



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208746

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 13 03 78
(21) (PV 1576-78)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 19 03 77
(11757/77) Velká Británie

(40) Zveřejněno 30 01 81

(45) Vydáno 15 09 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 403/12
C 07 D 417/12

(72) Autor vynálezu

BROWN THOMAS HENRY, WELWYN GARDEN CITY a IFE ROBERT JOHN,
STEVENAGE (VELKÁ BRITÁNIE)

(73) Majitel patentu

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED, WELWYN GARDEN CITY
(VELKÁ BRITÁNIE)

(54) Způsob výroby 3,6-disubstituovaných-1,2,4-triazin-5-onů

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby farmakologicky aktivních triazinonových derivátů. Sloučeniny, připravované postupem podle tohoto vynálezu, mohou tvořit pochopitelně adiční soli s kyselinami, ale pro zjednodušení se vždy mluví v následujícím textu výlučně o matečných látkách.

Biologické projevy histaminu, které jsou inhibovány léky obvykle označovanými jako "antihistaminika" - a z těch je možno uvést jako příklady mepyramin, difenhydramin a chlorfeniramin - jsou zprostředkovány působením H_1 -receptorů histaminu, viz Ash a Schild, Brit. J. Pharmac. Chemother. 27, 427 (1966), a o látkách s touto účinností se zde nadále mluví jako o H_1 -antagonistech histaminu. Ale další biologické projevy histaminu nejsou inhibovány působením H_1 -antagonistů histaminu, a účinky tohoto typu, které jsou inhibovány sloučeninou nazvanou burimamid - kterou popsali Black a spol., Nature 236, 385 (1972) - jsou zprostředkovány působením receptorů, které definoval Black a spol. jako H_2 -receptory histaminu. Je tedy možno definovat H_2 -receptory jako takové receptory histaminu, které nejsou blokovány působením mepyraminu, ale jsou blokovány burimamidem. Sloučeniny, které blokují H_2 -receptory histaminu, jsou zde označovány jako H_2 -antagonisty histaminu.

Blokování H_2 -receptorů histaminu je důležité při inhibování biologických účinků histaminu, pokud nejsou blokovány H_1 -antagonisty histaminu, a jsou proto H_2 -antagonisty histaminu použitelné například jako inhibitory vylučování žaludečních kyselin, jako protizánětlivá činidla a jako činidla účinkující na kardiovaskulární systém, například jako inhibitory účinků histaminu na krevní tlak. Při léčbě některých stavů, například zánětů, a při inhibování účinků histaminu na krevní tlak je vhodná kombinace H_1 - i H_2 -antagonistů histaminu.

V britském patentovém spise č. 1 419 994 se popisují kromě jiných látek sloučeniny obecného vzorce I jako H_2 -antagonisty histaminu:



přičemž v uvedeném obecném vzorci znamená A řetězec 3 až 4 atomů, obsahující nejméně 1 uhlíkový atom, přičemž tento řetězec může obsahovat také atom síry, dusíku, 2 dusíkové atomy nebo atom dusíku i síry, přičemž dále může tento řetězec obsahovat ketoskupinu, thionovou skupinu, a pokud je to možno, sulfonovou skupinu, a může být substituován jednou nebo dvakrát nižší alkylovou skupinou, arylovými nebo aralkylovými skupinami nebo i takovým způsobem, že vzniklá struktura tvoří se sousedícími atomy uhlíku a dusíku bicyklický systém, který obsahuje jedno benzenové jádro; R znamená v uvedeném obecném vzorci strukturu obecného vzorce II,



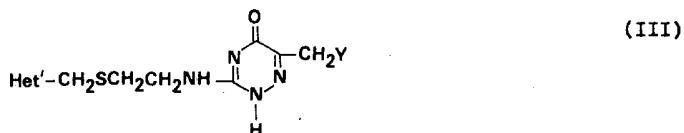
kde

Het znamená imidazolové, pyridinové, thiazolové, isothiazolové nebo thiadiazolové jádro, popřípadě substituované nižší alkylovou skupinou, s výhodou metylovou, dále aminoskupinou, hydroxylovou skupinou nebo halogenem,

Z znamená síru nebo metylenovou skupinu, a n znamená 2 nebo 3.

Nyní bylo nalezeno, že zvláštní skupina sloučenin, z nichž některé spadají do rozsahu výše uvedené definice sloučenin obecného vzorce I, se vyznačuje určitými výhodami ve srovnání s celou obecnou skupinou sloučenin obecného vzorce I. Tato nová skupina sloučenin se vyznačuje vyšší účinností ve smyslu H_2 -antagonistů histaminu ve srovnání se sloučeninami obecné skupiny látek vzorce I a tato nová skupina se vyznačuje účinkem ve smyslu H_1 -antagonistů histaminu, jakož i ve smyslu H_2 -antagonistů histaminu.

Tato zvláštní skupina sloučenin vyčleněných se zřetelem k výše uvedeným výhodným vlastnostem odpovídá obecnému vzorci III,



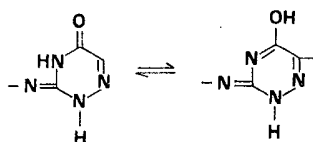
ve kterém

Het' znamená 5-metyl-4-imidazolylový nebo 2-thiazolylový zbytek a

Y znamená fenyl substituovaný alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo pyridyl.

Do rozsahu obecného vzorce III spadají i odpovídající farmaceuticky vhodné soli.

Sloučeniny obecného vzorce III jsou popisovány jako 2H-1,2,4-triazinonové deriváty, které jsou v rovnováze s 4H-tautomery, v menší míře jako hydroxytautomery. Triazinový kruh může existovat v dále uvedených tautomerních formách:

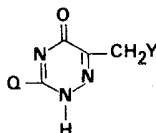


Některé ze zbytků Het' mohou rovněž existovat v několika tautomerních formách a má se za to, že všechny tyto tautomerní formy spadají do rozsahu tohoto vynálezu. Do tohoto rozsahu rovněž spadají i hydráty sloučenin obecného vzorce III, hydratované soli sloučenin obecného vzorce III, zvláště farmaceuticky vhodné soli.

Některé specifické sloučeniny spadající do rozsahu tohoto vynálezu jsou:

3-(2-/5-metyl-4-imidazolymethylthio/etylamin)-6-(3-metoxybenzyl)-1,2,4-triazin-5-on,
3-(2-/5-metyl-4-imidazolymethylthio/etylamin)-6-(3-pyridylmetyl)-1,2,4-triazin-5-on.

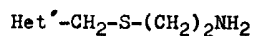
Sloučeniny obecného vzorce III je možno připravit způsobem, který se vyznačuje tím, že se na triazinonový derivát obecného vzorce IV,



ve kterém

Y má význam uvedený u obecného vzorce III a

Q znamená alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
působí aminem obecného vzorce

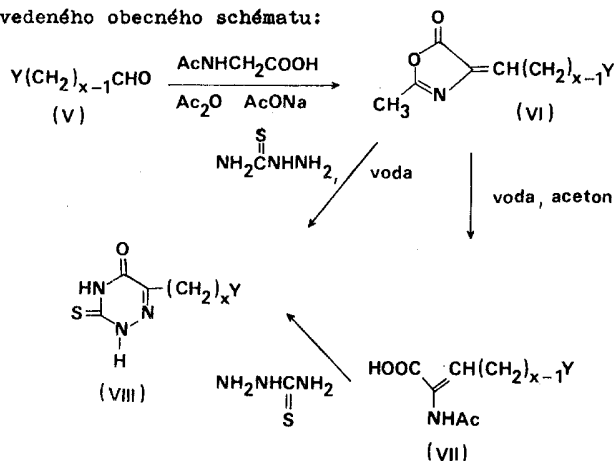


ve kterém

Het' má význam uvedený u vzorce III.

S výhodou se tato reakce provádí bez rozpouštědla za zvýšené teploty, například v rozmezí 150 až 180 °C, nebo za přítomnosti rozpouštědla, například ve vroucím pyridinu.

Triazinony obecného vzorce IV, kde Q znamená nižší alkylthioskupinu, se mohou připravovat podle dále uvedeného obecného schématu:



kdy se karboxaldehyd obecného vzorce V převádí na azlakton obecného vzorce VI, který se částečně hydrolyzuje na acetamidoakrylovou kyselinu obecného vzorce VII, a reakcí této látky s thiosemikarbazidem se získá sloučenina obecného vzorce VIII, jež se převede na triazinonový derivát obecného vzorce IV působením alkylhalogenidu nebo alkylsulfátu v alkalickém prostředí.

Jinak se mohou sloučeniny obecného vzorce VIII připravit tak, že se působí na derivát pyrohroznové kyseliny obecného vzorce $Y(CH_2)_x-COOH$ a ten lze připravit hydrolyzou azlaktonu obecného vzorce VI v kyselém prostředí - nebo na odpovídající ester thiosemikarbazidem a bází.

Jinak je možno připravit sloučeniny obecného vzorce VIII reakcí azlaktonu obecného vzorce VI s thiosemikarbazidem ve vodném prostředí.

Sloučeniny obecného vzorce III blokují H_2 -receptory histaminu, to znamená, že inhibují biologická působení histaminu, která nejsou inhibována H_1 -antagonisty histaminu, jako je mepyramin, ale jsou inhibována burimamidem. Tak například bylo nalezeno, že sloučeniny podle tohoto vynálezu inhibují vylučování žaludečních kyselin, stimulovanou histaminem v případě perforovaných žaludků krys, anestesovaných uretanem, a to v dávkách od 0,5 až do 16 mmol na 1 kg intravenózně. Na tento postup se odkazuje ve výše zmíněné práci, kterou publikoval Ash a Schild. Účinnost těchto sloučenin jako H_2 -antagonistů histaminu byla rovněž dokázána jejich schopností inhibovat další působení histaminu, která podle výše uvedeného sdělení Ashe a Schilda nejsou tlumena H_1 -receptory histaminu. Tak například inhibují působení histaminu na izolované atrium morčete a izolovaný uterus krys.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu inhibují bazální sekreci žaludečních kyselin, jakož i tu, jež je stimulována pentagastrinem nebo potravou.

Dále se sloučeniny podle tohoto vynálezu vyznačují protizánětlivou účinností při běžných testech, jako je oedemový test na tlapkách krys, kdy se oedém vyvolá iritující sloučeninou, objem tlapky krysy se sníží subkutánní injekcí dávek sloučeniny obecného vzorce III. Při běžně prováděném testu, jako je měření krevního tlaku anesthetizovaných koček, lze rovněž dokázat účinek sloučenin podle tohoto vynálezu v dávkách od 0,5 až do 256 mmol na 1 kg intravenózně se zřetelem na inhibování vasodilatačního působení histaminu. Hladina účinnosti sloučenin podle tohoto vynálezu je doložena jako účinná dávka, za které dochází k 50% inhibování vylučování žaludečních šťáv u anesthetizovaných krys, jakož i dávka, kterou se docílí 50% inhibování tachykardie, vyvolané histaminem na izolovaném atriu morčat (méně než 10^{-5} M).

Sloučeniny obecného vzorce III rovněž blokují H_1 -receptory histaminu, to znamená, že inhibují biologická působení histaminu, jež jsou inhibována mepyraminem, difenhydraminem a chlorfeniraminem. Bylo zjištěno například, že sloučeniny podle tohoto vynálezu inhibují působení histaminu na ileum, izolované z morčete. V případě četných sloučenin obecného vzorce III dávka 10^{-5} M či méně inhibuje kontrakce ilea morčete, stimulované histaminem.

Pro četná použití v lékařství je možno podávat obvykle farmakologicky aktivní sloučeniny podle tohoto vynálezu formou farmaceutických přípravků, obsahujících jako zásadní účinnou

složku nejméně jednu sloučeninu uvedeného typu ve formě báze nebo ve formě adiční soli s farmaceuticky vhodnou kyselinou a spolu s farmaceuticky vhodným nosičem. Mezi tyto adiční soli patří soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, sírovou a maleinovou, přičemž se tyto soli obvykle připravují z odpovídajících bází obecného vzorce III za použití obvyklých postupů, například reakcí takové báze s kyselinou v nižším alkanolu nebo použitím iontoměničových pryskyřic za vzniku potřebné soli buď přímo z báze, nebo z jiné adiční soli.

Popisují se rovněž farmaceutické přípravky obsahující farmaceuticky vhodný nosič a sloučeninu obecného vzorce III nebo její vhodnou adiční sůl s kyselinou, jakož i postupy blokování H_2 -receptorů histaminu, záležející v tom, že se podává živočichu sloučenina obecného vzorce III nebo její farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou. Použité farmaceutické nosiče mohou být například buď pevné, nebo kapalné. Jako příklady pevných nosičů je možno uvést laktózu, kaolin, sacharózu, talek, želatinu, agar, pektin, akacii, hořečnatou sůl stearové kyseliny, kyselinu stearovou a podobně. Jako příklady kapalných nosičů je možno uvést sirupy, podzemnicový olej, olivový olej, vodu a podobně.

Co se týká farmaceuticky vhodných forem, je možno použít nejrůznějších těchto forem. Takže použije-li se pevného nosiče, je možno přípravek tabletovat, vsunout do tvrdé želatinové kapsle ve formě prášku nebo tabletek, nebo se dá použít ve formě cukrátek nebo jakékoli jiné. Podíl pevného nosiče obvykle kolísá ve velkém rozmezí, ale s výhodou činí od asi 25 mg do asi 300 mg, a použije-li se kapalného nosiče, může být přípravek ve formě sirupu, emulze, kapsle z měkké želatiny, sterilní injikovatelné kapaliny, obsažené například v ampulce nebo ve vodné nebo nevodné kapalné suspenzi.

Farmaceutické přípravky se vyrábějí obvyklými postupy za použití takových způsobů, jako je míchání, granulování a lisování, nebo rozpouštění složek, jak se to hodí pro ten nebo onen přípravek.

Účinná složka se používá v přípravku v účinném množství, jehož je třeba k blokování H_1 - a H_2 -receptorů histaminu. Přípravky se mohou podávat orálně nebo parenterálně.

S výhodou obsahuje každá dávka účinnou složku v množství asi od 50 mg asi do 250 mg.

Účinná složka se podává s výhodou jednou až šestkrát denně. Režim denní dávky bude s výhodou v rozmezí asi od 150 mg asi do 1 500 mg.

S výhodou se upraví přípravek do takové dávkovací formy, jež se bude hodit k tomu nebo onomu způsobu podávání, tedy jako jsou například tablety, kapsle, injikovatelné roztoky, nebo krémy nebo masti pro lokální podávání.

Vynález je dále doložen formou připojených příkladů, jimiž však není rozsah tohoto vynálezu jakkoli omezen. Všechny hodnoty teplot jsou uváděny ve stupních Celsia.

P ř í k l a d 1

3-(2-/5-Metyl-4-imidazolylmethylthio/etylamo)-6-(3-metoxybenzyl)-1,2,4-triazin-5-on

i) Směs 25,9 g m-anisaldehydu, 15,2 g N-acetylglucinu a 7,8 g octanu sodného se zahřívá v prostředí 50 ml anhydridu kyseliny octové k varu pod zpětným chladičem po 3/4 hodiny. Reakční směs se potom ochladí, zředí se přidáním 150 ml vody, načež se filtrací izoluje 27,7 g surového azlaktonu o b. t. 145 až 150°. Hydrolýzou za použití 450 ml vroucího 1N roztoku chlorovodíkové kyseliny s následujícím ochlazením a extrakcí do éteru se získá kyselina 3-metoxifenylpyrohroznová jako bledě žlutá olejově pevná látka, jež se izoluje ve výtěžku 6,3 g.

ii) Směs 2,1 g kyseliny 3-metoxifenylpyrohroznové, 0,98 g thiosemikarbazidu a 1,5 g hydroxidu sodného se zahřívá v prostředí 30 ml vody na 70 až 75° po dobu jedné hodiny. Ochlazením se získá po okyselení olej a chromatografováním tohoto podílu se izoluje 6-(3-metoxybenzyl)-1,2,4-triazin-3-thio-3,5-dion jako bledě žlutá pevná látka. Krystalizací ze směsi etylesteru octové kyseliny a benzenu se izoluje čistý produkt, b. t. 140 až 141°.

Analýza: pro $C_{11}H_{11}N_3O_2S$

vypočteno: 53,0 % C, 4,5 % H, 16,9 % N, 12,9 % S;
nalezeno: 53,1 % C, 4,6 % H, 16,8 % N, 12,6 % S.

iii) V 25 ml etanolu se rozpustí 0,34 g sodíku, přidá se 3,5 g 6-(3-metoxybenzyl)-1,2,4-triazin-3-thio-3,5-dionu a konečný roztok se ochladí v ledu. Po přidání 2,1 g metyljodidu se reakční směs míchá hodinu za teploty místnosti, načež se přidá další podíl 0,5 g metyljodidu a roztok natriummetoxidu, odpovídající 0,05 g sodíku. Reakční směs se udržuje za chlazení přes noc, načež se filtrací izoluje 2,5 g 3-methylthio-6-(3-metoxybenzyl)-1,2,4-triazin-5-onu o b. t. 185 až 186°. Další podíl této látky se získá z matečných louchů zahuštěním do sucha a přidáním zředěné chlorovodíkové kyseliny ke zbytku.

iv) Směs 1,07 g 3-methylthio-6-(3-metoxybenzyl)-1,2,4-triazin-5-onu a 0,77 g 2-(5-methyl-4-imidazolylmethylthio)etylaminu se zahřívá 3/4 hodiny na olejové lázni za teploty 160 až 170°. Pevná masa, získaná po reakci, se rozdrtí pod metanolem (asi 15 ml), vše se zavaří po dobu 5 minut, načež se bílý pevný podíl po ochlazení odfiltruje a krystalizací z dimethylformamidu se izoluje 0,65 g sloučeniny, jejíž složení je uvedeno v nadpise. Látka je bezbarvá a má b. t. 203 až 204°.

Analýza: pro $C_{18}H_{22}N_6O_2S$

vypočteno: 55,9 % C, 5,7 % H, 21,8 % N, 8,3 % S;
nalezeno: 55,7 % C, 5,7 % H, 21,7 % N, 8,3 % S.

P ř í k l a d 2

3-(2-/Thiazolylmethylthio/etylamin)-6-(3-metoxybenzyl)-1,2,4-triazin-5-on

Směs 1,18 g 3-methylthio-6-(3-metoxybenzyl)-1,2,4-triazin-5-onu a 0,87 g 2-(2-thiazolylmethylthio)etylaminu se zahřívá 45 minut v olejové lázni na 160 až 170°. Vzniklý olej se chromatografuje a následující krystalizací z etanolu se izoluje sloučenina, jejíž složení je uvedeno v nadpise, a to ve formě bezbarvé pevné látky ve výtěžku 0,88 g o b. t. 128 až 129°.

Analýza: pro $C_{17}H_{19}N_5O_2S_2$

vypočteno: 52,4 % C, 4,9 % H, 18,0 % N, 16,5 % S;
nalezeno: 52,4 % C, 5,0 % H, 18,0 % N, 16,6 % S.

P ř í k l a d 3

3-(2-/5-Methyl-4-imidazolylmethylthio/etylamin)-6-(3-pyridylmethyl)-1,2,4-triazin-5-on

i) Směs 92,6 g pyridin-3-karboxaldehydu, 86,0 g N-acetylglycinu a 35,3 g octanu sodného se zahřívá v prostředí 150 ml anhydridu octové kyseliny k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Po ochlazení se přidá 250 ml vody a filtrací reakční směsi se izoluje 50,9 g surového azlaktonu o b. t. 155 až 160°. Částečnou hydrolyzu 50 g takto připraveného azlaktonu, což se provede zahříváním v prostředí 450 ml acetonu a 175 ml vody 4 hodiny do varu pod

zpětným chladičem, se získá po oddestilování hlavního podílu acetonu a přidání 300 ml vody temně červený roztok, který se zavaří na 10 minut s aktivním uhlím, a potom se roztok filtruje celitem. Filtrát se zahustí do sucha a zbytek se trituruje s acetonem. Po promytí pevného podílu acetonem se izoluje 35 g kyseliny 2-acetamido-3-(3-pyridyl)akrylové o b. t. 191 až 192° a ta se dále nečistí.

ii) Směs 10,3 g kyseliny 2-acetamido-3-(3-pyridyl)akrylové a 4,55 g thiosemikarbazidu se zahřívá v prostředí 50 ml vody 42 hodin do varu pod zpětným chladičem. Ochlazením reakční směsi a následující filtrací se izoluje 7,22 g 6-(3-pyridylmethyl)-1,2,4-triazin-3-thio-3,5-dionu o b. t. asi 280° (za rozkladu), a to ve formě bledě hnědé pevné látky.

iii) V 40 ml etanolu se rozpustí 1,73 g sodíku, přidá se 6,6 g 6-(3-pyridylmethyl)-1,2,4-triazin-3-thio-3,5-dionu a reakční směs se vychladí v ledu. Po přidání 5,0 g metyljodidu se reakční směs míchá za teploty místnosti 30 minut, načež se zahustí do sucha a zbytek se rozpustí v 50 ml vody. Po filtraci se pH filtrátu upraví na pH 6 až 7, a reakční směs se chladí přes noc. Získaná krémově zbarvená pevná látka se odfiltruje, a krystalizací z metanolu se izoluje 5,86 g 3-methylthio-6-(3-pyridylmethyl)-1,2,4-triazin-5-onu, b. t. 215 až 216°.

iv) Směs 2,34 g 3-methylthio-6-(3-pyridylmethyl)-1,2,4-triazin-5-onu a 1,88 g 2-(5-methyl-4-imidazolylmethylthio)etylaminu se zahřívá na olejové lázni teploty 160 až 170°. Po ochlazení se reakční směs trituruje s vroucím metanolem a krystalováním pevného podílu z dimethylformamidu se získá sloučenina, jejíž složení je uvedeno v nadpise. Výtěžek takto izolované pevné bílé látky o b. t. 232 až 233° činí 2,53 g.

Analýza: pro $C_{16}H_{19}N_7OS$

vypočteno:	53,8 % C,	5,4 % H,	27,4 % N,	9,0 % S;
nalezeno:	53,7 % C,	5,4 % H,	27,3 % N,	8,8 % S.

P ř í k l a d 4

3-(2-/2-Thiazolylmethylthio/etylaminu)-6-(3-pyridylmethyl)-1,2,4-triazin-5-on

Směs 3,28 g 3-methylthio-6-(3-pyridylmethyl)-1,2,4-triazin-5-onu a 2,7 g 2-(2-thiazolylmethylthio)etylaminu se zahřívá hodinu na olejové lázni na teplotu 160 až 170°. Ochlazená reakční směs se trituruje s isopropylalkoholem a pevný podíl se dvakrát překrystaluje z etanolu. Získá se tím ve formě slabě nažloutlých destiček o b. t. 158 až 159°. Sloučenina, jejíž složení je uvedeno v nadpise. Výtěžek činí 3,1 g.

Analýza: pro $C_{15}H_{16}N_6S_2O$

vypočteno:	50,0 % C,	4,5 % H,	23,3 % N,	17,8 % S;
nalezeno:	50,0 % C,	4,6 % H,	23,5 % N,	17,6 % S.

P ř í k l a d 5

Příprava solí

0,5 g sloučeniny z příkladu 3 se rozpustí ve vroucím etanolu za vzniku čirého roztoku. Přidá se etanol nasycený suchým chlorovodíkem a roztok se odpaří na objem asi 10 ml. Po chlazení přes noc se získají bílé krystaly, které se oddělí filtrací, promyjí isopropanolem a suší ve vakuu (výtěžek trihydrochloridové soli 0,49 mg, teplota tání 230 až 232°).

Analýza: pro $C_{16}H_{19}N_7OS \cdot 3HCl$

vypočteno: 41,16 % C, 4,75 % H, 21,00 % N, 6,87 % S, 22,79 % Cl;
nalezeno: 41,30 % C, 4,76 % H, 20,73 % N, 6,61 % S, 22,29 % Cl.

P ř í k l a d 6

Farmaceutický přípravek

Složky	Množství v mg
3-(2-/5-metyl-4-imidazolymethylthio)- etylamo-6-(3-metoxibenzyl)-1,2,4- triazinon	100
sacharóza	100
talek	30
kyselina stearová	2

Složky se po prosetí smíchají a směsí se plní kapsle z tvrdé želatiny.

P ř í k l a d 7

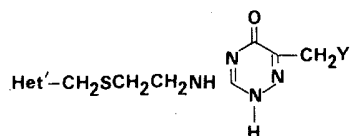
Farmaceutický přípravek

Složky	Množství v mg
3-(2-/5-metyl-4-imidazolymethylthio)- etylamo-6-(3-metoxibenzyl)-1,2,4- -triazinon	150
laktóza	100

Složky se po prosetí promíchají a směsí se plní kapsle z tvrdé želatiny.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob výroby 3,6-disubstituovaných-1,2,4-triazin-5-onů obecného vzorce III,



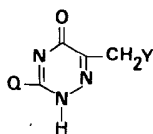
(III)

ve kterém znamená

Het' 5-metyl-4-imidazolylový nebo 2-thiazolylový zbytek a

Y fenyl substituovaný alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo pyridyl

a jejich farmaceuticky přijatelných solí, vyznačující se tím že se na triazinonový derivát obecného vzorce IV,



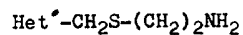
(IV)

ve kterém znamená

Q alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

Y má výše uvedený význam,

působí aminem obecného vzorce



ve kterém

Het* má výše uvedený význam,

a získaná sloučenina se popřípadě převede na svoji farmaceuticky přijatelnou sůl.