

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

220331
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 10 04 79
(21) (PV 7191-80)

(40) Zveřejněno 30 07 82

(45) Vydáno 15 11 85

(51) Int. Cl.³
C 07 D 401/04
(C 07 D 401/04,
401/14)
C 07 D 409/04
(C 07 D 409/04,
409/14)

(72)

Autor vynálezu

FERRINI PIER GIORGIO dr., BINNINGEN, GÖSCHKE RICHARD dr.,
BOTTMINGEN (Švýcarsko)

(73)

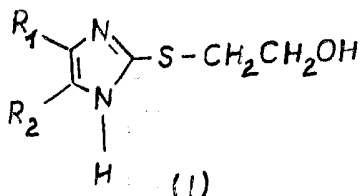
Majitel patentu

CIBA-GEIGY AG, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby nových derivátů merkaptimidazolu

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových substituovaných 2-merkaptimidazolů obecného vzorce I



v němž

jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená zbytek thienylový nebo pyridylový a druhý znamená zbytek fenylový, thienylový nebo pyridylový, a jejich adičních solí s kyselinami.

Uvedenými heteroarylovými skupinami R_1 popřípadě R_2 jsou zejména přes atom uhlíku vázaný thienyl, například 2-thienyl, nebo pyridyl, například 2-, 3- nebo 4-pyridyl.

Solemi sloučenin vzorce I jsou především farmaceuticky použitelné adiční soli se silnými kyselinami, jako s minerální kyselinou, například soli s halogenovodíkovými kyselinami, především s chlorovodíkovou nebo bromovodíkovou kyselinou, tj. hydrohalogenidy, především hydrochloridy a hyd-

2

robromidy, nebo soli s kyselinou sírovou, tj. hydrogensulfáty a sulfáty.

Sloučeniny vzorce I mají cenné farmakologické vlastnosti. Zejména mají výraznou antiinflatatorickou účinnost, antinociceptivní nebo/a antitrombotickou účinnost a mají inhibiční účinek na syntézu prostaglandinu. Tak se uvedené sloučeniny ukázaly jako výtečně účinné při jediném podání kryse při testu na kaolinový edém na tlapce podle Helv. Physiol. Acta **25**, 156 (1967) v rozsahu dávky od asi 15 do 150 mg/kg perorálně, jakož i při testu na karagenový edém na tlapce podle Di Pasqualeho a dalších, Agents and Actions **5**, 256 (1975) v rozsahu dávek od asi 20 do 200 mg/kg perorálně, dále na kryse při čtyřnásobném podání při testu za použití adjuvans vyvolávajícího arthritidu v dávkách od asi 10 do 60 mg/kg perorálně a při testu na myši na bolestivou reakci, která byla vyvolána fenyl-p-benzochinonem podle J. Pharmacol. exp. Therap. **125**, 237 (1959) v rozsahu dávek od asi 30 do 300 mg/kg perorálně, jakož i při testu na plicní emboliu na králíku, která byla vyvolána arachidonátem v rozsahu dávek od asi 0,1 do 3 mg/kg perorálně.

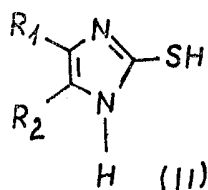
Dále inhibují uvedené sloučeniny in vitro v rozsahu koncentrací od asi 2 do 200 mg/

/litr syntézu prostaglandinu z arachidonové kyseliny působením enzymů semenného vajíčka hovězího dobytka, což bylo prokázáno při uspořádání pokusu podle Prostaglandins 7, 123 (1974).

Sloučeniny vzorce I se tudíž výtečně hodí jako účinné látky farmaceutických přípravků k léčbě zánětlivých onemocnění, především chronických zánětů reumatických forem, jako je chronický zánět kloubů (arthritis).

Vynález se týká způsobu výroby sloučenin vzorce I jmenovitě uvedených v příkladech a jejich adičních solí s kyselinami.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli se mohou vyrábět o sobě známými metodami, například tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



v němž

R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, nebo její sůl, jako sůl s alkalickým kovem, s ethylenoxidem a popřípadě se získaná sloučenina vzorce I převede na jinou sloučeninu vzorce I nebo/a získaná volná sloučenina se převede na adiční sůl s kyselinou nebo se získaná adiční sůl s kyselinou převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.

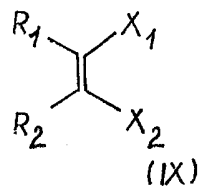
Reakce se týká také takových forem provedení, při kterých se výchozí látky používá ve formě solí.

Jako takové soli výchozích látek přicházejí v úvahu například soli sloučenin vzorce II s alkalickými kovy, například soli sodná nebo draselná.

Reakce se může provádět obvyklým způsobem, zejména způsobem známým z literatury pro analogické reakce, popřípadě v přítomnosti katalytického činidla, například v alkoholu, jako v methanolu, ethanolu, ethylenglykolu nebo ethylenglykolmonomethyletheru, výhodně pod atmosférou inertního plynu, například pod atmosférou dusíku, a popřípadě při zvýšené teplotě, například při teplotě varu.

Výchozí látky jsou částečně známé. Nové výchozí látky se mohou vyrábět o sobě známými metodami.

Jakožto výchozí látky uváděné sloučeniny vzorce II, tj. 4- R_1 -5- R_2 -2-merkaptimidazoly popřípadě 4- R_1 -5- R_2 -imidazolinthiony, v nichž R_1 a R_2 mají význam uvedený shora pod vzorcem I, lze vyrobit například tím, že se intramolekulárně cykлизuje sloučenina obecného vzorce IV



v němž

X_1 znamená skupinu vzorce $-\text{NH}-$ $-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}_2$ a

X_2 znamená hydroxyskupinu nebo

X_2 znamená skupinu vzorce $-\text{NH}-$ $-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}_2$ a

X_1 znamená hydroxyskupinu, a

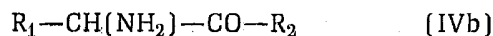
R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, nebo její tautomer, který je popřípadě přítomen v ketalizované formě.

Tautomerními sloučeninami vzorce IV jsou výhodně enoly tautomerních ketonů, které odpovídají vzorci IV. Tyto tautomery se mohou ketalizovat působením nižších alkanolů nebo nižších alkandiolů, například působením methanolu, ethanolu nebo ethylen- nebo 1,3-propylenglykolu.

Intramolekulární cyklizace se může provádět způsobem popsáním v literatuře pro analogické reakce, například v rozpouštědle, jako ve vodě nebo v alkoholu, například ve vodě, ethanolu, butanolu, ethylenglykolu nebo ethylenglykolmonomethyletheru, popřípadě v přítomnosti kyselého kondenzačního činidla, jako minerální kyseliny, například chlorovodíkové kyseliny, nebo/a při zvýšené teplotě, například při teplotě varu reakční směsi.

Výchozí látky vzorce IV se samy mohou získat o sobě známými metodami, přičemž se výhodně vyrábí in situ a bez izolace se cyklizují. Přitom se výhodně vychází od sloučeniny vzorce $R_1-\text{CO}-\text{CH}(\text{NH}_2)-R_2$ (IVa) nebo od její adiční soli s kyselinou a tato sloučenina se uvádí v reakci s rhodanovodíkovou kyselinou nebo s rhodanidem kovu. Přitom se intramediárně tvoří sloučenina vzorce IV, která se podle vynálezu cyklizuje. Výhodnou je zejména reakce hydrohalogenidu, například hydrochloridu, sloučeniny vzorce IVa s rhodanidem alkalického kovu nebo s rhodanidem amonným, například s rhodanidem sodným nebo s rhodanidem draselným, ve vodném roztoku, popřípadě za zahřívání na teplotu 60 až 100 stupňů Celsia.

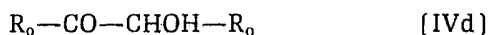
Jedna varianta tohoto postupu spočívá v tom, že se analogickým způsobem nechá reagovat sloučenina vzorce IVb



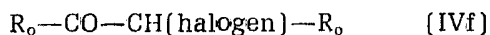
nebo její adiční sůl s kyselinou, s isothio- kyanátem vzorce IVc



Výchozí látky vzorce IV se mohou dále vyrábět tím, že se na sloučeninu obecného vzorce IVd



nebo na sloučeninu vzorce IVf



která se získá halogenací v poloze α sloučeniny vzorce IVe



například bromem v kyselině octové, přičemž jedna ze skupin R_0 znamená zbytek R_1 a druhá znamená zbytek R_2 , působí obvyklým způsobem derivátem thiomocoviny vzorce IVg



nebo sloučeninou vyrobenou in situ, například rhodanidem amonným.

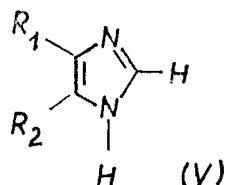
Při zvýšených teplotách, například při teplotě 100 až 250 °C, se cyklizuje přitom primárně vzniklá sloučenina vzorce IV způsobem podle vynálezu.

Výchozí látky vzorce IVa se mohou vyrábět o sobě známým způsobem, například tím, že se sloučenina vzorce $\text{R}_1-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}_2$ oximuje, oxim se převede působením toluensulfochloridu v pyridu na ester oximu, a ten se Neberovým přesmykem oximu na aminketon převede na sloučeninu vzorce $\text{R}_1-\text{CO}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{R}_2$.

Výchozí látky vzorce IVb lze vyrobit analogickým způsobem, přičemž se vychází ze sloučeniny vzorce $\text{R}_1-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{R}_2$.

Výchozí látky vzorce IVd, v němž R_1 a R_2 znamenají stejné zbytky R_0 , se mohou dále vyrábět tím, že se spontánně kondenzuje aldehyd vzorce R_0-CHO (IVh), přičemž tato kondenzace se vyvolává působením kyanidu draselného ve směsi ethanolu a vody nebo tetrabutylamoniumkyanidu ve vodě.

Sloučeniny vzorce II se mohou dále získat tím, že se zahřívá příslušný, v poloze 2 nesubstituovaný derivát imidazolu obecného vzorce V



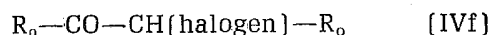
v němž

R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, v tetramethylsulfonu se sírou na teploty asi 150 až 250 °C, například asi na 200 °C.

Soli výchozích látek vzorce II s kovy, tj.

sloučeniny vzorce II, v němž vodík merkaptoskupiny je nahrazen kovem, se vyrábějí in situ, například reakcí sloučeniny vzorce V s organokovovou sloučeninou vzorce $\text{R}-\text{Y}_2$ (VI), v němž R znamená alifatický zbytek, výhodně nižší alkylový zbytek, například s butyllithiem nebo s methyl- nebo butylmagnesiumbromidem. Z takto získaných magnesiumorganických sloučenin se mohou reakcí s chloridem zinečnatým nebo s chloridem kademnatým získat sloučeniny vzorce II, v němž je vodík merkaptoskupiny nahrazen skupinou Zn -halogen, popřípadě Cd -halogen.

Výchozí látky vzorce V se mohou vyrábět tím, že se sloučenina vzorce IVf



v němž

jeden ze zbytků R_0 znamená skupinu R_1 a druhý znamená skupinu R_2 , zahřívá s formamidem, výhodně na teplotu varu. Sloučeniny vzorce IVf se mohou získat tím, že se nechá reagovat sloučenina vzorce $\text{R}_1-\text{CH}=\text{O}$, popřípadě $\text{R}_2-\text{CH}=\text{O}$ (Va) v přítomnosti di(nižší)alkylamin-, například dimethylaminhydrochloridu, s kyanidem alkalického kovu, na získaný 2- R_1 - popřípadě 2- R_2 -di(nižší)alkylaminoacetonitril (Vb) se působí v dimethylformamidu hydridem sodným a poté sloučeninou vzorce R_2- , popřípadě R_1-CH_2 -halogen (Vc), kondenzační produkt se hydrolyzuje několikahodinovým zahříváním ve směsi koncentrované kyseliny chlorovodíkové a chloroformu a získaná sloučenina vzorce $\text{R}_0-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}_0$ (IVe), se halogenuje například bromem v kyselině octové nebo bromidem měďnatým v ethylacetátu.

V získaných sloučeninách vzorce I lze v rámci významu obecných symbolů substituenty zavést, přeměnit nebo odštěpit.

Dále se mohou získané volné sloučeniny převést o sobě známým způsobem na adiční soli s kyselinami tím, že se například nechá reagovat roztok volné sloučeniny ve vhodném rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel s některou ze shora uvedených kyselin nebo s jejich roztokem, nebo s vhodným iontoměničem.

Získané adiční soli s kyselinami se mohou o sobě známým způsobem přeměnit na volné sloučeniny, například působením báze, jako hydroxidu alkalického kovu, uhličitanu nebo kyselého uhličitanu kovu, nebo amoniaku, nebo působením vhodného iontoměniče (anexu).

Získané adiční soli s kyselinami se mohou převádět o sobě známým způsobem na jiné adiční soli s kyselinami, například reakcí s anexem nebo působením soli anorganické kyseliny na vhodnou sůl kovu, jako na sůl sodnou, barnatou nebo stříbrnou, některé kyseliny ve vhodném rozpouštědle, ve kterém je tvořící se anorganická sůl neroz-

pustná, a tím se vylučuje z reakční směsi.

Sloučeniny, včetně jejich solí se mohou získat také ve formě svých hydrátů nebo s obsahem rozpouštědla použitého ke krystalizaci.

V důsledku úzkého vztahu mezi novými sloučeninami ve volné formě a ve formě jejich solí, rozumí se v části předcházející, jakož i v části následující volnými sloučeninami nebo jejich solemi podle smyslu a účelu, popřípadě takto odpovídající soli, popřípadě volné sloučeniny.

Vynález se týká také těch forem provedení postupu, při nichž se jako výchozí látky používá sloučeniny získané jako meziprodukt na libovolném stupni postupu a provedou se chybějící reakční stupně, nebo při nichž se výchozí látka tvoří za reakčních podmínek nebo se používá ve formě některého derivátu, popřípadě soli.

Při postupu podle předloženého vynálezu se výhodně používá takových výchozích látek, které vedou ke sloučeninám, jež byly na začátku zdůrazněny jako zvláště cenné.

U farmaceutických přípravků podle vynálezu, které obsahují sloučeniny vzorce I, popřípadě II nebo jejich farmaceuticky použitelné soli, se jedná o takové, které jsou vhodné k enterální, jako orální nebo rektální, jakož i parenterální a topické aplikaci teplokrevným, a které obsahují farmakologicky účinnou látku samotnou nebo společně s farmaceuticky použitelným nosičem. Dávkování účinné látky závisí na druhu teplokrevného živočicha, na stáří a na individuálním stavu, jakož i na způsobu aplikace. V normálním případě se pro teplokrevného o hmotnosti asi 75 kg při orální aplikaci předpokládá přibližná denní dávka od asi 30 do 300 mg, která je výhodně rozdělena do několika stejných dílčích dávek.

Nové farmaceutické přípravky obsahují například asi 10 až asi 80 %, výhodně asi 20 % až asi 60 % účinné látky. Farmaceutické přípravky podle vynálezu pro enterální, popřípadě parenterální podání jsou představovány například přípravky ve formě jednotkového dávkování, jako jsou dražé, tablety, kapsle nebo čípky, jakož i ampule.

Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu se vyrábějí o sobě známým způsobem, například pomocí běžných míscích, granulačních, dražovacích, rozpouštěcích nebo lyofilizačních postupů. Tak je možno farmaceutické přípravky pro orální aplikaci získat tím, že se účinná látka kombinuje s pevnými nosnými látkami, získaná směs se popřípadě granuluje a směs, popřípadě granulát, pokud je to žádoucí nebo nutné, se po přidání vhodných pomocných látek zpracovává na tablety nebo jádra dražé.

Vhodnými nosnými látkami jsou zejména plnidla, jako cukry, například laktóza, sacharóza, mannit nebo sorbit, celulózy, přípravky nebo/a fosforečnan vápenatý nebo

příklad terciární fosforečnan vápenatý nebo sekundární fosforečnan vápenatý, dále pojidla, jako zmazovatelný škrob za použití například kukuřičného, pšeničného, rýžového nebo bramborového škrobu, želatina, tragan, methylcelulóza nebo/a polyvinylpyrrolidon nebo/a popřípadě látky způsobující rozpad, jako jsou shora zmíněné škroby, dále karboxymethylovaný škrob, zesítený polyvinylpyrrolidon, agar, kyselina alginová nebo její sůl, jako je alginát sodný. Pomocnými prostředky jsou především regulátory tekutosti a kluzné prostředky, jako je například kyselina křemičitá, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako hořečnatá nebo vápenatá sůl kyseliny stearové, nebo/a polyethylenglykol. Jádra dražé se opatřují vhodnými povlaky, popřípadě rezistentními vůči účinku žaludečních šťáv, přičemž se kromě jiného používá koncentrovaných roztoků cukrů, které popřípadě obsahují arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol nebo/a kysličník titaničitý, dále pak roztoků laků ve vhodných organických rozpouštědlech nebo směších rozpouštědel, nebo za účelem výroby povlaků rezistentních vůči účinku žaludečních šťáv, roztoků vhodných přípravků na bázi celulózy, jako je ftalát acetylcelulózy nebo ftalát hydroxypropylmethylcelulózy.

Tablety nebo povlaky pro jádra dražé mohou navíc obsahovat barviva nebo pigmenty, například k identifikaci nebo k rozlišení různých dávek účinné látky.

Dalšími orálně aplikovatelnými farmaceutickými přípravky jsou zasouvací kapsle ze želatiny, jakož i měkké, uzavřené kapsle ze želatiny a změkčovadla, jako je glycerin nebo sorbit. Zasouvací kapsle mohou obsahovat účinnou látku ve formě granulátu, například ve směsi s plnidly, jak je laktóza, pojidla, jako jsou škroby, nebo/a kluznými látkami, jako je mastek nebo hořečnatá sůl kyseliny stearové, a popřípadě stabilizátory. V měkkých kapslích je účinná látka rozpuštěna nebo suspendována výhodně ve vhodných kapalinách, jako jsou mastné oleje, parafinový olej nebo kapalné polyethylenglykoly, přičemž se mohou rovněž přidávat stabilizátory.

Jako rektálně použitelné farmaceutické přípravky přicházejí v úvahu například čípky, které sestávají z kombinace účinné látky se základovou hmotou pro přípravu čípků. Jako základové hmoty pro přípravu čípků se hodí například přírodní nebo syntetické triglyceridy, parafinické uhlovodíky, polyethylenglykoly nebo vyšší alkanoly. Dále se mohou používat také želatinové rektální kapsle, které obsahují kombinaci účinné látky se základovou hmotou. Jako základové hmoty přicházejí v úvahu například kapalné triglyceridy, polyethylenglykoly nebo parafinické uhlovodíky.

Pro parenterální aplikaci se hodí především vodné roztoky účinné látky ve formě rozpustné ve vodě, například ve vodě roz-

pustné soli, dále suspenze účinné látky, jako jsou příslušné olejovité suspenze vhodné pro injekční aplikaci, přičemž se používá vhodného lipofilního rozpouštědla nebo prostředí, jako jsou mastné oleje, například sezamový olej, nebo syntetické estery mastných kyselin, například ethylester kyseliny olejové nebo triglyceridy, nebo vodné suspenze vhodné pro injekční aplikaci, které obsahují látky zvyšující viskozitu, například natriumkarboxymethylcelulózu, sorbit nebo /a dextran a popřípadě také stabilizátory.

Jako místně použitelné farmaceutické přípravky přicházejí v úvahu především krémy, masti, pasty, pěny, tinktury a roztoky, které obsahují, asi 0,5 až asi 20 % účinné látky.

Krémy jsou představovány emulzemi oleje ve vodě, které obsahují více než 50 % vody. Jako olejové základy se používají především mastné alkoholy, například lauryl-, cetyl- nebo stearylalkohol, mastné kyseliny, například kyseliny palmitová nebo kyselina stearová, kapalně až pevné vosky, například isopropylmyristát, tuk z ovčí vlny nebo včelí vosk nebo/a uhlovodíky, například vaselina nebo parafinový olej.

Jako emulgátory přicházejí v úvahu povrchově aktivní látky s převážně hydrofilními vlastnostmi, jako jsou příslušné neionogenní emulgátory, například estery mastných kyselin s polyalkoholy nebo s jejich adukty s ethylenoxidem, jako jsou polyester mastných kyselin a glycerinu nebo estery polyoxyethylensorbitanu s mastnými kyselinami (Tweens), dále polyoxyethylenethery nebo estery mastných alkoholů nebo mastných kyselin, dále odpovídající ionické emulgátory, jako soli sulfatovaných mastných alkoholů s alkalickými kovy, například natriumlaurylsulfát, natriumcetylsulfát nebo natriumstearylsulfát, které se používají obvykle v přítomnosti mastných alkoholů, například cetylalkoholu nebo stearylalkoholu. Přísadami k vodné fázi jsou kromě jiného prostředky, které zabraňují vysychání krémů, například polyalkoholy, jako glycerin, sorbit, propylenglykol nebo/a polyethylenglykoly, dále konzervační prostředky, vonné látky atd.

Masti jsou představovány emulzemi vody v oleji, které obsahují až 70 %, výhodně však od asi 20 do asi 50 % vody nebo vodné fáze. Jako tuková fáze přicházejí v úvahu především uhlovodíky, například vaselina, parafinový olej nebo/a tvrdý parafin, které ke zlepšení schopnosti vazby vody obsahují výhodně vhodné hydroxysloučeniny, jako mastné alkoholy nebo jejich estery, například cetylalkohol nebo alkoholy z vosků získávaných z ovčí vlny, popřípadě vosk z ovčí vlny. Emulgátory jsou představovány příslušnými lipofilními látkami, jako je ester mastné kyseliny a sorbitanu (Spans), například sorbitanoleát nebo/a sorbitanisostearát. Přídavky k vodné fázi jsou kromě jiného prostředky udržující vlhkost, jako jsou

polyalkoholy, například glycerin, propylenglykol, sorbit nebo/a polyethylenglykol, jakož i konzervační prostředky, vonné látky atd.

Mastné masti jsou bezvodé a obsahují jako základovou hmotu zejména uhlovodíky, například parafin, vaselinu nebo/a kapalně parafiny, dále přírodní nebo částečně syntetický tuk, například triglycerid kyselin kokosového oleje, nebo výhodně ztuzené oleje, například hydrogenovaný podzemnicový nebo ricinový olej, dále parciální estery glycerinu s mastnými kyselinami, například glycerinmono- a -distearát, jakož i například mastné alkoholy zmíněné v souvislosti s mastmi, které zvyšují schopnost přijímat vodu, emulgátory nebo/a přísady.

Pasty jsou představovány krémy a mastmi se složkami pudrů se schopností absorpce sekretů, jako jsou kysličníky kovů, například s přídavkem kysličníku titaničitěho nebo kysličníku zinečnatěho, dále jako jsou mastek nebo/a křemičitany hlinité, které mají za úkol vázat přítomnou vlhkost nebo sekrety.

Pěny se připravují z tlakových nádob a jsou představovány emulzemi oleje ve vodě, které jsou přítomné ve formě aerosolu, přičemž se jako propellantu používá halogenovaných uhlovodíků jako chlorfluor(níže)-alkanů, například dichlordifluormethanu a dichlortetrafluorethanu. Jako olejové fáze se používá kromě jiného uhlovodíků například parafinového oleje, mastných alkoholů, například cetylalkoholu, esterů mastných kyselin, například isopropylmyristátu, nebo/a jiných vosků. Jako emulgátorů se používá kromě jiného směsí takovýchto látek s převážně hydrofilními vlastnostmi, jako esterů mastných kyselin s polyoxyethylensorbitanem (Tweens), a takovýchto látek s převážně lipofilními vlastnostmi, jako jsou estery mastných kyselin a sorbitanu (Spans). Navíc se přidávají obvyklé přísady, jako konzervační prostředky atd.

Tinkturey a roztoky mají většinou vodně-ethanolický základ, ke kterému se přidávají kromě jiného polyalkoholy, například glycerin, glykoly, nebo/a polyethylenglykol, jako prostředky udržující vlhkost ke snížení odpařování, a látky znovu přivádějící tuk, jako jsou estery mastných kyselin s nižšími polyethylenglykoly, tj. ve vodné směsi rozpustné, lipofilní látky jakožto náhrada mastných látek, které byly odejmuty z pokožky ethanolem, a pokud je to nutné, další pomocné látky a přísady.

Výroba místně použitelných farmaceutických přípravků se provádí o sobě známým způsobem, například rozpuštěním nebo suspendováním účinné látky v základové látce nebo v její části, pokud je to nutné. Při zpracování účinné látky ve formě roztoku se tato látka zpravidla před emulgováním rozpustí v jedné z obou fází; při zpracování ve formě suspenze se účinná látka po emulgo-

vání smísí s částí základové látky a potom se přidá zbytek formulace.

Předložený vynález se rovněž týká použití sloučenin vzorců I a II a solí takových sloučenin se solitvornými vlastnostmi, výhodně k léčení zánětlivých onemocnění, především zánětlivých chronických onemocnění reumatického původu, zvláště chronické arthritidy.

Následující příklady ilustrují shora popsaný vynález. Tyto příklady však rozsah vynálezu v žádném případě neomezují. Teploty jsou udávány ve stupních Celsia.

Příklad 1

K roztoku 0,4 g sodíku ve 100 ml ethanolu se za míchání po částech přidá 4,4 g 4-fenyl-5-(3-pyridyl)imidazolin-2-thionu a směs se zahřívá k varu až vše přejde do roztoku. Takto získaný roztok 4-fenyl-5-(3-pyridyl)imidazol-2-merkaptidu sodného se ochladí na 10° a přidá se k němu roztok 0,84 gramu ethylenoxidu ve 30 ml ethanolu.

Směs se míchá pod atmosférou dusíku 22 hodin při teplotě místnosti, vylije se na led, vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí se vodou. Získá se 2-(2-hydroxyethylthio)-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol, který po překrystalování ze směsi ethylacetátu a ethanolu taje při 157 až 159°.

Analogickým způsobem se získají následující sloučeniny:

2-(2-hydroxyethylthio)-4,5-bis-(2-pyridyl)-imidazolhydrobromid, t. t. 249 až 250° a

2-(2-hydroxyethylthio)-4,5-bis-(2-thienyl)-imidazol t. t. 124 až 125°.

Příklad 2

Tablety, obsahující 25 mg účinné látky, například 2-(2-hydroxyethylthio)-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazolu, se mohou vyrobit následujícím způsobem:

Složky (pro 1000 tablet):

účinná látka	25,0 g
laktóza	100,7 g
pšeničný škrob	7,5 g
polyethylenglykol 6000	5,0 g
mastek	5,0 g
hořečnatá sůl kyseliny stearové	1,8 g
demineralizovaná voda	podle potřeby

Výroba:

Veškeré pevné složky se nejdříve prosejí sítem o velikosti otvorů 0,6 mm. Potom se promísí účinná látka, laktóza, mastek, hořečnatá sůl kyseliny stearové a polovina škrobu. Druhá polovina škrobu se suspenduje ve 40 ml vody a tato suspenze se přidá k vroucímu roztoku polyethylenglykolu ve 100 ml vody. Získaný zmazovatělý škrob

se přidá k hlavnímu množství a směs, pokud je to nutné za přidavku vody, se granuluje. Granulát se vysuší přes noc při 35°, protluče se sítem o velikosti otvorů 1,2 mm a ze získané směsi se lisují oboustranně konkávní tablety o průměru asi 6 mm.

Analogickým způsobem se mohou vyrobit také tablety obsahující vždy 25 mg některé jiné sloučeniny vzorce I, která je uvedena v příkladu 1.

Příklad 3

Tablety, obsahující 30 mg účinné látky, například následujícím způsobem:

Složení (pro 1000 tablet):

účinná látka	30,0 g
mannit	267,0 g
laktóza	179,5 g
mastek	20,0 g
glycin	12,5 g
kyselina stearová	10,0 g
sacharin	1,0 g
5% roztok želatiny	podle potřeby

Výroba:

Všechny pevné složky se nejdříve prosejí sítem o velikosti otvorů 0,25 mm. Mannit a laktóza se smísí, granulují se za přidavku roztoku želatiny, granulát se protluče sítem o velikosti otvorů 2 mm, vysuší se při 50° a znovu se protluče sítem o velikosti otvorů 1,7 mm. Účinná látka, glycin a sacharin se pečlivě smísí, přidá se mannit, granulovaná laktóza, kyselina stearová a mastek, vše se důkladně promísí a ze směsi se lisují oboustranně konkávní tablety o průměru asi 10 mm opatřené rýhou na horní straně.

Analogickým způsobem se mohou vyrobit také tablety obsahující vždy 30 mg některé z jiných sloučenin vzorce I uvedených v příkladu 1.

Příklad 4

Tablety obsahující 100 mg účinné látky, například 2-(2-hydroxyethylthio)-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazolu, se mohou vyrobit následujícím způsobem:

Složení (pro 1000 tablet):

účinná látka	100,0 g
laktóza	248,5 g
kukuřičný škrob	17,5 g
polyethylenglykol 6000	5,0 g
mastek	15,0 g
hořečnatá sůl kyseliny stearové	4,0 g
demineralizovaná voda	podle potřeby

Výroba:

Pevné složky se nejdříve prosejí sítem o

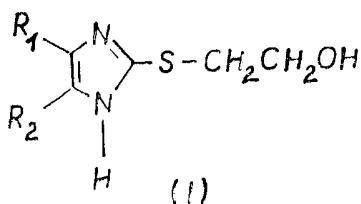
velikosti otvorů 0,6 mm. Potom se důkladně smísí účinná látka, laktóza, mastek, hořečnatá sůl kyseliny stearové a polovina škrobu. Druhá polovina škrobu se suspenduje v 65 ml vody a tato suspenze se přidá k vroucímu roztoku polyethylenglykolu ve 260 ml vody. Získaný zmazovatělý škrob se přidá k práškovitým látkám, vše se důkladně promísí a granuluje, popřípadě za pří-

pravku vody. Granulát se vysuší přes noc při 35 °, potom se protluče sítem o velikosti otvorů 1,2 mm a ze směsi se lisují oboustranně konkávní tablety o průměru asi 10 milimetrů s rýhou na vrchní straně.

Analogickým způsobem se mohou vyrobit také tablety, které obsahují 100 mg některé jiné ze sloučenin vzorce I, která byla vyrobena podle příkladu 1.

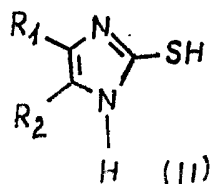
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů merkaptimidazolu obecného vzorce I



v němž

jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená zbytek thienylový nebo pyridylový a druhý znamená zbytek fenylový, thienylový nebo pyridylový, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



v němž

R_1 a R_2 mají shora uvedený význam, nebo její sůl, jako sůl s alkalickým kovem, s ethylenoxidem, a popřípadě se získaná volná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou nebo se získaná adiční sůl s kyselinou převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě 2-(2-hydroxyethylthio)-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)-imidazolu nebo jeho adiční soli s kyselinou, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použije sloučeniny obecného vzorce II, v němž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená 3-pyridylovou skupinu a druhý znamená fenylovou skupinu, nebo její soli, jako soli s alkalickým kovem, a ethylenoxidu, načež se popřípadě získaná volná sloučenina převede na adiční sůl s kyselinou nebo se získaná adiční sůl s kyselinou převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.