



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

A bejelentés napja: (22) 81. 12. 22. (21) 3903/81

A bejelentés elsőbbsége: (33) JP: (32) 80. 12. 26.
(31) (184106/1980)

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 05. 30.

Megjelent: (45) 1986. március 18.

(11)

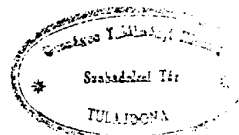
182636

Nemzetközi
osztályozás:

(51)

NSzO₁

C 07 D 487/04



Feltaláló(k):

(72) FUJIMURA Yasuo, vegyész, Kitaadachi-gun, TANAKA Sadao, MATSUNAGA Isao, vegyészek, SHIRAKI Yasuyuki farmakológus, SAKAI Kazushige, farmakológus, Tokió, IKEDA Yugo, biokémikus, Sayama-shi, YAMAZAKI Tamotso, farmakológus, Tokorozawa-shi, OHBA Yasuhiro, farmakológus, Kawasaki-shi, HATA Shun-ichi, biokémikus, Yokohama-shi, SHINDO Minoru, vegyész, Tokio, JP

Szabadalmas:

(73) Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha, Tokio, JP

(54) Eljárás pirazolo-indazol-származékok előállítására

1

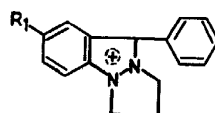
(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek előállítására. Az (I) általános képletben R_1 jelentése nitrilcsoport, karboxilcsoport, rövid- 5 szénláncú alkoxi-karbonil-csoport vagy egy (VI) általános képletű csoport, az utóbbi képletben R_2 és R_3 két rövidszénláncú alkilcsoportot vagy egyikük hidrogénatomot, másikuk (rövidszénláncú) alkil-fenil-csoportot jelent, vagy R_2 és R_3 10 a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt morfolinogyűrűt alkot és X^- halogéniont jelent.

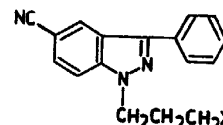
A találmány értelmében úgy járnak el, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet — a képletben 15 X' halogénatomot jelent — gyűrűzárnak, a kapott (III) általános képletű vegyületet — a képletben X^- jelentése a fenti — kívánt esetben hidrolizálják, majd a kapott (IV) általános képletű vegyületet — a képletben X^- jelentése a fenti — kívánt esetben 20 a) egy rövidszénláncú alkohollal vagy b) egy (V) általános képletű vegyülettel — a képletben R_2 és R_3 jelentése a fenti — reagáltatják.

Az (I) általános képletű vegyületek bronchus- 25 tágító hatásuk révén gyógyszerkészítmények hatóanyagaként használhatóak.

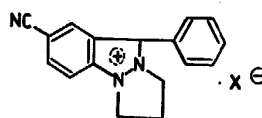
2



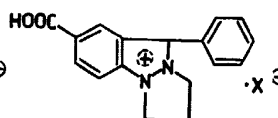
(I)



(II)



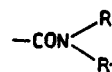
(III)



(IV)



(V)



(VI)

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű, új pirazoloindazol-származékok előállítására. Az (I) általános képletben

R_1 jelentése nitrilcsoport, karboxilcsoport, rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoport vagy egy (VI) általános képletű csoport, az utóbbi képletben R_2 és R_3 két rövidszénláncú alkilcsoportot, vagy egyikük hidrogénatomot, másikuk (rövidszénláncú)-alkil-fenil-csoportot jelent. vagy R_2 és R_3 a hozzájuk kapcsolódó nitrogén-atommal együtt morfolinogyűrűt alkot és X^- halogéniont jelent.

A fenti (I) általános képletben R_1 jelentésére megadott rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoport 2–5 szénatomos csoportot, így metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, n-propoxi-karbonil-, n-butoxi-karbonil- vagy izobutoxi-karbonil-csoportot jelent. Az R_2 és R_3 jelentésére megadott 1–4 szénatomos alkil-csoport metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, izobutil-, szek-butil- vagy terc-butil-csoportot jelenthet. Az X^- halogén jelentésére példa a fluorid-, klorid-, bromid- vagy jodidion.

Az (I) általános képletű vegyületeket az alábbi eljárások szerint állítjuk elő. Valamilyen (II) általános képletű vegyületet — a képletben X^- halogénatomot jelent — melegítéssel ciklizálva a (III) általános képletű vegyületet — a képletben X^- jelentése a fenti — nyerjük. A (III) általános képletű vegyületet hidrolizálva a (IV) általános képletű vegyületet — a képletben X^- jelentése a fenti — kapjuk. A (IV) általános képletű vegyületet ezután

a) egy rövidszénláncú alkohollal vagy

b) egy (V) általános képletű vegyülettel — a képletben R_2 és R_3 jelentése a fenti — reagáltatjuk.

A (II) általános képletű vegyületeket könnyen előállíthatjuk 1,3-dihalogén-propánt 5-ciano-3-fenil-indazollal reagáltatva nátrium-hidrid jelenlétében. Az 5-ciano-3-fenil-indazol 5-formil-3-fenil-indazolból származik.

A gyűrűzárási reakció a (II) általános képletű vegyületek pusztán melegítésére végbemegy, oldószer jelenlétében vagy távollétében. A melegítést általában 50 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A ciklizációs reakcióban alkalmazható oldószerek a következők: aceton, benzol, toluol, xilol és az ezekhez hasonló oldószerek. Az oldószer alkalmazása a reakciót könnyen kézben tarthatóvá teszi, és a reakció befejezése után a terméket egyszerűen szűréssel el lehet különíteni.

A (III) általános képletű vegyületek hidrolízise a vegyületek melegítésének hatására játszódik le vizes oldószerben, sav jelenlétében. A melegítés rendszerint 80–120 °C-on történik. A reakció katalizálására alkalmas például a sósav, a kénsav vagy a hidrogénbromid.

A (IV) általános képletű vegyületek észterezése egy rövidszénláncú alkanollal való melegítéssel megy végbe, savkatalizátor, például sósav vagy kénsav jelenlétében. A melegítést általában 30 °C és 120 °C

közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. Az észterezés végbemegy úgy is, hogy valamely (IV) általános képletű vegyület savhalogénidjéből és egy rövidszénláncú alkoholból álló elegyet szobahőmérsékleten állni hagyunk.

A (IV) általános képletű vegyületeket az (V) általános képletű vegyületekkel úgy reagáltatjuk, hogy egy (V) általános képletű vegyületet egy (IV) általános képletű vegyület valamely reaktív származékával kondenzálunk, általában —10 °C és 100 °C, előnyösen 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten, 0,5–4 óráig keresztül. A reakció során alkalmazható oldószerek például a benzol, toluol, tetrahidrofuran, dietil-éter, dioxán, dimetil-formamid, kloroform, metilén-klorid, acetónitril, aceton, szén-tetraklorid, etil-acetát és ezekhez hasonló oldószerek. A kondenzációs reakció meggyorsítására alkalmazhatók például az alkálifémek vagy alkáliföldfémek szerves bázisai, például hidroxidjai, acetátjai és karbonátjai, így például a kálium-acetát, nátrium-acetát, nátrium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-hidroxid, kalcium-acetát és kalcium-karbonát, valamint tercier amin típusú szerves bázisok, például a piridin, trietil-amin, dimetil-anilin és pikolin. A (IV) általános képletű vegyületek reakcióképes származékai alatt savhalogénideket, például savkloridot, savanhidridet vagy egyes savanhidridet kell érteni.

Ezenkívül egy (IV) általános képletű vegyületet közömbös oldószerben is lehet reagáltatni valamely (V) általános képletű vegyülettel, szobahőmérséklettől a reakcióelegy forráspontjáig terjedő hőmérsékleten, 1–5 óráig keresztül, amidkötés kialakítását gyorsító vegyület, így egy imid-vegyület, például N,N'-dicklohexil-karbodiimid, N-ciklohexil-N'-morfolinoetil-karbodiimid vagy N,N'-dietil-karbodiimid jelenlétében, vagy egy imin-vegyület, például N-ciklohexil-difenilketén-imin vagy N-ciklohexil-pentametilénketén-imin jelenlétében. A reakcióban alkalmazható közömbös oldószerek például a benzol, toluol, tetrahidrofuran, kloroform, dioxán, acetónitril, dimetil-formamid és az ehhez hasonló oldószerek.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek bronchodilatációs hatással (bronchus-tágító hatással) rendelkeznek, és így gyógyszerhatóanyagként használhatók. A biológiai hatás vizsgálatát Himori és munkatársai [Br. J. Pharmac., 56, 293–299 (1976)] módszer szerint végeztük. Karmantyúval ellátott csövet illesztettünk egy kutya légcsővébe és a karmantyúra kifejtett nyomás változását mértük a karmantyúhoz csatlakoztatott nyomás-transzduktor segítségével, ezáltal meghatároztuk a vizsgált vegyületeknek a trachealis izmok elernyedésére kifejtett hatását. Az 1. táblázatban feltüntetett vizsgált vegyületeket és a kontroll vegyületeket fiziológiás sóoldatban oldottuk, és intravénásan adtuk 1 mg/kg dózisban. Az eredmények az 1. táblázatban láthatók.

1. táblázat

Vizsgált vegyület	Légcsőben mért nyomás		
	%-os változás	Hatás idő-tartama	Arány ¹
1. példa vegyülete	100%	12 perc	4,44
2. példa vegyülete	100%	12 perc	4,44
3. példa vegyülete	30%	5 perc	0,56
Noradrenalin ²	90%	3 perc	1,00

¹ Az arány egy viszonyszám, melyet úgy kapunk, hogy a maximális %-os változás és a hatásidő szorzatát osztjuk a noradrenalinra számított szorzat értékével.

² 1 µg/kg dózisban adva

1. példa

22 g 5-formil-3-fenil-indazol, 8 g hidroxil-amin-hidroklorid és 12,5 g nátrium-formiát keverékét adjuk 150 ml hangyasavhoz és 2 órán át visszafolyató hűtővel felszerelt lombikban forraljuk, majd a keveréket kloroformmal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepároljuk. 16,5 g 5-ciano-3-fenil-indazolt nyerünk (op.: 150—151 °C).

4,2 g 5-ciano-3-fenil-indazolt 20 ml dimetil-formamidban oldunk, 0,8 g 60%-os nátrium-hidridet adunk hozzá és az elegyet 10 percen át keverjük. Az elegyhez cseppenként adjuk 7 ml 1,3-dibrom-propán és 10 ml dimetil-formamid elegyét, jeges hűtés közben. Az elegyet 10 percen keresztül szobahőmérsékleten keverjük, majd benzollal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen oszlop-kromatográfiásan tisztítjuk, 3,5 g 1-(3'-bróm-propil)-5-ciano-3-fenil-indazolt kapunk (olvadáspontja etanolból való átkristályosítás után 100—102 °C).

3 g 1-(3'-bróm-propil)-5-ciano-3-fenil-indazolt 120 °C-on olajfürdőn hevítünk. Az anyag először megolvad, majd kristályosodik. A kristályosodott terméket 10 percen át melegítjük, majd a kristályokat kinyerjük és benzollal mossuk, 2,4 g 2,3-dihidro-7-ciano-9-fenil-1H-pirazolo[1,2-a]-indazólium-bromidot kapunk. Vízből átkristályosítjuk, a termék olvadáspontja 234 °C (bomlással).

Elemzési eredmények a $C_{17}H_{14}N_3Br$ képletre

Számított: C% = 60,02, H% = 4,15, N% = 12,35

Talált: C% = 59,69, H% = 4,06, N% = 12,28

2. példa

2 g 2,3-dihidro-7-ciano-9-fenil-1H-pirazolo[1,2-a]-indazólium-bromidot (melyet az 1. példában leírt módon állítottunk elő) 20 ml 6 N sósavban oldunk, és az oldatot 6 órán át visszafolyató hűtővel felszerelt lombikban forraljuk, majd az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és a kapott kristályokat leszűrjük, 1,7 g 2,3-dihidro-7-karboxi-9-fenil-1H-pirazolo[1,2-a]-indazólium-bromid és -klorid keverékét kapjuk. A keveréket bromid-típusú IRA-401 ioncserélő gyantával tisztítjuk, 1,3 g 2,3-dihidro-7-karboxi-9-fenil-1H-pirazolo[1,2-a]-indazólium-bromidot kapunk. Vizes metanolból való átkristályosítás után a nyert termék olvadáspontja > 300 °C.

Elemzési eredmények a $C_{17}H_{15}N_2O_2Br$ képletre:

Számított: C% = 56,84, H% = 4,21, N% = 7,80

Talált: C% = 56,73, H% = 4,19, N% = 7,74

20

3. példa

3,8 g 2,3-dihidro-7-karboxi-9-fenil-1H-pirazolo[1,2-a]-indazólium-bromidot (amelyet a 2. példában leírt módon állítottunk elő) 50 ml etanol-sósav-elegyben oldunk, és az oldatot egy órán át visszafolyató hűtővel felszerelt lombikban forraljuk, majd bepároljuk, 4 g 2,3-dihidro-7-etoxi-karbonil-9-fenil-1H-pirazolo[1,2-a]-indazólium-bromid és -klorid keverékét kapjuk. A terméket bromid-típusú IRA-401 ioncserélő gyantán kromatográfiásan tisztítjuk, 3,2 g 2,3-dihidro-7-etoxikarbonil-9-fenil-1H-pirazolo[1,2-a]-indazólium-bromidot kapunk. A vízből átkristályosított termék olvadáspontja 212—214 °C (bomlással).

Elemzési eredmények a $C_{19}H_{19}N_2O_2Br$. 1/2 H_2O képletre:

Számított: C% = 57,59, H% = 5,09, N% = 7,07

Talált: C% = 57,34, H% = 5,01, N% = 6,86

40

4. példa

2 g 2,3-dihidro-7-karboxi-9-fenil-1H-pirazolo[1,2-a]-indazólium-klorid és 30 ml tionil-klorid keverékét 30 percen át keverés közben 50 °C-on melegítjük, a reakcióelegyet bepároljuk. A bepárlási maradékot 50 ml kloroform és 15 ml izobutanol elegyében szuszpendáljuk és egy órán keresztül szobahőmérsékleten keverjük. Ezután a keveréket csökkentett nyomáson bepároljuk, olajos maradékot kapunk, melyet etil-éterben szuszpendálunk. A szuszpenziót szűrjük, 2,1 g porszerű 2,3-dihidro-7-izobutiloxikarbonil-9-fenil-1H-pirazolo[1,2-a]-indazólium-kloridot kapunk, olvadáspontja 130—132 °C. Tömegspektrometria abszorpciós csúcsok: 84, 86, 251, 307, 370 (m/e) (főcsúcsok).

60

5. példa

2 g 2,3-dihidro-7-karboxi-9-fenil-1H-pirazolo[1,2-a]-indazólium-klorid és 30 ml tionil-klorid keverékét 50 °C-on 30 percen át, keverés közben melegítjük, és a kapott reakcióelegyet bepároljuk. A maradékot 50 ml kloroform és 5 ml morfolin elegyével szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük, majd szűrjük. A szűrletet bepároljuk, olajos terméket kapunk, melyet HP—2MG^R (Mitsubishi Chemical Industries Limited) oszlopon való kromatografálással tisztítunk, eluensként vizet alkalmazva. 1,5 g 2,3-dihidro-7-morfolinokarbonil-9-fenil-1H-pirazolo[1,2-a]indazólium-kloridot kapunk, olaj formájában. Tömegspektrometriás abszorpciós csúcsok: 86, 100, 115, 297, 383 (m/e) (fő csúcsok).

6. és 7. példa

Az alábbi termékeket állítjuk elő az 5. példában ismertetett módon:

Példa	Vegyület	Olvadáspont	Tömegspektrum abszorpció (m/e)
6.	2,3-dihidro-7-(p-toluidino-karbonil)-9-fenil-1H-pirazolo[1,2-a]indazólium-klorid	192—194 °C	297, 403 (fő csúcsok)
7.	2,3-dihidro-7-(diethyl-amino-karbonil)-9-fenil-1H-pirazolo[1,2-a]indazólium-klorid	70—72 °C	297, 369 (fő csúcsok)

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az (I) általános képletű pirazolo-indazolszármazékok — a képletben

R₁ jelentése nitrilcsoport, karboxilcsoport, rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoport vagy egy (VI) általános képletű csoport — az utóbbi képletben R₂ és R₃ két rövidszénláncú alkilcsoportot vagy egyikük hidrogénatomot, másikuk (rövidszénláncú)-alkil-fenil-csoportot jelent, vagy R₂ és R₃ a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt morfolinogyűrűt alkot és

X⁻ halogéniont jelent —

előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet — a képletben X⁻ halogénatomot jelent — melegítés közben gyűrűzárunk, egy így kapott (III) általános képletű vegyületet — a képletben X⁻ jelentése a fenti — kívánt esetben savval hidrolizálunk, majd egy így kapott (IV) általános képletű vegyületet — a képletben X⁻ jelentése a fenti — kívánt esetben

a) egy rövidszénláncú alkohollal vagy

b) egy (V) általános képletű vegyülettel — a képletben R₂ és R₃ jelentése a fenti — reagáltatunk. (Elsőbbsége: 1981. 12. 22.)

2. Eljárás az (I) általános képletű pirazolo-indazolszármazékok — a képletben

R₁ jelentése nitrilcsoport, karboxilcsoport vagy rövidszénláncú alkoxi-karbonil-csoport és

X⁻ jelentése halogénion —

előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet — a képletben X⁻ halogénatomot jelent — melegítés közben gyűrűzárunk, egy így kapott (III) általános képletű vegyületet — a képletben X⁻ jelentése a fenti — kívánt esetben savval hidrolizálunk, és egy így kapott (IV) általános képletű vegyületet — a képletben X⁻ jelentése a fenti — kívánt esetben egy rövidszénláncú alkohollal észterezünk. (Elsőbbsége: 1980. 12. 26.)

3. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₁ karboxilcsoportot jelent és X⁻ jelentése a 2. igénypont szerinti, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet — a képletben X⁻ jelentése a 2. igénypont szerinti — gyűrűzárunk, és a kapott (III) általános képletű vegyületet — a képletben X⁻ jelentése a fenti — hidrolizáljuk. (Elsőbbsége: 1980. 12. 26.)

4. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, melyek képletében R₁ jelentése cianocsoport és X⁻ jelentése a 2. igénypont szerinti, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet — a képletben X⁻ jelentése a 2. igénypont szerinti — (III) általános képletű vegyületté — a képletben X⁻ jelentése a fenti — gyűrűzárunk. (Elsőbbsége: 1980. 12. 26.)

5. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a gyűrűzárási reakciót oldószer távollétében hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1980. 12. 26.)

6. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a gyűrűzárási reakciót acetón, benzol, toluol vagy xilol oldószer jelenlétében hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1980. 12. 26.)

7. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a gyűrűzárási reakciót 50 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1980. 12. 26.)

8. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a hidrolízist 80 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1980. 12. 26.)

9. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a hidrolízist sósav, kénsav vagy hidrogén-bromid katalizátor jelenlétében hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1980. 12. 26.)

10. A 2. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy az észterezési reakciót szobahőmérséklet és 120 °C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1980. 12. 26.)

11. A 2. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy az észterezési reakciót sósav vagy kénsav katalizátor jelenlétében hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1980. 12. 26.)

12. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a (IV) általános képletű vegyületet -10°C és 100°C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk az (V) általános képletű vegyülettel. (Elsőbbsége: 1981. 12. 22.)

13. A 12. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót 0°C és 50°C közötti hőmérsékleten 0,5–4 óra alatt hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1981. 12. 22.)

14. A 12. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót benzol, toluol, tetrahidrofuran, dietil-éter, dioxán, dimetil-formamid, kloroform, metilén-klorid, acetonitril, acetone, szén-tetraklorid vagy etil-acetát oldószer jelenlétében hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1981. 12. 22.)

15. A 12. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót kálium-acetát, nátrium-acetát, nátrium-karbonát, kálium-karbonát, nátrium-hidroxid, kalcium-acetát, kalcium-karbonát, piridin, trietil-amin, dimetil-anilin vagy pikolin akcelerátor jelenlétében hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1981. 12. 22.)

16. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet amidkötés kialakítását gyorsító vegyület, például N,N'-diciklohexil-karbodiimid, N-ciklohexil-N'-morfolinoetil-karbodiimid, N,N'-dietil-

-karbodiimid, N-ciklohexil-difenil-ketén-imin vagy N-ciklohexil-pentametilén-ketén-imin jelenlétében reagáltatunk valamely (V) általános képletű vegyülettel. (Elsőbbsége: 1981. 12. 22.)

17. A 16. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót szobahőmérséklet és az alkalmazott oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1981. 12. 22.)

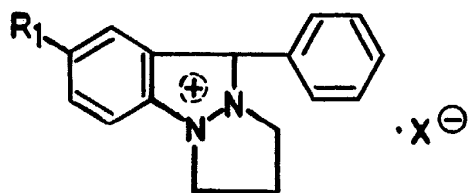
18. A 16. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót benzol, toluol, tetrahidrofuran, kloroform, dioxán, acetonitril vagy dimetil-formamid oldószerben hajtjuk végre. (Elsőbbsége: 1981. 12. 22.)

19. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárások bármelyikével előállított (I) általános képletű vegyületet — amelynek képletében R_1 és X^- jelentése az 1. igénypont szerinti — a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk. (Elsőbbsége: 1981. 12. 22.)

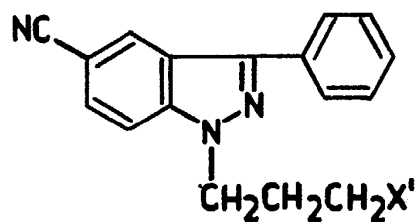
20. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet — amelynek képletében R_1 és X^- jelentése a 2. igénypont szerinti — a gyógyszerkészítésben szokásosan használt hordozó és/vagy segédanyagokkal összekeverve gyógyászati készítménnyé alakítunk. (Elsőbbsége: 1980. 12. 26.)

1 rajz

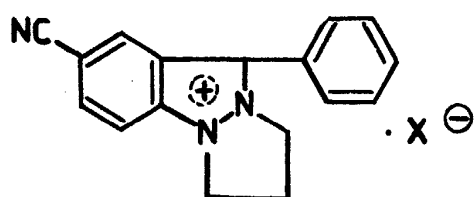
1/1



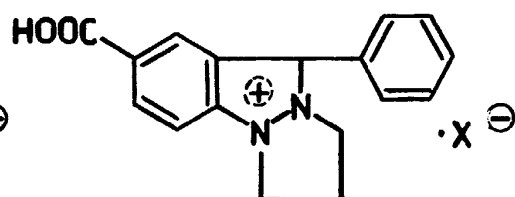
(I)



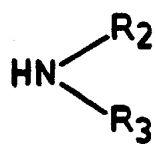
(II)



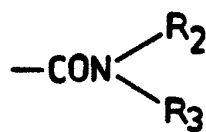
(III)



(IV)



(V)



(VI)