



## ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

## ИЗОБРЕТЕНИЕ

## ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 98212  
 (22) Заявено на 11.11.93  
 (24) Начало на действие на патента от: 11.11.93

## Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(41) Публикувана заявка в бюлетин № на  
 (45) Отпечатано на 30.05.97  
 (46) Публикувано в бюлетин № 2 на 28.02.97  
 (56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег.

(73) Патентоприетел(и):  
 CIBA-GEIGY AG, BASEL (CH)

(72) Изобретател(и):  
 Robert Mathews Bowman  
 Summit, NJ  
 Ronald Edward Steele  
 Long Valley, NJ (US)  
 Leslie Johnston Browne  
 Aesch (CH)

(74) Представител по индустриална собственост:  
 Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,  
 ул. "Леонардо да Винчи" 3

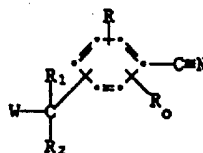
(86) № и дата на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

Издава се съгласно § 4 от Преходните и заключителни разпоредби на ЗП на основание патент EP № 0236940, издаден на 22.09.93

(54)  $\alpha$ -ХЕТЕРОЦИКЛЕНИ ЗАМЕСТЕНИ ТОЛУНИТРИЛИ

(57) Изобретението се отнася до  $\alpha$ -хетероциклени заместени толунитрили с обща формула



в която заместителите притежават конкретни значения, както и до метода за тяхното получаване.

Съединенията проявяват ценни фармакологични свойства и намират приложение като лекарствени средства.

34 претенции

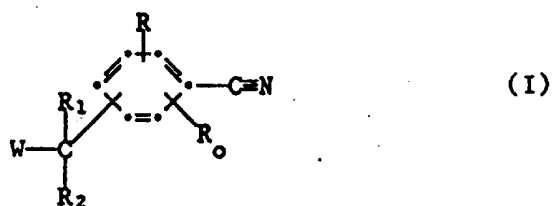
## L -ХЕТЕРОЦИКЛЕНИ ЗАМЕСТЕНИ ТОЛУНИТРИЛИ

### Област на техниката

Изобретението се отнася до някои хетероцикленни заместени толунитрили.

### Техническа същност на изобретението

В частност изобретението се отнася до приложението на съединения с формула I:



в която R и R<sub>0</sub> представляват, независимо един от друг, водород

или нисш алкилов радикал; или R и R<sub>0</sub>, свързани към съседни въглеродни атоми заедно с бензоловия пръстен, към който са прикачени, образуват нафталинов или тетрахидронафталинов пръстен; R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> представляват, независимо един от друг, водород, нисш алкилов радикал, (нисш алкилов, арилов или арил нисш алкил)-тио радикал, нисш алкенилов, арилов, арил-нисш алкилов, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкилов или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-нисш алкилов радикал; или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> заедно представляват нисш алкилиденов, моно- или ди-арил-нисш алкилиденов радикал; R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> заедно представляват също C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> алкиленов радикал с права верига, нисш алкил заместен алкиленов радикал с права верига или орто-фениленов C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкиленов радикал с мостова връзка и права верига, като всеки образува с въглеродния атом, към който е свързан, съответния възможно заместен или бензокондензиран 5-, 6- или 7-членен пръстен; W представлява 1-имидазолил, 1-(1,2,4 или 1,3,4)-триазолил или 3-пиридил; или W представлява 1-имидазолил, 1-(1,2,4 или 1,3,4)-триазолил или 3-пиридил, заместен с нисш алкилов радикал; като арил в горните дефиниции представлява фенилов радикал, който е незаместен или заместен с един или повече заместители, избрани между нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси, ароилокси, нисш алкоксикарбонилокси, N,N-ди-нисш алкилкарбамоилокси, нитро, амино, хало, трифлуорметил, циано, карбокси, нисш алкоксикарбонил (фенил, нафтил, пиридил, тиенил, индолил или фурил)-нисш алкоксикарбонил, нисш алканоилокси-нисш алкокси карбонил, 3-фталидоксикарбонил, карбамоил, N-нисш алкилкарбамоил, N,N-ди-нисш алкилкарбамоил, нисш алканоил, ароил, нисш алкилсулфонил, сулфамоил, N-нисш алкилсулфамоил и N,N-ди-нисш алкилсулфамоил; 1- или 2-нафтил, който е незаместен или заместен с нисш алкил, нисш алкокси, циано или

хало; хетероциклен ароматен радикал, подбран между тиенил, индолил, пиридил и фурил; или споменатият хетероциклен ароматен радикал, който е моно заместен с нисш алкил, нисш алкокси, циано или хало; и ароил в горната дефиниция представлява бензоил, който е незаместен или заместен с един или два нисши алкилови, нисши алкокси, хало или трифлуорметилови; тиеноил, пиролоил или 2-, 3- или 4-пиридилкарбонил; и радикалите, означени като нисши, съдържат до 7 включително въглеродни атома; и техните фармацевтично приемливи соли; за производство на фармацевтични препарати за лечение на състояния, предизвикани от инхибиране на ароматазата, до някои нови съединения от този вид, метод за производството им, фармацевтични състави, които ги съдържат и приложението им за производството на фармацевтични препарати за лечение на състояния, предизвикани от инхибиране на ароматазата.

Съединенията съгласно изобретението, които притежават асиметричен въглероден атом, съществуват под формата на рацемати и R и S енантиомери. Настоящото изобретение включва тези форми, а също така диастереоизомерите и техните смеси, ако съществуват два или повече асиметрични центъра, а така също и геометричните изомери, т.е. цис- и транс-изомерите, ако в молекулата съществува двойна връзка.

Основните дефиниции, използвани в настоящето описание, освен ако не е отбелязано обратното, притежават следните значения от гледна точка на настоящето изобретение.

Изразът "нисш", свързан с горните и следващите по-долу органични радикали или съединения, респективно дефинира преди всичко тези, съдържащи до, включително 7 въглеродни атома, за предпочитане до, включително 4 и най-често се предпочита един или два въглеродни атома.

Нисшата алкилова група съдържа за предпочитане 1-4 въглеродни атома и обикновено представлява етилова, пропилова, бутилова или за предпочитане метилова група.

Нисшата алкенилова група съдържа за предпочитане 2-4 въглеродни атома и представлява, например алкилова или кротилова група.

Нисшата алкокси група съдържа за предпочитане 1-4 въглеродни атома и представлява, например метокси, пропокси, изпропокси и за предпочитане етокси група.

Халоген означава за предпочитане хлор, но може да бъде също бром, флуор или йод.

Нисшата алканоилова група е за предпочитане ацетилова, пропионилова, бутирилова или пивалоилова и най-често ацетилова група.

Ароил означава бензоилова и също така заместена бензоилова група с един или два радикала, подбрани между нисш алкилов, нисш алкокси, халоген или трифлуорметил; ароил означава също така тиеноил, пиролоил или 2-, 3- или 4-пиридилкарбонил, за предпочитане никотиноил.

Нисш алканоилокси е за предпочитане ацетокси, а също така пивалоилокси или пропионилокси.

Ароилокси представлява за предпочитане бензоилокси, а също така, например бензоилокси заместен в бензоловия пръстен с един или два от следните радикала нисш алкилов, нисш алкокси, халоген или трифлуорметил или никотиноилокси.

Тиенил представлява 2- или 3-тиенилов, за предпочитане 2-тиенилов радикал.

Пиридил предсавлява 2-, 3- или 4-пиридилов радикал, за предпочитане 3- или 4-пиридилов и най-вече 3-пиридилов радикал.

Фурил представлява 2- или 3-фурилов, за предпочитане 3-фурилов радикал.

Индолил представлява за предпочитане 3-индолилов радикал.

(Фенил, нафтил, пиридил, тиенил, индолил или фурил)-нисш алкоксикарбонил представлява, например бензилоксикарбонил или пиридилметоксикарбонил; нисш алканоилокси-нисш алкоксикарбонил представлява, например пивалоилокси метоксикарбонил радикал.

Арил-нисш алкил представлява за предпочитане арилметил или арилетилов радикал, в който арил представлява радикал, дефиниран по-горе, за предпочитане заместен фенил, както е дефиниран по-горе.

Нисш алкилиден с права верига означава за предпочитане метилиден или етилиден радикал.

$C_4$ - $C_6$  алкилен с права верига представлява за предпочитане бутилен или фенилен.

Ортофенилен  $C_2$ - $C_4$  алкиленов радикал с права верига и мостова връзка означава за предпочитане ортофенилен, свързан с  $CH_2CH_2$ .

$C_3$ - $C_6$  циклоалкил представлява за предпочитане циклопентилов или циклохексиров радикал.

Фармацевтично приемливите соли представляват кисели присъединителни соли с конвенционални киселини, например минерални киселини, като солна киселина, сярна киселина или фосфорна киселина, или органични киселини, като например алифатни или ароматни карбонови или сулфонови киселини, като например оцетна, пропионова, сукцинова, гликолова, млечна, ябълчена, тартарова, лимонена, аскорбинова, малеинова, фумарова, хидроксималеинова, пирогроздена, фенилоцетна, бензо-

ена, 4-аминобензоена, антранилова, 4-хидроксibenзоена, салицилова, 4-аминосилицилова, памоинова, глюконова, никотинова, метансулфонова, етансулфонова, халобензолсулфонова, толуолсулфонова, нафталинсулфонова, сулфанилова или циклохексилсулфаминова киселина; също аминокиселините като агинин и лизин. За съединенията съгласно изобретението, притежаващи кисели групи, например свободна карбоксилна група, фармацевтично приемливи соли означава също така метални или амонинови соли, като солите на алкалните и алкалоземните метали, като например натриевите, калиевите, магнезиевите или калциевите соли, а така също амониите соли, които се получават с амоняк или подходящи органични амини.

Съединенията с формула I имат изразени фармакологични свойства. Така например те са полезни като инхибитори на активността на ароматазата и инхибитори на естрогенния биосинтез у бозайници и за лечение на състоянията, предизвикани от тях. Тези съединения инхибират метаболитното превръщане на андрогените в естрогени при бозайниците. По този начин тези съединения са полезни при лечение, например на гинекомастия, т.е. развитието на гинекомастия т.е хипертрофия на млечната жлеза при мъже чрез инхибиране на ароматизирането на стероидите при мъжки индивиди, чувствителни на тези състояния. Освен това съединенията съгласно изобретението при лечението на естроген зависими заболявания при женски индивиди, например естроген зависимия карцином на млечната жлеза при женски индивид и по-специално след менопауза чрез инхибиране на естрогенния биосинтез.

Тези ефекти се демонстрират при изпитанията *in vitro* или *in vivo* при изпитания върху животни, при използване на бозайници, като например морски свинчета, мишки, плъхове,

котки, кучета или маймуни. Прилаганата доза може да бъде между 0.001 и 30 мг/кг, за предпочитане между 0.001 и 5 мг/кг.

Инхибирането *in vitro* на активността на ароматазата от съединенията с формула I може да бъде демонстрирана по следния начин: приготвя се микрозомна фракция от човешка плацента по метода, описан от Thomson and Siiteri, J. Biol. Chem. 249, 5364 (1974). Така полученият микрозомален препарат се лиофилизира и се съхранява при  $-40^{\circ}\text{C}$ . Експериментът се провежда, както е описано от Thomson and Siiteri.  $\text{IC}_{50}$  стойностите могат да бъдат определени графично като концентрация на изпитваното вещество, при която ароматизирането на андростендиона до естрон намалява 50% в сравнение с контролната стойност. Съединенията с формули I, IV и VI са ефективни при концентрации около  $10^{-9}\text{M}$  или по-големи.

*In vivo* инхибирането на активността на ароматазата от съединенията с формула I може да бъде демонстрирана, например чрез измерване на инхибирането на синтеза на естроген при плъхове. Инхибирането на естрогенния синтез, показателен за инхибиране на ароматазата, се изчислява от овариалното естрогенно съдържание при третирани в сравнение с контролни животни. Съединенията съгласно изобретението инхибират естрогенния синтез при доза около 3 микрограма/кг р.о. или по-висока при женски плъхове.

*In vivo* инхибирането на ароматазната активност може също така да бъде оценена по следния начин : андростендион (30 мг/кг подкожно) самостоятелно и заедно с изследвания ароматазен инхибитор (орално или подкожно) се администрира на полово-незрели женски плъхове по един път дневно в продължение на четири дни. След четвъртото прилагане плъховете се жертват, плодът се изважда и претегля. Инхибирането на

ароматазата се оценява чрез определяне на степента, до която маточна хипертрофия, предизвикана от администрирането на андростендиона, се подтиска от съадминистрирането на ароматазен инхибитор.

Антитуморната активност, по-специално при естроген зависимите тумори, може да бъде демонстрирана *in vivo*, например при диметилбензантрацен (DMBA), предизвиканите гърдни тумори при женски плъхове от вида Sprague - Dawley [виж Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 160, 296-301 (1979)]. Съединенията с формула I предизвикват регресия на съществуващите тумори и подтискат появата на нови тумори при дози от около 0.1 мг/кг р.о. или по-високи.

Освен това съединенията с формула I са лишени от холестеролна странична верига и не предизвикват адrenalна хипертрофия при ефективни ароматазни инхибиторни дози.

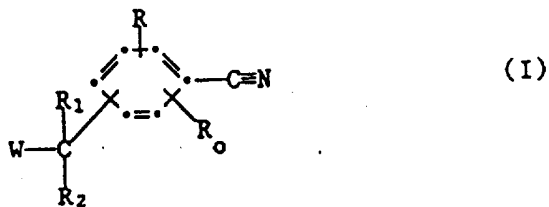
Благодарение на фармакологичните си свойства като селективни ароматазни инхибитори, съединенията с формула I са полезни за инхибирането на естрогенния биосинтез при бозайници и при лечението на естроген зависими разстройства, предизвикани от него, като гърдни тумори (карцинома на млечната жлеза), ендометриозис, преждевременни родилни болки и ендометриални тумори при женски индивиди, както и гинекомастия при мъжки индивиди.

Предпочита се използването на съединения с формула I, в която R и R<sub>0</sub> представляват, независимо един от друг, водород или нисш алкилов радикал; или R и R<sub>0</sub>, свързани към съседни въглеродни атоми заедно с бензоловия пръстен, към който са прикачени, образуват нафталинов или тетрахидронафталинов пръстен; R<sub>1</sub> представлява водород, нисш алкил, арил, арил-нисш алкил или нисш алкенил; R<sub>2</sub> представлява водород, нисш алки-

лов, арилов, арил-нисш алкилов (нисш алкил, арил или арил-нисш алкил)-тио или нисш алкенилов радикал; или  $R_1$  и  $R_2$  заедно представляват нисш алкилиден или  $C_4$ - $C_6$  алкилен;  $W$  има даденото по-горе значение и ; арил в горните дефиниции представлява фенил или фенил заместен с един или два заместителя, подбрани между нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси, нитро, amino, халоген, трифлуорметил, циано, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил,  $N$ -нисш алкилкарбамоил,  $N,N$ -ди-нисш алкилкарбамоил, нисш алканоил, бензоил, нисш алкилсулфонил, сулфамоил,  $N$ -нисш-алкилсулфамоил или  $N,N$ -ди-нисш алкилсулфамоил; или арил в горните дефиниции представлява хетероциклен ароматен радикал, подбран между тиенил, индолил, пиридил и фурил или въпросния хетероциклен радикал моно заместен с нисш алкил, нисш алкокси, циано или халоген; или фармацевтично приемливите им соли.

Особено се предпочита използването на съединенията с формула I, в която  $R_1$  представлява водород и  $W$ ,  $R$ ,  $R_0$ ,  $R_2$  както и  $R_1$  и  $R_2$  в комбинация имат значението, дадено в последния параграф.

Освен това изобретението се отнася до съединения с формула I



в която  $R$  и  $R_0$  представляват, независимо един от друг, водород или нисш алкил; или  $R$  и  $R_0$ , свързани към съседни въглеродни атоми заедно с бензоловия пръстен, към който са прикачени, образуват нафталинов или тетрахидронафталинов пръстен;  $R_1$  представлява водород;  $R_2$  представлява водород, нисш алкил,

нисш алкенил, арил, арил-нисш алкил,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил или  $C_3$ - $C_6$ циклоалкил-нисш алкил; или  $R_1$  и  $R_2$  заедно представляват нисш алкилиден или моно- или ди-арил-нисш алкилиден;  $R_1$  и  $R_2$  заедно представляват  $C_4$ - $C_6$ алкилен с права верига, нисш алкил-заместен алкилен с права верига или ортофенилен  $C_2$ - $C_4$ алкилен с права верига и с мостова връзка, при което заедно с въглеродния атом, към който е закачен, образуват съответния евентуално заместен или бензо-кондензиран 5-, 6- или 7-членен пръстен;  $W$  представлява 1-имидазолил, 1-(1,2,4 или 1,3,4)триазолил или трипиридил; или  $W$  представлява 1-имидазолил, 1-(1,2,4- или 1,3,4)-триазолил или трипиридил, заместен с нисш алкил; и арил с горните дефиниции представлява фенил, който е незаместен или заместен с един или два заместителя, избрани между нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси, ароилокси, нисш алкоксикарбонилокси,  $N,N$ -ди-нисш алкилкарбамоилокси, нитро, amino, халоген, трифлуорметил, циано, карбокси, нисш алкоксикарбонил (фенил, нафтил, пиридил, тиенил, индолил или фурил)-нисш алкокси карбонил, нисш алканоилокси-нисш алкоксикарбонил, 3-фталидоксикарбонил, карбамоил,  $N$ -нисш алкилкарбамоил,  $N,N$ -ди-нисш алкилкарбамоил, нисш алканоил, ароил, нисш алкилсулфонил, сулфамоил,  $N$ -нисш-алкилсулфамоил или  $N,N$ -ди-нисш алкилсулфамоил; 1- или 2-нафтил, който е заместен или незаместен с нисш алкил, нисш алкокси, циано или хало; хетероциклен ароматен радикал, избран между тиенил, индолил, пиридил и фурил или въпросния хетероциклен ароматен радикал моно-заместен с нисш алкил, нисш алкокси, циано или халоген; ароил в горните дефиниции означава бензоил, който е заместен или незаместен с един или два радикала, избрани между нисш алкилов, хало, нисш алкокси или трифлуорметил; тиеноил, пиролоил или 2-, 3- или 4-пиридилкар-

бонил; при което радикалите, означени като нисши, съдържат до 7 въглеродни атома включително; и фармацевтично приемливите им соли.

Особено се предпочитат съединенията с формула I, където R и R<sub>0</sub> представляват водород; или R и R<sub>0</sub> свързани към съседни въглеродни атоми заедно с бензоловия пръстен, към който са прикачени, образуват нафталинов пръстен; R<sub>1</sub> представлява водород; R<sub>2</sub> представлява водород, нисш алкил, арил, арил-нисш алкил; или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> заедно представляват нисш алкилиден или диарил-нисш алкилиден; R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> заедно представляват C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> алкилен с права верига или ортофенилен C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкилен с права верига и с мостова връзка, при което заедно с въглеродния атом, към който е закачен, образуват съответния евентуално бензо-кондензиран 5-, 6- или 7-членен пръстен; W представлява 1-имидазоллил, 1-(1,2,4 или 1,3,4) триазоллил или 3-пиридил или 1-имидазоллил заместен с нисш алкил; и арил с горните дефиниции представлява фенил или фенил, заместен с нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, халоген, трифлуорметил или циано; пиридил или тиенил и фармацевтично приемливите им соли.

Предпочитат се също така съединенията с формула I, в която R и R<sub>0</sub> представляват, независимо един от друг, водород или нисш алкил; или R и R<sub>0</sub>, свързани към съседни въглеродни атоми, заедно с бензоловия пръстен, към който са прикачени, образуват нафталинов или тетрахидронафталинов пръстен; R<sub>1</sub> представлява водород; R<sub>2</sub> представлява водород, нисш алкил, нисш алкенил, арил, арил-нисш алкил; или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> заедно представляват нисш алкилиден или C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> алкилен; W представлява 1-имидазоллил или 1-имидазоллил, заместен с нисш алкил; и арил с горните дефиниции представлява фенил или фенил, заместен с един или два заместителя, подбрани между нисш ал-

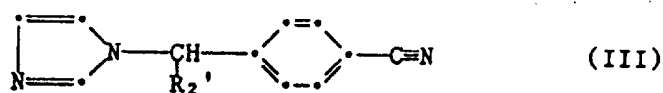


Особено предпочитани са съединенията с формула II, в която  $R_1'$  представлява водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, пиридил, бензил или фенил; или  $R_2'$  представлява бензил или фенил, всеки монозаместен по фениловия пръстен с циано, нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси, нитро, халоген, трифлуорметил, нисш алканоил, бензоил, нисш алкилсулфонил, карбамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш алкилкарбамоил, сулфамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш-алкилсулфамоил;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил; и фармацевтично приемливите им соли.

Предпочитат се също така съединенията с формула II, в която  $R_1'$  представлява водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, бензил фенил, или 3- или 4-пиридил; или  $R_2'$  представлява бензил или фенил, всеки монозаместен по фениловия пръстен с циано, халоген, нисш алкокси, нисш алкил или трифлуорметил;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил в 4- или 5-положение; и фармацевтично приемливите им соли.

Особено се предпочитат съединенията с формула II, в която  $R_2'$  представлява незаместен или монозаместен фенил или бензил или пиридил, дефинирани по-горе.

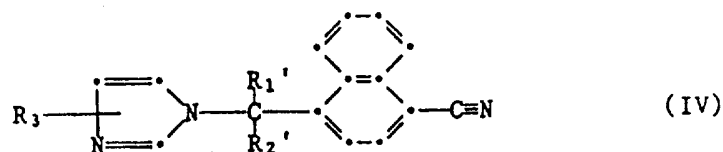
Най-много се предпочитат съединенията с формула III:



в която  $R_2'$  представлява 3-пиридил, p-цианобензил или p-цианофенил; и фармацевтично приемливите им соли.

Специфична особеност на изобретението са съединенията с

формула I, в която R и R<sub>0</sub> са свързани със съседни въглеродни атоми и заедно с бензоловия пръстен, към който са прикачени, образуват нафталинов или тетрахидронафталинов пръстен, като тази особеност се отнася до нафтонитрили с формула IV:



в която R<sub>1</sub>' представлява водород; R<sub>2</sub>' представлява водород, нисш алкил, фенил, нисш алкилтио, фенил-нисш алкилтио, фенилтио, пиридил, тиенил или бензил; или R<sub>2</sub>' представлява фенил, фенил-нисш алкилтио, фенилтио или бензил, всеки от тях монозаместен по фениловия пръстен с циано, нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси, бензоилокси, нитро, халоген, трифлуорметил, нисш алканоил, бензоил, нисш алкилсулфонил, карбамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш алкилкарбамоил, сулфамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш алкилсулфамоил; или R<sub>1</sub>' и R<sub>2</sub>' взети заедно представляват нисш алкилиден, бензилиден, дифенилметилен; или R<sub>1</sub>' и R<sub>2</sub>' взети заедно представляват C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> алкилен с права верига; R<sub>3</sub> представлява водород или нисш алкил; и техните фармацевтично приемливи соли.

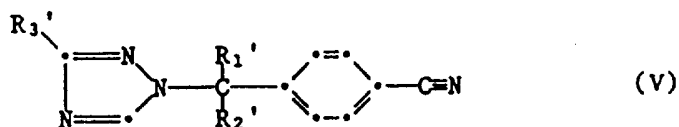
Особено се предпочитат съединенията с формула IV, в която R<sub>1</sub>' представлява водород; R<sub>2</sub>' представлява водород, нисш алкил, пиридил; или R<sub>2</sub>' представлява фенил или бензил, всеки от тях незаместен или монозаместен по фениловия пръстен с циано, нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси, нитро, халоген, трифлуорметил, нисш алканоил, ароил, нисш алкилсулфонил, карбамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш алкил-

карбамоил, сулфамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш алкилсулфамоил;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил; и техните фармацевтично приемливи соли.

Други предпочитани съединения са формула IV, в която  $R_1'$  представлява водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, бензил, фенил или 3- или 4-пиридил; или  $R_2'$  представлява фенил или бензил, всеки от тях монозаместен по фениловия пръстен с циано, халоген, нисш алкокси, нисш алкил или трифлуорметил;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил в положение 4- или 5-; и техните фармацевтично приемливи соли.

Най-много се предпочитат съединенията с формула IV, в която  $R_1'$  и  $R_3$  представляват водород;  $R_2'$  представлява 3-пиридил, p-цианобензил или p-цианофенил; и фармацевтично приемливите им соли.

Друга специфична особеност на изобретението са съединенията с формула I, в която W представлява 1-(1,2,4)-триазол, заместен с нисш алкил, а именно съединенията с формула V:



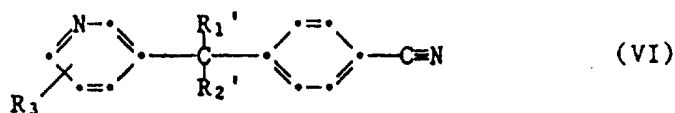
в която  $R_1'$  представлява водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, фенил, пиридил, тиенил или бензил; или  $R_2'$  представлява фенил или бензил, всеки от тях монозаместен по фениловия пръстен с циано, нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси, бензоилокси, нитро, халоген, трифлуорме-

тил, нисш алканоил, бензоил, нисш алкилсулфонил, карбамоил N-моно- или N,N-ди-нисш алкилкарбамоил, сулфамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш алкилсулфамоил; или  $R_1'$  и  $R_2'$  взети заедно представляват нисш алкилиден, бензилиден, дифенилметилен; или  $R_1'$  и  $R_2'$  взети заедно представляват  $C_4$ - $C_6$  алкилен с права верига;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил; и техните фармацевтично приемливи соли.

На свой ред се предпочитат съединенията с формула V, в която  $R_1'$  представлява водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, бензил, фенил или 3- или 4-пиридил; или  $R_2'$  представлява фенил или бензил, всеки от тях монозаместен по фениловия пръстен с циано, халоген, нисш алкокси, нисш алкил или трифлуорметил;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил; и техните фармацевтично приемливи соли.

Най-много се предпочитат съединенията с формула V, в която  $R_1'$  и  $R_3$  представляват водород;  $R_2'$  представлява 3-пиридил, p-цианобензил или p-цианофенил; и фармацевтично приемливите им соли.

Друга специфична особеност на изобретението са съединенията с формула I, в която W представлява 3-пиридилова група, а именно съединенията с формула VI:



в която  $R_1'$  представлява водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, фенил, нисш алкилтио, фенил-нисш алкилтио, фенилтио, пиридил, тиенил или бензил; или  $R_2'$  представлява фенил,

фенил-нисш алкилтио, фенилтио или бензил, всеки от тях моно-заместен по фениловия пръстен с циано, нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси, бензоилокси, нитро, халоген, трифлуорметил, нисш алканоил, бензоил, нисш алкилсулфонил, карбамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш алкилкарбамоил, сулфамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш алкилсулфамоил; или  $R_1'$  и  $R_2'$  взети заедно представляват нисш алкилиден, бензилиден, дифенилметилен; или  $R_1'$  и  $R_2'$  взети заедно представляват  $C_4-C_6$  алкилен с права верига;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил; и техните фармацевтично приемливи соли.

Особено се предпочитат съединенията с формула VI, в която  $R_1'$  представлява водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, пиридил; или  $R_2'$  представлява фенил или бензил, всеки от тях незаместен или монозаместен по фениловия пръстен с циано, нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси, нитро, халоген, трифлуорметил, нисш алканоил, бензоил, нисш алкилсулфонил, карбамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш алкилкарбамоил, сулфамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш алкилсулфамоил;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил; и техните фармацевтично приемливи соли.

На свой ред се предпочитат съединенията с формула VI, в която  $R_1'$  и  $R_3$  представляват <sup>водород</sup>;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, бензил, фенил или 3- или 4-пиридил; или  $R_2'$  представлява фенил или бензил, всеки от тях монозаместен по фениловия пръстен с циано, халоген, нисш алкокси, нисш алкил или трифлуорметил; и техните фармацевтично приемливи соли.

Най-много се предпочитат съединенията с формула VI, в която  $R_1'$  и  $R_3$  представляват водород;  $R_2'$  представлява 3- или 4-пиридил, p-цианобензил или p-цианофенил; и фармацевтично приемливите им соли.

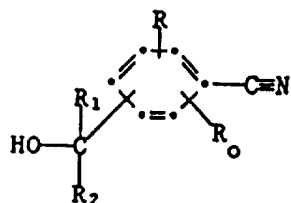
Между всички съединения с формула I най-много се предпочитат съединенията, описани в примерите и техните фармацевтично приемливи соли.

Съединенията с формула I или II-VI могат да бъдат получени както следва:

а) за съединенията с формула I, в която W представлява 1-имидазолил или 1-триазолил, всеки от тях възможно заместени с нисш алкил, чрез кондензация на съединение с формула VII



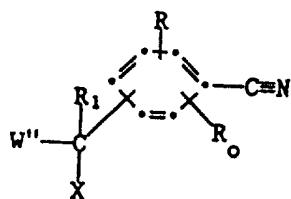
в която W' представлява 1-имидазолил или 1-триазолил, всеки от тях възможно заместени с нисш алкил или техни N-защитени производни, с естерифицирано производно на съединение с формула VIII



(VIII)

в която R, R<sub>0</sub>, R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> имат значенията, дадени за формула I;

б) за съединенията, в които W представлява 3-пиридил, евентуално заместен с нисш алкил, чрез дехалогениране на съединение с формула IX



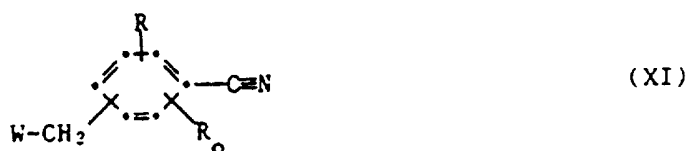
(IX)

в която W'' представлява 3-пиридил, евентуално заместен с нисш алкил, X представлява халоген, за предпочитане хлор, R и R<sub>0</sub> имат значенията, дадени за съединенията с формула I, и R<sub>1</sub> има значението, дадено за формула I; и, ако е необходимо, взаимодействие на получения продукт с формула X



с реакционноспособно производно на R<sub>2</sub>, при прилагане на представения по-долу процес в);

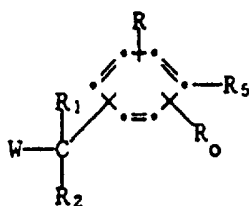
в) кондензиране при базични условия на съединение с формула XI



(представляващо съединение с формула I, в която R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> са водород), в която R, R<sub>0</sub> и W имат значенията, дадени за формула I, с реакционноспособно функционализирано производно на R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> (като R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> не са водород), така че да се получи съединение с формула I, в което само един от R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> е водород; или кондензирайки така полученото съединение с формула I с реакционноспособно функционализирано производно на R<sub>1</sub> или R<sub>2</sub> (като R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> не са водород), така че да се получи съединение с формула I, в което нито R<sub>1</sub> нито R<sub>2</sub> е водород; или

кондензирайки съединение с формула XI с реакционноспособно бифункционално производно на  $R_1$  и  $R_2$ , заедно представляващи  $C_4$ - $C_6$  алкилен с права верига или 1,2-фенилен- $C_2$ - $C_4$  алкилен с права верига и мостова връзка, така че да се получи съответното съединение с формула I;

г) превръщане на  $R_5$  от съединението с формула XII в циано



(XII)

където W, R,  $R_0$ ,  $R_1$  и  $R_2$  имат значенията, дадени по-горе, и  $R_5$  е група или радикал, който може да бъде превърнат в циано група;

и/или превръщане на съединението с формула I в друго съединение с формула I; и/или превръщане на свободното съединение в сол, и/или превръщане на солта в свободно съединение или в друга сол; и/или разделяне на сместа от изомери или рацемати на отделни изомери или рацемати и/или разделяне на рацематите на оптични изомери.

В изходните вещества и междинните съединения, които се превръщат в съединенията съгласно изобретението по тук описания начин, присъстващите функционални групи, като карбокси, amino, (включително NH пръстен) и хидрокси групи, могат да бъдат защитени с конвенционални защитни групи, използвани в препаративната органична химия. Защитени карбокси, amino и хидрокси групи са тези групи, които могат да бъдат превърнати при меки условия в свободни карбокси, amino и хидрокси групи, без да се нарушава молекулната структура и без да

протичат нежелани странични реакции. Целта на въвеждането на защитни групи е да се защитят функционалните групи от нежелани реакции с реакционните компоненти и при използваните условия да се проведе желаното химическо превръщане. Необходимостта и изборът на защитни групи за определена реакция е известен за специалиста и зависи от природата на функционалната група, която трябва да бъде защитена (карбокси група, аминоксидна група и т.н.), структурата и стабилността на молекулата, от която заместителят е част, и реакционните условия. Добре познатите защитни групи, които отговарят на тези условия, тяхното въвеждане и отстраняване са описани например в J.F.W.McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York, 1973; T.W.Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1984.

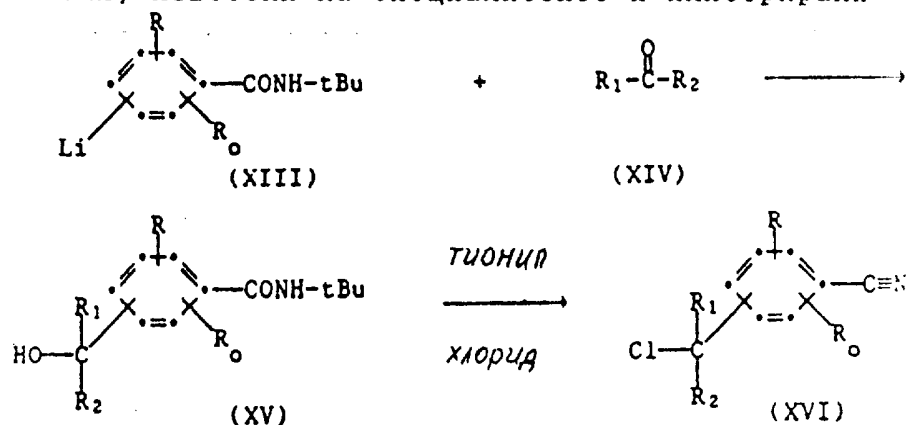
Имайки пред вид горните процеси, реакционнороспособното функционализирано производно на радикалите  $R_1$  и  $R_2$  представлява въпросните радикали, заместени с напускаща група, за предпочитане с нисша алкил- или арил- сулфонилокси група, например мезилокси или толуолсулфонилокси или с халоген, като например флуор, хлор, бром или йод. По подобен начин реакционнороспособното естерифицирано производно на един алкохол, например на съединението с формула VIII представлява въпросния алкохол, естерифициран под формата на напускаща група, като например нисша алкил- или арил- сулфонилокси група, като мезилокси или толуолсулфонилокси или халоген като хлор, бром или йод.

Защитни групи за имидазолния азот са за предпочитане три-нисш алкилсилил, например триметилсилил, нисш алканоил, например ацетил, ди-нисш алкилкарбамоил като диметилкарбамоил или триарилметил, например трифенилметил.

Кондензацията съгласно метод (а) се провежда съгласно добре познатите процедури за N-алкилиране или такива каквито са или в присъствие на база като триетиламин или пиридин в инертен разтворител, например дихлорметан при стайна температура или близко до температурата на кипене на използвания разтворител.

Предпочита се използването на N-защитеното производно с формула VII, когато се цели получаването на съединение с формула I, в която W е 1-имидазолил или нисш-алкил-заместен 1-имидазол. В случая на защитен имидазолил алкилирането настъпва по втория незащитен азот, като най-напред се образува кватернерно съединение, на което се премахва защитната група *in situ* преди изолирането на продукта. Имидазолът и тиазолът, изходни продукти с формула VII, са или познати или се получават по познати методи.

Нитрилните, заместени изходни материали, представляващи реакционноспособни естерифицирани производни на карбинолите с формула VIII, са също така или познати или се получават, например както е илюстрирано по-долу и в примерите. Така например, хало заместените изходни материали могат удобно да бъдат получени съгласно илюстрираната последователност от реакции (tBu = трет-бутил) при използването на подходящи реакционни условия, известни на специалистите и илюстрирани в примерите.



Исходните материали с формула XIV представляват подходящи алдехиди или кетони, в които  $R_1$  и  $R_2$  отговарят на съответните дефиниции за формула I.

За съединенията с формула I, в която  $R_1$  представлява водород и  $R_2$  представлява цианофенил, междинното съединение, отговарящо на формула XV, може удобно да бъде получено при взаимодействие на литиев органометален реагент с формула XIII с етилформиат (вместо съединение с формула XIV) при горната последователност от реакции.

Необходимо е да се отбележи също така, че от горното междинно съединение XIII CONH-tBu заместителят може да бъде заменен с циано или друга група, подходяща за кондензация и известна на специалистите, която може да бъде превърната в циано. Тези групи са включени в метод (г) ( $R_3$  във формула XII).

Дехалогенирането при метод (б) за получаването на съединенията с формула I, в която W представлява пиридил, възможно заместен с нисш алкил може удобно да се проведе с цинк в оцетна киселина. Други подходящи реагенти са трибутилкалаен хидрид или алуминиева амалгама.

Исходните халиди с формула IX могат да бъдат получени от алкохол с халогениращ агент, например тионилхлорид, както е описано за метод (а). На свой ред алкохолът може да бъде получен чрез кондензация на съединение с формула XIII или подобно на него с подходящ алдехид или кетон с формула XVII



в която  $R_1$  и  $R_2$  отговарят на съответните дефиниции за  $R_1$  и  $R_2$  във формула I и  $W''$  представлява 3-пиридил.

Кондензацията съгласно метод (в) се провежда съгласно

добре известните общи процедури за заместване като хало, нисша алкил- или арил- сулфонилокси напускаща група, например, като най-напред се получава карбанион в присъствие на силна база като литиев диизопропиламид, хидрид на алкален метал, алкоксид на алкален метал, като калиев *t*-бутоксид или силно базичен терциерен амин, като 1,5-диазабицикло[4.3.0.]нон-5-ен (DBN), за предпочитане в инертна атмосфера, например азотна атмосфера, в полярен разтворител като диметилформамид.

За съединенията с формула I, в които  $R_1$  и/или  $R_2$  представляват *p*-цианофенил, подходящо реакционноспособно е *p*-флуорбензонитрилът. За съединенията, в които  $R_1$  или  $R_2$  представляват (нисш алкил, арил или арил-нисш алкил)-тио подходящите реакционноспособни са съответните дисулфиди, като дифенилдисулфид или диметилдисулфид.

Метод (д) се провежда съгласно познатите методи за въвеждане на нитрилна група.

Групата или радикалът  $R_3$  в съединението с формула XII, който може да бъде превърнат в CON група, е например водород естерифициран хидрокси, например хало и по-специално хлор, бром или йод или сулфонилокси група, например *p*-толуолсулфонилокси, бензолсулфонилокси или мезилокси, сулфо, amino, карбокси, карбокси под формата на функционализирано производно, например карбамоил, нисш алкил карбамоил, например *t*-бутилкарбамоил или халоформил, например хлор- или бромформил, формил, като формиловата група е под формата на функционализирано производно, например хидроксииминотметил или халомагнезиева група, например йод-, бром- или хлормагнезий.

Съединенията с формула I (или II - VI) могат да бъдат получени, например чрез провеждане на следните превръщания:

Превръщане на съединението с формула XII, в която  $R_3$  е водород, в съответния нитрил с формула I се осъществява, например по познатия метод на C.Friedel, F.M.Crafts and P.Karrer при взаимодействие с цианогенхлорид (CICN) или цианогенбромид или съгласно метода на J.Houben and W.Fisher при взаимодействие с например трихлорацетонитрил. Удобно е при тези реакции да се използва стандартен катализатор като алуминиев хлорид и отделящият се хлороводород или бромоводород може да се отстрани от реакционната смес с добавяне на база, за предпочитане амин, например триетиламин или пиридин.

Превръщането на съединението с формула XII, в която  $R_3$  е хало, например хлор, бром или йод в съответния нитрил на формула I, се осъществява при използването, например на цианидна сол, по-специално натриев или калиев цианид или за предпочитане меден (I) цианид. Предпочитаните разтворители за тази реакция са пиридин, хинолин, диметилформаид, 1-метил-2-пиролидон и хексаметилфосфорен триамид. Предпочитат се високите температури и по-специално температурите на кипене на реакционната смес.

Превръщането на съединението с формула XII, в която  $R_3$  е сулфонилокси група, например *p*-толуолсулфонилокси, бензолсулфонилокси или мезилокси, в нитрила от формула I се осъществява, например при взаимодействие с цианид на алкален метал, за предпочитане натриев или калиев цианид. Предпочитат се високите температури и по-специално температурите на кипене на реакционната смес.

Превръщането на съединението с формула XII, в която  $R_3$  е амино група в нитрила на формула I, се осъществява чрез няколко етапа. Най-напред се получава diaзониева сол, напри

мер при взаимодействие на аминокъединението с нитрит на алкален метал, за предпочитане калиев нитрит. Диазониевата сол може да взаимодейства по добре известната реакция на Sandmeyer *in situ* с купроцианид или цианиден комплекс, за предпочитане калиев купроамониев цианид или с каталитични количества прясно утаен меден прах в присъствие на цианид на алкален метал, например натриев или калиев цианид.

Превръщането на съединението с формула XII, в която  $R_5$  е карбокси в нитрила на формула I, може да се осъществи, например при взаимодействие с хлорсулфонилизацианат в например диметилформаид, съгласно метода на R.Graf, *Angew.Chem.* 80, 183 (1968).

Превръщането на съединението с формула XII, в която  $R_5$  е карбокси група под формата на функционализирано производно, например карбамоил, нисш алкилкарбамоил, *t*-бутилкарбамоил в нитрила на формула I, може да се осъществи, например със силен дехидратиращ агент, като фосфорен пентаокис, фосфорилхлорид, тионилхлорид, фосген или оксалилхлорид. Дехидратирането се провежда за предпочитане в присъствие на подходяща база. Подходяща база е например някой амин, например терциерен амин, например три-нисш алкиламин, например триметиламин, триетиламин или етилдиизопропиламин или *N,N*-ди-нисш алкиланилин, например *N,N*-диметиланилин или цикличен терциерен амин, например *N*-нисш алкилиран морфолин, например *N*-метилморфолин или база от пиридинов тип, например пиридин или хинолин.

Превръщането на съединението с формула XII, в която  $R_5$  е формил в нитрила на формула I, се провежда, например чрез превръщане на формилната група в реакционноспособно функционализирано производно, например хидроксииминометилова груп-

па, и превръщането на тази група в циано с помощта на дехидратиращ агент. Подходящ дехидратиращ агент е всеки от неорганичните дехидратиращи агенти, споменати по-горе, например фосфорен пентахлорид или за предпочитане анхидрид на органична киселина, например анхидрид на нисша алканова карбонова киселина, например оцетен анхидрид. Превръщането на формилната група в хидроксииминотетил се осъществява при взаимодействие на съединението с формула XII, в която  $R_5$  е формил с например кисела присъединителна сол на хидроксил-амин, за предпочитане хидрохлорид.

Съединението с формула XII, в която  $R_5$  е формил, може също така да бъде превърнато директно в съответния нитрил на формула I, например при взаимодействие с O,N- бис(трифлуор-ацетил)-хидроксиламин в присъствие на база, например пиридин съгласно метода, описан от D.T.Mowry, Chem., Rev. 42, 251 (1948).

Превръщането на съединението с формула XII, в която  $R_5$  е халомагнезиева група, например магнезиев йодид, -бромид или магнезиев хлорид в съответния нитрил на формула I, се осъществява например при взаимодействието на магнезиевия халид с цианогенхалид или дицианоген. "Гринярд" реактив, където  $R_5$  е халомагнезиева група, се получава по конвенционален начин, например при взаимодействието на съединение с формула XII, в която  $R_5$  е хало, например хлор, бром или йод с магнезий, например в сух етер.

Съединенията съгласно изобретението, получени по цитираните по-горе методи, могат да бъдат превърнати в други съединения съгласно изобретението с формула I при използването на познатата методология и както е илюстрирано по-долу.

Съединенията с формула I, заместени например с ацилокси

група, като нисша алканоилокси или аролокси, могат да бъдат превърнати в съединения с формула I, заместени с хидрокси, чрез хидролиза с например воден разтвор на киселина, като солна киселина или воден алкален разтвор, например литиев или натриев хидроксид.

Обратно, превръщането на съединенията с формула I, заместени с хидрокси в съединения с формула I, заместени с ацилокси, като например алканоилокси или ароилокси, може да се осъществи чрез кондензация със съответната карбонова киселина или нейно реакционно способно функционализирано производно, чрез ацилиране (естерифициране) добре познато на специалистите.

Превръщането на съединенията с формула I, заместени с етерифицирана хидрокси група, например нисша алкокси, в съединения с формула I, заместени с хидрокси група, се осъществява по добре познатите методи, като например с минерална киселина, като солна киселина или за предпочитане при съединенията, в които нисшият алкокси радикал е метокси с например борен трибромид в метиленхлорид или с натриев или литиев дифенилфосфид в тетраhydroфуран.

Съединенията с формула I, в които  $R_1$  и  $R_2$  са водород, т.е. съединения с формула XI, могат да бъдат превърнати в съединения с формула I, в която  $R_1$  и  $R_2$  взети заедно представляват нисш алкилиден, моно- или диарил-нисш алкилиден при взаимодействие на въпросните съединения с формула XI с подходящ алдехид или кетон в присъствие на силна база, като например литиев диизопропиламид и, ако е необходимо, обработка на получените алкохоли с дехидратиращ агент като тионилхлорид.

Освен това съединенията с формула I, в които поне един

от  $R_1$  и  $R_2$  е водород, се превръщат в други съединения с формула I, както е описано по-горе с метод (в).

Ако не е указано обратното, горните реакции се провеждат за предпочитане в инертен, за предпочитане безводен разтворител или смес на разтворители, например в амид на карбонова киселина, например формаид, например диметилформаид, халогениран въглеродород, например метилен хлорид или хлороформ, кетон, например ацетон, цикличен етер, например тетра-хидрофуран, естер, например етилацетат или нитрил, например ацетонитрил или техни смеси, възможно при понижени или завишени температури, например в температурния диапазон между около  $-50^{\circ}\text{C}$  до около  $150^{\circ}\text{C}$ , за предпочитане между стайна температура и температурата на кипене на реакционната смес и в инертна газова атмосфера, за предпочитане азотна атмосфера и за предпочитане атмосферно налягане.

Изобретението включва също така различни варианти на настоящите процеси, при които междинен продукт, получен в някой от етапите, се използва като изходен материал и се провеждат останалите етапи или процесът се прекъсва в някой от етапите, или при които изходните материали се получават при реакционните условия, или при които реакционните компоненти се използват под формата на соли или оптично чисти антиподи. Възможно е горните процеси да се проведат след като най-напред се осъществи подходяща защита на някои от реакционните функционални групи, пречещи на процеса, както е илюстрирано по-горе и в примерите.

В тези реакции трябва да се използват изходни материали, които водят до получаването на съединенията, споменати по-горе като предпочитани.

Изобретението се отнася също така до нови изходни мате-

риали и методи за тяхното получаване.

В зависимост от избора на изходните материали и на методите, новите съединения могат да бъдат под формата на един от възможните изомери или техни смеси, например под формата на геометрични изомери (цис или транс), под формата на чисти оптични изомери (като антиподи) или под формата на смеси на оптични изомери като рацемати, или като смеси на геометрични изомери.

Когато се получават геометрични или диастереомерни смеси на горните съединения, междинните съединения могат да бъдат разделени като отделни рацемични или оптично активни изомери по познатите методи, като например фракционна дестилация, кристализация, и/или хроматография.

Рацемичните продукти или базичните междинни продукти могат да бъдат разделени на оптични антиподи например чрез разделяне на техните диастереоизомерни солеви форми, например чрез фракционна кристализация на d- или l-(тартарат, дибензоилтартарат, манделат или камфорсулфонат) солите.

Киселите междинни съединения или продукти могат да бъдат разделени чрез разделяне например на d- и l-(алфа-метилбензиламин, цинхонидин, хинин, ефедрин, дехидроабиетиламин, бруцин или стрихнин)-солите на съединенията, притежаващи образуваща кисела сол група.

С предимство се изолират по-активните от антиподите на съединенията съгласно изобретението.

Накрая съединенията съгласно изобретението се получават или в свободна форма или под формата на сол. Коя да е получена база може да бъде превърната в съответната кисела присъединителна сол, за предпочитане при използване на фармацевтично приемлива киселина или чрез обмен на аниони или по-

лучената сол може да бъде превърната в съответните свободни бази, като например при използването на по-силна база като метален или амониев хидроксид или базичната сол, например хидроксид или карбонат на алкален метал или обмен на катиони. Тези или други соли, например пикратите могат също така да бъдат използвани за пречистването на получените бази; базите се превръщат в соли. Предвид на близката връзка между свободните съединения и съединенията под формата на соли, понякога съединението се отнася също до съответните соли доколкото е възможно или подходящо при тези обстоятелства.

Съединенията, включително и техните соли, могат също така да бъдат получени под формата на техните хидрати или да включват други разтворители, използвани за кристализацията.

Фармацевтичните състави съгласно изобретението са тези състави, които са подходящи за ентерално, например орално или ректално, трансдермално или парентерално администриране на бозайници, включително човек, съдържащи ефективно количество от фармакологично-активното съединение с формула I или II, III, IV, V или VI или негова фармакологично приемлива сол, самостоятелно или в комбинация с един или повече фармацевтично приемливи носители.

Фармакологично активните съединения съгласно изобретението са полезни при получаването на фармацевтични състави, съдържащи ефективно количество от тях в комбинация или смес с ексципиенти или носители, подходящи било за ентерално, било за парентерално приложение. Предпочитат се таблетки и желатинови капсули, съдържащи активния ингредиент заедно с а) разредители, например лактоза, декстроза, сукроза, манитол, сорбитол, целулоза и/или глицин; б) смазващи вещества, например силициев двуокис, талк, стеаринова киселина, нейните

магнезиеви или калциеви соли и/или полиетилен гликол; за таблетки също така в) свързващи вещества, например магнезиево-алуминиев силикат, нишестена паста, желатин, трагакант, метилцелулоза, натриева карбоксиметил целулоза и/или поливинилпиролidon; ако е необходимо г) дезинтегратори, например скорбяла, агар, алгинова киселина или нейна сол или ефервесцентни смеси; и/или д) например абсорбанти, оцветители, ароматизатори и подсладители. Съставите, предназначени за инжектиране, са за предпочитане водни изотонични разтвори или суспензии и супозитории се получават удобно от маслени емулсии или суспензии. Въпросните състави могат да бъдат стерилизирани и/или съдържат добавки като защитни, стабилизиращи, омокрящи или емулгиращи агенти, ускорители на разтварянето, соли за регулиране на осмотичното налягане и/или буфери. Освен това съставите могат да съдържат също така други терапевтични вещества. Въпросните състави се получават съгласно конвенционалните методи за смесване, гранулиране или обвиване и съдържат за предпочитане между 1 и 50% активен ингредиент.

Дозата на администрираното активно вещество зависи от вида на топлокръвното животно (бозайник), телесната маса, възрастта и индивидуалното състояние, както и от формата на администриране. Единичната доза за бозайник от 50 до 70 кг може да съдържа 5 до 100 мг активен ингредиент.

Подходящите състави за трансдермално приложение съдържат ефективно количество от съединението с формула I или II-VI и носител. Подходящи носители са тези, които съдържат абсорбируеми фармацевтично приемливи разтворители, които помагат преминаването през кожата на пациента. Характерно е, че трансдермалните средства са под формата на бандаж, съдържа-

жащ подложка, резервоар, съдържащ съединението, възможно заедно с носител, мембрана, контролираща скоростта, с която съединението се доставя върху кожата с контролирана и предварително определена скорост за продължителен период от време и средства за прикрепване към кожата.

Дадените по-долу примери илюстрират изобретението. Температурите са изразени в градуси Целзий. Всички изпарявания се осъществяват при понижено налягане, за предпочитане между 20 и 130 мбара, освен ако не е указано друго. Структурата на крайните продукти, междинните и изходни материали се потвърждава с аналитични методи, като например микроаналитични и спектроскопски характеристики (например масспектър (МС), инфрачервена спектроскопия (ИЧ), ядрено магнитен резонанс (ЯМР)). Използвани са следните съкращения: HCl = солна киселина, THF = тетраhydroфуран, DMF = диметилформаид.

#### Примери за изпълнение на изобретението

##### Пример 1

а) Разтвор на  $\alpha$ -бром-4-толунитрил (86.6 г) в дихлорметан (1000 мл) се смесва с имидазол (68.0 г). Сместа се разбърква при стайна температура в продължение на 15 часа и след това се разрежда с вода (1000 мл). Неразтвореното твърдо вещество се отделя чрез филтруване и отделеният органичен разтвор се промива неколkokратно с вода (5 x 200 мл) за отстраняване на излишъка от имидазол и след това се суши ( $MgSO_4$ ). Полученият суров продукт след изпаряване на разтворителя може да се пречисти чрез смесване със студен диетилов етер (200 мл), при което се получава 4-(1-имидазолилметил)-бензонитрил, т.т. 99 - 101°C; HCl сол, т.т. 142 - 144°C.

По подобен начин се получават:

б) 2-(1-имидазоллилметил)-бензонитрил хидрохлорид, т.т.  
176 - 177°C.

в) 4-(1-имидазоллилметил)-1-нафтонитрилхидрохлорид, т.т.  
210 - 212°C (разлагане).

### Пример 2

а) Суспензия на калиев трет-бутоксид (61.6 г) в DMF (500 мл) се разбърква и охлажда до -10°C (солно-ледена баня) и се добавя разтвор на 4-(1-имидазоллилметил)-бензонитрил (45.6 г) в DMF (250 мл) по такъв начин, че реакционната температура да остане под 0°C. Полученият разтвор се разбърква при 0°C в продължение на 0.5 часа и след това се добавя разтвор на 4-флуорбензонитрил (38.3 г) в DMF (100 мл), като едновременно с това реакционната температура се поддържа под 5°C. След 0.75 часа реакционната смес се неутрализира до pH 7 чрез добавянето на достатъчно количество 3N HCl и разтворителите се отстраняват при понижено налягане. Остатъкът се разрежда с вода (500 мл) и суровият продукт се екстрахира с етилацетат (3 x 200 мл). Смесените екстракти се екстрахират с 3N HCl (3 x 150 мл) и след промиване на киселите екстракти с етилацетат (100 мл) разтворът се алкализира (pH 8) с 6N амониев хидроксид и продуктът отново се екстрахира с етилацетат (3 x 150 мл). Смесените екстракти се сушат над магнезиев сулфат, обезцветяват се чрез обработка с въглен и се изпаряват, при което се получава 4-[ $\alpha$ -(4-цианофенил)-1-имидазоллилметил]-бензонитрил под формата на масло. Този материал се разтваря в изопропанол (250 мл) и горещият разтвор се разбърква със сукцинова киселина (14.4 г). След разреждане с

диетилов етер (100 мл) и разбъркване при стайна температура, хемисукцинатната сол се отделя. Солта се отфилтрува, промива се с малко студен изопропанол и след това се суши над въздуха, при което се получава 4-[ $\alpha$ -(4-цианофенил)-1-имидазоллилметил]-бензонитрил хемисукцинат, т.т. 149 - 150<sup>0</sup>С. Хемифумаратната сол има т.т. 157 - 158<sup>0</sup>С.

По подобен начин се получават:

б) 4-[ $\alpha$ -(2-цианофенил)-1-имидазоллилметил]-бензонитрил, ИЧ (CN) 2240 см<sup>-1</sup>, М/е 384; HCl сол (хигроскопична), т.т. 90<sup>0</sup>С (разлагане).

в) 4-[ $\alpha$ -(4-трифлуорметилфенил)-1-имидазоллилметил]-бензонитрил, ИЧ (CN) 2232 см<sup>-1</sup>, М/е 327; HCl сол (хигроскопична), т.т. 100<sup>0</sup>С (разлагане).

### Пример 3

Разтвор на 4-( $\alpha$ -хлор-4'-цианобензил)-бензонитрил (20.2 г) и имидазол (16.3 г) в DMF (130 мл) се разбърква и нагрива при 160<sup>0</sup>С в продължение на 2 часа. Реакционната смес се охлажда, разрежда се с вода (800 мл) и се екстрахира в етилацетат (3 x 150 мл). Остатъкът се обработва по начина, описан в пример 2, при което се получава 4-[ $\alpha$ -(4-цианофенил)-1-имидазоллилметил]-бензонитрил хемисукцинат, т.т. 148 - 150<sup>0</sup>С.

Изходното вещество 4-( $\alpha$ -хлор-4'-цианобензил)-бензонитрил се получава по следния начин:

Разтвор на N-трет-бутил-4-бромбензамид (37.2 г) в безводен THF (1000 мл) се разбърква в атмосфера на азот и се охлажда до -60<sup>0</sup>С. След това се добавя разтвор на n-бутиллитий (125 мл, 2.4 М в хексан, 0.300 мола) в продължение на 40

минути и получената суспензия се разбърква още 40 мин. при  $-60^{\circ}\text{C}$ . След това на капки в продължение на 10 мин. се добавя разтвор на етилформиат (5.3 г) в безводен THF (50 мл) и реакционната смес се оставя при  $-60^{\circ}\text{C}$  в продължение на 2 часа. След това реакционната смес се гаси чрез добавяне на наситен воден разтвор на амониев хлорид (200 мл) и след като сместа се остави да достигне стайна температура, се добавя диетилов етер (300 мл) и слоевете се разделят. Етерният разтвор се промива с вода (2 x 100 мл) и разсол (100 мл) и се суши ( $\text{MgSO}_4$ ). Разтворителят се изпарява и остатъкът се размесва с диетилов етер (150 мл), при което се получава бис-(4-N-трет-бутилкарбамоилфенил)-метанол, т.т.  $200 - 202^{\circ}\text{C}$ .

Бис-(4-N-трет-бутилкарбамоилфенил)-метанол (17.6 г) се суспендира в тионилхлорид (140 мл) и сместа се разбърква при кипене в продължение на 6 часа. Разтворителят се изпарява и остатъкът се отнема с толуол (100 мл) и разтворителят се изпарява. Последната процедура се повтаря още веднъж, при което се получава 4-( $\alpha$ -хлор-4'-цианобензил)-бензонитрил под формата на масло, което се използва директно; ЯМР (СНметин) 3.85 ppm.

#### Пример 4

Имидазол (9.4 г) и 4-( $\alpha$ -хлор-4'-цианобензил)-бензонитрил (11.6 г) се смесват интимно и се нагряват заедно на маслена баня при  $110 - 120^{\circ}\text{C}$  в продължение на 15 часа. Реакционната смес се разрежда с вода (200 мл) и се екстрахира с етилацетат (3 x 75 мл). Остатъкът се разработва, както е описано в пример 2, при което се получава 4-[ $\alpha$ -(4-цианофенил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил. Суровият продукт се об-

работва с един еквивалент фумарова киселина в горещ изопропанол, при което се получава 4-[ $\alpha$ -(4-цианофенил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил хемифумарат, т.т. 156 - 157°C.

### Пример 5

Съгласно методите, описани в предишните примери 3 и 4 и при използването на подходящи изходни вещества, се получават следните съединения:

- а) 2-[ $\alpha$ -(бромфенил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил, М/е 337;
- б) 4-[ $\alpha$ -(4-хлорфенил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил, М/е 293; хидрохлорид, т.т. 90°C; (разлагане)
- в) 4-[ $\alpha$ -(4-метоксифенил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил, ИЧ(CN) 2235  $\text{cm}^{-1}$ , М/е 289; хидрохлорид (хигроскопичен), т.т. 90°C; (разлагане);
- г) 4-[ $\alpha$ -(2-метоксифенил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил, ИЧ(CN) 2234; М/е 289  $\text{cm}^{-1}$ ; хидрохлорид (хигроскопична), т.т. 95°C; (разлагане);
- д) 4-[ $\alpha$ -(3-пиридил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил, ИЧ(CN) 2237  $\text{cm}^{-1}$ ; М/е 260; дихидрохлорид (хигроскопичен), т.т. 150°C;
- е) 4-[ $\alpha$ -(2-тиенил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил, ИЧ(CN) 2237  $\text{cm}^{-1}$ ; М/е 265; хидрохлорид, т.т. 65°C; (разлагане);
- ж) 4-[ $\alpha$ -(3-тиенил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил, ИЧ(CN) 2240  $\text{cm}^{-1}$ ; М/е 265; хидрохлорид, т.т. 70°C; (разлагане);
- з) 4-( $\alpha$ -фенил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил, М/е 259; хидрохлорид (хигроскопичен), т.т. 90°C; (разлагане);

и) 4-[ $\alpha$ -4-толил)-1-имидазолметил]-бензонитрил,  
M/e 273; хидрохлорид (хигроскопичен), т.т. 90°C; (разлагане);

к) 3-( $\alpha$ -фенил)-1-имидазолметил]-бензонитрил,  
M/e 259; хидрохлорид (хигроскопичен), т.т. 80°C;  
(разлагане);

Изходният прекурсор за съединение б) се получава както следва:

Разтвор на п-бутиллитий (20 мл 2.4M реагент, 0.048 мола) в хексан се добавя на капки в азотна атмосфера към разтвор на N-трет-бутил-4-бромбензамид (6.1 г, 0.024 мола) в THF (100 мл), който се поддържа при температура -60°C и след това се добавя на капки разтвор на 4-хлорбензалдехид (5.1 г, 0.036 мола) в THF (50 мл). Реакционната смес се разбърква в продължение на 2 часа при -60°C и след това се гаси чрез прибавяне на наситен воден разтвор на амониев хлорид (30 мл) и етер (100 мл). Етерният слой се отделя, промива се последователно (3 x 30 мл) с воден разтвор на натриев бисулфит и накрая с разсол и се суши (MgSO<sub>4</sub>). Изпаряването на разтворителя води до (4-хлорфенил)-(4'-N-трет-бутилкарбамоилфенил)-метанол под формата на маслообразна течност, ЯМР (СН метин) 4.30 ppm, който може да бъде използван по-нататък без пречистване.

Дадените по-долу карбиноли се получават по подобен начин при използването на подходящ изходен материал:

фенил-(4'-N-трет-бутилкарбамоилфенил)-метанол, ЯМР (СН метин) 4.27 ppm;

(4-метоксифенил)-(4'-N-трет-бутилкарбамоилфенил)-метанол, ЯМР (СН метин) 4.23 ppm;

(2-метоксифенил)-(4'-N-трет-бутилкарбамоилфенил)-метанол, ЯМР (СН метин) 4.00 ppm;

(4-метилфенил)-(4'-N-трет-бутилкарбамоилфенил)-метанол, ЯМР (СН метин) 4.23 ppm;

(3-пиридил)-(4'-N-трет-бутилкарбамоилфенил)-метанол, ЯМР (СН метин) 4.20 ppm;

(2-тиенил)-(4'-N-трет-бутилкарбамоилфенил)-метанол, ЯМР (СН метин) 3.98 ppm;

(3-тиенил)-(4'-N-трет-бутилкарбамоилфенил)-метанол, ЯМР (СН метин) 4.05 ppm;

3-(алфа-хидроксibenзил)-бензонитрил ЯМР (СН метин) 4.20 ppm;

Подходящите изходни цианофенилзаместени хлориди, отговарящи на горните карбиноли, се получават при обработка с тионилхлорид, както е описано в пример 3.

#### Пример 6

Разтвор на 4-[ $\alpha$ -(4-цианофенил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил (5.3 г) в DMF (20 мл) се добавя на капки към студена (ледена) баня и разбърквана суспензия на калиев трет-бутоксид (2.5 г) в DMF (20 мл). Сместа се разбърква в продължение на 30 мин. при 0 - 5°C и след това се добавя разтвор на метилйодид (3.5 г) в DMF (10 мл) в продължение на 10 мин. След разбъркване при 0 - 5°C в продължение на още 15 мин., реакционната смес се разрежда с вода (200 мл) и се екстрахира с етилацетат (3 x 60 мл). Органичният разтвор се промива с вода (50 мл) и след това се екстрахира с 3N HCl (3 x 30 мл). Екстрактите се алкализират (pH 8) с воден разтвор на натриев хидроксид и продуктът отново се екстрахира с етилацетат (2 x 50 мл). Екстрактите се сушат (MgSO<sub>4</sub>) и изпаряват, при което се получава твърдо вещество, което се прекристализира от изопропанол, при което се получава

4-[  $\alpha$  .-(4-цианофенил)-алфаметил-1-имидазолилметил]-бензонитрил, т.т. 184 - 186°C.

#### Пример 7

а) Разтвор на борен трибромид (11.7 г) в дихлорметан (50 мл) се добавя на капки в продължение на 30 мин. към охладен (ледена баня) разбъркван разтвор на 4-[  $\alpha$  .-(4-метоксифенил-1-имидазолилметил)-бензонитрил (3.2 г) в дихлорметан (50 мл). Реакционната смес се оставя да престои при стайна температура в продължение на 15 часа и след това сместа се излива върху лед и вода (100 мл). рН се установява на 7 чрез добавянето на твърд натриев бикарбонат и слоевете се разделят. Органичният разтвор се промива с вода, суши се ( $MgSO_4$ ). Полученият суров продукт се разбърква с диетил етер, при което се получава 4-[  $\alpha$  .-(4-хидроксифенил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил, т.т. 196 - 198°C.

б) 4-[  $\alpha$  .-(2-хидроксифенил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил, т.т. 230 - 235°C, се получава по подобен начин.

в) 4-[  $\alpha$  .-(4-хидроксибензил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил, т.т. 238 - 240°C, се получава също по подобен начин.

#### Пример 8

Разтвор, съдържащ 2-[  $\alpha$  .-(4-бромфенил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил, (2.1 г) и хидразинхидрат (10 мл) в 95%-ен етанол (60 мл) се смесват с 10% Pd-C (0.5 г) и сместа се разбърква при кипене в продължение на 2.5 часа. Катализаторът се отфилтрува и разтворителят се изпарява, при което се

получава маслообразна течност, която се разтваря в 3N HCl (20 мл). Киселият разтвор се екстрахира с етилацетат (10 мл), неутрализира се до pH 7 с воден разтвор на натриев хидрооксид и се екстрахира с етилацетат (2 x 10 мл). Екстрактите се сушат ( $MgSO_4$ ) и се изпаряват, при което се получава суровият продукт, който след това се пречиства чрез колонна хроматография под налягане върху силикагел. Елуирането с етилацетат води до 2-[ $\alpha$ -фенил-1-имидазолметил]бензонитрил, ИЧ (CN): 2240  $cm^{-1}$ ; M/e 259; хидрохлорид, топене с разлагане.

#### Пример 9

Разтвор, съдържащ  $\alpha$ -бром-4-толунитрил (19.6 г) и 1,2,4-триазол (30.5 г) в смес на хлороформ (250 мл) и ацетонитрил (50 мл) се разбърква при кипене на обратен хладник в продължение на 15 часа. Разтворът се охлажда и се промива с 3%-ен воден разтвор на натриев бикарбонат (200 мл) и органичният разтвор се суши ( $MgSO_4$ ) и изпарява. Остатъкът се хроматографира върху силикагел (300 г). Елуирането с хлороформ/изопропанол (10:1) води до 4-[1-(1,2,4-триазолил)-метил]-бензонитрил, който образува хидрохлорид, т.т. 200 - 205°C, когато неговият разтвор в етилацетат се обработи с етерен разтвор на солна киселина.

По-нататъшното елуиране на силикагеловата колона с хлороформ/изопропанол (3:2) води до 4-[1-(1,3,4-триазолил)-метил]-бензонитрил, който образува хидрохлорид, т.т. 236 - 238°C.

Пример 10

Разтвор, съдържащ  $\alpha$ -бром-4-толунитрил (11.0 г), 1-(диметилкарбамоил)-4-метилимидазол (8.6 г) и натриев йодид (8.4 г) в ацетонитрил (75 мл) се нагрява и разбърква при кипене в продължение на 15 часа. Сместа се охлажда до  $0^{\circ}\text{C}$  (ледена баня) и през разтвора се пропуска да барботира амоняк в продължение на 15 мин. След това летливите вещества се изпаряват и остатъкът се разпределя между вода (150 мл) и етил-ацетат (150 мл). Органичният разтвор се промива с вода (2 x 50 мл) и след това се екстрахира с 3N HCl. Смесените кисели екстракти се алкализират (pH 9) с 6N натриев хидроксид и продуктът се екстрахира с етилацетат (3 x 60 мл). След сушене ( $\text{MgSO}_4$ ), разтворителят се изпарява, при което се получава суров 4-[1-(5-метилимидазолил)-метил]-бензонитрил, който образува хидрохлорид, т.т.  $203 - 205^{\circ}\text{C}$ , когато неговият разтвор в ацетон се обработи с етерен разтвор на HCl.

Изходното вещество се получава по следния начин:

Разтвор, съдържащ 4-метилимидазол (16.4 г), N,N-диметилкарбамоилхлорид (30 г) и триетиламин (30 г) в ацетонитрил (125 мл) се разбърква при кипене в продължение на 20 часа. След охлаждане, реакционната смес се разрежда с диетилов етер (1000 мл) и след това <sup>се</sup> филтрува. Филтратът се концентрира и остатъкът се дестилира при понижено налягане. Получава се 1-(диметилкарбамоил)-4-метилимидазол под формата на безцветна течност, т.к.  $104 - 106^{\circ}\text{C}$  при 0.47 мбара.

Пример 11

Разтвор на n-бутиллитий (25 мл 2.1M реагент, 0.0525 мола) в хексан се добавя на капки в азотна атмосфера към

разтвор на диизопропиламин (5.6 г) в THF (100 мл), който се поддържа при температура  $-20^{\circ}\text{C}$  и след това се добавя на капки разтвор на 4-(1-имидазолилметил)-бензонитрил (9.15 г) в THF (250 мл), който се поддържа при  $-50^{\circ}\text{C}$  по време на добавянето и още 30 мин. след това. След това реакционната смес се охлажда до  $-70^{\circ}\text{C}$  в продължение на 30 мин. и след това се оставя без външно охлаждане в продължение на 10 часа. Реакционната смес се гаси чрез прибавяне на вода (300 мл) и се екстрахира с диетилов етер (3 x 100 мл). Смесените етерни екстракти се екстрахират с 3N HCl (3 x 60 мл) и киселите екстракти се алкализират (pH 9) с 6N натриев хидроксид. Суровият продукт се екстрахира с етер (3 x 60 мл) и след сушене ( $\text{MgSO}_4$ ) и изпаряване на разтворителя се получава 4-[1-(1-имидазолил)-етил]-бензонитрил. Суровият материал се разтваря в ацетон и се обработва с етерен разтвор на HCl, при което се получава хидрохлорид, т.т.  $184 - 186^{\circ}\text{C}$ .

По подобен начин се получават

б) 4-[2-(1-имидазолил)-2-пропил]-бензонитрил хидрохлорид, т.т.  $219 - 221^{\circ}\text{C}$ ;

в) 4-( $\alpha$ -п-бутил-1-имидазолилметил)-бензонитрил оксалат, т.т.  $73 - 75^{\circ}\text{C}$ ;

г) 4-( $\alpha$ -изопропил-1-имидазолилметил)-бензонитрил т.т.  $94 - 95^{\circ}\text{C}$ ;

д) 4-( $\alpha$ -бензил-1-имидазолилметил)-бензонитрил хидрохлорид, т.т.  $221 - 223^{\circ}\text{C}$ ;

е) 4-[ $\alpha$ -(4-цианобензил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил т.т.  $199 - 201^{\circ}\text{C}$ .

Пример 12

10 г литиева сол на 4-(1-имидазолилметил)-бензонитрил се получава в THF (250 мл) по начина, описан в пример 11. Този разтвор се охлажда до  $-60^{\circ}\text{C}$  и наведнџж се добавя параформалдехид (предварително изсушен в продължение на 15 часа под вакуум). Реакционната смес се разбърква при  $-60^{\circ}\text{C}$  в продължение на 1 час и след това без охлаждане - още 15 часа. След това реакционната смес се гаси с вода (200 мл) и се разработва по начина, описан в пример 11, при което се получава смес на 4-( $\alpha$ -хидроксиметил-1-имидазолилметил)-бензонитрил и 4-( $\alpha$ -метилен-1-имидазолилметил)-бензонитрил, която се хроматографира върху силикагел (250 г). Елуирането със смес на метиленхлорид и изопропанол (19:1) води до 4-( $\alpha$ -метилен-1-имидазолилметил)-бензонитрил. Това съединение образува хидрохлорид, т.т.  $195 - 197^{\circ}\text{C}$ , когато неговият разтвор в ацетон се обработи с етерен разтвор на солна киселина.

Пример 13

а) Рацемичен 4-[1-(1-имидазолил)-етил]-бензонитрил (3.5 г) се разтваря в топъл ацетон (50 мл) и се добавя към разтвор на 1-тартарова киселина (1.2 г) в топъл ацетон (300 мл). Сместа се оставя да престои при стайна температура една нощ и получената тартарова сол се отделя. Това вещество се прекристализира четири пъти от минимални обеми безводен етанол и полученото вещество се превръща в свободна база чрез разтваряне във вода, алкализирание (pH 9) с разреден разтвор на натриев хидроксид и се изолира (-)-4-[1-(1-имидазолил)-етил]-бензонитрил, който притежава оптично въртене  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.94^{\circ}$ .

б) (+)-4-[1-(1-имидазолил)-етил]-бензонитрил се получава по подобен начин от d-тартарова киселина и притежава оптично въртене  $[\alpha]_D^{25} = +4.89^\circ$ .

Всеки енантиомер образува хидрохлорид, т.т. 190-191°C, когато разтвор в ацетон се обработи с етерен разтвор на солна киселина.

#### Пример 14

Разтвор на калиев трет-бутоксид (1.10 г) в THF (50 мл) се добавя на капки към разтвор на 4-[1-(1-имидазолил)-4-хлорбутил]-бензонитрил (2.5 г) в THF при 0°C (ледена баня). Реакционната смес се оставя да престои при 0°C в продължение на 30 мин. и след това се оставя да се затопли до стайна температура в продължение на 3 часа. Реакционната смес се гаси с вода (100 мл) и след това сместа се екстрахира с етилацетат (100 мл). Органичният екстракт се екстрахира с 3N HCl (3 x 30 мл) и смесените кисели екстракти се алкализират с 6N разтвор на натриев хидроксид. Суровият продукт се екстрахира с етилацетат (3 x 30 мл) и смесените екстракти се сушат (MgSO<sub>4</sub>) и изпаряват, при което се получава 1-(4-цианопенил)-1-(имидазолил)-циклопентан под формата на масло. Съединението се разтваря в ацетон и се обработва с етерен разтвор на HCl, при което се получава хидрохлоридната сол, т.т. 217 - 219°C.

Изходното вещество, 4-[1-(1-имидазолил)-4-хлорбутил]-бензонитрил се получава по следния начин:

Литиевата сол на 4-[1-имидазолилметил]-бензонитрил (3.7 г) се получава при -50°C в THF, както е описано в пример 11, и след това към охладения разтвор се добавя на капки разтвор

на 1-хлор-4-йодбутан (8.7 г) в THF (60 мл) при  $-60^{\circ}\text{C}$ . Реакционната смес се поддържа при  $-60^{\circ}\text{C}$  в продължение на 2 часа и след това се гаси чрез добавяне на вода (150 мл). Продуктът се екстрахира, както е описано в пример 11, при което се получава междинният хлорбутил под формата на маслообразна течност. В ЯМР спектъра се наблюдава метинов-СН (триплет) при 4.77 ppm. Веществото се използва без допълнително пречистване.

#### Пример 15

Разтвор на калиев трет-бутоксид (4.5 г) в THF (125 мл) се добавя на капки в продължение на един час към разтвор на 4-[1-имидазолилметил]-бензонитрил (3.66 г) и  $\alpha, \alpha'$ -дихлор-о-ксилол (3.50 г) в THF (100 мл), който се поддържа при  $0^{\circ}\text{C}$  (ледена баня). Реакционната смес се разбърква след това в продължение на още един час без външно охлаждане и след това се гаси с вода (200 мл) и се екстрахира с етилацетат (150 мл). Органичните екстракти се екстрахират с 3N HCl (3 x 80 мл) и киселите екстракти се алкализират с 6N разтвор на натриев хидроксид и суровият продукт се екстрахира с етилацетат (3 x 50 мл). Веществото, получено след сушене ( $\text{MgSO}_4$ ) и изпаряване на разтворителя се хроматографира върху силикагел (100 г). Елуирането с етилацетат води до кристален 2-(4-цианофенил)-2-(1-имидазолил)-индан, който се прекристализира от изопропанол, т.т.  $150 - 152^{\circ}\text{C}$ .

#### Пример 16

а) Литиевата сол на 4-[1-имидазолилметил]-бензонитрила

(3.7 г) се получава при  $-50^{\circ}\text{C}$  в THF (100 мл) по начина, описан в пример 11. Този охладен разтвор след това на капки се добавя към разтвор на дифенилдисулфит (6.5 г) в THF (100 мл) при  $-50^{\circ}\text{C}$ . Реакционната смес се разбърква в продължение на 2 часа, след това се гаси с прибавяне на вода (150 мл) и се разработва, както е описано в пример 11, при което се получава 4-[ $\alpha$ -фенилтио-1-имидазолметил]-бензонитрил под формата на масло. Съединението образува хидрохлорид, т.т.  $159-162^{\circ}\text{C}$ , когато неговият разтвор в етер се обработи с етерен разтвор на HCl.

б) По подобен начин се получава 4-[ $\alpha$ -метилтио-1-имидазолметил]-бензонитрил хидрохлорид, т.т.  $137-140^{\circ}\text{C}$ .

#### Пример 17

2,2-бис(4-метоксифенил)-2-хидрокси-1-(1-имидазолметил)-1-(4-цианофенил)-етан (10.2 г) се разтваря в тионилхлорид (25 мл) и разтворът се разбърква при стайна температура в продължение на 36 часа. Разтворителят се изпарява и остатъкът се хроматографира върху силикагел (250 г). Елуирането с етилацетат води до кристален 2,2-бис-(4-метоксифенил)-1-(1-имидазолметил)-1-(4-цианофенил)-етилен. Съединението има т.т.  $174-176^{\circ}\text{C}$  след рекристализация от изопропанол.

Изходното съединение се получава по следния начин:

Литиевата сол на 4-[1-имидазолметил]-бензонитрила (5.5 г) се получава в THF (200 мл) по начина, описан в пример 11. Този охладен разтвор след това на капки се добавя към разтвор на 4,4'-диметоксибензофенон (7.5 г) в THF (100 мл) при  $-60^{\circ}\text{C}$ . Реакционната смес се оставя да престои в продължение на 4 часа при  $-60^{\circ}\text{C}$  и след това се гаси чрез доба-

вяне на капки на оцетна киселина (0.5 мл) и след това на вода (200 мл). След затопляне до стайна температура сместа се разрежда с етер (200 мл). Отделената органична фаза се промива с вода (3 x 50 мл), суши се над  $MgSO_4$  и след изпаряване на разтворителите, остатъкът се хроматографира върху силикагел (200 г). Елуирането с етилацетат води до 2,2-бис-(4-метоксифенил)-2-хидрокси-1-(1-имидазолил)-1-(4-цианофенил)-етан под формата на пяна [ЯМР (СН-метин) 4.15 ppm].

#### Пример 18

Обработката на 2,2-бис-(4-метоксифенил)-1-(1-имидазолил)-1-(4-цианофенил)-етилен с борен трибромид по метод, аналогичен на описания в пример 7, води до 2,2-бис-(4-хидроксифенил)-1-(1-имидазолил)-1-(4-цианофенил)-етиленхидробромид, т.т. 178°C (разлагане).

#### Пример 19

Към разтвор на 4-( $\mathcal{L}$ -хлор-3-пиридилметил)-бензонитрилхидрохлорид (13.25 г) в смес от оцетна киселина (110 мл) и вода (5 мл) на малки порции, в продължение на 15 мин. се добавя цинков прах (23 г). Реакционната смес се разбърква при стайна температура в продължение на три часа и след това се филтрува през селитов филтър. Филтратът се концентрира и остатъкът се отнема с етер (250 мл) и се промива с 3N разтвор на натриев хидроксид (3 x 100 мл) и разсол. След сушене на етерния разтвор (безводен  $Na_2SO_4$ ), изпаряването на разтворителя води до

суров 4-(3-пиридилметил)-бензонитрил. Съединението образува хидрохлорид (т.т. 155 - 157°C), когато неговият разтвор в етилацетат се обработи с етерен разтвор на HCl.

Изходното съединение се получава от (3-пиридил)-(4'-N-трет-бутилкарбамоилфенил)-метанол чрез обработка с тионилхлорид, както е описано в пример 3.

По подобен начин се получават:

б) 4-[ $\alpha$ -(3-пиридил)-3'-пиридилметил]-бензонитрил, т.т. 125 - 127°C.

в) 4-[ $\alpha$ -(4-пиридил)-3'-пиридилметил]-бензонитрил-оксалат, т.т. 172 - 174°C.

#### Пример 20

а) 4-[1-(1,2,4-триазолил)-метил]-бензонитрил (пример 9/1) взаимодейства с калиев трет-бутоксид и 4-флуорбензонитрил съгласно метода от пример 2, при което се получава 4-[ $\alpha$ -(4-цианофенил)-1-(1,2,4-триазолил)-метил]-бензонитрил, т.т. 181 - 183°C.

б) 4-[1-(1,3,4-триазолил)-метил]-бензонитрил (пример 9/2) взаимодейства по подобен начин с 4-флуорбензонитрил, при което се получава 4-[ $\alpha$ -(4-цианофенил)-1-(1,3,4-триазолил)-метил]-бензонитрил, т.т. 239 - 243°C.

#### Пример 21

4-(3-пиридилметил)-бензонитрил взаимодейства с калиев третичен бутоксид и 4-флуорбензонитрил съгласно метода, описан в пример 2, при което се получава 4-[ $\alpha$ -(4-цианофенил)-3-пиридилметил]-бензонитрилхидрохлорид, т.т. 120-125°C

(разлагане).

### Пример 22

Към 48 л ацетон в азотна атмосфера се добавят 4.326 кг калиев карбонат, 0.26 кг калиев йодид, 3.2 кг имидазол и 4.745 кг  $\alpha$ -хлор-4-толунитрил. Сместа се разбърква при 45°C в азотна атмосфера в продължение на 26 часа. Реакционната смес се охлажда, филтрува се и разтворителят се изпарява при понижено налягане. Остатъкът се разтваря отново в 40 л метиленхлорид, промива се с 40 л вода и два пъти с 10 л вода. Органичната фаза се суши над магнезиев сулфат и се изпарява, при което се получава суровият продукт, който се разбърква с 6.4 л етер в продължение на 2 часа. Твърдото вещество се филтрува, промива се с 9 л етер и се суши при 40°C и 26.7 мбара в продължение на 17 часа, при което се получава 4-(1-имидазоллилметил)-бензонитрил, съединението от пример 1.

### Пример 23

На порции от около 500 г към 25 л DMF, предварително охладен до -10°C и без да се позволява на разтворителя да повиши температурата си над -4°C, се добавят 4.44 кг калиев трет-бутоксид. Разтворът се охлажда до -8°C и след това за 3.3 часа се добавя разтвор на 3.3 кг 4-(1-имидазоллилметил)-бензонитрил в 12.5 л DMF. Скоростта на добавянето се поддържа такава, че реакционната температура да бъде -7°C  $\pm$  2°C.

Разтворът се разбърква в продължение на 45 мин, като едновременно с това се охлажда до -11°C и за 3.5 часа се до-

бавя разтвор на 2.18 кг 4-флуорбензонитрил в 5 л DMF. Реакционната температура се поддържа  $3 \pm 4$  °C. След 1.25 часа pH на реакционната смес се довежда до 7 с 3.0 л концентрирана HCl, разбърква се допълнително 20 мин. и се оставя да пре-стои една нощ. Разтворителят се отстранява чрез дестилация при 10.7 мбара в продължение на 7 часа. Полученото масло се разпределя между 25 л метиленхлорид и 35 л вода. Слоеве се разделят. Водната фаза се екстрахира с 7 л метиленхлорид и смесените органични фази се промиват с 10 л вода и два пъти с 1.1 л 3N HCl. Смесените кисели слоеве се промиват с 7 л метиленхлорид и се добавят към смес на 10 кг лед и 20 л метиленхлорид. Водният слой се отделя и екстрахира с 5 л метиленхлорид. Смесените органични фази се промиват с 10 л вода и се сушат над магнезиев сулфат. Филтрацията и изпаряването при 45°C и 10.7 мбара водят до 4-[ $\alpha$ -(4-цианофенил)-1-имидазоллилметил]-бензонитрил под формата на масло; ИЧ ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $22.40 \text{ cm}^{-1}$ .

Разтвор на 9.23 кг от горната свободна база в 19.1 л изопропанол се обработва с 0.45 кг обезцветяващ въглен и след 15 мин. се филтрува в разбъркван разтвор на 1.84 кг сукцинова киселина в 31.4 л изопропанол при 50°C. Разтворът се разбърква в продължение на 14 часа при 50°C и се оставя да се охлади до стайна температура. Полученото кристално твърдо вещество се отделя чрез филтруване, промива се с 8 л изопропанол и 5 л диетилов етер и се суши при 90°C и 26.7 мбара в продължение на 28 часа, при което се получава 4-[ $\alpha$ -(4-цианофенил-1-имидазоллилметил)-бензонитрил хемисукцинат, т.т. 149 - 150°C. Рекристализацията от изопропанол/етер води до продукт, топящ се при 151 - 152°C.

Пример 24

Получаване на 10,000 таблетки, всяка от които съдържа 5 мг активен ингредиент:

## Състав

4-[ $\alpha$ -(4-цианофенил)-1-имидазолметил]- бензонитрил хемисукцинат	50.00 г
Лактоза	2535.00 г
Зърнена скорбяла	125.00 г
Полиетилен гликол 6,000	150.00 г
Магнезиев стеарат	40.00 г
Пречистена вода	q.s.

Всички прахове се прекарват през сито с отвори 0.6 мм. След това лекарствената субстанция, лактозата, магнезиевият стеарат и половината от скорбялата се смесват в подходящ смесител. Останалата част от скорбялата се суспендира в 65 мл вода и суспензията се добавя към кипящ разтвор на полиетиленгликола в 260 мл вода. Получената паста се добавя към праховете, които са гранулирани, ако е необходимо с допълнително количество вода. Гранулатът се суши една нощ при 35°C, пресява се през сито с отвори 1.2 мм и се пресова в таблетки, използвайки вдлъбната отгоре форма.

По подобен начин се получават таблетки, съдържащи едно от другите съединения, описани в примерите.

Пример 25

Получаване на 1,000 капсули, съдържащи 10 мг активен ингредиент.

## Състав

4-[ $\alpha$ -(3-пиридил)-1-имидазолилметил]- бензонитрил дихидрохлорид	10.0 г
Лактоза	207.0 г
Модифицирана скорбяла	80.0 г
Магнезиев стеарат	3.0 г

Процедура: всички прахове се прекарват през сито с отвори 0.6 мм. След това лекарствената субстанция се поставя в подходящ миксер и се смесва най-напред с магнезиев стеарат, след това с лактозата и скорбялата до достигане на хомогенност. Твърди желатинови капсули  $\varphi$  2 се пълнят с 300 мг от въпросната смес при използването на пълначна машина за капсули.

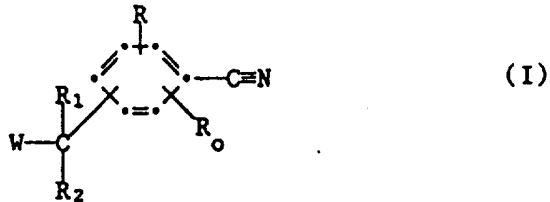
По подобен начин се получават капсули, съдържащи другите съединения, описани в примерите.

Пример 26

10 мл 2N сярна киселина се добавят към разтвор на 2.60 г (10 ммол) 4-[ $\alpha$ -(3-пиридил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил, съединението от пример 5 д), в 100 мл етанол при разбъркване и охлаждане на разтвора в ледена баня; веднага се утаяват кристали. След филтруване, промиване с етанол и сушене под дълбок вакуум се получава 4-[ $\alpha$ -(3-пиридил)-1-имидазолилметил]-бензонитрилсулфат, т.т. 238 - 240°C.

## ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

## 1. Приложение на съединение с формула I



в която R и R<sub>0</sub> представляват, независимо един от друг, водород или нисш алкилов радикал; или R и R<sub>0</sub>, свързани към съседни въглеродни атоми, заедно с бензоловия пръстен, към който са прикачени, образуват нафталинов или тетрахидронафталинов пръстен; R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> представляват, независимо един от друг, водород, нисш алкилов радикал, (нисш алкилов, арилов или арил нисш алкил)-тио радикал, нисш алкенилов, арилов, арил-нисш алкилов C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкилов или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил-нисш алкилов радикал; или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> заедно представляват нисш алкилиден, моно- или ди-арил-нисш алкилиден радикал; R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> заедно представляват също C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> алкиленов радикал с права верига, нисш алкил заместен алкиленов радикал с права верига или орто-фениленов C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкиленов радикал с мостова връзка и права верига, като всеки образува с въглеродния атом, към който е свързан, съответния възможно заместен или бензокондензиран 5-, 6- или 7-членен пръстен; W представлява 1-имидазолил, 1-(1,2,4 или 1,3,4)-триазолил или 3-пиридил; или W представлява 1-имидазолил, 1-(1,2,4 или 1,3,4)-триазолил или 3-пиридил, заместен с нисш алкилов радикал; като арил в горните дефиниции представлява фенилов радикал, който е незаместен или заместен с един или повече заместители, подбрани между

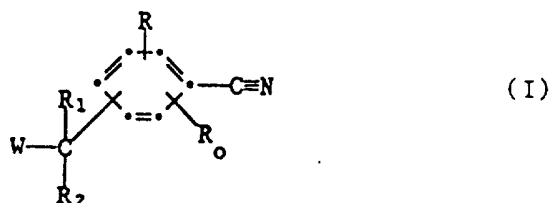
нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси. ароил-локси, нисш алкоксикарбонилокси, N,N-ди-нисш алкилкарбамоилокси, нитро, амино, хало, трифлуорметил, циано, карбокси, нисш алкоксикарбонил (фенил, нафтил, пиридил, тиенил, индолил или фурил)-нисш алкоксикарбонил, нисш алканоилокси-нисш алкокси карбонил, 3-фталидоксикарбонил, карбамоил, N-нисш алкилкарбамоил, N,N-ди-нисш алкилкарбамоил, нисш алканоил, ароил, нисш алкилсулфонил, сулфамоил, N-нисш алкилсулфамоил и N,N-ди-нисш алкилсулфамоил; 1- или 2-нафтил, който е незаместен или заместен с нисш алкил, нисш алкокси, циано или хало; хетероциклен ароматен радикал, подбран между тиенил, индолил, пиридил и фурил; или споменатият хетероциклен ароматен радикал, който е монозаместен с нисш алкил, нисш алкокси, циано или хало; и ароил в горната дефиниция представлява бензоил, който е незаместен или заместен с един или два нисши алкилови, нисши алкокси, хало или трифлуорметилови радикала; тиеноил, пиролоил или 2-, 3- или 4-пиридилкарбонил; и радикалите, означени като нисши, съдържат до 7 включително въглеродни атома; и неговите фармацевтично приемливи соли; за производство на фармацевтични препарати за лечение на заболявания, предизвикани от инхибиране на ароматазата.

2. Приложение съгласно претенция 1 на съединение с формула I, в която R и R<sub>0</sub> представляват, независимо един от друг, водород или нисш алкилов радикал; или R и R<sub>0</sub>, свързани към съседни въглеродни атоми заедно с бензоловия пръстен, към който са прикачени, образуват нафталинов или тетрахидронафталинов пръстен; R<sub>1</sub> представлява водород, нисш алкил, арил, арил-нисш алкил или нисш алкенил; R<sub>2</sub> представлява водород, нисш алкилов, арилов, арил-нисш алкилов (нисш алкил, арил или арил-нисш алкил)-тио или нисш алкенилов радикал; или R<sub>1</sub>

и  $R_2$  заедно представляват нисш алкилиден или  $C_4-C_6$  алкилен;  $W$  има даденото по-горе значение и ; арил в горните дефиниции представлява фенил или фенил заместен с един или два заместителя, подбрани между нисш алкил, нисш алкокси, хидроксис нисш алканоилокси, нитро, amino, халоген, трифлуорметил, циано, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил,  $N$ -нисш алкилкарбамоил,  $N,N$ -ди-нисш алкилкарбамоил, нисш алканоил, бензоил, нисш алкилсулфонил, сулфамоил,  $N$ -нисш-алкилсулфамоил или  $N,N$ -ди-нисш алкилсулфамоил; или хетероциклен ароматен радикал, подбран между тиенил, индолил, пиридил и фурил или въпросния хетероциклен радикал моно-заместен с нисш алкил, нисш алкокси, циано или халоген; или фармацевтично приемливите му соли.

3. Приложение съгласно претенция 2 на съединение с формула I, в която  $R_1$  представлява водород и  $W, R, R_0, R_2$  както и  $R_1$  и  $R_2$  в комбинация имат значението, дадено в претенция 2.

4. Съединение с формула I:



в която  $R$  и  $R_0$  представляват, независимо един от друг, водород или нисш алкил; или  $R$  и  $R_0$  свързани към съседни въглеродни атоми заедно с бензоловия пръстен, към който са прикачени, образуват нафталинов или тетрахидронафталинов пръстен;  $R_1$  представлява водород;  $R_2$  представлява водород, нисш алкил, нисш алкенил, арил, арил-нисш алкил,  $C_3-C_6$  циклоалкил или  $C_3-C_6$  циклоалкил-нисш алкил; или  $R_1$  и  $R_2$  заедно представляват нисш алкилиден или моно- или ди-арил-нисш алкилиден;  $R_1$  и  $R_2$  заедно представляват  $C_4-C_6$  алкилен с права верига, нисш алкил-

заместен алкилен с права верига или ортофенилен  $C_2-C_4$  алкилен с права верига и с мостова връзка, при което заедно с въглеродния атом, към който е закачен, образуват съответния евентуално заместен или бензо-кондензиран 5-, 6- или 7-членен пръстен; W представлява 1-имидазоллил, 1-(1,2,4 или 1,3,4) триазолил или трипиридил; или W представлява 1-имидазоллил, 1-(1,2,4- или 1,3,4)-триазолил или трипиридил, заместен с нисш алкил; и арил с горните дефиниции представлява фенил, който е незаместен или заместен с един или два заместителя, подбрани между нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси, ароилокси, нисш алкоксикарбонилокси, N,N-ди-нисш алкилкарбамоилокси, нитро, амино, халоген, трифлуорметил, циано, карбокси, нисш алкоксикарбонил (фенил, нафтил, пиридил, тиенил, индолил или фурил)-нисш алкокси карбонил, нисш алканоилокси-нисш алкоксикарбонил, 3-фталидоксикарбонил, карбамоил, N-нисш алкилкарбамоил, N,N-ди-нисш алкилкарбамоил, нисш алканоил, ароил, нисш алкилсулфонил, сулфамоил, N-нисш-алкилсулфамоил или N,N-ди-нисш алкилсулфамоил; 1- или 2-нафтил, който е заместен или незаместен с нисш алкил, нисш алкокси, циано или хало; хетероциклен ароматен радикал, подбран между тиенил, индолил, пиридил и фурил или въпросния хетероциклен ароматен радикал моно-заместен с нисш алкил, нисш алкокси, циано или халоген; ароил в горните дефиниции означава бензоил, който е заместен или незаместен с един или два радикала, подбрани между нисш алкилов, хало, нисш алкокси или трифлуорметил; тиеноил, пиролоил или 2-, 3- или 4-пиридилкарбонил; при което радикалите, означени като нисши, съдържат до 7 въглеродни атома включително; и фармацевтично приемливите им соли.

5. Съединение с формула I, съгласно претенция 4, където

R и R<sub>0</sub> представляват водород; или R и R<sub>0</sub>, свързани към съседни въглеродни атоми заедно с бензоловия пръстен, към който са прикачени, образуват нафталинов пръстен; R<sub>1</sub> представлява водород; R<sub>2</sub> представлява водород, нисш алкил, арил, арил-нисш алкил; или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> заедно представляват нисш алкилиден или диарил-нисш алкилиден; R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> заедно представляват C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> алкилен с права верига или ортофенилен C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкилен с права верига и с мостова връзка, при което заедно с въглеродния атом, към който е закачен, образуват съответния евентуално бензокондензиран 5-, 6- или 7-членен пръстен; W представлява 1-имидазолил, 1-(1,2,4 или 1,3,4) триазолил или 3-пиридил или 1-имидазолил заместен с нисш алкил; и арил с горните дефиниции представлява фенил или фенил заместен с нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, халоген, трифлуорметил или циано; пиридил или тиенил и фармацевтично приемливите им соли.

6. Съединения съгласно претенция 4, с формула I, в която R и R<sub>0</sub> представляват, независимо един от друг, водород или нисш алкил; или R и R<sub>0</sub>, свързани към съседни въглеродни атоми, заедно с бензоловия пръстен, към който са прикачени, образуват нафталинов или тетрахидронафталинов пръстен; R<sub>1</sub> представлява водород; R<sub>2</sub> представлява водород, нисш алкил, нисш алкенил, арил, арил-нисш алкил; или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> заедно представляват нисш алкилиден или C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> алкилен; W представлява 1-имидазолил или 1-имидазолил, заместен с нисш алкил; и арил с горните дефиниции представлява фенил или фенил, заместен с един или два заместителя, подбрани между нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси, нитро, амино, халоген, трифлуорметил, циано, карбокси, нисш алкоксикарбонил, карбамоил, N-нисш алкилкарбамоил, N,N-ди-нисш алкилкарбамоил, нисш алканоил, бензоил, нисш алкилсулфонил, сулфа-

моил, N-нисш-алкилсулфамоил или N,N-ди-нисш алкилсулфамоил; или арил съгласно горните дефиниции представлява хетероциклен ароматен радикал, избран между тиенил, индолил, пиридил или фурил, или въпросния хетероциклен радикал моно-заместен с нисш алкил, нисш алкокси, циано или халоген; и фармацевтично приемливите им соли.

7. Съединения съгласно претенция 4 с формула II



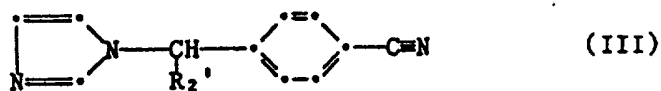
в която  $R_1'$  представлява водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, фенил, пиридил, тиенил или бензил; или  $R_2'$  представлява фенил или бензил, всеки монозаместен по фениловия пръстен с циано, нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси, бензоилокси, нитро, халоген, трифлуорметил, нисш алканоил, бензоил, нисш алкилсулфонил, карбамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш алкилкарбамоил, сулфамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш-алкилсулфамоил; или  $R_1'$  и  $R_2'$  взети заедно представляват нисш алкилиден, бензилиден или дифенилметилен; или  $R_1'$  и  $R_2'$ , взети заедно, представляват  $C_4$ - $C_6$  алкилен с права верига;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил; и фармацевтично приемливите им соли.

8. Съединения съгласно претенция 7 с формула II, в която  $R_1'$  представлява водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, пиридил, бензил или фенил; или  $R_2'$  представлява бензил или фенил, всеки монозаместен по фениловия пръстен с циано, нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилок-

си, нитро, халоген, трифлуорметил, нисш алканоил, бензоил, нисш алкилсулфонил, карбамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш алкил-карбамоил, сулфамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш-алкилсулфамоил;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил; и фармацевтично приемливите им соли.

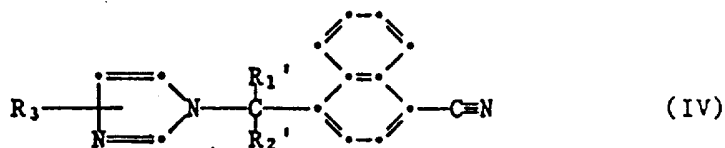
9. Съединения съгласно претенция 7 с формула II, в която  $R_1'$  представлява водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, бензил фенил, или 3- или 4-пиридил; или  $R_2'$  представлява бензил или фенил, всеки монозаместен по фениловия пръстен с циано, халоген, нисш алкокси, нисш алкил или трифлуорметил;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил в 4- или 5-положение; и фармацевтично приемливите им соли.

10. Съединения съгласно претенция 4 с формула III:



в която  $R_2'$  представлява 3-пиридил, p-цианобензил или p-цианофенил; и фармацевтично приемливите им соли.

11. Съединения с формула IV



в която  $R_1'$  представлява водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, фенил, нисш алкилтио, фенил-нисш алкилтио, фенилтио, пиридил, тиенил или бензил; или  $R_2'$  представлява фенил, фенил-нисш алкилтио, фенилтио или бензил, всеки от тях монозаместен по фениловия пръстен с циано, нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси, бензоилокси, нитро, халоген, трифлуорметил, нисш алканоил, бензоил, нисш алкилсулфонил, карбамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш алкилкарбамоил, сулфамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш алкилсулфамоил; или  $R_1'$  и  $R_2'$ , взети заедно, представляват нисш алкилиден, бензилиден, дифенилметилен; или  $R_1'$  и  $R_2'$ , взети заедно, представляват  $C_4$ - $C_6$  алкилен с права верига;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил; и техните фармацевтично приемливи соли.

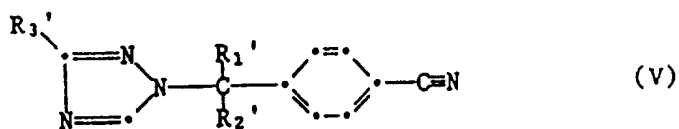
12. Съединения съгласно претенция 4 и 11 с формула IV, в която  $R_1'$  представлява водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, пиридил; или  $R_2'$  представлява фенил или бензил, всеки от тях незаместен или монозаместен по фениловия пръстен с циано, нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси, нитро, халоген, трифлуорметил, нисш алканоил, ароил, нисш алкилсулфонил, карбамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш алкилкарбамоил, сулфамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш алкилсулфамоил;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил; и техните фармацевтично приемливи соли.

13. Съединения съгласно претенция 12 с формула IV, в която  $R_1'$  представлява водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, бензил, фенил или 3- или 4-пиридил; или  $R_2'$  представлява фенил или бензил, всеки от тях монозаместен по фениловия пръстен с циано, халоген, нисш алкокси, нисш алкил или трифлуорметил;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил в

положение 4- или 5-; и техните фармацевтично приемливи соли.

14. Съединения съгласно претенция 12 с формула IV, в която  $R_1'$  и  $R_3$  представляват водород;  $R_2'$  представлява 3-пиридил, *p*-цианобензил или *p*-цианофенил; и фармацевтично приемливите им соли.

15. Съединения съгласно претенция 4 с формула V:



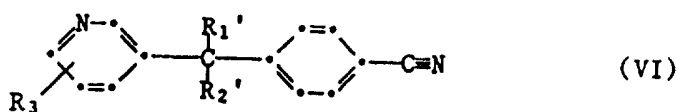
в която  $R_1'$  представлява водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, фенил, пиридил, тиенил или бензил; или  $R_2'$  представлява фенил или бензил, всеки от тях монозаместен по фениловия пръстен с циано, нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси, бензоилокси, нитро, халоген, трифлуорметил, нисш алканоил, бензоил, нисш алкилсулфонил, карбамоил, *N*-моно- или *N,N*-ди-нисш алкилкарбамоил, сулфамоил, *N*-моно- или *N,N*-ди-нисш алкилсулфамоил; или  $R_1'$  и  $R_2'$ , взети заедно, представляват нисш алкилиден, бензилиден, дифенилметилен; или  $R_1'$  и  $R_2'$ , взети заедно, представляват  $C_4$ - $C_6$  алкилен с права верига;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил; и техните фармацевтично приемливи соли.

16. Съединения съгласно претенция 15 с формула V, в която  $R_1'$  представлява водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, бензил, фенил или 3- или 4-пиридил; или  $R_2'$  представлява фенил или бензил, всеки от тях монозаместен по фениловия пръстен с циано, халоген, нисш алкокси, нисш алкил или трифлуорметил;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил; и

техните фармацевтично приемливи соли.

17. Съединения съгласно претенция 15 с формула V, в която  $R_1'$  и  $R_3$  представляват водород;  $R_2'$  представлява 3-пиридил, *p*-цианобензил или *p*-цианофенил; и фармацевтично приемливите им соли.

18. Съединения с формула VI:



в която  $R_1'$  представлява водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, фенил, нисш алкилтио, фенил-нисш алкилтио, фенилтио, пиридил, тиенил или бензил; или  $R_2'$  представлява фенил фенил-нисш алкилтио, фенилтио или бензил, всеки от тях монозаместен по фениловия пръстен с циано, нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси, бензоилокси, нитро, халоген, трифлуорметил, нисш алканоил, бензоил, нисш алкилсулфонил, карбамоил, *N*-моно- или *N,N*-ди-нисш алкилкарбамоил, сулфамоил, *N*-моно- или *N,N*-ди-нисш алкилсулфамоил; или  $R_1'$  и  $R_2'$ , взети заедно, представляват нисш алкилиден, бензилиден, дифенилметилен; или  $R_1'$  и  $R_2'$ , взети заедно, представляват  $C_4$ - $C_6$  алкилен с права верига;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил; и техните фармацевтично приемливи соли.

19. Съединения съгласно претенции 4 и 18 с формула VI, в която  $R_1'$  представлява водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, пиридил; или  $R_2'$  представлява фенил или бензил, всеки от тях незаместен или монозаместен по фениловия пръстен с циано, нисш алкил, нисш алкокси, хидрокси, нисш алканоилокси, нитро, халоген, трифлуорметил, нисш алканоил, бензоил, нисш алкилсулфонил, карбамоил, *N*-моно- или *N,N*-ди-нисш

алкилкарбамоил, сулфамоил, N-моно- или N,N-ди-нисш алкил-сулфамоил;  $R_3$  представлява водород или нисш алкил; и техните фармацевтично приемливи соли.

20. Съединения съгласно претенция 19 с формула VI, в която  $R_1'$  и  $R_3$  представляват водород;  $R_2'$  представлява водород, нисш алкил, бензил, фенил или 3- или 4-пиридил; или  $R_2'$  представлява фенил или бензил, всеки от тях заместен по фениловия пръстен с циано, халоген, нисш алкокси, нисш алкил или трифлуорметил; и техните фармацевтично приемливи соли.

21. Съединения съгласно претенция 19 с формула VI, в която  $R_1'$  и  $R_3$  представляват водород;  $R_2'$  представлява 3- или 4-пиридил, p-цианобензил или p-цианофенил; и фармацевтично приемливите им соли.

22. Съединение съгласно претенция 4, представляващо 4-( $\alpha$ -изопропил-1-имидазоллилметил)-бензонитрил, неговите стереоизомери или смес на стереоизомери или фармацевтично приемливите му соли.

23. Съединение съгласно претенция 4, представляващо 4-[ $\alpha$ -(3-пиридил)изопропил-1-имидазоллилметил]-бензонитрил, неговите стереоизомери или смес на стереоизомери или фармацевтично приемливите му соли.

24. Съединение съгласно претенция 4, представляващо 4-[ $\alpha$ -(4-цианофенил)-1-имидазоллилметил]-бензонитрил, или фармацевтично приемливите му соли.

25. Съединение съгласно претенция 4, представляващо 4-( $\alpha$ -бензил-1-имидазоллилметил)-бензонитрил, неговите стереоизомери или смес на стереоизомери или фармацевтично приемливите му соли.

26. Съединение съгласно претенция 4, представляващо

2-(4-цианофенил)-2-(1-имидазолилметил)-индан или фармацевтично приемливите му соли.

27. Съединение съгласно претенция 4, представляващо 4-[ $\alpha$ -(4-цианофенил)-1-(1,2,4-триазолил)метил]-бензонитрил или фармацевтично приемливите му соли.

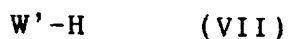
28. Фармацевтични състави, характеризиращи се с това, че съдържат съединение съгласно коя да е от претенции от 4 до 27 заедно с фармацевтично приемлив носител.

29. Съединение съгласно коя да е от претенции от 4 до 27, приложимо в метод за терапевтично лечение на животни и хора.

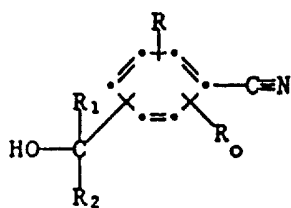
30. Приложение на съединение съгласно коя да е от претенции от 4 до 27 за производство на фармацевтичен състав за лечение на състояния, предизвикани от инхибитори на действието на ароматазата.

31. Метод за получаване на съединения с формула I съгласно претенция 4 или техни соли, характеризиращ се с това, че включва:

а) за съединенията с формула I, в която W представлява 1-имидазолил или 1-триазолил, всеки от тях възможно заместени с нисш алкил, чрез кондензация на съединение с формула VII



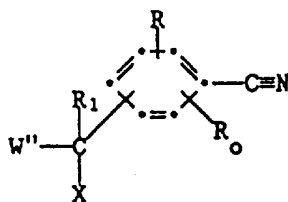
в която W' представлява 1-имидазолил или 1-триазолил, всеки от тях възможно заместени с нисш алкил или техни N-защитени производни, с естерифицирано производно на съединение с формула VIII



(VIII)

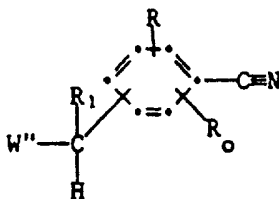
в която  $R$ ,  $R_0$ ,  $R_1$  и  $R_2$  имат значенията, дадени за формула I;

б) за съединенията, в които  $W$  представлява 3-пиридил, евентуално заместен с нисш алкил, чрез дехалогениране на съединение с формула IX



(IX)

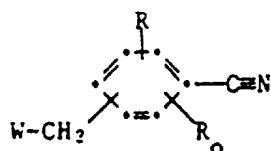
в която  $W''$  представлява 3-пиридил, евентуално заместен с нисш алкил,  $X$  представлява халоген, за предпочитане хлор,  $R$  и  $R_0$  имат значенията, дадени за съединенията с формула I, и  $R_1$  има значението, дадено за формула I; и, ако е необходимо, взаимодействие на получения продукт с формула X



(X)

с реакционноспособно производно на  $R_2$ , при прилагане на представения по-долу процес в);

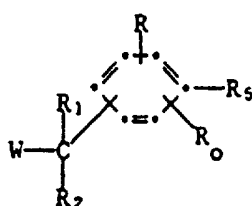
в) кондензиране при базични условия на съединение с формула XI



(XI)

(представляващо съединение с формула I, в която  $R_1$  и  $R_2$  са водород), в която  $R$ ,  $R_O$  и  $W$  имат значенията, дадени за формула I, с реакционноспособно функционализирано производно на  $R_1$  или  $R_2$  (като  $R_1$  и  $R_2$  не са водород), така че да се получи съединение с формула I, в което само един от  $R_1$  и  $R_2$  е водород; или кондензирайки така полученото съединение с формула I с реакционноспособно функционализирано производно на  $R_1$  или  $R_2$  (като  $R_1$  и  $R_2$  не са водород), така че да се получи съединение с формула I, в което нито  $R_1$  нито  $R_2$  е водород; или кондензирайки съединение с формула XI с реакционноспособно бифункционално производно на  $R_1$  и  $R_2$ , заедно представляващи  $C_4$ - $C_6$  алкилен с права верига или 1,2-фенилен- $C_2$ - $C_4$  алкилен с права верига и мостова връзка, така че да се получи съответното съединение с формула I;

г) превръщане на  $R_5$  от съединението с формула XII в циано



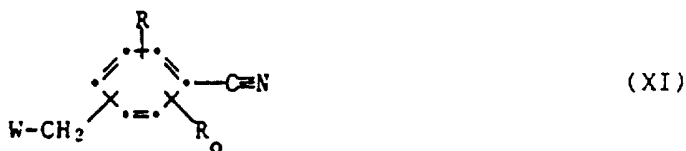
(XII)

където  $W$ ,  $R$ ,  $R_O$ ,  $R_1$  и  $R_2$  имат значенията, дадени по-горе, и  $R_5$  е група или радикал, който може да бъде превърнат в цианогрупа;

и/или превръщане на съединението с формула I в друго съединение с формула I; и/или превръщане на свободното съединение в сол, и/или превръщане на солта в свободно съединение или в друга сол; и/или разделяне на сместа от изомери или рацемати

на отделни изомери или рацемати и/или разделяне на рацемати те на оптични изомери.

32. Метод съгласно претенция 31 за получаване на съединение с формула I, в която  $R_1$  е водород;  $R_2$  е 4-цианофенил; W, R и  $R_0$  имат значенията, дадени в цитираната претенция; характеризиращ се с това, че включва кондензация при базични условия на съединение с формула XI



с p-флуорбензонитрил.

33. Метод съгласно претенция 32 за получаване на 4-[ $\alpha$ -(4-цианофенил)-1-имидазолилметил]-бензонитрил.

34. Метод съгласно претенция 32 за получаване на 4-[ $\alpha$ -(4-цианофенил)-1-(1,2,4-триазолил)метил]-бензонитрил.

---

Издание на Патентното ведомство на Република България  
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: С. Павлова

Редактор: Е. Синкова

---

Пор. 38313

Тираж: 40 ЮМ