



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228116
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 30 05 79

(21) (PV 3724-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 30 05 78
(24116/78) Velká Británie

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 15 07 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 207/22
(C 07 D 207/22,
233/64)
C 07 D 211/72
(C 07 D 211/72,
233/64)
C 07 D 239/06
(C 07 D 239/06,
233/64)
//A 61 K 31/40
//A 61 K 31/44
//A 61 K 31/505

(72)

Autor vynálezu

ROANTREE MICHAEL LAURENCE, WELWYN GARDEN CITY,
YOUNG RODNEY CHRISTOPHER, BENGEO (Velká Británie)

(73)

Majitel patentu

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED,
WELWYN GARDEN CITY (Velká Británie)

**(54) Způsob výroby 3-nitro-4,5-dihydropyrrolových, -1,4,5,6-tetrahydro-
pyridinových a -1,2,3,6-tetrahydropyrimidinových derivátů**

1

Vynález se týká způsobu výroby nitrosloučenin, které jsou účinné jako antagonisté H₂-receptorů histaminu.

Četné fyziologicky účinné látky projevují svoje biologické účinky interakcí se specifickými reaktivními místy, známými jako receptory. Takovouto látkou je i histamin, který vykazuje mnohostranné biologické účinky. Ty biologické účinky histaminu, které jsou inhibovány léčivý, jež se obecně nazývají „antihistaminika“ a z nichž je možno jako typické příklady jmenovat mepyramin, difenhydramin a chlorfeniramin, jsou zprostředkovávány H₁-receptory histaminu.

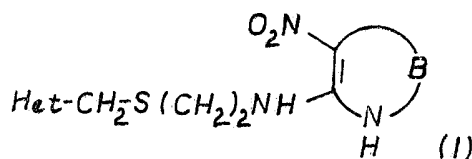
Jiné biologické účinky histaminu však nejsou inhibovány „antihistaminiky“ a účinky tohoto typu, které jsou inhibovány burimamidem, jsou zprostředkovány receptory, jež byly nazvány H₂-receptory histaminu. H₂-receptory histaminu jsou tedy definovány jako ty receptory histaminu, které nejsou blokovány mepyraminem, ale jsou blokovány burimamidem. Sloučeniny blokující H₂-receptory histaminu se označují jako antagonisté H₂-receptorů histaminu.

Blokáda H₂-receptorů histaminu je cenná pro inhibování biologických účinků histaminu, které nejsou inhibovány „antihistaminiky“. Antagonisté H₂-receptorů histaminu jsou

2

proto užitečné například jako inhibitory sekrece žaludeční kyseliny, jako protizánětlivá činidla a jako činidla působící na kardiovaskulární systém, například jako inhibitory účinků histaminu na krevní tlak.

Sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu odpovídají obecnému vzorci I



ve kterém

Het znamená 5-methyl-4-imidazolylový zbytek a

B představuje 1,2-ethandiylovou skupinu (—CH₂—CH₂—), 1,3-propandiylovou skupinu (—CH₂CH₂CH₂—), 1,4-butandiylovou skupinu (—CH₂CH₂CH₂CH₂—) nebo 2-aza-1,3-propandiylovou skupinu obecného vzorce —CH₂NR³CH₂—, kde R³ znamená benzylovou skupinu.

Jako příklady konkrétních sloučenin podle vynálezu se uvádějí:

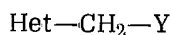
2-[2-(5-methyl-4-imidazolylmethylthio)-ethylamino]-3-nitro-1,4,5,6-tetrahydropyridin,

2-[2-(5-methyl-4-imidazolylmethylthio)-ethylamino]-3-nitro-4,5-dihydropyrrol a

4-[2-(5-methyl-4-imidazolylmethylthio)-ethylamino]-5-nitro-1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin.

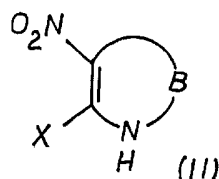
V souhlase s vynálezem se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I vyrábějí tak, že se sloučenina obecného vzorce VIII

ve kterém



Het má shora uvedený význam a

Y představuje skupinu $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ nebo odštěpitelnou skupinu vyměnitelnou za merkaptanový zbytek, například halogen, trisubstituovanou fosfoniovou skupinu, jako trifenylfosfoniovou skupinu, nebo substituovanou sulfonyloxyskupinu, jako p-toluensulfonyloxyskupinu, methansulfonyloxyskupinu nebo trifluormethansulfonyloxyskupinu, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce II



ve kterém

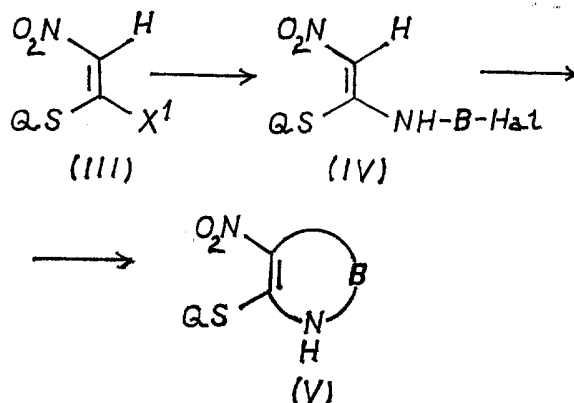
B má shora uvedený význam a

X znamená halogen nebo skupinu QO— nebo QS—, kde Q představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v případě, že Y představuje skupinu $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, nebo X znamená skupinu $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$ v případě, že Y představuje odštěpitelnou skupinu vyměnitelnou za merkaptanový zbytek.

Tato reakce se s výhodou provádí v přítomnosti rozpouštědla, například nižšího alkanolu nebo pyridinu. Obecně se pracuje při zvýšené teplotě, například za varu reakční směsi. Reakci je možno rovněž uskutečnit v nepřítomnosti rozpouštědla.

Symbol X znamená s výhodou shora definovaný zbytek QS—, zejména methylthio-skupinu.

Výchozí látky shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém X znamená skupinu QS— a B představuje substituovanou nebo nesubstituovanou 1,2-ethandylovou, 1,3-propandylovou nebo 1,4-butandylovou skupinu, je možno připravit tímto sledem reakcí:

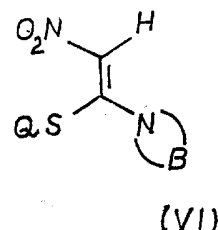


V souladu s výše uvedeným reakčním schématem se sloučenina obecného vzorce III, ve kterém X^1 znamená skupinu QS— nebo QSO—, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce $\text{H}_2\text{N}-\text{B}-\text{Hal}$, kde Hal představuje chlor, brom nebo jód, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV. Tato reakce se s výhodou provádí v rozpouštědle, například v nižším alkanolu. Symbol Hal znamená s výhodou brom nebo jód.

Sloučeniny obecného vzorce IV je možno převést na sloučeniny obecného vzorce V působením silné báze, například natriumhydridu nebo terc.butoxidu draselného.

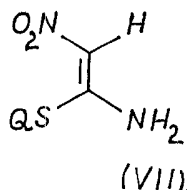
Tato reakce se s výhodou provádí v inertním polárním rozpouštědle, například v tetrahydrofuranu nebo dimethylformamidu. Obecně se pracuje při zvýšené teplotě, například za varu reakční směsi.

Alternativní způsob přípravy výchozích látek obecného vzorce II, ve kterém X znamená skupinu QS— a B představuje 1,2-ethandylovou nebo 1,3-propandylovou skupinu, spočívá v reakci sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce III s aziridinem nebo s azetidinem, nebo s jeho derivátem substituovaným na uhlíku, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



a v záhřevu této sloučeniny v přítomnosti katalyzátoru, například jodidu draselného, za vzniku sloučeniny obecného vzorce V. Tato posledně zmíněná reakce se s výhodou provádí v suchém aprotickém polárním rozpouštědle, například v acetonu nebo 2-butanonu.

Výchozí látky shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém X znamená skupinu QS a B představuje 2-aza-1,3-propandylovou skupinu, je možno připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce VII



s formaldehydem a aminem obecného vzorce R^3NH_2 .

Sloučeniny obecného vzorce VII je možno připravit reakcí sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce III s amoniakem.

Výchozí látky shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém X znamená zbytek $HS(CH_2)_2NH-$, je možno připravit reakcí sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce II, v níž X znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu vyměnitelnou za aminový zbytek, s aminem obecného vzorce $HS(CH_2)_2NH_2$.

Sloučeniny obecného vzorce I blokují H_2 -receptory histaminu, tzn., že inhibují biologické účinky histaminu, které nejsou inhibovány antihistaminiky, jako mepyraminem, ale jsou inhibovány burimamidem. Tak například popisované sloučeniny inhibují histaminem stimulovanou sekreci žaludeční kyseliny v promývaných žaludcích krys anestetizovaných urethanem, a to v intravenózně podaných dávkách od 0,5 do 256 $\mu\text{mol/kg}$. Účinnost těchto látek jako antagonistů H_2 -receptorů histaminu rovněž dokládá jejich schopnost inhibovat jiné účinky histaminu, které nejsou zprostředkovány H_1 -receptory histaminu.

Tak například zmíněné sloučeniny inhibují účinky histaminu na izolovanou srdeční předsíň morčete a izolovanou dělohu krysy. Popisované sloučeniny inhibují bazální sekreci žaludeční kyseliny a rovněž sekreci žaludeční kyseliny stimulovanou pentagastrinem nebo potravou. Při běžném testu, jako při měření krevního tlaku anestetizovaných koček, inhibují sloučeniny podle vynálezu při intravenózním podání v dávkách od 0,5 do 256 $\mu\text{mol/kg}$ vasodilatorní účinky histaminu. Účinnost popisovaných sloučenin ilustruje výše účinné látky způsobující 50% inhibici sekrece žaludeční kyseliny u anestetizovaných krys a 50% inhibici histaminem vyvolané tachykardie u izolované srdeční předsíň morčete, která je nižší než 10^{-4} mol.

K terapeutickým účelům se farmakologicky účinné látky normálně podávají ve formě farmaceutických prostředků obsahujících alespoň jednu sloučeninu podle vynálezu ve formě volné báze nebo ve formě farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinou, v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem. Mezi výše zmíněné adiční soli náleží soli s kyseli-

nou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, sírovou a maleinovou, kterážto soli je možno účelně připravovat z odpovídajících bází standardními postupy, například reakcí báze s kyselinou v nižším alkanolu nebo za použití iontoměniče, přičemž je možno získat žádanou sůl buď přímo z báze nebo z jiné adiční soli.

Používaný farmaceutický nosič může být buď pevný, nebo kapalný. Jako příklady pevných nosičů je možno uvést laktózu, kaolin, sacharózu, mastek, želatinu, agar, pektin, arabskou gumu, stearát hořečnatý a kyselinu stearovou. Jako příklady kapalných nosičů je možno jmenovat sirupy, podzemnicový olej, olivový olej a vodu.

Při použití pevného nosiče je možno připravovat prostředky ve formě tablet, kapslí, trochejí nebo kosočtverečných pastilek.

Množství pevného nosiče v jednotkové dávkovací formě se obecně pohybuje zhruba od 25 do 300 mg. Při použití kapalného nosiče je možno připravovat prostředky ve formě sirupů, emulzí, měkkých želatinových kapslí, sterilních injekčních kapalin, například v ampulích, nebo nevodných kapalných suspenzí. Farmaceutické prostředky je možno připravovat běžnými technikami, které, v závislosti na žádané formě prostředku, mohou zahrnovat takové postupy, jako mísení, granulaci a lisování, nebo rozpuštění jednotlivých složek.

Prostředky se s výhodou připravují v jednotkových dávkovacích formách, přičemž každá jednotková dávka obsahuje dostatečné množství účinné látky k blokádě H_2 -receptorů histaminu. Každá jednotková dávka s výhodou obsahuje účinnou látku v množství zhruba od 50 mg do 250 mg.

H_2 -receptory histaminu je možno blokovat aplikací účinné látky obecného vzorce I nebo farmaceutického prostředku, který tuto látku obsahuje.

Účinná látka se s výhodou podává jednou až šestkrát denně. Denní dávkování se obecně pohybuje zhruba od 150 do 1500 mg.

Účinné látky nebo prostředky je možno podávat orálně nebo parenterálně.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

(a) K roztoku 0,5 g (0,003 mol) 1-nitro-2-methylthio-2-methylsulfinyethylenu a 0,9 g (0,004 mol) 3-brompropylaminhydrobromidu ve 30 ml methanolu se za míchání přikape roztok 0,09 g (0,004 mol) sodíku v 10 mililitrech methanolu. Směs se 5 hodin míchá, pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí ve 20 ml vody a roztok se extrahuje dvakrát vždy 30 ml chloroformu. Extrakty se spojí a po vysušení se zahustí ve vakuu. Pevný zbytek poskytne po překrystalování z 2-propanolu 0,3 g (43 %)

1-nitro-2-methylthio-2-(3-brompropylamino)ethyleno o teplotě tání 92 až 92,5 °C.

Analýza pro $C_6H_{11}BrN_2O_2S$:

vypočteno:

28,2 % C, 4,35 % H, 11,0 % N, 12,6 % S, 31,3 % Br;

nalezeno:

28,2 % C, 4,3 % H, 10,9 % N, 12,5 % S, 31,3 % Br.

(b) Směs 3,2 g 1-nitro-2-methylthio-2-(3-brompropylamino)ethyleno (0,012 mol) a 0,9 g (0,019 mol, 50% suspenze v oleji) natriumhydridu v 50 ml suchého tetrahydrofuranu se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zfiltruje, filtrát se odpaří k suchu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu, přičemž produkt se vymývá ethylacetátem. Po překrystalování ze směsi methanolu a 2-propanolu se získá 0,6 g (29 %) 2-methylthio-3-nitro-1,4,5,6-tetrahydropyridinu o teplotě tání 230,5 až 231,5 °C.

Analýza pro $C_6H_{10}N_2O_2S$:

vypočteno:

41,4 % C, 5,8 % H, 16,1 % N, 18,4 % S;

nalezeno:

41,5 % C, 5,7 % H, 16,1 % N, 18,25 % S.

(c) Roztok 0,51 g (0,003 mol) 2-[5-methyl-4-imidazolylmethylthio]ethylamino a 0,49 g (0,003 mol) 2-methylthio-3-nitro-1,4,5,6-tetrahydropyridinu v 50 ml ethanolu se 6 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí v horkém 2-propanolu, z něhož po ochlazení vykristaluje žádaný produkt.

Po překrystalování ze směsi 2-propanolu a methanolu se získá 0,66 g (82 %) 2-[2-(5-methyl-4-imidazolylmethylthio)ethylamino]-3-nitro-1,4,5,6-tetrahydropyridinu tajícího při 205,5 až 206,5 °C.

Analýza pro $C_{12}H_{19}N_5O_2S$:

vypočteno:

48,5 % C, 6,4 % H, 23,55 % N, 10,8 % S;

nalezeno:

48,6 % C, 6,5 % H, 23,6 % N, 10,8 % S.

Příklad 2

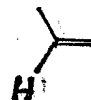
(a) (i) Roztok 2 g (0,011 mol) 1-nitro-2-methylthio-2-methylsulfinylethyleno a 0,5 gramů (0,016 mol) aziridinu ve 20 ml methanolu se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Odfiltrováním vykristalovaného pevného produktu se získá 1,3 g (74 %) 1-nitro-2-methylthio-2-aziridinoethyleno o teplotě tání 107,5 až 110 °C.

1H NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ):

2,4 (singlet, 4H, $-CH_2CH_2-$),

2,56 (singlet, 3H, CH_3-),

7,15 (singlet, 1H,



).

(a) (ii) Do roztoku 0,5 g (0,003 mol) 1-nitro-2-methylthio-2-aziridinoethyleno v 15 mililitrech suchého acetonu se zhruba 15 minut uvádí dusík, načež se roztok zahřeje na 35 °C a přidá se k němu 2,5 g (0,015 mol) jodidu dráselného, přičemž se z roztoku rychle vysráží těžká žlutá sraženina. Pevný produkt se odfiltruje a promyje se nejprve vodou a pak acetonem. Získá se 0,17 g (34 %) 2-methylthio-3-nitro-4,5-dihydropyrrolu o teplotě tání 207 až 209 °C.

Analýza pro $C_5H_8N_2O_2S$:

vypočteno:

37,5 % C, 5,0 % H, 17,5 % N, 20,0 % S;

nalezeno:

37,3 % C, 4,9 % H, 17,3 % N, 19,75 % S.

(b) (i) Ke směsi 2 g (0,011 mol) 1-nitro-2-methylthio-2-methylsulfinylethyleno a 2,7 gramů (0,013 mol) 2-bromethylaminhydrobromidu ve 25 ml methanolu, ochlazené na 0 °C, se za míchání během 10 minut přikape roztok methoxidu sodného (z 0,3 g, tj. 0,013 mol sodíku) v 10 ml methanolu. Výsledný roztok se ještě dalších 15 minut míchá při teplotě 0 °C a pak se nechá ohřát na teplotu místnosti. Po 1 hodině se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a polotuhý zbytek se extrahuje dvakrát vždy 25 ml horkého chloroformu. Extrakty se spojí, zahustí se ve vakuu a pevný odparek se překrystaluje z 2-propanolu. Získá se 1,85 g (71 %) 1-nitro-2-methylthio-2-(2-bromethylamino)ethyleno o teplotě tání 123 až 126 °C.

Analýza pro $C_5H_9BrN_2O_2S$:

vypočteno:

24,9 % C, 3,8 % H, 11,6 % N, 13,3 % S;

33,1 % Br;

nalezeno:

25,1 % C, 3,7 % H, 11,8 % N, 13,6 % S;

33,3 % Br.

(b) (ii) Roztok 3 g (0,012 mol) 1-nitro-2-methylthio-2-(2-bromethylamino)ethyleno a 0,62 g natriumhydridu (50% suspenze v oleji, 0,013 mol) ve 100 ml suchého

ho tetrahydrofuranu se 7 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, zbytek se extrahuje 2× vždy 50 ml vroucího ethylacetátu a extrakty se odbarví aktivním uhlím. Zahuštěním extraktů ve vakuu a ochlazením odparku vykristaluje 0,5 g (26 %) 2-methylthio-3-nitro-4,5-dihydropyrrolu.

(c) Roztok 1,3 g (0,0076 mol) 2-(5-methyl-4-imidazolylmethylthio)ethylaminu a 1,2 g (0,0075 mol) 2-methylthio-3-nitro-4,5-dihydropyrrolu v 50 ml ethanolu se 1,5 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Směs se ochladí, pevný materiál se odfiltruje a překrystaluje se ze směsi methanolu a vody. Získá se 1,4 g (66 %) 2-[2-(5-methyl-4-imidazolylmethylthio)ethylamino]-3-nitro-4,5-dihydropyrrolu o teplotě tání 207,5 až 208 °C.

Analýza pro $C_{11}H_{17}N_5O_2S$:

vypočteno:

46,6 % C, 6,05 % H, 24,7 % N, 11,3 % S;

nalezeno:

46,65 % C, 6,15 % H, 24,6 % N, 11,5 % S.

Příklad 3

(i) K roztoku 20 g (0,11 mol) 1-nitro-2-methylsulfinyl-2-methylthioethylenu v 80 mililitrech tetrahydrofuranu se při teplotě 50 °C přikape 9 ml (0,16 mol) 30% (hmotnost/hmotnost) vodného amoniaku. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě 50 °C, pak se rozpouštědlo odpaří ve vakuu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu. Produkt se vymyje směsí petroletheru (teplota varu 60 až 80 °C) a ethylacetátu (10 : 3) a překrystaluje se ze směsi ethylacetátu a petroletheru. Získá se 1,5 g (10 %) 1-nitro-2-amino-2-methylthioethylenu o teplotě tání 109 až 110,5 °C.

Analýza pro $C_3H_6N_2O_2S$:

vypočteno:

26,9 % C, 4,5 % H, 20,9 % N, 23,9 % S;

nalezeno:

27,1 % C, 4,5 % H, 20,7 % N, 23,7 % S.

(ii) K roztoku 1 g (0,007 mol) 1-nitro-2-amino-2-methylthioethylenu ve 20 ml methanolu se za míchání postupně přidají 2 ml (0,03 mol) 40 % (hmotnost/objem) formaldehydu a 3 ml (0,03 mol) benzylaminu. Po 5 minutách se pevný materiál odfiltruje a překrystaluje se z methanolu. Získá se 1,3 g (70 %) 1-benzyl-4-methylthio-5-nitro-1,2,3,6-tetrahydropyrimidinu o teplotě tání 173 až 173,5 °C.

Analýza pro $C_{12}H_{15}N_3O_2S$:

vypočteno:

54,3 % C, 5,7 % H, 15,8 % N, 12,1 % S;

nalezeno:

54,0 % C, 5,6 % H, 15,8 % N, 11,8 % S.

(iii) Roztok 1 g (0,004 mol) 1-benzyl-4-methylthio-5-nitro-1,2,3,6-tetrahydropyrimidinu a 0,7 g (0,004 mol) 2-(5-methyl-4-imidazolylmethylthio)ethylaminu ve 40 ml methanolu se za míchání 10 hodin zahřívá na teplotu 60 °C. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu. Elucí směsí ethylacetátu a 2-propanolu (30 %) se vymyje žádaný produkt, který se překrystaluje ze směsi methanolu a 2-propanolu. Získá se 0,5 gramů (32 %) 1-benzyl-4-[2-(5-methyl-4-imidazolylmethylthio)ethylamino]-5-nitro-1,2,3,6-tetrahydropyrimidinu o teplotě tání 177 až 180 °C.

Analýza pro $C_{18}H_{24}N_6O_2S$:

vypočteno:

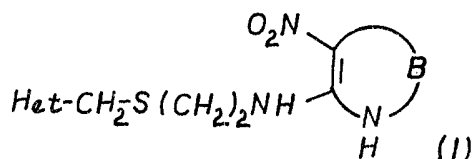
55,65 % C, 6,2 % H, 21,6 % N, 8,25 % S;

nalezeno:

55,5 % C, 6,3 % H, 21,4 % N, 8,0 % S.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 3-nitro-4,5-dihydropyrrolových, -1,4,5,6-tetrahydropyridinových a -1,2,3,6-tetrahydropyrimidinových derivátů obecného vzorce I



ve kterém

Het znamená 5-methyl-4-imidazolylový zbytek a

B představuje 1,2-ethandiylovou skupinu, 1,3-propandiylovou skupinu, 1,4-butandiylovou skupinu nebo 2-aza-1,3-propandiylovou skupinu obecného vzorce $-CH_2NR^3CH_2-$, kde R^3 znamená benzylovou skupinu a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce VIII

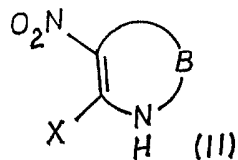
Het- CH_2Y

(VIII)

ve kterém

Het má shora uvedený význam a

Y znamená zbytek vzorce $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ nebo odštěpitelnou skupinu vyměnitelnou za merkaptanový zbytek, například halogen, trisubstituovanou fosfoniovou skupinu, jako trifenylfosfoniovou skupinu, nebo substituovanou sulfonyloxyskupinu, jako p-toluensulfonyloxyskupinu, methansulfonyloxyskupinu nebo trifluormethansulfonyloxyskupinu, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce II



ve kterém

B má shora uvedený význam a

X znamená halogen nebo skupinu $\text{QO}-$ nebo $\text{QS}-$, kde Q představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v případě, že Y představuje skupinu $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, nebo X znamená skupinu $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$ v případě, že Y představuje odštěpitelnou skupinu vyměnitelnou za merkaptanový zbytek, a výsledný produkt se popřípadě převede působením kyseliny na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.