

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 154424 B



(21) Patentansøgning nr.: 1001/81

(51) Int.Cl.⁴ C 07 C 101/30

(22) Indleveringsdag: 05 mar 1981

(41) Alm. tilgængelig: 07 sep 1981

(44) Fremlagt: 14 nov 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 06 mar 1980 IT 48099/80

(71) Ansøger: *SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.P.A.; 47 Viale Shakespeare; I-00144 Rom, IT

(72) Opfinder: Claudio *Cavazza; IT, Paolo de *Witt; IT, Maria Ornella *Tinti; IT

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af acylderivater af carnitin

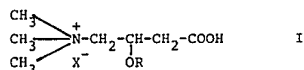
(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 2700/79 (148300 B)
Andre publikationer. CA 77 (1972) 151495

(57) Sammendrag:

1001-81

Acylderivater af carnitin med formlen



hvor X^- betegner en anion, fortrinsvis en haloenid- eller sulfation, og R betegner radikalet af en umættet organisk syre, såsom acrylsyre, eller af en mættet organisk syre substitueret med tert-alkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, carbalkoxy, hydroxy eller formyl eller med en heterocyclisk gruppe, tilvejebringes ved fremstilling af chloridet af den til R svarende syre og omsætning af dette chlorid med carnitinchlorid under tilstedeværelse af et organisk opløsningsmiddel ved en temperatur mellem stuetemperatur og ca. 80°C. Acylderivaterne I har terapeutiske virkninger, der gør dem egnede til behandling af hjertelidelser, hyperlipidæmi og hyperlipoproteinæmi.

DK 154424 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af en hidtil ukendt gruppe acylderivater af carnitin (β -hydroxy- γ -butyrobetain). Mere specielt angår opfindelsen en sådan fremgangsmåde til fremstilling af acylderivater af carnitin med den almene formel I (se kravet), hvori X^- betegner en anion, fortrinsvis en halogenid- eller sulfatanion, og R betegner et radikal af en af følgende organiske syrer:

- (a) acrylsyre, vinyledikesyre eller allyledikesyre,
- 10 (b) 3-cyclohexencarboxylsyre eller 2-cyclopentenedikesyre,
- (c) methoxyeddikesyre eller ethoxyeddikesyre,
- (d) 3-carbomethoxypropionsyre eller 4-carbomethoxysmørsyre, eller
- 15 (2) 2-formylpropionsyre eller formylisosmørsyre, i optisk aktiv eller racemisk form, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Forbindelserne med formlen I kan fremstilles enten som sådanne eller i form af deres salte med mineralsyrer eller med mono- eller multi-carboxyliske alifatiske og 20 aromatiske syrer eller med sulfon- og sulfonamidsyrer.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del anførte.

Forbindelserne med formlen I og deres farmakologisk acceptable salte har generelt vist bemærkelsesværdige cardiotrope, hyperlipoproteinæmiske og hyperlipidæmiske egenskaber.

Fra fremlæggeskrift 148 300 er det kendt, at visse acylderivater af carnitin er egnede som lægemidler til behandling af hjertelidelser og forstyrrelser af lipidmetabolismen. Forbindelserne, som fremstilles ifølge opfindelsen er imidlertid hidtil ukendte acylderivater, som med hensyn til deres kemiske struktur er helt forskellige fra de fra nævnte fremlæggeskrift kendte 35 forbindelser.

Forbindelserne med formlen I fremstilles sædvanligvis i form af deres chlorider.

Som opløsningsmiddel ved fremgangsmådens trin

(2) anvendes sædvanligvis trifluoreddikesyre eller en af syrerne (a)-(e), anført under formlen I ovenfor, svarende til det anvendte syrechlorid. Når syrechloridet er fast og ikke let opløses i nævnte organiske opløsningsmiddel
 5 er det muligt at forbedre dets opløselighed i så høj grad, at der kan opnås en homogen fase ved at tilsætte en lille mængde af et chloreret opløsningsmiddel, såsom chloroform eller vandfri methylenchlorid.

Der må drages særlig omsorg for at opretholde det
 10 vandfri miljø ved at beskytte reaktionssystemet ved hjælp af passende dehydratiseringsmidler, f.eks. CaCl_2 -holdige rør.

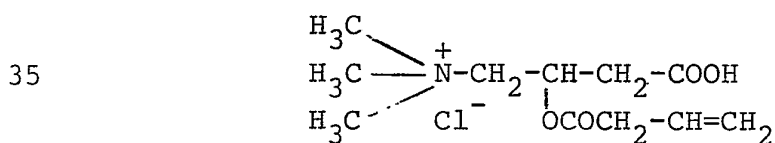
Ved reaktionens afslutning afkøles blandingen og behandles sædvanligvis med acetone. Det faste stof, der
 15 herved eventuelt udskilles, fjernes, medens et bundfald, som fremkommer ved tilsætning af ethylether, opsamles. Bundfaldet kan renses ved krystallisation fra ethylether. Sædvanligvis er en eller to krystallisationer tilstrækkelig til opnåelse af et produkt med stor renhed, hvilket
 20 let kan kontrolleres ved tyndtlagschromatografi (T.L.C.) under anvendelse af silicaplader og forskellige elueringsmidler, såsom CHCl_3 -MeOH-conc. NH_4OH (50:30:8 efter volumen) eller n-BuOH-eddikesyre- H_2O (60:20:20 efter volumen).

25 I almindelighed giver reaktionen udbytter fra 60-85%, forudsat at den udbytteformindskelse, der eventuelt fås ved krystallisationsrensningen, ikke tages i betragtning.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres
 30 nærmere ved hjælp af følgende eksempler.

Eksempel 1

Fremstilling af vinylacetyl-carnitinchlorid.



Til en opløsning af 2 g, 0,01 mol, carnitinchlorid i 6 ml trifluoreddikesyre blev ved stuetemperatur

og under omrøring sat 1,8 ml, 0,02 mol, vinylacetylchlorid, fremstillet ud fra vinylleddikesyre og thionylchlorid.

Reaktionsblandingen blev derpå opvarmet til 50°C natten over. Derpå blev den afkølet til stuetemperatur og udhældt i 200 ml ethylether og omrørt i 20 minutter. Etherfasen blev dekanteret, og det således opnåede bundfald blev optaget i acetonitril og den resulterende opløsning henstillet i 2 timer. Ikke omsat carnitin, der udskiltes i form af et krystallinsk stof, blev filtreret fra, og til filtratet blev sat ethylether.

10 Det bundfald, der dannedes herved var et hvidt krystallinsk stof.

TLC (CHCl₃/MeOH/H₂O/NH₄OH, 55 : 35 : 5 : 5) R_f 0,55.

NMR (D₂O) δ: 2,88 (2H, d-CH₂-COOH); 3,28 (11H, m,

15 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ + \diagup \\ \text{N} - \text{CH}_3, -\text{CH}_2-\text{OCO}- \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$; 3,73-4,03 (2H, m-CH₂-N≡);
5,06-6,26 (4H, m, CH₂=CH-, $\begin{array}{c} -\text{CH}- \\ | \\ \text{OCO}- \end{array}$)

I samme NMR-spektrum fandtes også følgende karakteristika, der blev tilskrevet isomeren crotonoylcarnitin:

20 δ 1,95 (3H, d.d., CH₃-C=); 6,64-7,38 (2H, m, -CH=CH-)

Ved beregning af integralerne af ovenstående karakteristika var det muligt at vurdere mængden af nævnte isomer til at være tilstede i produktet i en

25 mængde på ca. 15-20%.

Eksempel 2

Fremstilling af 3-cyclohexenylcarboxylcarnitinchlorid.

30 (a) Fremstilling af 3-cyclohexen-carboxylsyrechlorid.

1,2 cm³, 0,01 mol, 3-cyclohexencarboxylsyre blev blandet med 0,9 cm³, 0,01 mol, oxalylchlorid og den resulterende blanding omrørt ved stuetemperatur i 3,5 timer. Opløsningen blev derpå koncentreret under vakuum

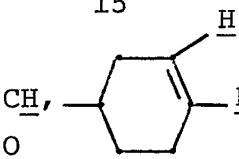
35 (100 mm Hg, t=70°C). Det herved opnåede råprodukt blev anvendt som sådant i næsten trin.

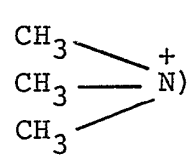
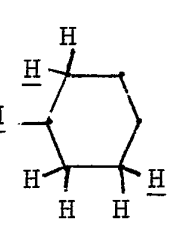
(b) Omsætning af 3-cyclohexencarboxylchlorid med carnitinchlorid.

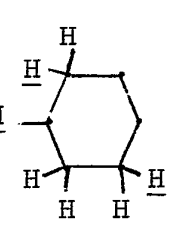
1 g, 0,05 mol, carnitinchlorid blev opløst i 2 cm³ trifluoreddikesyre. Til den resulterende opløsning blev langsomt under omrøring ved stuetemperatur sat 0,01 mol af det i foregående trin fremstillede chlorid. Den resulterende reaktionsblanding blev omrørt i 15 timer. Derpå blev tilsat ethylether, hvorved der blev opnået et bundfald, der blev vasket to gange med ethyl-ether til fjernelse af overskud af syrechlorid.

Bundfaldet blev filtreret og tørret under vakuum. Udbytte 90%.

T.L.C. Eluent: CHCl₃ 60
MetOH 40
H₂O 15
Isopr OH 10
CH₃COOH 15

NMR (D₂O) δ 5,76 (3H, m, );

3,9 (2H, d, ); 3,27 (9H, s, )

2,86 (2H, d, -CH₂ COO-); 2,00 (7H, m, )

Eksempel 3

Fremstilling af 3-carbomethoxypropionyl-carnitinchlorid.

Til en opløsning af 4 g, 20 mmol, carnitinchlorid i trifluoreddikesyre blev sat 3,0 cm³, 24 mmol, 3-carbomethoxypropionylchlorid, og den resulterende reaktionsblanding blev omrørt ved 45°C natten over. Blandingen blev derpå afkølet, og der blev tilsat ethylether. Det faste stof, der dannedes, blev krystalliseret fra isopropanol. Smp. 160-161°C.

T.L.C. : $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{COONa}$ 40/40/20 m.u.

NMR: D_2O = 2,75 (4H s, CH_2-CH_2)
 2,80 (2H d, CH_2-COOH)
 5 3,25 (9H s, $(\text{CH}_3)_3$)
 3,70 (3H s, COOCH_3)
 3,80 (2H d, $\text{N}-\text{CH}_2$)
 5,65 (m, $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$)

10 Eksempel 4

Fremstilling af 4-carbomethoxybutyryl-carnitinchlorid.

Til en opløsning af 2,0 g, 10 mmol, carnitinchlorid i 5 cm^3 TFA blev tilsat 1,65 cm^3 , 12 mmol, 4-carbomethoxybutyrylchlorid, og den resulterende blanding

15 omrørt i 24 timer ved stuetemperatur. Til denne blanding blev sat vandfri ethylether. Der dannedes et stof, der blev filtreret fra og krystalliseret fra varm isopropanol. Smp. 130-132°C.

NMR D_2O δ 5,6 (1H, m, $-\text{CH}-$); 3,7 (5H, m, $\begin{array}{c} \text{+} \\ \text{N}-\text{CH}_2, -\text{OCH}_3 \end{array}$;
 20 OCO

3,2 (9H, s, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{N}-$); 2,8 (2H, d, $-\text{CH}_2\text{COOH}$);
 CH_3

25 2,4 (4H, m, $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{COO}-$); 1,9 (2H, m, $-\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}$).

Eksempel 5

Fremstilling af methoxyacetylcarnitinchlorid.

En blanding af 3 ml, 0,04 mol, methoxyeddikesyre
 30 og 3 ml, 0,03 mol, methoxyacetylchlorid, fremstillet ud fra methoxyeddikesyre og thionylchlorid, blev omrørt ved 30°C i 2 timer. Til denne blanding blev sat 4 g, 0,02 mol, forud tørret carnitinchlorid. Den resulterende blanding blev opvarmet til 40°C og omrørt i 7 døgn.
 35 Blandingen blev derpå optaget i acetonitril og ikke omsat carnitinchlorid filtreret fra. Ved tilsætning af tert-butylmethylether udfældedes en olie. Olieudskillelsen blev gentaget fire gange med acetonitril/tert-

butylmethylether. Den til slut opnåede olie blev lyofiliseret. 4 g Methoxyacetylcarnitinchlorid blev opnået på denne måde. Udbytte 75%.

NMR D_2O δ 5,68 (1H, m, -CH-); 4,21 (2H, s, -COCH₂O-);

5

3,85 (2H, d, $\begin{array}{c} \text{OCO} \\ | \\ \text{N}^+-\text{CH}_2- \end{array}$); 3,45 (3H, s, -OCH₃);

3,23 (9H, s, $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3-\text{N}^+ \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$); 2,85 (2H, d, -CH₂COOH)

10

Eksempel 6

Fremstilling af ethoxyacetylcarnitinchlorid.

En blanding af 5 ml, 0,07 mol, ethoxyeddikesyre og 1,8 ml, 0,015 mol, etoxyacetylchlorid, der var frem-

15 stillet ud fra ethoxyeddikesyre og thionylchlorid, blev omrørt i 2 timer ved 80°C. Til denne blanding blev sat 2 g, stillet som anført i trin (b) i eksempel 5 blev omrørt i 2 timer ved 80°C. Til denne blanding blev sat 2 g, 0,01 mol, carnitinchlorid, der forud var tørret. Den

20 resulterende blanding blev først holdt ved 80°C til fuldstændig opløsning af carnitin var opnået, og derefter ved 40°C i 8 døgn. En yderligere mængde ethoxyacetylchlorid (0,9 ml, 0,007 mol) blev tilsat og den resulterende blanding holdt ved 40°C i 7 døgn. Ved

25 til blandingen at sætte tert-butylmethylether udskiltes en olie. Olieudskillelsen blev gentaget fire gange med acetonitril/tert-butylmethylether, indtil der var opnået en fuldstændig fjernelse af overskydende ethoxyeddikesyre. På denne måde blev opnået 1,5 g af den i over-

30 skriften nævnte forbindelse. Udbytte 75%.

NMR D_2O δ 5,96 (1H, m, -CH-); 4,23 (2H, s, -COCH₂O-);

3,78-3,50 (4H, m, $\begin{array}{c} \text{OCO} \\ | \\ \text{N}^+-\text{CH}_2- \end{array}$; -OCH₂CH₃); 3,23 (9H, s,

35 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{CH}_3-\text{N}^+ \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$); 2,85 (2H, d, -CH₂COOH); 1,2 (3H, t, -OCH₂CH₃).

Den farmakologiske virkning for forbindelserne med formel I illustreres nedenfor.

Den akutte toxicitet af forbindelserne med den almene formel I blev undersøgt hos mus under anvendelse af Weil's metode (Weil C.S., Biometr. J. 8, 249, 1952). De i tabel 1 nedenfor anførte LD₅₀-værdier viser, at forbindelserne tåles godt.

Den cardiokinetiske virkning blev undersøgt på kaninhjerter isoleret efter Langendorff's metode. Kaninhjerter isoleret efter denne metode blev perfuseret med oxygeneret Ringer-opløsning ved 38,2°C. De isometriske kontraktioner, elektrokardiogram og koronarstrømningen blev optegnet under anvendelse af en "Battaglia-Rangoni"-polygraf. Ved at fjerne oxygen fra perfusionsvæsken blev der fremkaldt metabolisk skade i hjertemusklen til opnåelse af en 80%'s formindskelse af hjertets sammentrækningsstyrke.

Under disse betingelser af langvarig anoxi ned-sættes myokardiets glycolyse med tilhørende dannelse af syrekataboliter som følge af både ophobning af pyrodruesyre og dens omdannelse til mælkesyre, der ikke kan udnyttes som følge af undertrykkelse af pyridin-enzymen, såsom LDH (lactodehydrogenase). Dette virker tilbage på den anaerobe glycolyse og påvirker et stadig stigende antal enzymer ledsaget af fremadskridende og stadigt mere kritisk udmatning af myocardium. Således indtræder en hel serie træthedsniveauer for hjertemusklen, som kan iagttages ud fra de undersøgte parametre, nemlig sammentrækningskraften, koronarstrømningen, hjertefrekvensen og hjerterytmen. Når sammentrækningskraften var reduceret med 80% blev perfusionsvæsken atter oxygeneret enten uden tilsætning af andre forbindelser (kontrollforsøg) eller med tilsætning af de forbindelser, der skulle undersøges.

Tabel II nedenfor gengiver procentværdierne for hjertets sammentrækningskraft, visende en positiv inotrop virkning, beregnet 10 minutter efter afbrydel-

sen af den anoxiske periode (myokardial genoprettelse).

Forbindelsernes anti-arytmiske virkning blev undersøgt hos mus efter metoden beskrevet af P.W. Nwangwu og T. Holcslow (P.W. Nwangwu, T.L. Holcslow; 5 Arch. Int. Pharmacodyn. 229, 219 (1977)). Under anvendelse af 5 γ /ml aconitin som arytmodenisk middel blev ændringerne i hjerterytmen forstyrrende optegnet og tidspunktet for fremkomst af initial arytmie og/eller ventrikulær tachycardi blev anvendt som slutpunkt.

10 Resultaterne er anført i tabel III.

Forbindelsernes virkning på lipoproteinmønsteret såvel som på koncentrationerne af plasmakolesterol og -triglycerider ændrede ved oral administrering af olivenolie blev undersøgt hos normalt fodrede rotter, behand- 15 let oralt med olivenolie, 15 ml/kg⁻¹, 1 time før den orale administrering af forbindelsen og med forbindelserne i forskellige koncentrationer.

Den vigtigste virkning 2 timer efter administreringen af olivenolie, der medførte en forøgelse af 20 triglycerider og kolesterol med reduktion af α -lipoproteiner og forøgelse af β - og pre- β -fraktioner blev godt modvirket af nogle forbindelser, der, som vist i tabel IV, viste sig at være i stand til at genoprette foregående parametre til det normale, idet der ofte 25 blev nået grænserne for statistisk signifikans.

Tabel I

LD₅₀, mg kg⁻¹ i.p. hos mus af visse acylderivater med den almene formel I. Weil's metode (N= 5, K= 4).

(ACAR=acetylcarnitinchlorid, CAR = carnitinchlorid).

5 Forbindelser	LD ₅₀	pålidelighedsgrænser
acrylyl	1380	(950-1800)
vinyl ACAR	1200	(800-1600)
2-cyclopenten ACAR	1200	(850-1550)
3-carbomethoxypropionyl	985	(709-1260)
10 CAR		
formyl-propionyl CAR	1010	(850-1170)
ethoxyacetyl CAR	760	(545- 975)
ethoxy ACAR	2120	(1820-2420)
methoxy ACAR	1980	(1630-2330)

15

20

25

30

35

T A B E L II

Virkning af visse carnitinacylderivater med den almene formel I på sammentrækningskraften af kaninhjerner "in vitro".

Forbindelse	Koncentration	Sammentræknings- kraft middel $\pm$ SEM	P
Krebs. (kontrol)	-	26,93 $\pm$ 5,31	
acrylyl CAR	10^{-6} M	55,31 $\pm$ 4,36	$\leq 0,01$
vinyl ACAR	10^{-6} M	48,25 $\pm$ 5,12	$\leq 0,01$
2-cyclopenten ACAR	10^{-6} M	59,83 $\pm$ 3,26	$\leq 0,01$
ethoxy ACAR	10^{-6} M	78,15 $\pm$ 3,12	$\leq 0,001$
methoxy ACAR	10^{-6} M	81,25 $\pm$ 4,08	$\leq 0,001$
formyl propionyl CAR	10^{-6} M	74,26 $\pm$ 4,15	$\leq 0,001$
ethoxyacetyl CAR			
3-carbomethoxypropionyl CAR			

N = antal forsøgsdyr pr. dosis

K = antal afprøvede doser minus en

SEM = standardafvigelse fra gennemsnittet

CAR = carnitinchlorid

ACAR = acetylcarnitinchlorid.

Tabel III

Virkning af visse carnitinacylderivater med den almene formel I på den af aconitin fremkaldte arytmie hos mus. Procentvis forøgelse af latenstiden til fremkomst af initial hjerterytmie og tachycardi i forhold til kontrolgruppen.

Forbindelse	Koncentration mg kg ⁻¹ i.v.	arytmie	latenstid for tachycardi
acryl CAR	50	45	39
vinyl ACAR	38	53	41
cyclopenten ACAR	100	40	20
ethoxyacetyl CAR	100	40	20
3-carbomethoxy propionyl CAR	25	65	39
formyl propionyl CAR	60	55	34
ethoxy ACAR	20	60	55
methoxy ACAR	25	65	50
quinidine	8.9	50	41,7

Tabel IV

Virkning af visse acylcarnitinderivater med den almene formel I på plasmakolesterol (Chol.), triglycerider (TG) og α -, β - og pre- β -lipoproteiner hos rotter behandlet med olivenolie, (15 ml kg^{-1} oralt, 1 time før forbindelsens administrering.

Forbindelser	mg kg^{-1}	olie ml kg^{-1}	TG mg/100 ml	Chol. mg/100 ml
Blindforsøg	-	-	75,12 $\pm$ 6,15c	65,15 $\pm$ 6,18c
Kontrol	-	15	215,36 $\pm$ 20,18	96,18 $\pm$ 4,16
vinyl ACAR	300	15	112,15 $\pm$ 15,16n.s.	78,15 $\pm$ 6,16n.s.
3-carbomethoxypropionyl CAR	350	15	88,15 $\pm$ 15,36c	69,25 $\pm$ 3,26c
ethoxy ACAR	250	15	78,25 $\pm$ 10,12c	70,26 $\pm$ 6,48c
methoxy ACAR	300	15	85,14 $\pm$ 13,26c	72,12 $\pm$ 6,87c

Tabel IV (fortsat)

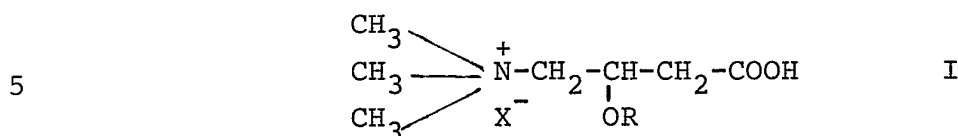
Forbindelse	mg kg ⁻¹	olie ml kg ⁻¹	α	% Lipoproteiner	
				β	pre- β
Blindforsøg	-	-	36,15 $\pm$ 2,12c	10,15 $\pm$ 1,23b	49,22 $\pm$ 2,17b
Kontrol	-	15	23,28 $\pm$ 2,19	16,12 $\pm$ 1,48	56,45 $\pm$ 2,36
vinyl ACAR	300	15	29,46 $\pm$ 3,15n.s.	14,13 $\pm$ 1,63n.s.	48,89 $\pm$ 2,96n.s.
3-carbomethoxypropionyl CAR	350	15	34,17 $\pm$ 3,23b	11,18 $\pm$ 1,15c	50,03 $\pm$ 2,09b
ethoxy ACAR	250	15	37,15 $\pm$ 2,17b	10,28 $\pm$ 1,52b	42,15 $\pm$ 2,27b
methoxy ACAR	300	15	36,39 $\pm$ 3,12b	12,32 $\pm$ 1,65b	45,83 $\pm$ 3,46b

"Student t-test" for afvigelsen i forhold til kontrollen.

a, b og c angiver henholdsvis $P \leq 0,05$, $0,01$ og $0,001$. N = 6.

P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af acylde-
rivater af carnitin med den almene formel I



hvor X^- betegner en anion, fortrinsvis en halogenid-
eller sulfatanion, og R betegner et radikal af en af
følgende organiske syrer:

- 10 (a) acrylsyre, vinylsuccinsyre eller allylsuccinsyre,
(b) 3-cyclohexencarboxylsyre eller
2-cyclopentenedisuccinsyre,
(c) methoxydisuccinsyre eller ethoxydisuccinsyre,
(d) 3-carbomethoxypropionsyre eller
15 4-carbomethoxymørsyre, eller
(e) 2-formylpropionsyre eller formylisomørsyre,
i optisk aktiv eller racemisk form, eller farmaceutisk
acceptable syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g -
n e t ved, at man
- 20 (1) på i og for sig kendt måde fremstiller chloridet
af én af syrerne (a)-(e) og
(2) omsætter det fremstillede chlorid med carnitin-
chlorid under tilstedeværelse af et organisk op-
løsningsmiddel ved en temperatur mellem 0°C og
25 80°C , og om ønsket overfører det således fremstil-
lede acylderivat i et farmaceutisk acceptabelt
syreadditionssalt.

30

35