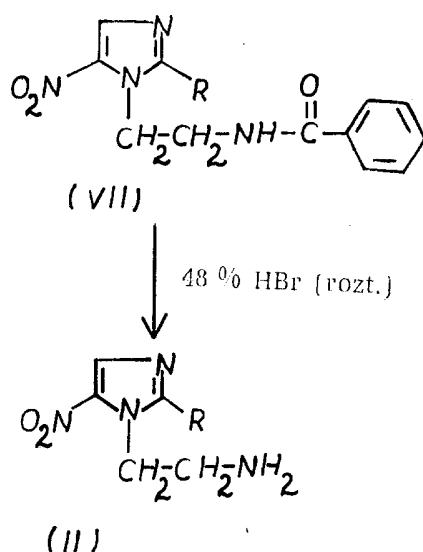
Stupeň 1:

Vhodná nitroimidazolová sloučenina o strukturním vzorci V, kde R je radikál již dříve definovaný, je uváděna do reakce s 1-benzoylaziridem vzorce VI, ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například halogenovaný nízký uhloводík, tzn. dichlormethan, chloroform apod., s výhodou okyseleném kyselinou octovou. Ačkoliv to není rozhodující, bylo zjištěno, že je výhodné zpracovat nitroimidazol V buďto borfluoridethyletherátem nebo borfluoridmethyl-etherátem a potom k výslednému komplexu pomalu přidávat 1-benzoylaziridin VI. Reakce sloučeniny V se sloučeninou VI je obvykle udržována při nízké teplotě, nižší než 30 °C, s výhodou v rozmezí -10 až +10 st. Celsia.

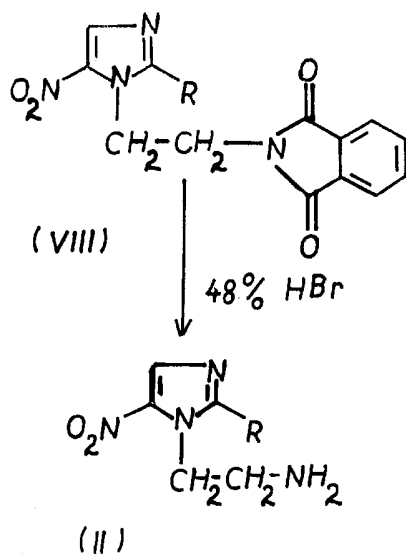


Stupeň 2:

Takto získaný N-[2-(2-R-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]benzamid o strukturním vzorci VII je potom převeden na odpovídající aminosloučeninu o strukturním vzorci II zpracováním s koncentrovanou minerální kyselinou, jako například s kyselinou bromovodíkovou nebo chlorovodíkovou, přičemž je reakce výhodně provedena za refluxu.



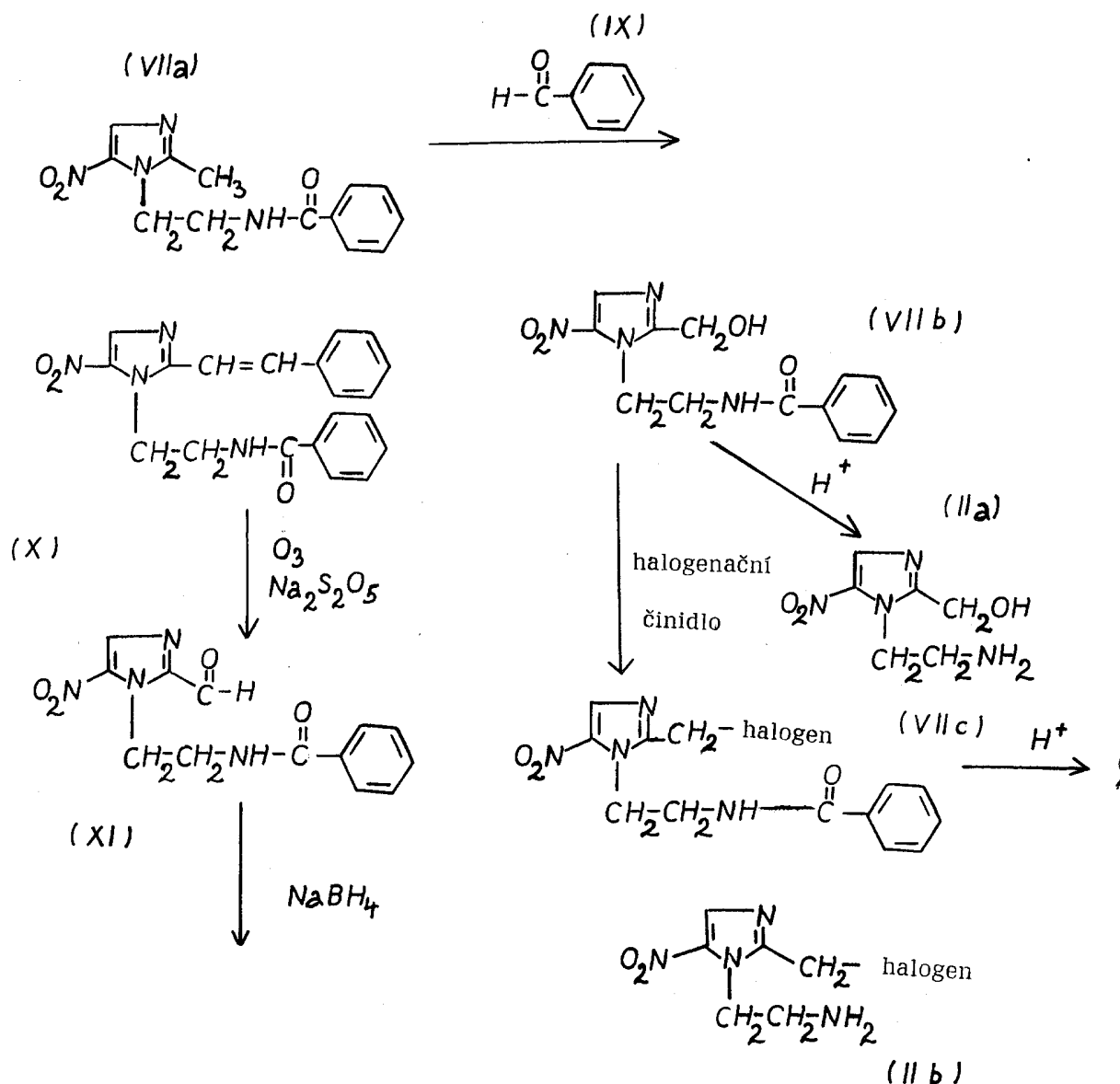
Podobně může být sloučenina o strukturálním vzorci II získána obdobným zpracováním 2-[[2-R-5-nitro-1-imidazolyl]ethyl]-1,3-isoindolindionů bromovodíkovou kyselinou:



Sloučeniny o strukturálním vzorci II, kde R je hydroxymethylová nebo halogenmethylová skupina, mohou být připraveny z N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]benzamidů následujícím sledem operací. Sloučenina VIIa nejprve reaguje s vhodným aldehydem, s výhodou benzaldehydem. Tato kondenzační reakce se s výhodou provádí za míchání sloučeniny VIIa a benzaldehydu společně, za přítomnosti vhodné silné bazické sloučeniny jako je například alkoholát kovu, například methanolát sodný, ve vhodném rozpouštědle, jakým je například dimethylsulfoxid. Takto získaný N-[2-(5-nitro-2-styryl-1-imidazolyl)ethyl]benzamid (vzorec X) je potom převeden na N-[2-(2-formyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]benzamid (vzorec XI) běžným zpracováním ozónem. Tato ozonizační reakce se vhodně provede uváděním ozónu do styku s X ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například směs alkanolu a halogenovaného alkanu, například směs methanolu a methylenchloridu, s následujícím přidavkem vhodného redukčního činidla, jako je například pyrosiřičitan sodný k odstranění ozonidu, který se tvoří během reakce. Aldehyd XI je potom převeden na odpovídající alkohol pomocí vhodného redukčního činidla, jako je například borohydrid sodný. Odpovídající amin IIa je potom získán kyselou hydrolyzou sloučeniny VIIb dříve popsaným způsobem.

Aminy o strukturálním vzorci II, kde R je halogenmethylová skupina se výhodně připraví převedením sloučeniny VIIb na odpovídající halogenid VIIc působením běžných halogenačních činidel, jako jsou například thionylchlorid, chlorid fosforečný, bromid fosforečný apod., a hydrolyzou sloučeniny VIIc za vzniku aminu o strukturálním vzorci IIb.

Uvedené reakce jsou znázorněny následujícím schématem:



Ve vynálezu jsou nové aminové sloučeniny o strukturním vzorci II a jejich kyselé adiční soli, přičemž R je fenyl, halogenfenyl, halogenmethyl nebo hydroxymethyl, a pokud se týče jejich použitelnosti, je toto dalším význakem vynálezu.

Nitroimidazolové deriváty o strukturním vzorci I a jejich kyselé adiční soli projevují antiparasitární účinky, zvláště antiprotozoální účinky, jako například proti organismům protozoálně parazitických nemocí trichomoniasy, enterohepatitidy a amoebiase. Takovými typickými organismy jsou *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas solubae*, *Histomonas meleagridis* a *Entamoeba histolytica*. Je samozřejmé, že sloučeniny podle vynálezu projevují různý stupeň účinnosti vůči těmto různým organismům.

Sloučeniny podle vynálezu je možno použít, jak bude ukázáno v následujících tes-

tech, při léčení protozoálních nemocí, trichomoniasy, které jsou způsobeny parazity rodu *Trichomonas*. Sloučeniny jsou účinné proti zvláště škodlivé formě trichomoniasy známé jako *T. vaginalis vaginitis*, vyvolané infikováním vagíny organismy *T. vaginalis*.

A. *Trichomonas vaginalis* u myši.

Dospělé myši byly umělé infikovány podkožními dávkami $1 : 10^6$ ($\pm 100\,000$) žijícími organismy *Trichomonas vaginalis* a počátek tohoto pokusu byl označen jako den 0. Léčení za použití sloučeniny podle vynálezu bylo prováděno simultánně perorálními dávkami 160, 80, 40, 20, 10 nebo 5 mg/kg tělesné hmotnosti. Jednotlivé dávky pro každou skupinu myši byly opakovány v dále následujících čtyřech dnech. Všechna zvířata byla pozorována po sedm dní pokusu a při-

tomnost nebo nepřítomnost organismů *Trichomonas* na místech vstřikování byla vzata jako kritérium účinnosti sloučenin. U všech kontrolních zvířat, která dostávala alkalickou sůl místo aktivních sloučenin, bylo zjištěno, že jsou vysoce pozitivní na organismy *Trichomonas* po sedmi dnech pozorování. Bylo zjištěno, že při perorálním podávání látek v množství 5 až 180 mg/kg tělesné hmotnosti, se stávají zvířata negativní (to znamená, že nebyly nalezeny žádné stopy po organismech *Trichomonas* na místech vstřikování), po podávání dávek sloučenin podle vynálezu v množství pětikrát denně.

B. *Trichomonas vaginalis* u krysy.

Mladé krysy samičky (o průměrné tělesné hmotnosti 100 gramů) byly ovariectomizovány a léčeny v následujících deseti dnech 10 mg ovocyklinu. Deset dní po tomto léčení ovocyklinem byly krysy v pseudooestru a přitom byly infikovány intravaginálně dávkami 3- až 4krát 10^6 žijícími organismy *Trichomonas vaginalis* na jednu krysu. V následujícím týdnu byly odebírány vaginální vzorky pro kontrolní účely, aby se zjistila přítomnost či nepřítomnost organismů *Trichomonas*. U zvířat, u kterých byl zjištěn pozitivní nález, bylo započato léčení pomocí látek podle vynálezu perorálními dávkami v množství 40, 20, 10, 5 a 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti a tyto dávky byly podávány v pěti následujících dnech. Léčení potom bylo skončeno a po dobu jednoho týdne byly odebírány vaginální vzorky, u kterých byla zkoušena přítomnost či nepřítomnost organismů *Trichomonas*. U tohoto testu bylo zjištěno, že zvířata byla negativní na organismy *Trichomonas* při dávkách v množství asi 2,5 až 40 mg/kg tělesné hmotnosti.

C. *Trichomonas columbae* u holubů.

Dospělí holubi (o průměrné hmotnosti 500 gramů) byly uměle infikovány dávkami asi 100 000 žijícími organismy *Trichomonas columbae*. Asi jeden týden potom byla provedena kontrolní mikroskopická zkouška, při které byly odebrány vzorky sliznice z hrdla, a všechna zvířata, která byla pozitivní na organismy *Trichomonas* byla použita pro testování sloučenin podle vynálezu. Léčení se skládalo z podávání jednotlivých nebo opakovaných dávek (po pět dnů) perorálním způsobem buďto solného roztoku (pro kontrolu) nebo určených standardních dávek jednotlivých sloučenin v množství 20, 10, 5 nebo 2,5 mg na jedno zvíře. Dva týdny po tomto léčení byla mikroskopická zkouška sliznice znovu opakována. Jako kritérium účinnosti sloučenin byla vzata přítomnost nebo nepřítomnost organismů *Trichomonas*. Všeobecně je možno uvést, že dávky v množství 2,5 až 20 mg na zvíře, podávané po pět dnů jsou účinné na dosta-

tečné zahubení organismů *Trichomonas*.

Při léčení nemoci *T. vaginalis* vaginitis mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány buďto perorálně nebo zevně v podobě farmaceutických směsí, výhodně jako standardní jednotkové dávky, obsahující účinné antiprotozální množství jednotlivých látek ve směsi s farmaceutickým nosičem. Při perorálním podávání může být použito formy jednotkových standardních dávek, jako jsou například tablety, kapsle nebo prášky, které mohou obsahovat účinnou látku v množství od 25 do 500 mg, s výhodou od 25 do 250 mg. Tyto formy mohou být připraveny pomocí známých způsobů, při použití obvyklých ředidel, granulárních činidel, nastavovacích prostředků, plniv, mazacích činidel a podobných jiných činidel vhodných pro vytváření tablet, kapslí a prášků. Jestliže je to nezbytné, mohou být tablety opatřeny povlakem nebo vnitřně nasyceny cukrem za použití známých způsobů. Podobně mohou být sloučeniny podle vynálezu podávány perorálně ve formě kapalných farmaceutických prostředků, jako jsou roztoky, emulze, sirupy, léčivé nápoje, suspenze a podobně, obsahující dále ředidla, aromatizační činidla, konzervační prostředky, barvící přísady a podobné jiné prostředky obvykle používané ve farmacii. V případě použití sloučenin podle vynálezu jako kapalin, mohou být těmito jednotkovými standardními dávkami kávová lžička, polévková lžice apod. Mohou být rovněž využity parenterální prostředky, v tomto případě s vhodným nosičem, jako je například sterilní voda, zvláště s ve vodě rozpustnými solemi odvozenými ze sloučenin strukturního vzorce I, ačkoliv mohou být použity i jiné nosiče vhodné ke vstřikování s dalšími látkami, například pomáhajícími zlepšovat rozpustnost, nebo látky s konzervačními schopnostmi. Je výhodné podávat látky podle vynálezu perorálně ve stejných dávkách v množství od 25 do 1000 mg na den, buďto v jednotlivých, nebo ve větších dávkách.

Typické příklady použití jednotkových dávek v pevné formě uvádí následující tabulky:

A. Kapsle (10 000 kapslí, 250 mg aktivní látky):

	gramy
N-methyl-O-[-2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]-thiokarbamat	2500
laktóza	1500
škrob	400
talek	400
stearan vápenatý	10

B. Tablety (5000 tlačných tablet, 50 mg aktivní složky):

O-[2-(2-isopropyl-5-nitro-1-imidazolyl)-ethyl]-N-methyl-thio-karbamat	250
škrob	375
střední fosforečnan vápenatý (hydr.)	2500
stearát vápenatý	10

V případě zevního použití mohou být použity vaginální krémy nebo čípky, obsahující aktivní složku. Pro ilustraci, krém je připravován smísením přiměřeného množství hydrofilní masti a vody, obsahující od 5 do 10 % hmot. aktivní složky, přičemž vznikne krém, který má požadovanou hustotu.

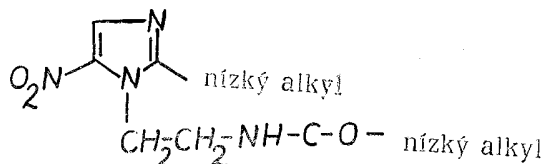
Pokud se týče antiparasitární aktivity sloučenin podle vynálezu, vůči organismům *Trichomonas*, bylo rovněž zjištěno, že jsou účinné i proti organismům *Histomonas*. *Enterohepatitida* je nemoc, která se vyskytuje zvláště u krocanů a je způsobena protozoálními parazity *Histomonas meleagridis*. Toto je rovněž známo jako krocání nemoc (tukrey blackhead disease). K prevenci a léčení této nemoci je možno použít derivátů strukturního vzorce (I) a jejich solí, a pro tyto účely je možno podávat tyto látky smísené s ostatními živinami, například v potravě nebo v podávané vodě. I když optimální podávané množství závisí na druhu sloučeniny a na síle infekce, bylo zjištěno, že dobrá kontrola průběhu enterohepatidy může být provedena tak, že se krocanům podávají dávky perorálně, přičemž v podávané směsi je asi 0,003 až 0,1 proc. hmot. aktivní složky. Jestliže se látky podávají v pitné vodě, může být použito poněkud vyšších množství, zvláště pro terapeutické účely. Dobrých výsledků může být například dosaženo, když pitná voda obsahuje až 0,2 % hmot. aktivní složky.

V následujícím testu je demonstrována antiprotozoální aktivita sloučenin podle vynálezu vůči organismům *Histomonas meleagridis*, přičemž přírůstek tělesné hmotnosti u krocanů je vzat jako indikátor aktivity těchto sloučenin. Infikování mladých krocanů (starých asi tři až čtyři týdny o tělesné hmotnosti 120 až 150 g) bylo provedeno rektálně (do kloaky) množstvím 2 ml suspenze obsahující organismy *Histomonas meleagridis* a počátek pokusu byl označen jako den 0. Suspenze byla připravena roztřením jater a slepého střeva z umělé infikovaného krocanu v 50 ml solného roztoku. Všechna zvířata byla umístěna odděleně a potrava a voda jím byly podávány během experimentu libovolně. Složení směsi této krocání potravy neobsahovalo žádné další látky kokcidostatikum ani jiné další látky. Sloučeniny podle vynálezu byly smíchány s potravou v různých koncentracích (0,01, 0,02, 0,05, 0,1... %), přičemž tyto látky byly podávány ode dne 2. do dne 9.

Denně byla zaznamenávána spotřeba potravy, tělesný přírůstek a úmrtnost. Jestliže se vezme jako měřítko průměrný přírůstek tělesné hmotnosti (například poměr tělesné hmotnosti ve 7. vzhledem k tělesné hmotnosti ke dni 0), potom hmotnostní přírůstek neinfikovaných zvířat kontrolovaných ve dni 7. ve srovnání se dnem 0 byl 160 %, přičemž tělesný přírůstek hmotnosti infikovaných zvířat, kontrolovaných v téže samé periodě byl pouze 120 %. Významný vliv sloučenin podle vynálezu je patrný z toho, že hmotnosti tělesný přírůstek u léčených zvířat ve dni 7. ve srovnání s tělesnou hmotností ve dni 0 byl zaznamenán přinejmenším jako 150 %. Bylo zjištěno, že koncentrace látek podle vynálezu v podávané potravě v množství 0,01 až 0,1 % umožnily 150 % i vyšší hmotnostní přírůstky.

Z hlediska antiparasitární účinnosti sloučenin podle vynálezu, byla zde stanovena metoda zabraňování protozoálního růstu, při které se podávají farmaceutické směsi interně nebo zevně teplokrevným zvířatům infikovaným protozoálními organismy, s výhodou ve formě jednotkových dávek, které obsahují účinná antiprotozoální množství sloučenin, vybraných ze skupiny nitroimidazolových derivátů o strukturním vzorci I a jejich terapeuticky aktivních kyselých adičních solí ve směsi s farmaceutickým nosičem.

Mezi uvedenými sloučeninami jsou výhodné ty, které obsahují ve strukturním vzorci I jako radikály R a R¹ nízké alkyly.



Následující příklady pouze ilustrují a tudíž nijak neomezují základní myšlenku vynálezu. Jestliže nebude uvedeno jinak, jsou všechny díly hmotnostní.

Příklad 1

Směs 17 dílů 2-[(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]-1,3-isoindolindionu a 150 dílů roztoku 48% kyseliny bromovodíkové je míchána přes noc (asi 16 hodin) za použití refluxu. Reakční směs byla potom ponechána zchladnout při teplotě místnosti. Vysrážená kyselina fialová byla odfiltrována a filtrát byl odpařován. Zbytek byl dvakrát krystalován ze směsi methanolu a diisopropyletheru, a výsledkem byl dihydrobromid 1-(2-aminoethyl)-2-methyl-5-nitroimidazolu.

Příklad 2

K míchané směsi, skládající se z 68,2 dí-

lů 2-isopropyl-4(5)-nitroimidazolu v 280 dílech methylenchloridu a 50 dílech ledové kyseliny octové, bylo přidáno 67 dílů borofluoridethyletherátu za míchání. Výsledný komplex byl zchlazen při teplotě nižší než -2°C a potom byl přidáván po kapkách 1-benzoylaziridin v množství 92 dílů. Po dokončení byla celá směs míchána po dobu jedné hodiny při teplotě 0°C . Potom byla chladicí lázeň odstraněna a směs byla ponechána, aby její teplota dosáhla teploty místnosti a potom míchána po dobu dvou dní. Reakční směs byla potom odpařována. Zbytek byl přemístěn do směsi vody a methylenchloridu, alkalizován do pH 9 až 10 a vrstvy byly odděleny. Organická fáze byla dvakrát promyta vodou, sušena a odpařována. Zbytek byl míchán v petrol-etheru a potom převeden na hydrobomidovou sůl v acetonu. Surová směs byla filtrována a krystalizována ze směsi ethanolu a diisopropyletheru. Výsledkem byl hydrobromid N-[2-(2-isopropyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]benzamid o teplotě tání $200,5^{\circ}\text{C}$ st. Celsia.

Příklad 3

Byl opakován postup uvedený v příkladu 2 s tím rozdílem, že místo 2-isopropyl-4(5)-nitroimidazolu, použitým v příkladu 2, bylo zde jako výchozí látky použito ekvivalentní množství 2-methyl-4(5)-nitroimidazolu, přičemž konečnou látkou byl:

N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]benzamid o teplotě tání $155,7^{\circ}\text{C}$.

V podobných postupech byly získány následující sloučeniny s tím, že místo borofluoridethyletherátu použitým v příkladu 2, byl zde použit borofluoridmethylether, přičemž se vycházelo z odpovídajících 2-R-4(5)-nitro-imidazolů:

N-[2-(5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]benzamid, o teplotě tání $137,5^{\circ}\text{C}$,

N-[2-(5-nitro-2-propyl-1-imidazolyl)ethyl]benzamid, o teplotě tání $122,6^{\circ}\text{C}$,

N-[2-(2-butyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]benzamid, o teplotě tání $124,5^{\circ}\text{C}$,

N-[2-(5-nitro-2-pentyl-1-imidazolyl)ethyl]benzamid, o teplotě tání $107,8^{\circ}\text{C}$,

N-[2-(5-nitro-5-fenyl-1-imidazolyl)ethyl]benzamid, o teplotě tání 163°C , a

N-[2-(2-(p-fluorfenyl)-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]benzamid o teplotě tání $168,3^{\circ}\text{C}$ st. Celsia.

Příklad 4

K roztoku, který se skládal z 19 dílů 2-

-ethyl-4(5)-nitro-imidazolu ve 100 dílech kyseliny octové a 150 dílech chloroformu, bylo přidáno 22,5 dílu 1-benzoylaziridinu za míchání a chlazení na vodní lázni. Reakční směs byla dále míchána přes noc (asi 16 hodin) a potom rozpuštěna ve 300 dílech chloroformu. Organická vrstva byla promyta, s výhodou vodou, potom 5 N roztokem hydroxidu sodného a potom znovu vodou, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu.

Zbytek byl převeden na odpovídající nitrátovou sůl v 4-methyl-2-pentanonu. Po přidavku diisopryletheru byla sůl vysrážena. Dále byla přefiltrována a dvakrát krystalizována nejprve z 2-propanolu a potom z ethanolu. Výsledkem byl nitrát N-[2-(2-ethyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]benzamid, o teplotě tání $148,5^{\circ}\text{C}$.

Příklad 5

Do roztoku methylátu sodného, který byl připraven z 1,75 dílu sodíku a 20 dílů methanolu, byla přidána rychle a za míchání směs skládající se ze 14 dílů N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]benzamid, a 7 dílů benzaldehydu v 25 dílech dimethylsulfoxidu, při pokojové teplotě. Dále byla přidána voda (v množství asi 400 dílů) a vysrážený produkt byl odfiltrován. Potom byl promyt důkladně methanolem, zfiltrován a opět překrystalován ze směsi dimethylformamidu a vody. Čistý produkt byl zfiltrován, promyt methanolem a sušen. Výsledkem byl: N-[2-(5-nitro-2-styryl-1-imidazolyl)ethyl]benzamid, o teplotě tání $210,8$ až $213,6^{\circ}\text{C}$.

Příklad 6

Do směsi, skládající se z 10 dílů N-[2-(5-nitro-2-styryl-1-imidazolyl)ethyl]benzamid, 80 dílů methanolu a 130 dílů methylenchloridu, byl za míchání a chlazení pomocí lázně s ledem, zaváděn ozón tak dlouho, dokud všechna pevná látka přešla do roztoku. Po asi desetiminutovém míchání byl po kapkách přidáván roztok, skládající se z 5 dílů pyrosiřičitanu sodného ve 25 dílech vody, při teplotě nižší než 10°C . Po dokončení přidávání je dále mícháno po dobu 10 minut. Reakční směs byla potom vlita do 500 dílů vody a produkt byl dvakrát extrahován 260 díly methylenchloridu. Spojené extrakty byly vysušeny, zfiltrovány a odpařeny (při teplotě nižší než 35°C). Výsledný produkt byl potom třikrát promyt diisopropyletherem. Byl získán: N-[2-(2-formyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]benzamid.

K míchané a chlazené směsi (při teplotě 0°C), skládající se z 8 dílů N-[2-(2-formyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]benzamid v 80 dílech ethanolu, byly přidány 0,3 dílu borohydridu sodného, a míchání při teplotě 0°C bylo dále prováděno po dobu 1,5 ho-

diny. Potom byla reakční směs odpařena. Ke zbytku byla přidána voda a takto získaná směs byla okyslena roztokem kyseliny chlorovodíkové, načež se produkt vysrážel. Dále byl zfiltrován a překrystalizován z 2-propanolu. Výsledkem byl

N-[2-[2-(hydroxymethyl)-5-nitro-1-imidazolyl]ethyl]benzamid, o teplotě tání 166,5 °C.

Příklad 6

K 80 dílům thionylchloridu bylo přidáno po částech 9 dílů N-[2-[2-(hydroxymethyl)-5-nitro-1-imidazolyl]ethyl]benzamid, za míchání a při pokojové teplotě. Po dokončení tohoto přidavku bylo v míchání pokračováno po dobu 30 minut, za použití refluxu. Reakční směs byla potom odpařována. Zbytek byl přemístěn do 100 dílů vody a neutralizován hydrogenuhličitánem sodným. Vysrážený produkt byl zfiltrován a překrystalizován z 4-methyl-2-pentanonu, a výsledkem byl N-[2-[2-(chlormethyl)-5-nitro-1-imidazolyl]ethyl]benzamid, o teplotě tání 174,6 °C.

Příklad 7

Směs skládající se z 32 dílů hydrobromidu N-[2-(2-isopropyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]benzamid, 125 dílů kyseliny bromovodíkové [o koncentraci 48 %] byla míchána po dobu 40 hodin za varu pod zpětným chladičem. Reakční směs byla chlazená, zfiltrována a filtrát byl odpařen za vakua. Pevný zbytek byl rozetřen ve směsi acetonu a etheru.

Čistá frakce byla zfiltrována a překrystalizována ze směsi vody a acetonu. Výsledkem byl hydrobromid 2-isopropyl-5-nitro-1-imidazolethylaminu, o teplotě tání 234,7 °C.

Příklad 8

V tomto příkladu byl opakován postup uvedený v příkladu 7, s tím rozdílem, že místo N-[2-(2-isopropyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]benzamid, jenž byl v tomto příkladu použit, se zde vycházelo z ekvivalentního množství vhodného N-[2-(2-R-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]benzamidu hydrobromidu, přičemž byly získány následující sloučeniny:

1-(2-aminoethyl)-2-ethyl-5-nitroimidazoldihydrobromid,

1-(2-aminoethyl)-5-nitro-2-propylimidazoldihydrobromid,

1-(2-aminoethyl)-2-p-fluorfenyl-5-nitroimidazol dihydrobromid,

1-(2-aminoethyl)-5-nitroimidazoldihydrobromid,

1-(2-aminoethyl)-5-nitro-2-fenylimidazoldihydrobromid,

1-2-aminoethyl-2-methyl-5-nitroimidazoldihydrobromid, o teplotě tání 260,3 °C.

V podobných postupech s tím rozdílem, že místo roztoku koncentrované kyseliny chlorovodíkové byl použit roztok bromovodíkové kyseliny, použitý rovněž v příkladu 7, byly získány tyto následující sloučeniny, přičemž výchozí látkou byl příslušný benzamid:

1-(2-aminoethyl)-5-nitro-2-pentylimidazoldihydrochlorid,

2-(2-aminoethyl)-2-butyl-5-nitroimidazoldihydrochlorid,

1-(2-aminoethyl)-5-nitro-2-imidazolmetanolhydrochlorid, o teplotě tání 197,8 °C a 1-(2-aminoethyl)-2-chlormethyl-5-nitroimidazolhydrochlorid.

Příklad 9

Směs 8 dílů dihydrobromidu 1-(2-aminoethyl)-2-ethyl-5-nitroimidazolu, 4,2 dílu O-methylchlorthiomravenčanu, 4,4 dílu uhličitane sodného, 20 dílů vody a 75 dílů chloroformu byla míchána po dobu 4 hodin v chladicí lázni s ledem. Reakční směs byla promyta dvakrát vodou, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odstraněno za vakua. Zbytek byl rozpuštěn v benzenu a produkt byl třikrát extrahován 50 díly 5 N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Získaná látka byla promyta benzenem a kyselá vodná fáze byla neutralizována hydrogenuhličitánem sodným. Produkt byl extrahován chloroformem. Extrakt byl potom sušen, zfiltrován, a odpařen. Zbytek byl překrystalizován z roztoku toluenu (aktivovaného dřevěným uhlím), přičemž výsledkem byl surový O-methyl-N-[2-(2-ethyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]thiokarbamat. Tato frakce byla potom rozpuštěna v chloroformu, míchána se silikagelem, zfiltrována a rozpouštědlo bylo odpařeno za vakua. Zbytek byl překrystalizován z 2-propanolu, a výslednou látkou byl O-methyl-N-[2-(2-ethyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]thiokarbamat, o teplotě tání 134,9 °C.

Příklad 10

Postup podle příkladu 9 byl opakován s tím rozdílem, že v tomto příkladu použitý dihydrobromid 1-(2-aminoethyl)-2-methyl-5-nitroimidazolu a chlormravenčan ethylnatý byly nahrazeny ekvivalentním množstvím respektive vhodným množstvím 1-(2-aminoethyl)-2-R-5-nitroimidazolu a vhodným R¹-chlormravenčanem nebo R¹-chlorthiomravenčanem, přičemž byly získány sloučeniny odpovídající vzorci I, po prove-

dení příslušné kondenzační reakce, jak to naznačuje systém s různými rozpouštědly: při použití vody jako rozpouštědla byly získány následující sloučeniny:

ethyl-N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát, o teplotě tání 88,3 °C,

methyl-N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát, o teplotě tání 121,6 st. Celsia, a

nitrát methyl N-[2-(2-isopropyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamátu, o teplotě tání 155,2 °C.

Při použití směsi vody a dichlormethanu jako rozpouštědla, byly získány následující sloučeniny:

O-methyl-N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]thiokarbamat, o teplotě tání 142,4 °C,

isopropyl N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát, o teplotě tání 129,6 st. Celsia,

butyl N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát, o teplotě tání 101 °C,

pentyl N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát, o teplotě tání 110,4 st. Celsia,

O-ethyl-N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]thiokarbamat, o teplotě tání 167,5 °C,

cyklopentyl-N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát, o teplotě tání 151,1 °C,

2-methoxyethoxyethyl-N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát, o teplotě tání 168,7 °C,

ethyl-N-[2-(2-isopropyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát, o teplotě tání 119,1 st. Celsia,

nitrát butyl-N-[2-(2-isopropyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamátu, o teplotě tání 101,1 °C,

nitrát pentyl-N-[2-(2-isopropyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamátu, o teplotě tání 98,1 °C,

isopropyl-N-[2-(2-isopropyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát, o teplotě tání 103,2 °C,

O-methyl-N-[2-(2-isopropyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]thiokarbamat, o teplotě tání 126,1 °C,

O-ethyl-N-[2-(2-isopropyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]thiokarbamat, o teplotě tání 120,2 °C,

cyklohexyl-N-[2-(2-isopropyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát, o teplotě tání 96 °C,

cyklopentyl-N-[2-(2-isopropyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát, o teplotě tání 126,1 °C,

nitrát allyl-N-[2-(2-isopropyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamátu, o teplotě tání 129,1 °C,

O-methyl-N-[2-(2-p-fluorfenyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]thiokarbamat, o teplotě tání 169,8 °C,

O-methyl-N-[2-(5-nitro-2-fenyl-1-imidazolyl)ethyl]thiokarbamat, o teplotě tání 200,6 °C,

cyklohexyl-N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát, o teplotě tání 167,0 °C,

allyl-N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát, o teplotě tání 108,3 °C, a

2-isopropoxyethyl-N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát, o teplotě tání 134 °C.

Provedením reakce ve směsi vody a tri-chlormethanu byly získány následující sloučeniny:

O-ethyl-N-[2-(2-ethyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]thiokarbamat, o teplotě tání 118,6 °C,

O-methyl-N-[2-(5-nitro-2-propyl-1-imidazolyl)ethyl]thiokarbamat, o teplotě tání 113,4 °C,

O-methyl-N-[2-(5-nitro-2-pentyl-1-imidazolyl)ethyl]thiokarbamat, o teplotě tání 121 až 124 °C a

O-methyl-N-[2-(2-butyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]thiokarbamat, o teplotě tání 111 °C.

Při použití methanolu jako rozpouštědla byla získána následující sloučenina:

O-methyl-N-[2-(5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]thiokarbamat, o teplotě tání 80,9 °C.

Příklad 11

Roztok, který se skládal ze 4 dílů hydrochloridu 1-(2-aminoethyl)-2-chlormethyl-5-nitroimidazolu ve 40 dílech vody, byl neutralizován roztokem uhličitany sodného.

Po asi pětiminutovém míchání byl přidán roztok složený ze 2 dílů methylesteru kyseliny chlormravenčí ve 150 dílech chloroformu. Směs byla míchána po dobu 1,5 hodiny. Chloroformová fáze byla oddělena, sušena, filtrována a odpařována. Zbytek byl čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu a při použití chloroformu jako elučního činidla. Čisté frakce byly sebrány a eluční činidlo bylo odpařeno. Zbytek byl překrystalizován z vody, přičemž výslednou látkou byl

methyl-N-[2-[2-(chlormethyl)-5-nitro-1-imidazolyl]ethyl]karbamát, o teplotě tání 97 °C.

Příklad 12

Ke směsi, která se skládala z 5,8 dílu O-methyl-S-methylthiomravenčanu a 80 dílů methanolu, bylo za míchání přidáno 5,1 dílu 1-(2-aminoethyl)-2-methyl-5-nitroimidazolu a tato směs byla dále míchána po dobu 48 hodin. Reakční směs byla odpařena a zbytek byl rozetřen ve 100 dílech vody. Produkt byl zfiltrován a překrystalizován z 2-propanolu, přičemž výsledkem byly 3 díly:

O-methyl-N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]thiokarbamátu, o teplotě tání 147,5 °C.

Příklad 13

K míchanému roztoku, který obsahoval 7,57 dílu hydrochloridu 1-(2-aminoethyl)-

5-nitro-2-imidazolylmethanolu v 50 dílech vody bylo přidáno 6 dílů 2-(1-methoxy-1-thioxomethylthio)esteru kyseliny octové a přebytek uhličitanu sodného až pH dosáhlo hodnoty 8. Směs byla potom míchána při teplotě místnosti po dobu 15 hodin. Vysrážený produkt byl odfiltrován a čištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu, přičemž bylo použito jako elučního činidla směs chloroformu s 5 % methanolu. Čisté frakce byly sebrány a eluční činidlo bylo odpařeno. Získaný zbytek byl překrystalizován z vody, přičemž byl získán N-[2-[2-(hydroxymethyl)-5-nitro-1-imidazolyl]ethyl]thiokarbamát, o teplotě tání 135,3 °C.

Příklad 14

Roztok, který měl složení 10 dílů O-methyl-N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]-2-thiokarbamátu ve 140 dílech acetonu byl okyselen přebytkem 2-propanolu, který byl předem nasycen při teplotě místnosti plynným chlorovodíkem. Po jednoodhodinovém stání při teplotě místnosti byl vysrážen hydrochlorid. Dále byl přefiltrován a promyt acetonem a potom sušen při

teplotě 40 °C za vakua. Výsledkem byl O-methyl-N-[2-(2-methyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]-2-thiokarbamáthydrochlorid, o teplotě tání 163,9 °C.

Příklad 15

V tomto příkladu byl opakován postup uvedený v příkladu 9, přičemž bylo použito ekvivalentních množství vhodného 1-2-aminoethyl-2-R-5-nitroimidazolu a vhodného chlormravenčanu nebo chlorthiomravenčanu jako reakčních složek.

Byly získány následující příslušné produkty:

methyl-N-[2-[(2-/p-fluorfenyl/)-5-nitro-1-imidazolyl]ethyl]karbamát,

2-methoxyethyl N-[2-[(2-/p-fluorfenyl/)-5-nitro-1-imidazolyl]ethyl]karbamát,

cyklopentyl-N-[2-[(2-/p-fluorfenyl/)-5-nitro-1-imidazolyl]ethyl]karbamát,

allyl-N-[2-[(2-/p-fluorfenyl/)-5-nitro-1-imidazolyl]ethyl]karbamát,

ethyl-N-[2-(5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát,

2-methoxyethyl-N-[2-(5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát,

cyklohexyl-N-[2-(5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát,

allyl-N-[2-(5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát,

isopropyl-N-[2-(2-fenyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát,

2-methoxyethyl-N-[2-(2-fenyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát,

cyklohexyl-N-[2-(2-fenyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát,

O-ethyl-N-[2-(2-fenyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]thiokarbamát,

allyl-N-[2-(2-fenyl-5-nitro-1-imidazolyl)ethyl]karbamát.

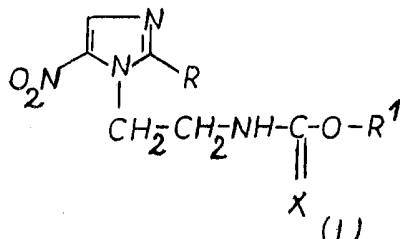
Příklad 16

K míchanému roztoku, který obsahoval 5 dílů hydrochloridu 1-(2-aminoethyl)-5-nitro-2-imidazolmethanolu v 50 dílech vody byla přidána směs, která obsahovala 3 díly methylesteru kyseliny chlormravenčí a 150 dílů chloroformu, při teplotě místnosti. K takto získané směsi byl přidán přebytek uhličitanu sodného a celek byl míchán po dobu dalších dvou hodin při teplotě místnosti. Postupem těchto operací by-

ly získány vrstvy, které byly odděleny a vodná vrstva byla třikrát extrahována chloroformem. Spojené extrakty byly potom sušeny, přefiltrovány a odpařeny. Takto získaný zbytek byl vnesen do směsi složené z diisopropyletheru a 4-methyl-2-pentanonu a potom ponechán až do ztuhnutí.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy nitroimidazolových derivátů obecného vzorce I

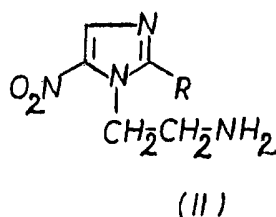


ve kterém znamená X kyslík nebo síru,

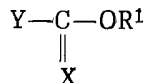
R představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, halogenfenylovou skupinu, halogenmethylovou skupinu nebo hydroxymethylovou skupinu, a

R¹ je methylová skupina, ethylová skupina, isopropyllová skupina, butylová skupina, pentylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, allylová skupina, methoxyethylová skupina nebo isopropoxyethylová skupina,

a jejich terapeuticky aktivních kyselých adičních solí, vyznačující se tím, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II



ve kterém má R již shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém mají

R¹ a X již shora uvedený význam, a

Y je reaktivní funkční radikál vybraný ze skupiny zahrnující halogen, alkylthioskupinu obsahující celkově 1 až 5 atomů uhlíku a karboxyalkylthioskupinu obsahující

Výsledkem byl pevný produkt, který byl přefiltrován a potom překrytalizován ze směsi diisopropyletheru a 4-methyl-2-pentanonu, přičemž výsledkem bylo 1,4 dílu N-[2-[2-(hydroxymethyl)-5-nitro-1-imidazolyl]ethyl]karbamátu, o teplotě tání 97,4 °C.

ci celkově 1 až 5 atomů uhlíku v alkylové skupině,

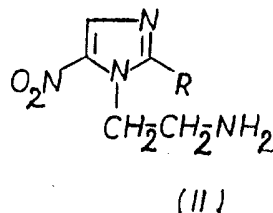
ve vhodném inertním rozpouštědle organického typu s výhodou v přítomnosti bazické sloučeniny, přičemž potom případně následuje příprava terapeuticky aktivní kyselé adiční soli výše uvedené sloučeniny.

2. Způsob přípravy nitroimidazolových derivátů obecného vzorce I, ve kterém znamená X atom kyslíku nebo síry,

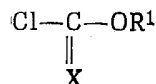
R představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující celkově 1 až 5 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, halogenfenyllovou skupinu, a

R¹ je methylová skupina, ethylová skupina, isopropyllová skupina, butylová skupina, pentylová skupina, allylová skupina, cykloalkylová skupina obsahující celkově 5 až 6 atomů uhlíku, methoxyethylová skupina nebo isopropoxyethylová skupina,

s tou podmínkou, že v případě, kdy je substituentem X síra, potom je substituentem R¹ výše uvedená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, a terapeuticky aktivní kyselé adiční soli této sloučeniny, vyznačující se tím, že se do reakce uvádí sloučenina obecného vzorce II



ve kterém má R již shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém X a R¹ mají shora uvedený význam, ve vhodném inertním organickém rozpouštědle, s výhodou v přítomnosti bazické sloučeniny, přičemž potom popřípadě následuje příprava terapeuticky aktivní kyselé adiční soli výše uvedené sloučeniny.