ČESKÁ A SLOVENSKÁ FEDERATIVNÍ REPUBLIKA
(19)

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 01512-87.P

(13) A2

5(51) C 07 D 233/61
C 07 D 249/08

(22) 06.03.87

(32) 07.03.86

(31) 86/837489

(33) US

FEDERÁLNÍ ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

(40) 12.02.91

(71) CIBA-GEIGY AG, Basilej, CH

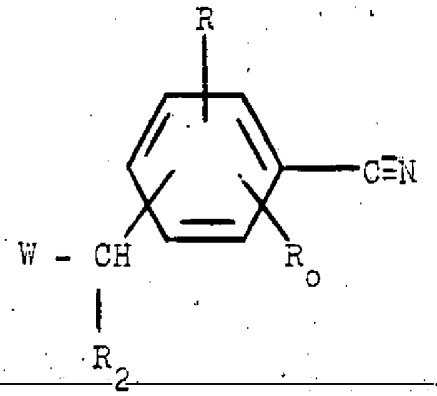
(72) Bowman Robert Mathews, Summit, New Jersey, US
Steele Ronald Edward, Long Valley, New Jersey, US
Browne Leslie Johnston, Aesch, CH

(54) Způsob výroby tolunitrilů substituovaných heterocyklickým zbytkem

(57)
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R a R_o znamenají vodík nebo R a R_o, které jsou umís na sousedících atomech uhlíku, tvoří společně s benzenovým kruhem, na který jsou vázány, naftalenový kruh, R_2 znamená vodík, případně substituovanou fenylovou skupinu, pyridyl nebo thienyl a W znamená 1-imidazolyl, 1-(1,2,4- nebo 1,3,4)-triazolyl nebo 1-imidazolyl substituovaný C_1-C_4-alkylem a jejich farmaceuticky použitelné li nebo jejich optické isomery se připravují kondenzací sloučenin obecného vzorce VII nebo derivátů s chráněným atomem dusíku, se sloučeninou obecného vzorce VIII. Získané sloučeniny vzorce I se popřípadě převádějí na jiné sloučeniny vzorce I nebo na soli sloučenin vzorce I nebo na jejich optické isomery. Vyráběné sloučeniny se používají jako léčiva.

Vynález se týká způsobu výroby tolunitrilů, které jsou v poloze α substituovány heterocyklickým zbytkem. Vyráběné sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako léčiva.

Bylo zjištěno, že tolunitrily substituované heterocyklickým zbytkem obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R a R$_o$ znamenají atom vodíku nebo R a R$_o$, které jsou umístěny na sousedících atomech uhlíku, tvoří společně s benzenovým kruhem, na který jsou vázány, naftalenový kruh,

R$_2$ znamená atom vodíku, fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována kyanoskupinou, atomem

halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo trifluormethylovou skupinou; dále znamená pyridylovou skupinu nebo thienylovou skupinu a

W znamená 1-imidazolylovou skupinu, 1-(1,2,4 nebo 1,3,4)-triazolylovou skupinu nebo 1-imidazolylovou skupinu, která je substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

jakož i farmakologicky použitelné soli těchto sloučenin nebo jejich optické isomery mají cenné farmakologické vlastnosti a mohou se používat jako léčiva.

Sloučeniny vyráběné podle tohoto vynálezu, které obsahují asymetrický atom uhlíku, se vyskytují jako racemáty a jejich R- a S-enantiomery. ~~Předložený~~ Vynález zahrnuje způsob přípravy těchto forem, tj. diastereoisomerů a jejich směsí, pokud jsou přítomny dva nebo je přítomno více center asymetrie, stejně jako geometrické isomery, například cis- a trans-isomery, pokud je v molekule přítomna dvojná vazba.

Pokud není uvedeno jinak, platí pro v popisu užívané obecné definice následující významy:

Alkylová skupina obsahuje zejména 1 až 4 atomy uhlíku a je představována například ethylovou skupinou, propylovou skupinou, butylovou skupinou nebo výhodně methylovou skupinou.

Alkoxyskupina obsahuje rovněž 1 až 4 atomy uhlíku a je představována například methoxyskupinou, propoxyskupinou, isopropoxyskupinou nebo výhodně ethoxyskupinou.

Halogenem je zejména atom chloru, avšak může jím být také atom bromu, fluoru nebo jodu.

Thienylovou skupinou je 2- nebo 3-thienylová skupina, zvláště 2-thienylová skupina.

Pyridylovou skupinou je 2-, 3- nebo 4-pyridylová skupina, zejména 3- nebo 4-pyridylová skupina, výhodně 3-pyridylová skupina.

Farmaceuticky použitelnými solemi jsou adiční soli s obvyklými kyselinami, například s minerálními kyselinami, jako s chlorovodíkovou kyselinou, sírovou kyselinou nebo fosforečnou kyselinou, nebo s organickými kyselinami, například s alifatickými nebo aromatickými karboxylovými nebo sulfonovými kyselinami, například s octovou kyselinou, propionovou kyselinou, jantarovou kyselinou, glykolovou kyselinou, mléčnou kyselinou, jablečnou kyselinou, vinnou

kyselinou, citronovou kyselinou, askorbovou kyselinou, maleinovou kyselinou, fumarovou kyselinou, hydroxymaleinovou kyselinou, pyrohroznovou kyselinou, fenyloctovou kyselinou, benzoovou kyselinou, 4-aminobenzoovou kyselinou, anthranilovou kyselinou, 4-hydroxybenzoovou kyselinou, salicylovou kyselinou, 4-aminosalicylovou kyselinou, pamoovou kyselinou, glukonovou kyselinou, nikotinovou kyselinou, methansulfonovou kyselinou, ethansulfonovou kyselinou, halogenbenzensulfonovou kyselinou, toluensulfonovou kyselinou, naftalensulfonovoukkyselinou, sulfanilovou kyselinou nebo s cyklohexylsulfamovou kyselinou, jakož i s aminokyselinami, jako například s argininem a lysinem. Sloučeniny obecného vzorce I vyráběné podle tohoto vynálezu, které obsahují kyselé zbytky, jako například volnou karboxyskupinu, mohou tvořit rovněž farmaceuticky použitelné soli s kovy nebo amoniové soli, jako jsou soli s alkalickými kovy nebo soli s kovy alkalických zemin, například soli sodné, draselné, hořečnaté nebo vápenaté, jakož i amoniové soli, které se tvoří s amoniakem nebo s vhodnými organickými aminy.

Sloučeniny obecného vzorce I vyráběné podle tohoto vynálezu mají cenné farmakologické vlastnosti. Tak například jsou tyto sloučeniny použitelné jako inhibitory aktivity aromatázy a inhibitory biosyntézy estrogenu u savců a

k léčení těchto citlivých stavů. Tyto sloučeniny inhibují metabolickou přeměnu androgenů na estrogeny u savců. Proto lze sloučenin podle vynálezu použít například k léčení gynekomastie, tj. zbytnění mužské prsní žlázy v důsledku hormonálních vlivů, inhibováním aromatizace steroidů u samčích jedinců trpících přecitlivělostí na tento stav. Kromě toho jsou sloučeniny vyráběné podle ~~předloženého~~ vynálezu použitelné například při léčení chorob závislých na estrogenu u samičích exemplářů savců, například při léčení rakoviny prsu žen, závislé na estrogenu, zvláště u žen v období po skončeném přechodu, zbrzděním biosyntézy estrogenu.

Tyto účinky lze demonstrovat pokusy in vitro nebo pokusy na zvířatech in vivo, výhodně za použití savců, jako například morčat, myší, krys, koček, psů nebo opic. Aplikovaná dávka se může pohybovat v rozmezí mezi asi 0,001 a 30 mg/kg, zejména mezi asi 0,001 a 5 mg/kg.

Inhibiční účinek sloučenin vyráběných podle předloženího vynálezu na aktivitu aromatázy in vitro lze prokázat například následujícím způsobem: z lidské placenty se připraví mikrosomální frakce metodou, která v podstatě odpovídá metodě popsané Thompsonem Siiterim, J. Biol. Chem. 249, 5364 (1974). Takto získaný mikrosomální přípravek se lyofilizuje a skladuje při teplotě -40 °C. Pokus se

v podstatě provádí tak, jak popisují Thompson a Siiteri. Hodnoty IC_{50} lze zjistit graficky jako koncentraci testované sloučeniny, při které je snížena aromatizace androstendionů na estrony o 50 % kontrolní hodnoty. Sloučeniny vyráběné podle tohoto vynálezu, jsou účinné při koncentracích kolem 10^{-9} M nebo výše.

Inhibiční účinek sloučenin vyráběných podle tohoto vynálezu na aktivitu aromatázy in vivo lze demonstrovat například měřením inhibice syntézy estrogenu u krysy. Inhibice syntézy estrogenu, udávající inhibici aromatázy, se vypočítá z obsahu estrogenu ve vaječníku u ošetřených zvířat a ze srovnání s kontrolními zvířaty. Sloučeniny vyráběné podle předloženého vynálezu inhibují syntézu estrogenu v dávce asi 3 µg/kg p.o. nebo vyšší u samičích exemplářů krysy.

Inhibice aktivity aromatázy in vivo se může rovněž určit například následujícím způsobem: Nedospělým samicím krysy se jednou denně po dobu 4 dnů podává androstendion (30 mg/kg) subkutánně a to samotný a společně s inhibitorem aromatázy (orálně nebo subkutánně) za současného sledování pokusných zvířat. Po čtvrté aplikaci se krysy usmrtí a jejich děloha se vyjme a stanoví se její hmotnost. Inhibici aromatázy lze zjistit stanovením rozsahu hypertrofie

dělohy v důsledku samotného androstendionu a potlačením tohoto jevu současným podáním inhibitoru aromatázy.

Výsledky tohoto testu jsou pro některé ze sloučenin vyráběných postupem podle vynálezu uvedeny v následující tabulce:

Tabulka

sloučenina z příkladu	minimální perorální dávka, která způsobuje *) významné potlačení hypertrofie dělohy (µg/kg)
2	3
12	30

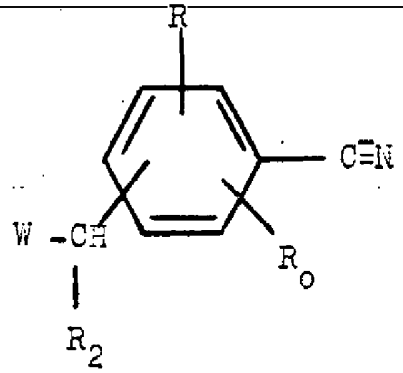
*) Dunnettův t-test ($2P < 0,01$)

Protinádorovou účinnost, zvláště u nádorů závislých na estrogenu, lze ilustrovat pokusy in vivo, například u nádorů mléčné žlázy, které byly vyvolány dimethylbenzanthracenem (DMBA) u samic krys (Sprague-Dawley) [srov. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 160, 296 až 301 (1979)]. Sloučeniny vyráběné postupem podle tohoto vynálezu způsobují ústup existujících nádorů a potlačují vznik nových nádorů při denní dávce asi 0,1 mg/kg p.o. nebo vyšší.

Dále pak sloučeniny vyráběné postupem podle tohoto vynálezu jsou v podstatě bez inhibiční aktivity na štěpení postranního řetězce cholesterolu a při dávkách účinných na inhibici aromatázy nezpůsobují hypertrofii nadledvinek.

Vzhledem ke svým farmakologickým vlastnostem jsou - jakožto selektivní inhibitory aromatázy - sloučeniny vyráběné podle tohoto vynálezu použitelné k inhibici biosyntézy estrogenů u savců, jakož i k léčení poruch závislých na estrogenech, jako nádorů mléčné žlázy (prsu), endometriosy, předčasného porodu a endometriálních nádorů u samičích jedinců, stejně jako gynekomastie u samčích jedinců.

Sloučeniny obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R a R$_o$ znamenají atom vodíku nebo R a R$_o$ v polohách na sousedících atomech uhlíku a společně

s benzenovým kruhem, na který jsou vázány, tvoří naftalenový kruh,

R_2 znamená atom vodíku, fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována kyanoskupinou, atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku; dále znamená thienylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu a

W znamená 1-imidazolylový zbytek, 1-(1,2,4- nebo 1,3,4)-triazolylový zbytek nebo 1-imidazolylový zbytek substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

jakož i jejich farmaceuticky použitelné soli a jejich opticky aktivní isomery jsou novými sloučeninami.

Z těchto sloučenin jsou zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R a R_o znamenají atom vodíku nebo R a R_o v poloze na sousedících atomech uhlíku a společně s benzenovým kruhem tvoří dohromady naftalenový kruh,

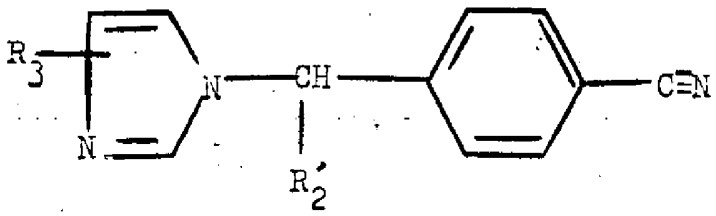
R_2 znamená atom vodíku, fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována kyanoskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo trifluormethylovou skupinou; dále znamená pyridylovou skupinu nebo thienylovou skupinu a

W znamená 1-imidazolylovou skupinu, která je popřípadě substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

jakož i jejich farmakologicky použitelné soli a opticky aktivní isomery.

Dalšími výhodnými sloučeninami, které se připravují postupem podle vynálezu, jsou sloučeniny obecného vzorce II



(II),

ve kterém

R'_2 znamená atom vodíku, fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo fenylovou skupinu,

která je substituována kyanoskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou, a

R_3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

jakož i jejich farmakologicky použitelné soli nebo jejich opticky aktivní isomery.

Zvláště výhodnými jsou dále sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém

R_2' znamená atom vodíku, pyridylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována kyanoskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, atomem halogenu, nebo trifluormethylovou skupinou a

R_3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

jakož i jejich farmaceuticky použitelné soli nebo opticky aktivní isomery.

Výhodnými jsou dále sloučeniny obecného vzorce II,

ve kterém

R_2' znamená atom vodíku, fenylovou skupinu nebo 3- nebo 4-pyridylovou skupinu nebo fenylovou skupinu monosubstituovanou kyanoskupinou, halogenem, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinou, a

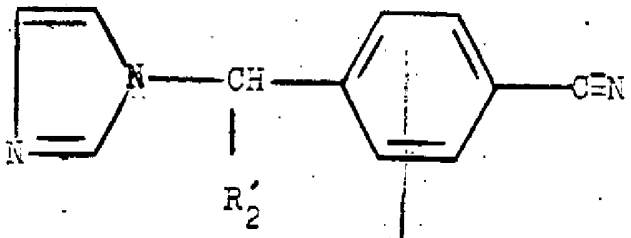
R_3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v poloze 4 nebo 5,

jakož i jejich farmaceuticky použitelné soli nebo opticky aktivní isomery těchto sloučenin.

Zvláště výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém

R_2' znamená pyridylovou skupinu nebo shora uvedeným způsobem monosubstituovanou fenylovou skupinu.

Mezi obzvláště výhodné patří sloučeniny obecného vzorce III



(III),

ve kterém

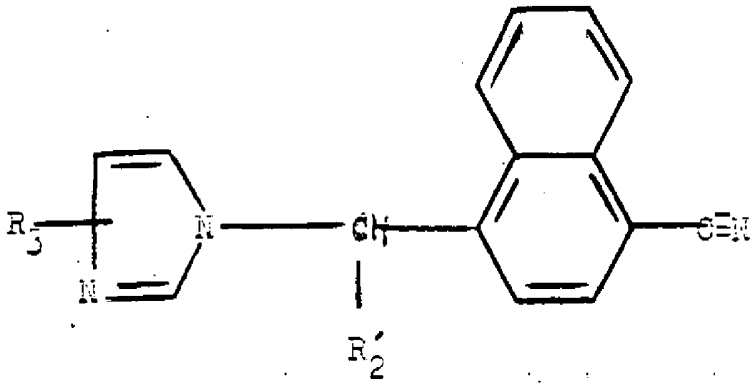
R_2' znamená 3-pyridylovou skupinu nebo p-kyanfenylovou skupinu,

jakož i jejich farmaceuticky použitelné soli, nebo jejich opticky aktivní isomery.

Zvláště výhodně se postupem podle předloženého vynálezu připravují sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R a R_o jsou v polohách na sousedících atomech uhlíku a dohromady spolu s benzenovým kruhem, na který jsou vázány, tvoří naftalenový kruh.

Výhodně se tak postupem podle vynálezu připravují naftonitrily obecného vzorce IV



(IV),

ve kterém

R_2' znamená atom vodíku, fenylovou skupinu, pyridylovou skupinu nebo thienylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je monosubstituována kyanoskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou, a

R_3 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

jakož i jejich farmaceuticky použitelné soli nebo opticky aktivní isomery.

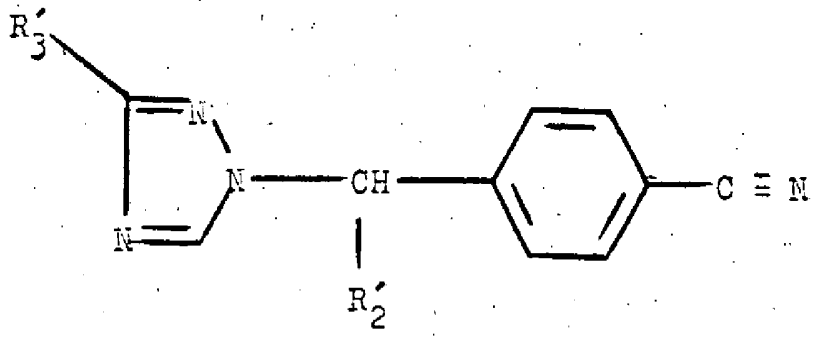
Zvláště výhodně se postupem podle vynálezu připravují sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém

R_2' znamená 3-pyridylovou skupinu, p-kyanfenylovou skupinu a

R_3 znamená atom vodíku,

jakož i farmaceuticky použitelné soli těchto sloučenin a opticky aktivní isomery těchto sloučenin.

Výhodnými sloučeninami připravovanými postupem podle vynálezu jsou dále sloučeniny obecného vzorce V



(V),

ve kterém

R'_2 znamená atom vodíku, pyridylovou skupinu, thienylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována kyanoskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou nebo trifluormethylovou skupinou a

R'_3 znamená atom vodíku,

jakož i jejich farmaceuticky použitelné soli a jejich optické isomery.

Obzvláště výhodně se připraví sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém

R_2' znamená 3-pyridylovou skupinu nebo p-kyanfenylovou skupinu a

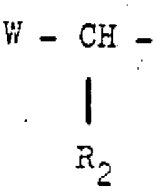
R_3' znamená atom vodíku,

jakož i jejich farmaceuticky použitelné soli nebo jejich optické isomery.

Při zvláště výhodném provedení postupu podle vynálezu se připravují sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

W znamená 1-imidazolylovou skupinu nebo 1-imidazolylovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém je skupina obecného vzorce



vázána v para-poloze vůči kyanoskupině.

Především pak se postupem podle vynálezu připravují sloučeniny popsané v příkladech provedení, farmaceuticky upotřebitelné soli těchto sloučenin, jakož i jejich optické isomery.

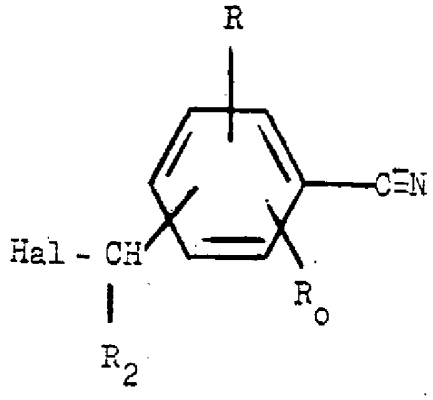
Předmětem ~~předloženého~~ vynálezu je způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, jakož i jejich farmaceuticky použitelných solí a jejich optických isomerů, který spočívá v tom, že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce VII

(VII),

ve kterém

W' má význam shora uvedeného symbolu W,

nebo její derivát, který je na atomu dusíku chráněn dialkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, se sloučeninou obecného vzorce VIII



(VIII),

ve kterém

Hal znamená atom halogenu a

R, R_o a R_2 mají významy uvedené pod vzorcem I,

načež se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená alkoxyfenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, nechá reagovat s halogenidem boritým za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená hydroxyfenylovou skupinu, nebo se sloučenina vzorce I, ve kterém R_2 znamená halogenfenylovou skupinu, redukuje v přítomnosti paladia za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená fenylovou skupinu, nebo/a získaná volná sloučenina vzorce I se přemění na farmaceuticky upotřebitelnou sůl, nebo/a farmaceuticky upotřebitelná sůl se přemění na volnou sloučeninu nebo/a na jinou sůl, nebo/a získaný racemát se rozštěpí na optické isomery.

Kondenzace postupem podle vynálezu se provádí analogicky jako dobře známé způsoby alkylace na atomu dusíku, buď jako takové nebo v přítomnosti báze, jako triethylaminu nebo pyridinu v inertním rozpouštědle, například v dichlormethanu, při teplotě místnosti nebo v blízkosti teploty varu použitého rozpouštědla.

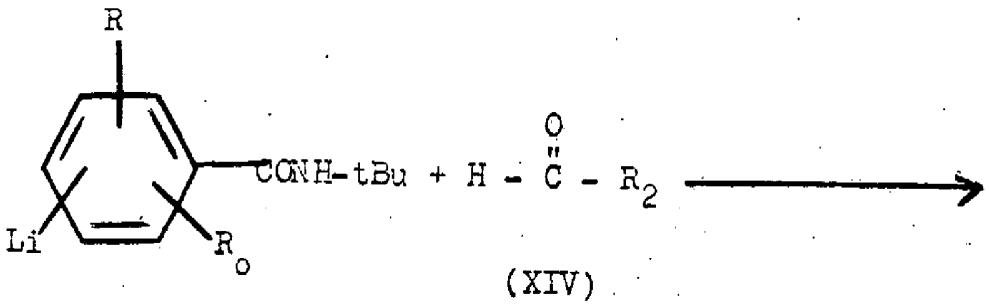
Deriváty obecného vzorce VII s chráněným atomem dusíku se používají obzvláště tehdy, jestliže se připravují sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém W znamená 1-imidazolylovou skupinu nebo 1-imidazolylovou skupinu, která je substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku. V případě chráněného imidazolylového zbytku probíhá alkylace na druhém nechráněném atomu dusíku za vzniku kvartermí sloučeniny, která se výhodně samovolně zbaví chránící skupiny in situ dříve než se provádí izolace reakčního produktu.

Jako výchozí látky používané imidazoly a triazoly obecného vzorce VII jsou buď známými sloučeninami nebo se připravují o sobě známými metodami.

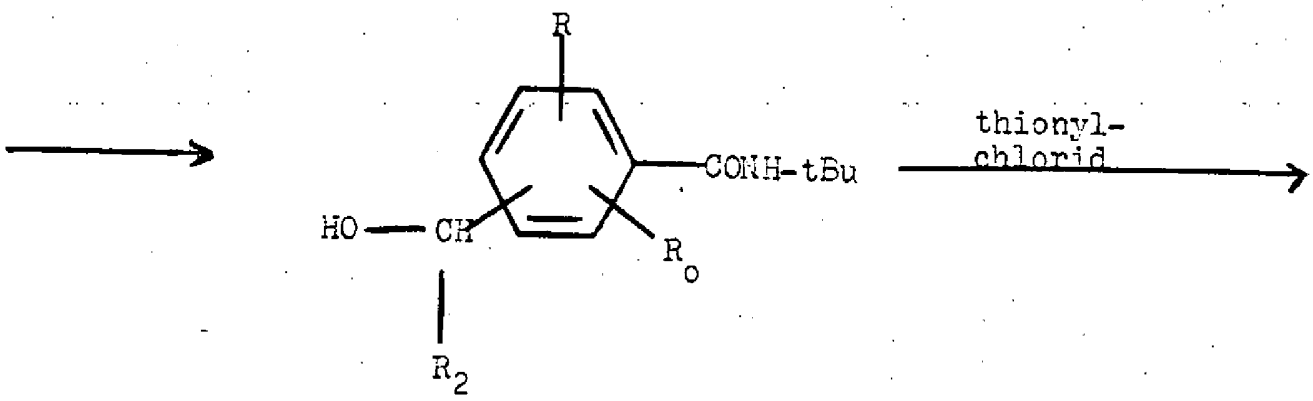
Sloučeniny obecného vzorce VIII, které se dále používají jako výchozí látky pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, jsou rovněž buď známými sloučeninami nebo se

připravují například níže uvedeným způsobem a způsobem popsaným v příkladech.

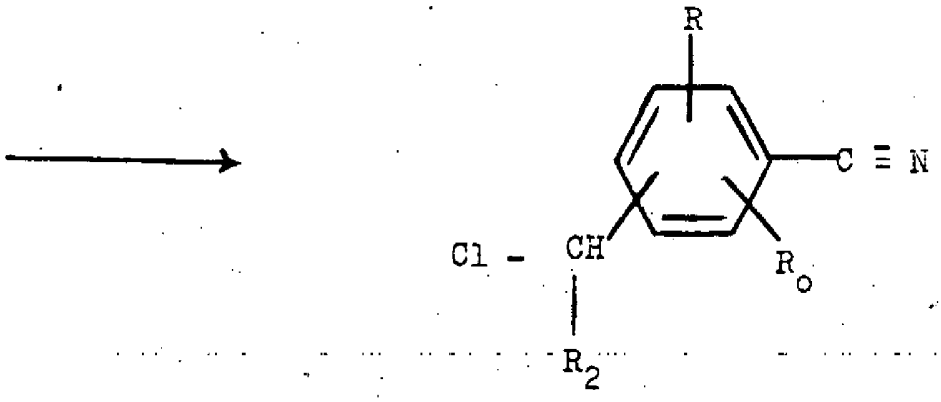
Tak například lze výchozí sloučeniny substituované chlorem připravit výhodně za použití dále uvedeného reakčního sledu a za použití vhodných reakčních podmínek, které jsou známé pro analogické reakce, a které se blíže popisují v příkladech (tBu = terc.butylová skupina):



(XIII) (XIV)



(XV)



(XVI)

Výchozími látkami obecného vzorce XIV jsou vhodné aldehydy nebo ketony, ve kterých R_2 má význam odpovídající významu těchto symbolů v obecném vzorci I.

Meziprodukty obecného vzorce XV, vhodné pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená kyanfenylovou skupinu, lze připravovat výhodně reakcí organokovové sloučeniny obecného vzorce XIII, obsahující jako kov lithium, s ethylmravenčanem (místo sloučeniny obecného vzorce XIV) ve shora uvedeném reakčním sledu.

Nutno rovněž poznamenat, že ve shora uvedených sloučeninách obecného vzorce XIII, se může skupina CONH-tBu nahradit kyanoskupinou nebo jinou skupinou vhodnou pro kondenzační reakci a pak tato skupina o sobě známým způsobem přeměnit na kyanoskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I získané podle

vynálezu, lze přeměnit na jiné sloučeniny obecného vzorce I o sobě známými metodami.

Pokud není výslovně uvedeno jinak, provádějí se shora uvedené reakce výhodně v inertním, výhodně v bezvodém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, například v amidu karboxylové kyseliny, například ve formamidu, například dimethylformamidu, halogenovaném uhlovodíku, například methylenchloridu nebo chloroformu, ketonu, například acetonu, cyklickém etheru, například tetrahydrofuranu, esteru, například ethylacetátu, nebo nitrilu, například acetonitrilu, nebo v jejich směsi, popřípadě při snížené nebo zvýšené teplotě, například při teplotách v rozmezí od přibližně -50 °C do přibližně +150 °C, výhodně při teplotě v rozmezí od teploty místnosti do teploty varu reakční směsi a popřípadě pod atmosférou inertního plynu, například pod atmosférou dusíku, a zejména při atmosférickém tlaku. Pokud je to žádoucí, provádějí se shora uvedené postupy po předchozí vhodné ochraně všech potencionálně rušících reaktivních funkčních skupin, jak je ilustrováno shora a v příkladech provedení.

Jako výchozích látek se výhodně používá ve shora uvedených reakcích takových sloučenin, které vedou ke sloučeninám shora označeným jako výhodné.

V závislosti na výběru výchozích látek a metodách se mohou nové sloučeniny získávat ve formě některého z možných isomerů nebo jejich směsí, například ve formě čistých geometrických isomerů (cis- nebo trans-isomerů), jakož i ve formě čistých optických isomerů (jakožto antipódy), nebo ve formě směsi optických isomerů, jako například racemátů nebo ve formě směsi geometrických isomerů.

V případě geometrických nebo diastereomerních směsí shora uvedených sloučenin lze uvedené směsi rozdělit na jednotlivé racemické nebo opticky aktivní isomery známými metodami, jako například frakční destilací, krystalizací nebo/a chromatografií.

Racemické produkty nebo bázické meziprodukty lze rozštěpit na optické antipódy, například rozdělením jejich diastereoisomerních solí, například frakční krystalizací D- nebo L-tartrátů, -dibenzoyltartrátů, -mandlátů nebo -kafrsulfonátů.

Některé kyselé meziprodukty nebo produkty lze rozštěpit rozdělením solí například D- a L-solí s α-methylbenzylaminem, cinchonidinem, cinchoninem, chininem, efedrinem, dehydroabietylaminem, brucinem nebo strychninem sloučenin obsahujících skupinu tvořící adiční sůl.

Výhodně se izoluje účinnější z antipódů sloučenin podle tohoto vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I se postupem podle vynálezu získávají ve volné formě nebo ve formě svých solí. Získanou bázi lze přeměnit na odpovídající adiční soli, výhodně za použití farmaceuticky upotřebitelné kyseliny nebo anexu. Získanou sůl lze naopak převést na odpovídající volnou bázi, například za použití silné báze, jako hydroxidu kovu nebo hydroxidu amonného nebo jiné bázické soli, například hydroxidu nebo uhličitanu alkalického kovu, nebo katexu. Tyto nebo další soli, jako například pikráty, lze rovněž použít k čištění získaných bázických sloučenin. Báze se přitom převádějí na soli. Vzhledem k úzkému vztahu mezi volnými sloučeninami a sloučeninami ve formě svých solí, se pod sloučeninou podle smyslu rozumí rovněž odpovídající sůl, pokud je podle okolností možné nebo vhodné.

Sloučeniny, včetně svých solí, se mohou rovněž připravovat ve formě svých hydrátů, nebo mohou obsahovat v molekule další rozpouštědla, kterých bylo použito ke krystalizaci.

Farmaceutickými přípravky podle tohoto vynálezu jsou farmaceutické přípravky vhodné pro enterální, jako

orální nebo rektální, transdermální a parenterální aplikaci savcům, které obsahují účinné množství farmakologicky účinné sloučeniny obecného vzorce I nebo II, III, IV nebo V nebo farmakologicky účinné soli těchto sloučenin, a to samotné nebo v kombinaci s jedním nebo s několika farmaceuticky použitelnými nosnými látkami.

Farmakologicky účinné sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou vhodné pro výrobu farmaceutických přípravků, které obsahují účinné množství těchto látek ve směsi s pomocnými látkami nebo nosnými látkami vhodnými buď pro enterální nebo parenterální aplikaci. Výhodné jsou tablety a želatinové kapsle obsahující účinnou složku spolu s a) ředidly, například s laktózou, dextrózou, sacharózou, mannitolem, sorbitolem, celulózou nebo/a glycinem; b) lubrikátory, například se silikou, mastkem, stearovou kyselinou, hořečnatou nebo vápenatou solí stearové kyseliny nebo/a polyethylenglykolem; pro tablety rovněž c) s pojidly, například s křemičitanem hlinito-hořečnatým, škrobovou pastou, želatinou, tragantem, methylcelulózou, sodnou solí karboxymethylcelulózy nebo/a polyvinylpyrrolidonem; pokud je to žádoucí c) s látkami usnadňujícími rozpad, jako například se škrobem, agarem, alginovou kyselinou nebo s její sodnou solí, nebo se šumivými směsmi;

nebo/a e) například s absorbenty, barvivy, aromatickými příchutěmi a sladidly.

Injekčními přípravky jsou výhodně vodné isotonické roztoky nebo suspenze. Čípky se výhodně připravují z emulzí nebo suspenzí tuků. Uvedené přípravky se mohou sterilizovat nebo/a mohou obsahovat pomocné látky, jako například konzervační prostředky, stabilizátory, smáčedla nebo emulgátory, pomocná rozpouštědla, soli k regulaci osmotického tlaku nebo/a pufry. Navíc mohou tyto přípravky obsahovat také další terapeuticky cenné látky. Uvedené přípravky se připravují běžnými způsoby mísení, granulace nebo povlékání a obsahují zejména asi 1 až 50 % účinné složky.

Aplikovaná dávka účinné sloučeniny závisí na druhu teplokrevného živočicha (savce), na tělesné hmotnosti, stáří a individuálním stavu, jakož i na způsobu aplikace. Jednotková dávka pro savce o hmotnosti asi 50 až 70 kg se může pohybovat mezi asi 5 a 100 mg účinné složky.

Vhodné přípravky pro transdermální aplikaci obsahují účinné množství sloučeniny vzorce I nebo sloučenin obecných vzorců II až VI spolu s nosnou látkou; výhodnými nosnými látkami jsou absorbovatelná farmaceuticky použitelná rozpouštědla, která usnadňují prostup účinné látky pokožkou.

Transdermální aplikační formy jsou představovány obvazem obsahujícím vložku, zásobník s obsahem účinné sloučeniny, popřípadě s nosnou látkou, popřípadě s mezistěnou k uvolňování řízeného množství sloučeniny na pokožku při řízeném a předem stanoveném množství po delší časový úsek, jakož i prostředek k upevnění aplikační formy na kůži.

Následující příklady slouží k bližší ilustraci postupu podle vynálezu, avšak v žádném směru rozsah vynálezu neomezují. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia. Pokud není uvedeno jinak, provádí se veškerá odpařování za sníženého tlaku, zvláště za tlaku mezi asi 2000 a 13 000 Pa. Struktura konečných produktů, meziproduktů a výchozích látek je potvrzena analytickými metodami, jako například mikroanalýzou a spektroskopickými údaji (například údaji hmotového spektra, IČ spektra a NMR spektra).

Příklad 1

a) Roztok 86,6 g α-brom-4-tolunitrilu v 1000 ml dichlormethanu se míchá spolu s 68,0 g imidazolu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 15 hodin a potom se zředí 1000 ml vody. Nerozpuštěný pevný podíl se odstraní filtrací a oddělený organický roztok se opakovaně promývá vodou (5 x 200 ml) k odstranění nadbytku imidazolu a potom se vysuší síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla se získá surový produkt, který lze čistit trituraci pomocí 200 ml studeného diethyletheru. Takto se získá 4-(1-imidazolylmethyl)benzonitril o teplotě tání 99 až 101 °C.

Teplota tání hydrochloridu: 142 až 144 °C.

Analogickým postupem se připraví následující sloučeniny:

b) 2-(1-imidazolylmethyl)benzonitril-hydrochlorid, teplota tání: 176 až 177 °C;

c) 4-(1-imidazolylmethyl)-1-naftonitril-hydrochlorid, teplota tání 210 až 212 °C (rozklad).

Příklad 2

Roztok 20,2 g 4-(α-chlor-4´-kyanbenzyl)benzonitrilu a 16,3 g imidazolu se míchá ve 130 ml dimethylformamidu a zahřívá se po dobu 2 hodin na teplotu 160 °C. Potom se reakční směs ochladí, zředí se 800 ml vody a extrahuje se 3 x 150 ml ethylacetátu. Další zpracování reakční směsi se provádí způsobem popsaným v příkladu 1. Získá se 4-[α-(4-kyanfenyl)-1-imidazolylmethyl]benzonitril-hemisukcinát o teplotě tání 148 až 150 °C.

Výchozí látka, tj. 4-(α-chlor-4´-kyanbenzyl)-benzonitril, se připraví následujícím způsobem:

Roztok 37,2 g N-terc.butyl-4-brombenzamidu v 1000 ml bezvodého tetrahydrofuranu se míchá pod atmosférou dusíku a ochladí se na teplotu -60 °C. K takto ochlazenému roztoku se potom během 40 minut přidá 2,4M roztok 125 ml (0,300 mol) n-butyllithia v hexanu a výsledná suspenze se dále míchá 40 minut při teplotě -60 °C. Potom se k reakční směsi během 10 minut přikape roztok 5,3 g ethylesteru mravenčí kyseliny v 50 ml absolutního tetrahydrofuranu a v reakci se dále pokračuje při teplotě -60 °C po dobu 2 hodin. Reakce se pak přeruší přidáním 200 ml

nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a teplota reakční směsi se nechá vystoupit na teplotu místnosti, přidá se 300 ml diethyletheru a jednotlivé vrstvy se oddělí. Etherický roztok se promyje 2 x 100 ml vody a 100 ml roztoku chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se trituruje se 150 ml diethyletheru. Získá se bis-(4-N-terc.butylkarbamoylfenyl)methanol o teplotě tání 200 až 202 °C.

17,6 g bis-(4N-terc.butylkarbamoylfenyl)methanolu se suspenduje ve 140 ml thionylchloridu a suspenze se míchá při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. Potom se rozpouštědlo odpaří a zbytek se vyjme 100 ml toluenu a rozpouštědlo se odpaří. Posléze uvedený postup se opakuje po druhé, přičemž se získá 4-(α-chlor-4'-kyanbenzyl)benzonitril ve formě oleje. Tento produkt lze přímo použít jako výchozí látku.

NMR-spektrum (CH methinová skupina) 3,85 ppm.

Příklad 3

9,4 g imidazolu a 11,6 g 4-(α-chlor-4'-kyanbenzyl)benzonitrilu se důkladně míchá a zahřívá se společně na olejové lázni při teplotě 110 až 120 °C po dobu 15 hodin. Reakční směs se potom zředí 200 ml vody a extrahuje se 3 x 75 ml ethylacetátu. Další zpracování reakční směsi se provádí způsobem popsaným v příkladu 2. Získá se 4-[α-(4-kyanfenyl)-1-imidazolylmethyl]benzonitril. K surovému produktu se přidá ekvivalentní množství fumarové kyseliny v teplém isopropylalkoholu. Získá se 4-[α-(4-kyanfenyl)-1-imidazolylmethyl]benzonitril-monofumarát o teplotě tání 156 až 157 °C.

Příklad 4

Následující sloučeniny se připravují podle metod popsaných v předchozím příkladu 2 a 3 za použití odpovídajících výchozích látek:

a) 2-[α-(4-bromfenyl)-1-imidazolylmethyl]benzonitril,

M/e = 337;

b) 4-[α-(4-chlorfenyl)-1-imidazolylmethyl]benzonitril;

M/e 293,

hydrochlorid: teplota tání 90 °C (rozklad);

c) 4-[α-(4-methoxyfenyl)-1-imidazolylmethyl]benzonitril,

IČ spektrum (CN) 2235 cm^{-1},

M/e 289,

hydrochlorid: teplota tání 90 °C (rozklad);

hygroskopický produkt;

d) 4-[α-(2-methoxyfenyl)-1-imidazolylmethyl]benzonitril,

IČ spektrum (CN) 2234 cm^{-1};

M/e = 289;

hydrochlorid: (hygroskopický produkt), teplota tání 95 °C (rozklad);

e) 4-[α-(3-pyridyl)-1-imidazolylmethyl]benzonitril,

IČ spektrum (CN): 2237 cm^{-1},

M/e = 260;

dihydrochlorid (hygroskopický produkt):

teplota tání: 150 °C;

f) 4-[α-(2-thienyl)-1-imidazolylmethyl]benzonitril,
IČ spektrum (CN) : 2237 cm^{-1},
M/e = 265,
hydrochlorid: teplota tání 65 °C (rozklad);

g) 4-[α-(3-thienyl)-1-imidazolylmethyl]benzonitril,
IČ spektrum (CN) : 2240 cm^{-1},
M/e = 265,
hydrochlorid: teplota tání 70 °C (rozklad);

h) 4-(α-fenyl-1-imidazolylmethyl)benzonitril,
M/e = 259,
hydrochlorid (hygroskopický produkt): teplota tání 90 °C (rozklad);

i) 4-[α-(4-tolyl)-1-imidazolylmethyl]benzonitril,
M/e = 273,
hydrochlorid (hygroskopický produkt): teplota tání 90 °C (rozklad);

j) 3-(α-fenyl-1-imidazolylmethyl)benzonitril,
M/e = 259,
hydrochlorid (hygroskopický produkt): teplota tání 80 °C (rozklad).

Výchozí látku pro sloučeninu b) lze připravit následujícím způsobem:

Roztok n-butyllithia (20 ml 2,4M roztoku, tj. 0,048 mol) v hexanu se přikape pod atmosférou dusíku k roztoku 6,1 g (0,024 mol) N-terc.butyl-4-brombenzamidu ve 100 ml tetrahydrofuranu při teplotě -60 °C a potom se k reakční směsi ještě přikape roztok 5,1 g (0,036 mol 4-chlorbenzaldehydu v 50 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě -60 °C a potom se reakce přeruší přidáním 30 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a etheru v množství 100 ml. Etherická vrstva se oddělí, opakovaně se promyje 3 x 30 ml vodného roztoku hydrogensiřičitanu sodného a konečně roztokem chloridu sodného a vysuší se síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla se získá (4-chlorfenyl)-(4'-N-terc.butylkarbamoylfenyl)methanol ve formě oleje.

NMR spektrum (CH, methinová skupina) 4,30 ppm.

Získaný produkt lze bez čištění přímo použít k další reakci.

Následující karbinoly se připraví stejným způsobem za použití odpovídající výchozí látky:

fenyl-(4´-N-terc.butylkarbamoylfenyl)methanol,
NMR spektrum (CH, methinová skupina) 4,27 ppm;

(4-methoxyfenyl)-(4´-N-terc.butylkarbamoylfenyl)methanol,
NMR spektrum (CH, methinová skupina) 4,23 ppm;

(2-methoxyfenyl)-(4´-N-terc.butylkarbamoylfenyl)methanol,
NMR spektrum (CH, methinová skupina) 4,00 ppm;

(4-methylfenyl)-(4´-N-terc.butylkarbamoylfenyl)methanol,
NMR spektrum (CH, methinová skupina) 4,23 ppm;

(3-pyridyl)-(4´-N-terc.butylkarbamoylfenyl)methanol,
NMR spektrum (CH, methinová skupina) 4,20 ppm;

(2-thienyl)-(4´-N-terc.butylkarbamoylfenyl)methanol,
NMR spektrum (CH, methinová skupina) 3,98 ppm;

(3-thienyl)-(4´-N-terc.butylkarbamoylfenyl)methanol,
NMR (CH, methinová skupina) 4,05 ppm;

3-(α-hydroxybenzyl)benzonitril,

NMR spektrum (CH, methinová skupina) 4,20 ppm.

Jako výchozí látky používané substituované kyanofenylchloridy, které odpovídají shora uvedeným karbinolům, se připraví reakcí s thionylchloridem způsobem popsaným v příkladu 2.

Příklad 5

a) Roztok 11,7 g bromidu boritého v 50 ml dichlormethanu se během 30 minut přidá k chlazenému (na lázni s ledem) míchanému roztoku 3,2 g 4-[α-(4-methoxyfenyl-1-imidazolylmethyl]benzonitrilu v 50 ml dichlormethanu. Reakce se nechá probíhat při teplotě místnosti po dobu 15 hodin a potom se směs vylije na 100 ml směsi ledu a vody. Hodnota pH se upraví na 7 přidáním pevného hydrogenuhličitanu sodného a vrstvy se oddělí. Organický roztok se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Zbylý surový produkt se trituruje diethyletherem. Získá se 4-[α-(4-hydroxyfenyl)-1-imidazolylmethyl]benzonitril o teplotě tání 196 až 198 °C.

b) Analogickým způsobem se připraví 4-[α-(2-hydroxyfenyl)-1-imidazolylmethyl]benzonitril, teplota tání 230 až 235 °C (rozklad).

Příklad 6

Roztok obsahující 2,1 g 2-[α-(4-bromfenyl)-1-imidazolylmethyl]benzonitrilu a 10 ml hydrazinhydrátu v 60 ml 95% ethanolu se míchá spolu s 0,5 g 10% paladia na uhlí jako katalyzátoru a potom se směs zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem po dobu 2,5 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a rozpouštědlo se odpaří. Získaný olejovitý produkt se rozpustí ve 20 ml 3N roztoku chlorovodíkové kyseliny. Kyselý roztok se extrahuje 10 ml ethylacetátu, zneutralizuje se na pH 7 vodným roztokem hydroxidu sodného a potom se třikrát extrahuje vždy 10 ml ethylacetátu. Extrakty se poté vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se. Získaný surový produkt se dále čistí na sloupci silikagelu metodou velmi rychlé chromatografie. Vymýváním ethylacetátem se získá 2-[α-fenyl-1-imidazolylmethyl]benzonitril.

IČ spektrum (CN) : 2240 cm^{-1},

M/e = 259,

hydrochlorid: produkt taje za rozkladu.

Příklad 7

Roztok obsahující 19,6 g α-brom-4-tolunitrilu a 30,5 g 1,2,4-triazolu ve směsi 250 ml chloroformu a 50 ml acetonitrilu se míchá za zahřívání k varu pod zpětným chladičem po dobu 15 hodin. Potom se roztok ochladí a promyje se 200 ml 35% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a organický roztok se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek po odpaření se chromatografuje na 300 g silikagelu. Vymýváním směsí chloroformu a isopropylalkoholu v poměru 10:1 se získá 4-[1-(1,2,4-triazolyl)-methyl]benzonitril, který ve formě hydrochloridu taje při teplotě 200 až 205 °C. Hydrochlorid se připravuje rozpouštěním báze v ethylacetátu a přidáním etherického chlorovodíku.

Dalším vymýváním silikagelového sloupce směsí chloroformu a isopropylalkoholu v poměru 3:2 se získá 4-[1-(1,3,4-triazolyl)methyl]benzonitril, který ve formě hydrochloridu taje při teplotě 236 až 238 °C.

Příklad 8

Roztok obsahující 11,0 g α-brom-4-tolunitrilu, 6,6 g 1-(dimethylkarbamoyl)-4-methylimidazolu a 8,4 g jodidu sodného v 75 ml acetonitrilu se za míchání zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 15 hodin. Potom se směs ochladí na 0 °C (ledová lázeň) a směsí se vede proud plynného amoniaku po dobu 15 minut. Těkavé složky se potom odpaří a zbytek po odpaření se rozdělí mezi vodu (150 ml) a 150 ml ethylacetátu. Organický roztok se promyje 2 x 50 ml vody a potom se extrahuje 3N roztokem chlorovodíkové kyseliny. Spojené kyselé extrakty se zalkalizují na pH 9 pomocí 6N roztoku hydroxidu sodného a produkt se extrahuje 3 x 60 ml ethylacetátu. Po vysušení síranem hořečnatým se rozpouštědlo odpaří. Získá se surový 4-[1-(5-methylimidazolyl)methyl]benzonitril, který tvoří hydrochlorid tím, že se k jeho roztoku v acetonu přidá etherický chlorovodík.

Teplota tání hydrochloridu: 203 až 205 °C.

Výchozí látka se připravuje následujícím způsobem:

Roztok obsahující 16,4 g 4-methylimidazolu, 30 g N,N-dimethylkarbamoylchloridu a 30 g triethylaminu ve 125 ml acetonitrilu se zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs zředí 1000 ml diethyletheru a potom se zfiltruje. Filtrát se zahustí a zbytek se destiluje za sníženého tlaku. 1-(dimethylkarbamoyl)-4-methylimidazol se získá ve formě bezbarvé kapaliny.

Teplota tání 104 až 106 °C/47 Pa.

Příklad 9

K 48,0 litru acetonu se pod atmosférou dusíku přidá 4,326 kg uhličitanu draselného, 0,26 kg jodidu draselného, 3,2 kg imidazolu a 4,745 kg α-chlor-4-tolunitrilu. Směs se míchá při teplotě 45 °C pod atmosférou dusíku po dobu 26 hodin. Poté se reakční směs ochladí, zfiltruje se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se znovu rozpustí ve 40 litrech methylenchloridu, získaný roztok se promyje 40 litry vody a potom dvakrát 10 litry vody. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Zbylý surový produkt se

pak míchá s 6,4 litru etheru po dobu 2 hodin, pevná látka se odfiltruje, promyje se 9 litry etheru a vysuší se při teplotě 40 °C a při sníženém tlaku 2670 Pa v průběhu 17 hodin. Získá se 4-(1-imidazolylmethyl)benzonitril, tj. sloučenina z příkladu 1.

Příklad 10

Příprava 10 000 tablet, přičemž každá tableta obsahuje 5 mg účinné složky:

složení:

4-[α-(4-kyanfenyl)-1-imidazolylmethyl]-benzonitril-hemisukcinát	50,00 g
mléčný cukr	2535,00 g
kukuřičný škrob	125,00 g
polyethylenglykol (molekulová hmotnost 6000)	150,00 g
hořečnatá sůl kyseliny stearové	40,00 g
čištěná voda	podle potřeby

Všechny práškové složky se prosejí sítem o velikosti otvorů 0,6 mm. Potom se ve vhodném mísiči přimísí účinná složka, mléčný cukr, hořečnatá sůl kyseliny stearové a jedna polovina kukuřičného škrobu. Zbylá polovina škrobu se suspenduje v 65 ml vody a tato suspenze se přidá k vroucímu roztoku polyethylenglykolu ve 260 ml vody. Vzniklé pasta se přidá k práškové směsi, která se prohněte a granuluje popřípadě za přídavku dalšího množství vody. Granulát se potom suší při teplotě 35 °C přes noc, protluče se sítem o velikosti otvorů 1,2 mm a potom se slisuje do tablet s konkávní plochou, která je opatřena půlicí rýhou.

Analogickým způsobem se připravují tablety, které obsahují některou jinou ze sloučenin definovaných a popsaných shora.

Příklad 11

Příprava 1000 kapslí, z nichž každá obsahuje 10 mg účinné složky:

složení:

4-[α-(3-pyridyl)-1-imidazolylmethyl]benzonitril-dihydrochlorid	10,0 g
mléčný cukr	207,0 g
modifikovaný škrob	80,0 g
hořečnatá sůl stearové kyseliny	3,0 g

Postup:

Všechny práškové složky se prosejí sítem o velikosti otvorů 0,6 mm. Potom se do vhodného mísícího zařízení přidá účinná látka a smísí se nejprve s hořečnatou solí stearové kyseliny, potom s mléčným cukrem a nakonec s modifikovaným škrobem na homogenní směs. Tato směs se plní do želatinových kapslí velikosti č. 2. Do každé kapsle se pomocí kapslovacího plnícího stroje plní 300 mg shora uvedené směsi.

Analogickým postupem se připravují kapsle, které obsahují některou jinou ze sloučenin definovaných a popsaných shora.

Příklad 12

10 ml 2N roztoku kyseliny sírové se přidá k roztoku 2,60 g (10 mmol) 4-[α-(3-pyridyl)-1-imidazolylmethyl]benzonitrilu, tj. sloučeniny z příkladu 4e), ve 100 ml ethanolu, za míchání a chlazení roztoku na ledové lázni; bezprostředně se začne tvořit krystalická sraženina. Po filtraci, promytí ethanolem a po vysušení ve vysokém vakuu se získá 4-[α-(3-pyridyl)-1-imidazolylmethyl]-benzonitril-sulfát, o teplotě tání 238 až 240 °C.

Příklad 13

Analogickým způsobem jako je popsán ve shora uvedených příkladech lze vyrobit také

4-[α-(4-trifluormethylfenyl)-1-imidazolylmethyl)benzonitril,

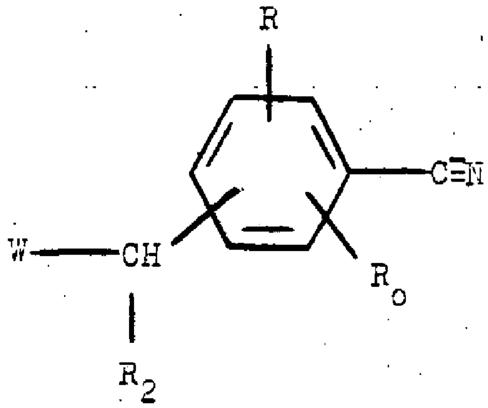
IČ spektrum (CN) 2232 cm^{-1},

M/e 327;

Hydrochlorid (hygroskopický): teplota tání 100 °C (rozklad).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby tolunitrilů substituovaných heterocyklickým zbytkem obecného vzorce I



(I),

ve kterém

R a R_o znamenají atom vodíku nebo R a R_o, které jsou umístěny na sousedících atomech uhlíku, tvoří společně s benzenovým kruhem, na který jsou vázány, naftalenový kruh,

R_2 znamená atom vodíku, fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována kyanoskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydro-

xyskupinou nebo trifluormethylovou skupinou; dále znamená pyridylovou skupinu nebo thienylovou skupinu a

W znamená 1-imidazolylovou skupinu, 1-(1,2,4 nebo 1,3,4)-triazolylovou skupinu nebo 1-imidazolylovou skupinu, která je substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

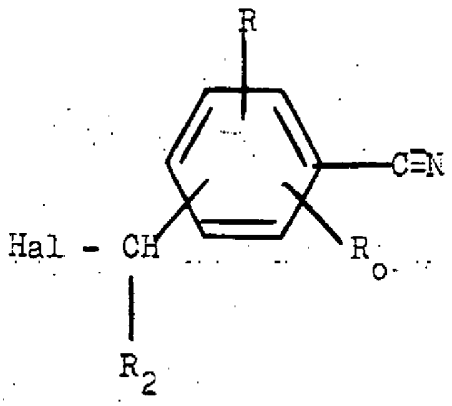
jakož i jejich farmakologicky použitelných solí nebo jejich optických isomerů, vyznačující se tím, že se kondenzuje sloučenina obecného vzorce VII

(VII),

ve kterém

W' má význam shora uvedeného symbolu W,

nebo její derivát, který je na atomu dusíku chráněn dialkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech, se sloučeninou obecného vzorce VIII



(VIII),

ve kterém

Hal znamená atom halogenu a

R, R_o a R_2 mají významy uvedené pod vzorcem I,

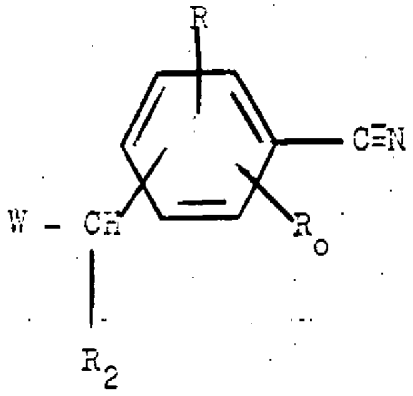
načež se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená alkoxyfenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, nechá reagovat s halogenidem boritým za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená hydroxyfenylovou skupinu, nebo se sloučenina vzorce I, ve kterém R_2 znamená halogenfenylovou skupinu, redukuje v přítomnosti paladia za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená fenylovou skupinu, nebo/a získaná volná sloučenina vzorce I se přemění na farmaceuticky upotřebitelnou sůl, nebo/a farmaceuticky upotřebitelná sůl se přemění na volnou sloučeninu nebo/a na jinou sůl, nebo/a získaný racemát se rozštěpí na optické isomery.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII a VIII za vzniku 4-[α-(3-pyridyl)--1-imidazolylmethyl]benzonitrilu a získaná sloučenina se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou sůl.

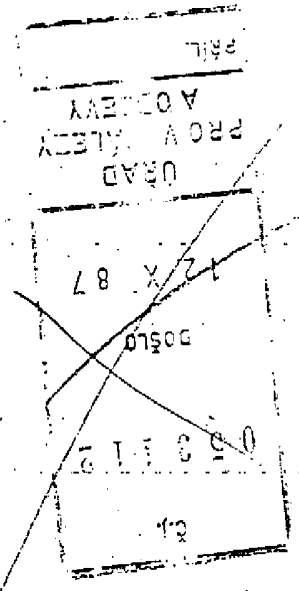
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky používají odpovídající sloučeniny obecného vzorce VII a VIII za vzniku 4-[α-(4-kyanfenyl)--1-imidazolylmethyl]benzonitrilu a získaná sloučenina se popřípadě převede na farmaceuticky použitelnou sůl.

Zastupuje:

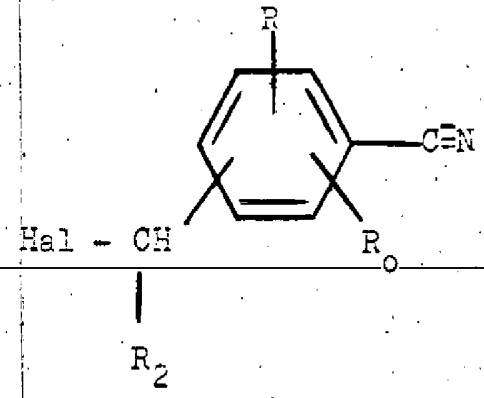
56 676/Mn



(I),



W' = H (VII),



(VIII)