



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

220333

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 10 04 79
(21) [PV 7193-80]

(40) Zveřejněno 30 07 82

(45) Vydáno 15 11 85

[51] Int. Cl.³
C 07 D 233/84

[72]

Autor vynálezu

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

[73]

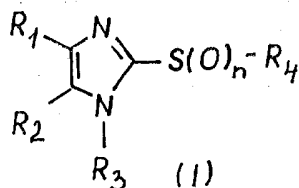
Majitel patentu

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

R_1 a R_2 znamenají thienylovou skupinu, nebo jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená thienylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu a druhý znamená popřípadě nižší alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem substituovaný fenylový zbytek,

R_3 znamená vodík nebo nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

n znamená číslo 0 nebo 2 a

R_4 znamená nižší alkenylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku, nižší alkylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku, fenyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo popřípadě v poloze vyšší než v α -poloze nižší alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nižší alkythioskupinou s

2

1 až 4 atomy uhlíku substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich adičních solí s kyselinami.

Organické zbytky a sloučeniny, které se dále označují jako „nižší“ obsahují až 4 atomy uhlíku.

Thienylem je například 2-thienyl a pyridylem je například 2-, 3- nebo 4-pyridyl.

Nižší alkenylovou skupinou s až 4 atomy uhlíku je například skupina vinylová, skupina allylová nebo skupina methallylová.

Alkylovou skupinou s až 4 atomy uhlíku je například skupina ethylová nebo propargylová.

Fenyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části je například skupina benzylová nebo skupina 2-fenylethylová.

Popřípadě, jak uvedeno, substituovanými alkylovými zbytky s 1 až 4 atomy uhlíku ve významu symbolu R_4 jsou výhodně: alkylový zbytek s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyloxyalkylový zbytek vždy s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a alkylové části, jako 2-methoxyethyl, 2-ethoxyethyl nebo 2- nebo 3-methoxypropyl; alkythioalkylový zbytek s celkem až 7 atomy uhlíku, jako 2-methylthioethyl.

Alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku je například skupina methylová, ethy-

lová, propylová, isopropylová nebo n-, iso-, sek. nebo terc.butylová.

Alkokyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku je například methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, isopropoxyskupina nebo n-, sek., iso- nebo terc.butoxyskupina.

Alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku je například methylthioskupina, ethylthioskupina, propylthioskupina, isopropylthioskupina nebo butylthioskupina.

Halogenem je výhodně halogen s atomovým číslem až do 35, jako fluor, chlor nebo brom.

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

Sloučeniny vzorce I mají cenné farmakologické vlastnosti. Zejména mají významnou antiinflamatorickou 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 artritidu 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 embolii 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 (artritida).

Vynález se týká výhodně způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená pyridylovou skupinu a druhý z těchto zbytků znamená fenylovou skupinu, která je popřípa-

dě substituována alkokyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methoxyskupinou nebo ethoxyskupinou, halogenem s atomovým číslem až 35, jako chlorem,

R_3 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methylovou skupinu,

n znamená 0 a

R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methylovou, ethylovou, propylovou, isopropylovou nebo butylovou skupinu, dále alkoxy- nebo alkylthioalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylech či alkoxylech, obsahující v poloze vyšší, než je poloha α alkokyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako 2-methoxyethylovou skupinu nebo 2-methylthioethylovou skupinu, a jejich adičních solí s kyselinami.

Vynález se týká především způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená nesubstituovanou pyridylovou skupinu, jako 3-pyridylovou skupinu nebo thienylovou skupinu, jako 2-thienylovou skupinu, a druhý znamená nesubstituovaný nebo alkokyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methoxyskupinou, nebo/a halogenem a atomovým číslem až do 35, jako chlorem nebo především fluorem substituovanou fenylovou skupinu,

R_3 znamená vodík,

n znamená číslo 0 nebo 2 a

R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako ethylovou skupinu, a jejich solí.

Vynález se týká zejména způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená nesubstituovanou pyridylovou skupinu, jako 3-pyridylovou skupinu, a druhý znamená nesubstituovanou nebo v druhé řadě alkokyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, například methoxyskupinou nebo halogenem, například chlorem nebo bromem, substituovanou fenylovou skupinu,

R_3 znamená vodík,

n znamená číslo 0, a

R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například methylovou nebo ethylovou skupinu, a jejich adičních solí s kyselinami.

Vynález se týká především způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, v němž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená pyridylovou skupinu, jako 3-pyridylovou skupinu, a druhý znamená fenylovou skupinu,

R_3 znamená vodík,

n znamená číslo 0 a

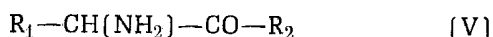
R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, jako ethylovou skupinu, a jejich adičních solí s kyselinami.

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

Sloučeniny vzorce I a jejich soli se mohou vyrábět o sobě známými metodami, napří-

tato sloučenina se uvádí v reakci s rhodanodíkovou kyselinou nebo s rhodanidem kovu. Přitom se intermediárně tvoří sloučenina vzorce IIIa, která se podle vynálezu cyklizuje. Výhodnou je zejména reakce hydrohalogenidu, například hydrochloridu, sloučeniny vzorce IV 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.

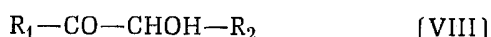
Jedna varianta tohoto postupu spočívá v tom, že se analogickým způsobem nechá reagovat sloučenina vzorce V



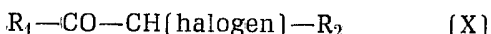
nebo její adiční sůl s kyselinou, s isothio- kyanátem vzorce VI



Výchozí látky vzorce IIIa se mohou dále vyrábět tím, že se na sloučeninu obecného vzorce VIII



nebo na sloučeninu vzorce X



která se získá halogenací v poloze α sloučeniny vzorce IX



například bromem v kyselině octové, působí obvyklým způsobem derivátem thiomocoviny vzorce XI



nebo sloučeninou vyrobenou in situ, například R_3 -amoniumrhodanidem.

Při zvýšených teplotách, například při teplotě 100 až 250 °C, se cyklizuje přitom primárně vzniklá sloučenina vzorce III způsobem podle vynálezu. Přitom se mohou získat, pokud R_1 a R_2 jsou rozdílné a R_3 neznamená vodík, podle reaktivity individuálních složek vzorce VI nebo/a podle reakčních podmínek, oba nebo pouze jeden z možných isomerů, tj. 1- R_3 -4- R_1 -5- R_2 -2(3H)-imidazolin-2-thion nebo/a 1- R_3 -4- R_2 -5- R_1 -2(3H)-imidazolin-2-thion, které se mohou popřípadě rozdělit obvyklým způsobem, například frakční krystalizací nebo chromatograficky.

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

Tak lze například místo atomu vodíku R_3 zavést reakci s činidlem zavádějícím zbytek R_3 organický zbytek R_3 . Takovými činidly jsou například reaktivní estery, jako

estery s halogenovodíkovou kyselinou, například s chlorovodíkovou, bromovodíkovou nebo jodovodíkovou kyselinou, estery s organickými sulfonovými kyselinami, například estery s methan-, ethan-, benzen-, p-brombenzen- nebo p-toluensulfonovou kyselinou, nebo s estery s kyselinou sírovou příslušných alkoholů R_3OH . Reakce s těmito činidly se provádí obvyklým způsobem, například v přítomnosti bazického kondenzačního činidla jako hydroxidu nebo nhlčitanu alkalického kovu, například hydroxidu nebo uhličitanu sodného nebo draselného, alkoxidu, například nižšího alkoxidu alkalického kovu jako methoxidu sodného, dále hydridu sodného, výhodně v inertním rozpouštědle, například v dimethylformamidu nebo N-methylpyrrolidonu.

Dále se mohou získané volné sloučeniny převádět 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 nerozpustná 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 také odpovídající soli, popřípadě volné sloučeniny.

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 tep-

lokrevního 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 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 mísicích, granulacích, 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, celulózyvé přípravky nebo/a fosforečnany vápenaté, například terciární fosforečnan vápenatý nebo sekundární fosforečnan vápenatý, dále pojídla, jako zmazovatelný škrob za použití například kukuřičného, pšeničného, rýžového nebo bramborového škrobu, želatina, tragant, methylcelulóza nebo/a polyvinylpyrrolidon nebo/a popřípadě látky způsobující rozpad, jako jsou shora zmíněné škroby, dále karboxymethylovaný škrob, zesílený polyvinylpyrrolidon, agar, kyselina alginová nebo její sůl, jako je alginát sodný. Pomocnými prostředky jsou především reguláty 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 směsích 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 farmaceu-

tickými 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, jako je laktóza, pojídla, 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 rozpustné soli, dále suspenze účinné látky, jako jsou příslušné olejovité suspenze vhodné po 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 kyselina palmitová nebo kyselina stearová, kapalné 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 polyestery 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 polyethylen glykoly, 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 vazelina, 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 polyethylen glykol, jakož i konzervační prostředky, vonné látky atd.

Mastné masti jsou bezvodé a obsahují jako základovou hmotu zejména uhlovodíky, například parafin, vazelinu nebo/a kapalně parafiny, dále přírodní nebo částečně syntetický tuk, například triglycerid kyselin kokosového oleje, nebo výhodně ztužené 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 titaničitého nebo kysličníku zinečnatého, 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(nížejší)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 takových 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.

Tinkтуры a roztoky mají většinou vodně-ethanolickeý základ, ke kterému se přidávají kromě jiného polyalkoholy, například glycerin, glykoly nebo/a polyethylen glykol, jako prostředky udržující vlhkost ke snížení odpařování, a látky znovu přivádějící tuk, jako jsou estery mastných kyselin s nižšími polyethylen glykoly, 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 emulgování 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 artritidy.

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

Příklad 1

V baňce, opatřené míchadlem a vypláchnuté suchým dusíkem se ochladí 1,265 g 4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)-1-methylimidazolu ve 25 ml etheru a 25 ml tetrahydrofuranu na -78°C a přikape se 3,8 ml 1,6 M roztoku butyllithia v n-hexenu, zředěného 25 ml diethyletheru. Potom se přikape roztok 0,5 g methansulfenylchloridu v 5 ml diethyletheru, směs se nechá dále míchat 1 hodinu při teplotě -78° , nechá se zahřát přes noc na teplotu místnosti a potom se vylije na led. Vyloučený olej se extrahuje etherem. Organická fáze se vysuší síranem sodným. Získá se směs 1-methyl-2-methylthio-4-fenyl-5(3-pyridyl)imidazolu a 1-methyl-2-methylthio-5-fenyl-4-(3-pyridyl)imidazolu. Tato směs se může chromatograficky rozdělit na jednotlivé složky. Tak se na sloupci silikagelu chloroformem vymývá nejprve 5-fenyl-4-(3-pyridyl)isomer složky o

teplotě tání 141 až 143 °C a potom se směsí chloroformu a ethylacetátu (8 : 2 objemové díly) vymývá 4-fenyl-5-(3-pyridyl)-isomer o teplotě tání 125 až 127 °C.

Výchozí látka se může vyrobit například následujícím způsobem:

42 g fenyl-(3-pyridyl)diketonu, 52 g octanu amonného, 40 ml formalinu a 250 g octové kyseliny se smísí a směs se zahřívá 6 hodin k varu. Potom se reakční směs odpaří za sníženého tlaku k suchu, zbytek se vylíje na vodu, amoniakem se hodnota pH upraví na pH 8 a provede se extrakce ethylacetátem. Extrakty se promyjí a odpaří se. Získá se 4-fenyl-5-(3-pyridyl)imidazol o teplotě tání 160 až 163 °C.

Směs 11,05 g 4-fenyl-5-(3-pyridyl)imidazolu, 150 ml benzenu, 15 ml 40% hydroxidu sodného, 7,1 g methyljodidu a 1,95 g tetrabutylamoniumbromidu se zahřívá za míchání na teplotu 60 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs se nechá vychladnout, benzenová fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Získá se 4(5)-fenyl-6(4)-(3-pyridyl)-1-methylimidazol, který se může používat bez dalšího čištění.

Příklad 2

1,2 g 4(5)-(p-fluorfenyl)-5(4)-(2-thienyl)-imidazol-2-sulfochloridu se rozpustí ve 20 mililitrech hexamethyltriamidu fosforečné kyseliny a za míchání se při teplotě -5 °C přidá roztok 0,13 g ethyllithia v 5 ml diethyletheru. Reakční směs se nechá dále míchat 1 hodinu při teplotě 0 °C a přes noc při teplotě místnosti, vylíje se na led, zneutralizuje se zředěnou octovou kyselinou, zfiltruje se a produkt se nechá překrystalovat ze směsi etheru a petroletheru. Získá se 2-ethansulfonyl-4(5)-(p-fluorfenyl)-5(4)-(2-thienyl)imidazol o teplotě tání 180 až 181 °C.

Výchozí látka se může vyrobit například následujícím způsobem:

2,76 g 4-(p-fluorfenyl)-5-(2-thienyl)imidazolin-2-thionu se rozpustí ve 300 ml teplého 2% roztoku hydroxidu sodného. Směs se nechá ochladit na 15 °C a přidá se k ní po částech 3,16 g manganistanu draselného rozpuštěného ve 165 ml vody. Po stání přes noc se nerozpuštěné podíly odfiltrují. Filtrát se vyčechá aktivním uhlím a okyslí se. Získá se 4-(p-fluorfenyl)-5-(2-thienyl)imidazol-2-sulfonová kyselina o teplotě tání 282 až 285 °C.

Tato kyselina se odfiltruje a vysuší se. 3 gramy této kyseliny se míchají v roztoku 0,23 g sodíku ve 35 ml ethanolu 30 minut při teplotě místnosti. Potom se reakční směs odpaří k suchu. Takto získaný natrium-4-(p-fluorfenyl)-5-(2-thienyl)imidazol-2-sulfonát se rozpráskuje, rozstírá se s 1,5 g chloridu fosforečného a zahřívá se 6 hodin na 180°. Potom se reakční směs nechá vychladnout, vylíje se na led a směs se zfiltruje. Získaný 4-(p-fluorfenyl)-5-(2-thienyl)imid-

azol-2-sulfochlorid se vysuší kyslíčným fosforečným a může se pak dále používat.

Příklad 3

V baňce opatřené míchadlem a vypláchnuté suchým dusíkem se ochladí 1,265 g 4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)-1-methylimidazolu ve 25 ml etheru a 25 ml tetrahydrofuranu na -78° a ke směsi se přikape 3,8 ml 1,6 M roztoku butyllithia v n-hexanu, zředěného 28 ml diethyletheru. Potom se přikape roztok 0,56 g dimethyldisulfidu v 5 ml diethyletheru, směs se nechá dále míchat 1 hodinu při -78°, přes noc se nechá zahřát na teplotu místnosti a vylíje se na led. Vyloučený olej se extrahuje etherem. Organická fáze se vysuší síranem sodným. Získá se 1-methyl-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)-2-methylthioimidazol, který se rozdělí na jednotlivé složky postupem popsáným v příkladu 1.

Příklad 4

2,5 g di[4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazolyl]disulfidu se suspenduje v 50 ml tetrachlormethanu. Potom se do suspenze při teplotě místnosti zavádí suchý chlor až vznikne čirý roztok. Vzniklý roztok obsahující 4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol-2-sulfonylchlorid se odpaří a zbytek se nechá reagovat s ethyllithiem jak popsáno v příkladu 2. Získá se 2-ethylthio-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol o t. t. 196—198 °C.

Příklad 5

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladech 1 až 4 lze dále vyrobit následující sloučeniny:

2-methylthio-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol, t. t. 193—194°,

2-propylthio-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol, t. t. 197—198°,

2-isopropylthio-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol, t. t. 182 až 184°,

2-(2-methoxyethylthio)-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol, t. t. 118—120°,

2-(2-methylthioethylthio)-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol, t. t. 164 až 168°,

2-ethylthio-4(5)-(p-fluorfenyl)-5(4)-(2-thienyl)imidazol, t. t. 160—163°,

2-methylthio-4(5)-(p-fluorfenyl)-5(4)-(2-thienyl)imidazol, t. t. 171—173°,

2-propylthio-4(5)-(p-fluorfenyl)-5(4)-(2-thienyl)imidazol,

2-isopropylthio-4-(p-fluorfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol, t. t. 263—264°,

2-isopropylthio-4-(p-methoxyfenyl)-5-(4-pyridyl)imidazol, t. t. 201—206°.

Příklad 6

Tablety, obsahující 25 mg účinné látky, například 2-ethylthio-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 přídavku 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 příkladech 1 až 5.

Příklad 7

Tablety, obsahující 30 mg účinné látky, například 2-ethylthio-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazolinu, se mohou vyrobit 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 přídavku

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 příkladech 1 až 5.

Příklad 8

Tablety obsahující 100 mg účinné látky, například 2-ethylthio-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 co 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 přídavku 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, které byly vyrobeny podle příkladů 1 až 5.

Příklad 9

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladech 1 až 5 lze dále vyrobit 2-ethansulfonyl-4(5)-(p-fluorfenyl)-5(4)-(2-thienyl)imidazol, t. t. 180—182° a 2-ethansulfonyl-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol.

Příklad 10

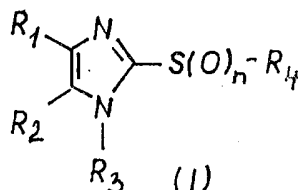
1,5 g 4,5-bis-(2-thienyl)imidazolin-2-thionu se suspenduje v 50 ml tetrachlormetha-

nu. Potom se do suspenze zavádí plynný chlor až vznikne čirý roztok. Tento roztok se odpaří za sníženého tlaku a zbylý surový 4,5-bis-(2-thienyl)imidazol-2-sulfenylchlorid se rozpustí v malém množství hexamethyltriamidu fosforečné kyseliny. Získaný roztok se potom pomalu přikape do roztoku 0,1 g methyllithia v 50 ml dimethyletheru, kterým se energicky míchá, a který je ochlazen na -5°C . Reakční směs se dále míchá 3 hodiny při teplotě 0°C , potom se vylije na led, provede se extrakce ethylacetátem, ethylacetátový extrakt se vysuší síranem sodným a odpaří se k suchu. Zbytek se překrystaluje ze směsi diethyletheru a hexanu. Získá se 2-methylthio-4,5-bis-(2-thienyl)imidazol o teplotě tání 204 až 206°C .

Analogickým způsobem se může vyrobit také 2-ethylthio-4,5-bis-(2-thienyl)imidazol o teplotě tání 209 až 210°C .

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů merkaptimidazolu obecného vzorce I

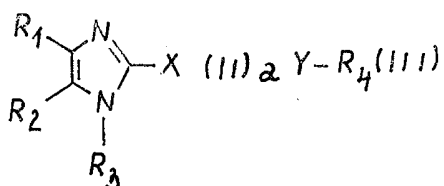


v němž R_1 a R_2 znamenají thienylovou skupinu nebo jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená thienylovou nebo pyridylovou skupinu, a druhý z těchto zbytků znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem,

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

n znamená číslo 0 nebo 2, a

R_4 znamená alkenylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu s až 4 atomy uhlíku, fenyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována v poloze vyšší, než je poloha α alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se uvádějí v reakci sloučeniny obecných vzorců II a III



Příklad 11

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 4 se reakcí 4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol-2-sulfenylchloridu s 1) benzylmagnesiumbromidem, 2) allylmagnesiumbromidem, 3) 2-ethoxyethylenmagnesiumbromidem, popřípadě s 4) propargylnatriem vyrobí následující sloučeniny:

- 1) 2-benzylthio-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol, teplota tání 165 až 167°C ;
- 2) 2-allylthio-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol, teplota tání 177 až 178°C ;
- 3) 2-(2-ethoxyethylthio)-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol, teplota tání 100 až 102°C a
- 4) 2-propargylthio-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazol, teplota tání 148 až 149°C .

v nichž

jeden ze zbytků X a Y znamená skupinu vzorce $-\text{S}(\text{O})_n-\text{Y}_1$, kde

Y_1 znamená atom halogenu nebo, když $n = 0$, etherifikovanou merkaptoskupinu, a druhý z těchto zbytků znamená radikál kovu Y_2 vzorce $-\text{M}^I$, $-\text{M}^{II}/2$ nebo $-\text{M}^{II}-\text{Hal}$, kde

M^I znamená atom alkalického kovu,

M^{II} znamená atom kovu alkalické zeminy a

Hal znamená atom halogenu, a popřípadě se získaná sloučenina vzorce I, v němž R_3 znamená vodík, substituují alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku R_3 , 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.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin obecných vzorců II a III, v nichž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená pyridylovou skupinu a druhý znamená popřípadě alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem substituovanou fenylovou skupinu, R_3 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, n znamená 0 a R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, přičemž alkoxy skupina je v poloze vyšší než v poloze α , nebo znamená alkylthioalkylovou skupinu se 1 až 4 atomy uhlíku v obou alkylech, přičemž alkylthioskupina je v poloze vyšší, než je poloha α , a X a Y mají význam uvedený v bodě 1, načež se popřípadě získaná sloučenina vzorce I, v němž R_3 znamená vodík, substituují alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku R_3 , nebo/a zís-

kaná volná sloučenina se převede na adiční sůl s kyselinou nebo se získaná adiční sůl s kyselinou převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin obecných vzorců II a III, v nichž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená pyridylovou nebo thienylovou skupinu a druhý z těchto zbytků znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo/a halogenem s atomovým číslem až do 35, R_3 znamená vodík, n znamená 0 nebo 2 a R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a X a Y mají význam uvedený v bodě 1, 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.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin obecných vzorců II a III, v nichž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená pyridylovou skupinu a druhý z těchto zbytků znamená fenylovou skupinu, R_3 znamená vodík a R_4 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, n znamená 0 a X a Y mají význam uvedený v bodě 1, 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.

5. Způsob podle bodu 1 k výrobě 2-ethylthio-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazolu nebo jeho adiční soli s kyselinou, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin obecných vzorců II a III, v nichž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená 3-pyridylovou skupinu a druhý znamená fenylovou skupinu, R_3 znamená vodík, n znamená 0 a R_4 znamená ethylovou skupinu, a X a Y mají význam uvedený v bodě 1, 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.

6. Způsob podle bodu 1 k výrobě 2-propylthio-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazolu nebo jeho adiční soli s kyselinou, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin obecných vzorců II a III, v nichž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená 3-pyridylovou skupinu a druhý z těchto zbytků znamená fenylovou skupinu, R_3 znamená vodík, n znamená 0 a R_4 znamená propylovou skupinu, a X a Y mají významy uvedené v bodě 1, 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.

7. Způsob podle bodu 1 k výrobě 2-(2-methoxyethylthio)-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazolu nebo jeho adiční soli s kyselinou, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin obecných

vzorců II a III, v nichž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená 3-pyridylovou skupinu a druhý znamená fenylovou skupinu, R_3 znamená vodík, n znamená 0 a R_4 znamená 2-methoxyethylovou skupinu, a X a Y mají význam uvedený v bodě 1, 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.

8. Způsob podle bodu 1 k výrobě 2-(2-methylthioethylthio)-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazolu nebo jeho adiční soli s kyselinou, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin obecných vzorců II a III, v nichž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená 3-pyridylovou skupinu a druhý z těchto zbytků znamená fenylovou skupinu, R_3 znamená vodík, n znamená 0 a R_4 znamená 2-methylthioethylovou skupinu, a X a Y mají význam uvedený v bodě 1, 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.

9. Způsob podle bodu 1 k výrobě 2-ethylthio-4(5)-(p-fluorfenyl)-5(4)-(2-thienyl)imidazolu nebo jeho adiční soli s kyselinou, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin obecných vzorců II a III, v nichž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená 2-thienylovou skupinu a druhý z těchto zbytků znamená p-fluorfenylovou skupinu, R_3 znamená vodík, n znamená 0 a R_4 znamená ethylovou skupinu, a X a Y mají význam uvedený v bodě 1, 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.

10. Způsob podle bodu 1 k výrobě 2-propylthio-4(5)-(p-fluorfenyl)-5(4)-(2-thienyl)imidazolu nebo jeho adiční soli s kyselinou, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin obecných vzorců II a III, v nichž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená 2-thienylovou skupinu a druhý znamená p-fluorfenylovou skupinu, R_3 znamená vodík, n znamená 0 a R_4 znamená propylovou skupinu, a Y a X mají významy uvedené v bodě 1, 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.

11. Způsob podle bodu 1 k výrobě 2-ethansulfonyl-4(5)-fenyl-5(4)-(3-pyridyl)imidazolu nebo jeho adiční soli s kyselinou, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin obecných vzorců II a III, v nichž jeden ze zbytků R_1 a R_2 znamená 3-pyridylovou skupinu a druhý znamená fenylovou skupinu, R_3 znamená vodík, n znamená číslo 2 a R_4 znamená ethylovou skupinu, a X a Y mají významy uvedené v bodě 1, a popřípadě se získaná volná sloučenina převede na adiční sůl s kyseli-

nou nebo se získaná adiční sůl s kyselinou převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl.

12. Způsob podle bodu 1 k výrobě 2-ethansulfonyl-4(5)-(p-fluorfenyl)-5(4)-(2-thienyl)imidazolu nebo jeho adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se jako výchozích látek používá sloučenin obecných vzorců II a III, v nichž jeden ze zbytků

R_1 a R_2 znamená 2-thienylovou skupinu a druhý znamená p-fluorfenylovou skupinu, R_3 znamená vodík, n znamená číslo 2 a R_4 znamená ethylovou skupinu a X a Y mají významy uvedené v bodě 1, 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.