

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 801304 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **801304**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07C 97/26

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.04.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.04.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

29.05.1979 US 43,271

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • American Cyanamid Company, One Cyanamid Plaza, Wayne, NJ 07470-8426, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Murdock, Keith Chadwick, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

4-asemassaan substituoituja 1- (aminoalkyyliamino)-5,8-dihydroksi- antraknoneja.

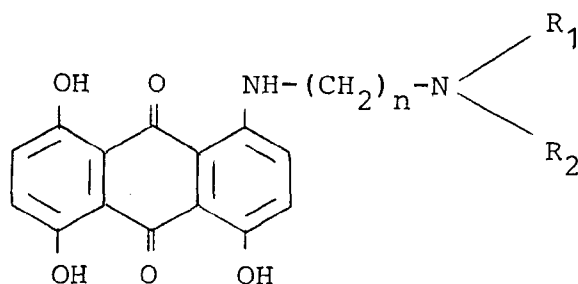
1-(aminoalkylamino)-5,8-dihydroksi- antrakinoner substituerade i 4-ställning.

2, 3.
American Cyanamid Company, Wayne, New Jersey, Yhdysvallat

Korjattavaa: sivuilla 2-7, 9, 12 ja 13

Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-(aminoalkyyliamino)-4,5,8-trihydroksiantrakinonien sekä niiden leukoemäsmuotojen ja farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara 1-(aminoalkylamino)-4,5,8-trihydroxiantrakinoner och leukobasformer samt farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter av dessa

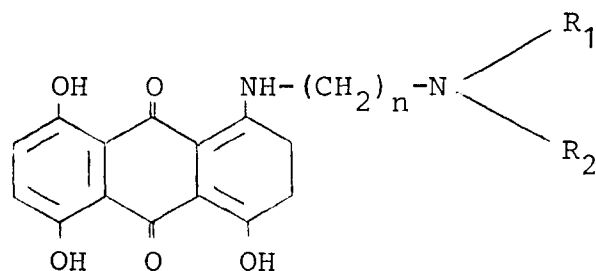
Tämä keksintö koskee menetelmää uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-(aminoalkyyliamino)-4,5,8-trihydroksiantrakinonien valmistamiseksi, joilla on kaava (I)



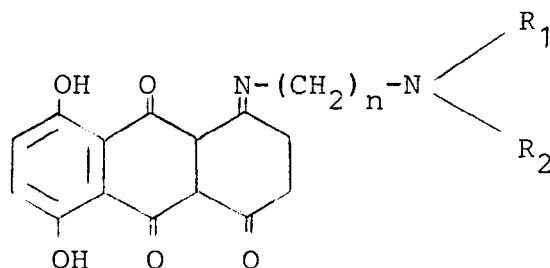
(I)

jossa n on kokonaisluku 2-4 ja ryhmät R_1 ja R_2 merkitsevät istenäisesti vetyä, 1-3 hiiliatomia sisältää alkyyliä tai β -hydroksietyyliä.

Tämä keksintö sisältää myös leukoemäkset ja niiden tautomeerit, jotka voidaan esittää seuraavilla yleisillä kaavoilla



(II, leukoemäs)



(III, tautomeerinen muoto)

joissa R_1 , R_2 ja n ovat edellä määritellyjä.

Antrakininijohdannaisia on aikaisemmin käytetty erityisesti tekstiilien värjäykseen tarkoitetuissa väriaineissa.

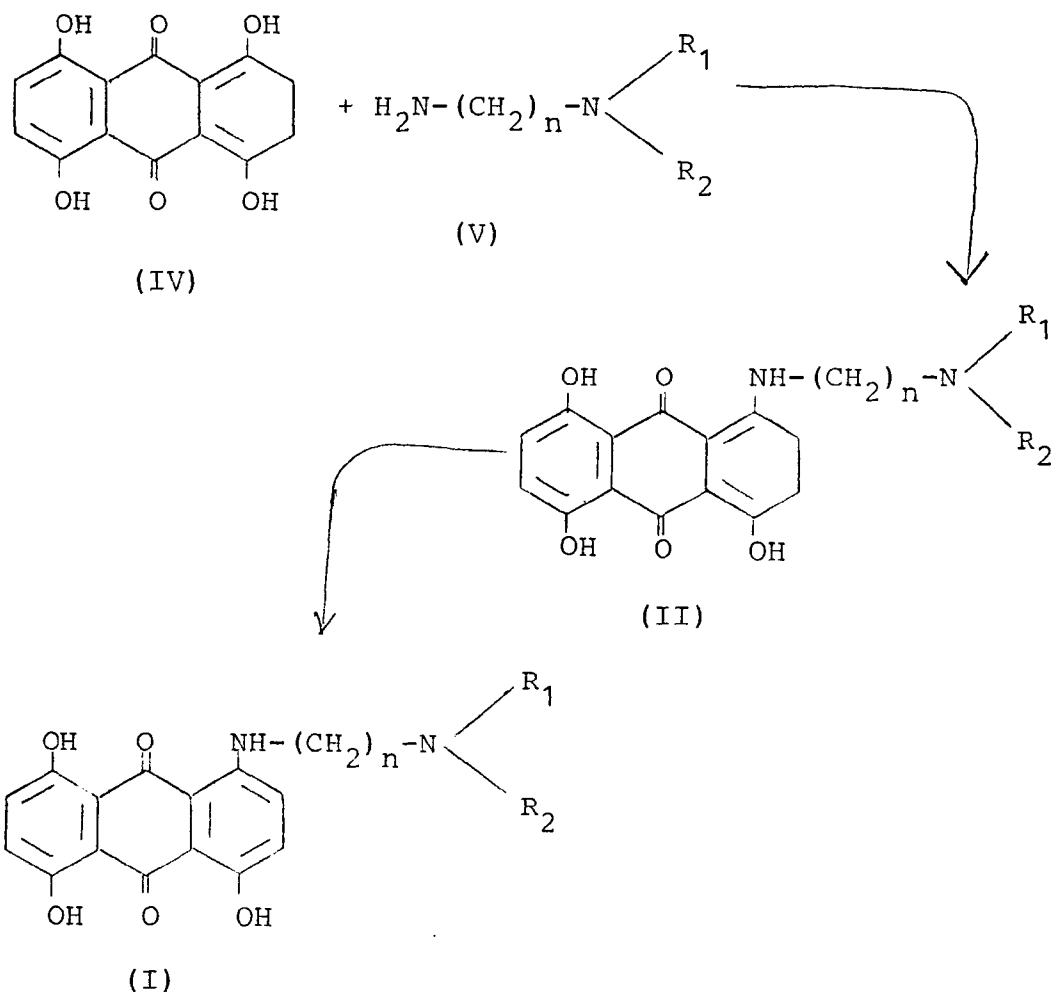
DD-patenttijulkaisusta 132 267 ja DE-hakemusjulkaisusta 2 835 661 tunnetaan yhdisteitä, jotka ovat rakenteeltaan ja ominaisuuksiltaan samankaltaisia kun keksinnön mukaisesti saatavat yhdisteet.

Tämän keksinnön mukaisesti saatavat uudet yhdisteet saadaan kiteisinä materiaaleina, joiden väri vaihtelee punaruskeasta siniseen, ja joilla on luonteenomainen sulamispiste ja absorptiospektrit, ja jotka voidaan puhdistaa alemmilla alkanoleilla uuttamalla, sillä useimmat vapaista emäksistä eivät liukene veteen ja eräät niistä ovat liukenemattomia useimpiin orgaanisiin liuottimiin. Tämän keksinnön mukaiset orgaaniset emäkset (I, II ja III) muodostavat

Keksintö
koskee
valmistus-
menetelmää!
määritettyä
määrittämistä-
menetelmää!

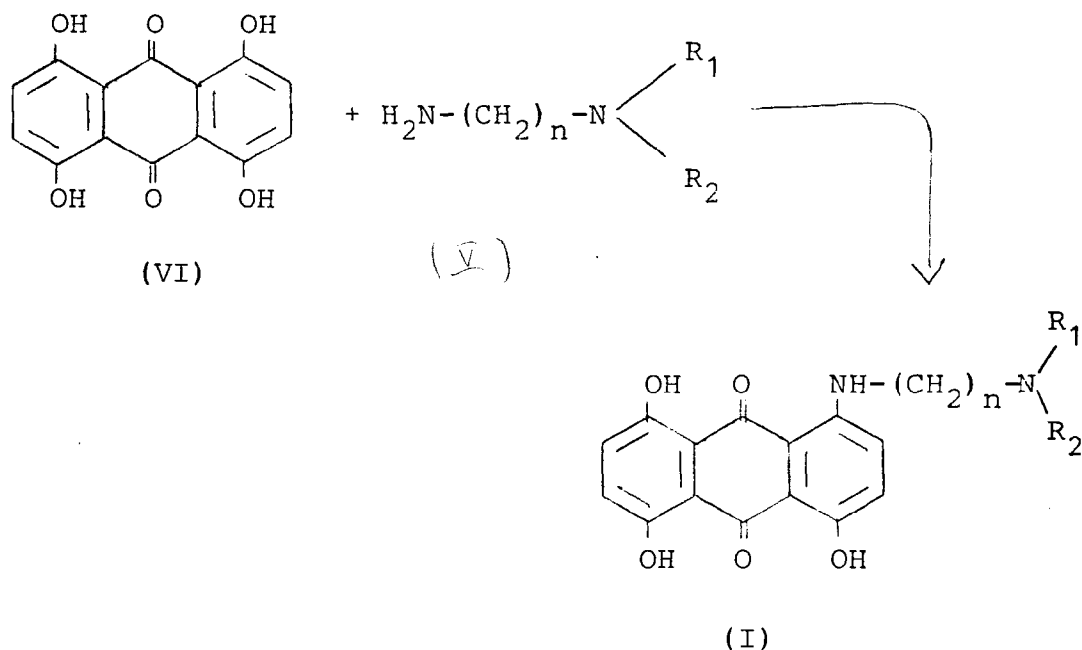
myrkkyvaikutuksettomia happoadditiosuoloja useiden farmakologisesti hyväksyttävien orgaanisten ja epäorgaanisten suoloja muodostavien yhdisteiden kanssa. Niinpä kun vapaa orgaaninen emäs ja happo sekoitetaan keskenään sopivassa neutraalissa liuottimessa, saadaan happoadditiosuoloja sellaisten happojen kanssa kuin rikkihappo, fosforihappo, kloorivetyhappo, bromivetyhappo, sulfamidihappo, sitruunahappo, maitohappo, hydroksimeripihkahappo, meripihkahappo, viinihappo, etikkahappo, bentsoehappo, glukonihappo, askorbiinihappo tms. Tämän keksinnön mukaisessa tarkoituksessa ovat vapaat emäkset samanarvoisia kuin niiden myrkkyvaikutuksettomat happoadditiosuolat. Tämän keksinnön mukaisten orgaanisten emästen happoadditiosuolat ovat yleensä kiteisiä kiinteitä aineita, jotka liukenevat suhteellisen hyvin veteen, metanoliin ja etanoliin, mutta suhteellisen huonosti poolittomiin orgaanisiin liuottimiin kuten dietyylieetteriin, bentseeniin, tolueeniin tms.

Tämän keksinnön mukaiset uudet yhdisteet on helppo valmistaa seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:



jossa R_1 ja R_2 ovat edellä määritellyjä. Tämän reaktiokaavion mukaisesti leuko-1,4,5,8-tetrahydroksiantrakinonia (IV) kondensoidaan sopivan alkyleenidiamiinin (V) kanssa liuottimessa, kuten N,N,N',N'-tetrametyylietyleenidiamiinissa, metanolissa, etanolissa, vedessä, dimetyyliformamidissa tai näiden seoksessa, typpi-atmosfäärissä välillä noin 40-60°C olevassa lämpötilassa useita tunteja niin, että syntyy vastaava leukoemäs (II). Leukoemäkset (II) voidaan helposti hapettaa täysin aromaattisiksi johdannaisiksi (I) käyttämällä apuna useita menetelmiä, kuten ilmahapetusta tai käsittelyä kuumalla nitro-bentseenillä tai käsittelyä kloraniililla, vetyperoksidilla tai natriumperboraatilla.

Vaihtoehtoisesti tämän keksinnön mukaiset uudet yhdisteet voidaan valmistaa noudattamalla seuraavaa reaktiokaaviota



jossa R_1 ja R_2 ovat edellä määritellyjä. Tässä tapauksessa 1,4,5,8-tetrahydroksiantrakinoni (VI) kondensoidaan sopivan alkyleenidiamiinin (V) kanssa liuottimessa, kuten N,N,N',N'-tetrametyylietyleenidiamiinissa, 2-metoksietanolissa tai N,N-dimetyyliformamidissa tms. palautusjäähdytyslämpötilassa 1-20 tuntia niin, että muodostuu vastaava emäs.

Tässä selostuksessa kuvatut uudet yhdisteet ovat hyödyllisiä kelaatin- tai kompleksinmuodostaja-aineina. Monivalenssisten metallionien kanssa muodostuneet kompleksit ovat erittäin pysyviä ja liukenevat tavallisesti useihin orgaanisiin liuottimiin. Nämä ominaisuudet tekevät ne tietysti käyttökelpoisiksi useissa sellaisissa tarkoituksissa, joissa metalli-ionikontaminaatio on ongelma, esim. stabilisaattoreina erilaisissa orgaanisissa systeemeissä kuten tyydyttyneissä tai tyydyttämättömissä voiteluöljyissä ja hiilivedyissä, rasvahapoissa ja vahoissa, joissa siirtymämetalli-ionikontaminaatio kiihdyttää hapettumista ja värinmuodostusta. Edelleen ne ovat hyödyllisiä monivalenssisia metalli-ioneja analysoitaessa, sillä ne voidaan

kompleksoida tai uuttaa näillä aineilla, tai metallien kantaja-aineina. Näitä yhdisteitä voidaan käyttää myös muissa tavallisissa tarkoituksissa, joihin kompleksointiaineita tarvitaan. Lisäksi leukoemäkset (II) ovat hyödyllisiä välituotteita valmistettaessa täysin aromaattisia johdannaisia (I).

Tämän keksinnön mukaiset uudet yhdisteet kykenevät myös inhiboimaan siirrettyjen hiiren kasvainten kasvua, joka on todettu seuraavilla kokeilla.

Lymfosyyttinen leukemia P388

Koe-eläimiä käytettiin DBA/2-hiiriä, jotka olivat kaikki samaa sukupuolta ja painoivat vähintään 17 g 3 g:n rajoissa. Kuhunkin koe-ryhmään kuului 5 tai 6 eläintä. Kasvaimen siirtäminen tapahtui injektoimalla vatsaontelosisäisesti 0,1 ml laimennettua vatsanestettä, jossa oli 10^6 lymfosyyttisen leukemian P388 solua. Koe-yhdisteet annetaan vatsaontelosisäisesti eri annoksina päivinä 1,5 ja 9 (kasvaimen siirtämisestä). Eläimet punnitaan ja eloonjäämistä tarkkailaan tavanomaisesti 30 vuorokauden ajan. Keskimääräiset elossapysymisajat merkitään muistiin ja lasketaan käsiteltyjen elossapysymisaajan (T) suhde kontrollieläinten elossapysymisaikaan (C). Positiivinen vertailuyhdiste on 5-fluoriurasiili, jota annetaan 60 mg/kg ruiskeena. Tätä keksintöä edustavilla yhdisteillä saadut koetulokset on esitetty taulukossa I.

Tehokkuuden kriteeti on $T/C \times 100 \geq 125 \%$.

Taulukko I

Lymosyyttinen leukemia P388

Yhdiste	Annos (mg/kg)	Keskimääräinen elossapysyminen (vrk)	T/C x 100 (%)
1-[(2-dimetyyliamino- etyyli)amino]-4,5,8- trihydroksiantrakini	50	17.0	170
	25	16.0	160
	12.5	14.0	140
Vertailuryhmä 5-fluoriurasiili	0	10.0	-
	60	15.0	150
1-[[2-(2-hydroksietyyli- liamino)etyyli]-amino]- 4,5,8-trihydroksiantra- kini	25	23.5	235
	12.5	19.5	195
	6.25	19.5	195
	3.12	19.0	190
	1.56	17.0	170
	0.78	15.5	155
Vertailuryhmä 5-fluoriurasiili	0	10.0	-
	60	19.0	190

Melanoottinainen melanoma B16

Koe-eläimiä^{vy} käytettiin C57BC/6 hiiriä, jotka olivat kaikki samaa sukupuolta ja painoivat vähintään 17 g 3 g:n rajoissa. Koeryhmiin kuului tavallisesti 10 eläintä. 1 g melanoottista melanoma B16-kasvainta homogenoidaan 10 ml:ssa kylmää tasapinotettua suolaliuosta ja 0,5 ml homogenaattiliuosta siirrostetaan vatsaontelosisäisesti kuhunkin koehiireen. Koeyhdisteet annetaan vatsaontelosisäisesti eri annoksina päivinä 1-9 (kasvaimen siirtämisestä). Eläimet punnitaan ja eloonjäämistä tarkkaillaan tavanomaisesti 60 vuorokauden ajan. Keskimääräiset elossapysymisaajat merkitään muistiin ja lasketaan käsiteltyjen elossapysymisaajan (T) suhde kontrollieläinten elossapysymisaikaan (C). Positiivinen vertailuyhdiste on 5-fluoriurasiili, jota annetaan 20 mg/kg ruiskeena. Tätä keksintöä edustavilla yhdisteillä saadut koetulokset on esitetty taulukossa II. Tehokkuuden kriteeri on $T/C \times 100 \geq 125 \%$.

Taulukko II

Melanoottinen melanoma B16

Yhdiste	Annos (mg/kg)	Keskim. elos- sapysymisaika (vrk)	T/C x 100 (%)
1-[[2-(2-dimetyyliamino- etyyli)amino]-4,5,8- trihydroksiantrakinoni	25	31.5	185
	12.5	35.2	209
	6.2	28.5	168
Vertailuryhmä 5-fluoriurasiili	0	17.0	-
	20	30.0	176
1-[[2-(2-hydroksietyyli- amino)etyyli]-amino]- 4,5,8-trihydroksiantra- kinoni	10	>31	>145
	5	28.5	129
	2.5	29.5	134
	1.2	28.5	129
Vertailuryhmä 5-fluoriurasiili	0	22	-
	20	28.5	129

Kaavan I mukaisia yhdisteitä, voidaan käyttää nisäkkäiden syöpäsairauksia parantavissa terapeuttisissa seoksissa, jotka sisältävät tiettyjä kaavan (I) mukaisia 1-(aminoalkyyliamino)-4,5,8-trihydroksiantrakinoneja (tai näiden leukoemäksiä tai myrkkyyvaikutusettomia happoadditiosuoloja). Näillä aineseoksilla aikaansaadaan nisäkkäiden leukemian ja sen tyyppisten syöpälaatuja taantumisen ja/tai lievittyminen.

Terapeuttisten seosten muut vaikuttavat aineosat inhiboivat yhdessä kaavan I mukaisten uusien yhdisteiden kanssa hiiriin siirrettyjen kasvainten kasvua ja aikaansaavat nisäkkäiden leukemian ja sen tyyppisten syöpälaatuja taantumisen ja/tai lievittymisen, kun niitä annetaan noin 1 mg - 0,4 g ruumiinpainon kiloa kohti vuorokaudessa. Optimaalisten tulosten saavuttamiseksi olisi edullinen annosmäärä noin 1,0 mg - noin 50 mg ruumiinpainon kiloa kohti vuorokaudessa ja sellaisia yksikköannoksia käytetään, että noin 70 kg painoinen henkilö saa vuorokaudessa kaikkiaan noin 70 mg - noin 3,5 g vaikuttavaa yhdistettä. Näitä annosohjeita sovelletaan niin, että saavutetaan optimaalinen hoitovaikutus. Esimerkiksi vuorokauden aikana an-

nettava määrä voidaan jakaa useampaan osaan tai annoksen suuruutta voidaan suhteellisesti pienentää tilanteen indikaatioiden mukaan ja vaikuttava aine voidaan antaa millä tahansa käytännöllisellä tavalla, kuten suun kautta, laskimonsisäisesti, lihaksensisäisesti tai ihonalaisesti.

Vaikuttavat yhdisteet voidaan antaa suun kautta esimerkiksi inertissä laimentimessa tai assimiloituvassa, nauttimiskelpoisessa kantimessa, tai ne voidaan sisällyttää kova- tai pehmeäliimavatekapseleihin tai puristaa tableteiksi tai sisällyttää ruokaan. Edullisesti seokset ja valmisteet valmistetaan siten, että suun kautta otettava yksikköannos sisältää noin 1-400 mg vaikuttavaa yhdistettä.

Tabletit, pillerit, kapselit tms. voivat sisältää sideainetta, laimentimia, hajotusaineita, liukuaineita, makeutusainetta ja makuainetta. Jos annosmuoto on kapseli, se voi edellämainituntyyppisten aineiden lisäksi sisältää nestemäistä kantaja-ainetta. Erilaisia muita aineita voi olla läsnä päällysteinä tai muulla tavoin muuntamassa annosyksikön fysikaalista muotoa. Lisäksi vaikuttavat yhdisteet voidaan sisällyttää pitkitetyn vaikutuksen omaaviin valmisteisiin.

Vaikuttavat yhdisteet voidaan myös antaa ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti tai vatsaontelonsisäisesti. Vaikuttavasta yhdisteestä voidaan vapaana emäksenä tai farmakologisesti hyväksyttävänä suolana valmistaa liuoksia veteen, johon on sopivasti sekoitettu pintaaktiivista ainetta kuten hydroksipropyyliseluloosaa. Glyseroliin, nestemäisiin polyetyleeniglykoleihin ja näiden seoksiin sekä öljyihin voidaan myös valmistaa dispersioita. Tavallisissa varastointi- ja käyttöolosuhteissa nämä valmisteet sisältävät mikro-organismien kasvua estävää säilöntäainetta.

Ruskeina käytettäväksi sopivia farmaseuttisia muotoja ovat steriilit vesiliuokset ja -dispersiot ja steriilit jauheet, joista voidaan paikan päällä valmistaa steriilejä injektio-liuoksia tai -dispersioita. Kaikissa tapauksissa annosmuodon pitää olla steriili ja niin juokseva, että sitä voidaan helposti käsitellä ruiskulla. Sen pitää olla pysyvä valmistus- ja varastointi-olosuhteissa ja suojattu mikro-organismien, kuten bakteerien ja sienten, kontaminoivalta vaikutukselta.

Ruuansulatuskanavan ulkopuolisesti annettavat seokset on erittäin edullista saattaa yksikköannosten muotoon. Tällöin vaikuttavat aineet sekä tarvittava farmaseuttisesti hyväksyttävä kantaja-aine sekoitetaan yksikköannosmuotoon sinänsä tunnetulla tavalla. Yksikköannos voi esimerkiksi sisältää pääasiallista vaikuttavaa ainetta noin 0,1 - 500 mg, edullisesti noin 10 - 500 mg. Suhteina ilmaistuna on vaikuttavaa ainetta tavallisesti noin 10 - 500 mg/ml kantaja-ainetta. Jos seokset sisältävät täydentäviä vaikuttavia aineita, annostus määräytyy tavallisen annoksen ja antotavan mukaan.

Syöpälaatuojen taantuminen ja lievittyminen saadaan aikaan esimerkiksi vatsaontelosisäisellä antotavalla. Vuorokaudessa voidaan antaa laskimonsisäinen annos kerran tai useammin. Usein riittää, kun annetaan yksi annos vuorokaudessa korkeintaan 5 tai 10 päivänä. On myös mahdollista antaa yksi annos joka toinen päivä tai sitäkin harvemmin. Kuten annosohjeista ilmenee, pääasiallisen vaikuttavan aineen määrä riittää taannuttamaan ja lievittämään leukemiaa tms. aiheuttamatta ylenmääräisiä sytotoksisia sivuvaikutuksia syöpää sairastavalle nisäkkäälle. Tässä syöpäsairauksilla tarkoitetaan pahanlaatuisia verisyöpää, kuten leukemiaa, sekä muita kiinteitä tai ei-kiinteitä pahanlaatuisia kasvaimia kuten tummasyöpää, keuhkosityöpää ja nisäkasvaimia. Taantumisella ja lievittymisellä tarkoitetaan kasvaimen kasvun pysäyttämistä tai hidastumista tai muuta merkkiä sairauden kääntymisestä parempaan suuntaan verrattuna siihen tilanteeseen, ettei hoitoa käytettäisi.

Tätä keksintöä selostetaan tarkemmin seuraavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

1-[(2-dimetyyliaminoetyyli)amino]-4,5,8-trihydroksiantrakinoni
Reaktioseosta, joka sisältää 52,9 g N,N-dimetyylietyleenidiamiinia 300 ml N,N,N',N'-tetrametyylietyleenidiamiinia ja 54,8 g leuko-1,4,5,8-tetrahydroksiantrakinonia, huuhdotaan typellä ja sekoitetaan typpi-atmosfäärissä 2 tuntia kuumentaen öljyhauteella 49-51°C:ssa. Seoksen annetaan jäähtyä typpi-atmosfäärissä ja sen jälkeen se suodatetaan. Suodattimeen jäänyt materiaali pestään etanolilla. Suodos ja pesuliuokset yhdistetään ja liuokseen annetaan kuplia ilmaa 10 tunnin ajan samalla, kun seoksen lämpötila pidetään 23°C:ssa. Kun

liuotin haihdutetaan, saadaan hieman kumimainen, sinimusta kiinteä aine. Kiinteä aine liukenee lähes kokonaan 300 ml:aan kloroformi-metanoliseosta (6:1). Tämä liuos, joka sisältää hieman liukenematon- ta materiaalia, kromatografoidaan korkeapainenestekromatografisesti silikageelillä (1,4 kg) käyttämällä eluenttina kloroformi-metanoli- seosta (6:1). Jakeita seurataan ohutkerroskromatografisesti (sili- kageeli, kloroformi-metanoli (6:1)). Kun jakeet, joissa on vain kro- matografisesti nopeampaa kyseisestä kahdesta violetista täplästä, yhdistetään ja haihdutetaan vakuuissa, saadaan 3,4 g otsikon tuotet- ta lähes mustana kiinteänä aineena, sp. 171-172°C.

Esimerkki 2

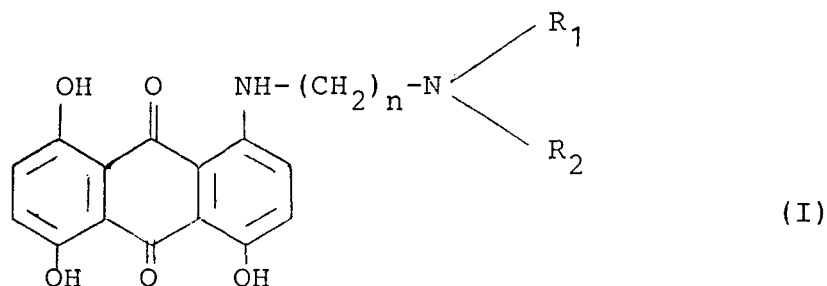
1-/[2-(2-hydroksietyyliamino)etyyli]amino]-4,5,8-trihydroksi-
antrakinoni

Suspensiota, jossa on 5,44 g 1,4,5,8-tetrahydroksiantrakinonia (P.G. Marshall, J.C.S., 254 (1937)) liuoksessa, jossa on 2,08 g 2-(2-aminoetyyliamino)etanolia 50 ml:ssa N,N,N',N'-tetrametyylietylee-
nidiamiinia, palautusjäähdytetään 17 tuntia samalla sekoittaen, ja sen jälkeen annetaan jäähtyä. Kiinteä aine suodatetaan talteen ja pestään 3 kertaa N,N,N',N'-tetrametyylietyleenidiamiinilla ja sen jälkeen kahdesti heksaanilla. Ensimmäinen suodos ja diamiinipesu-
liuokset yhdistetään ja liuoksen annetaan seisoa 60 tuntia niin, että kiinteä aine erottuu. Kun tämä kiinteä aine kerätään talteen ja pes-
tään kuten edellä, saadaan 0,524 g tummansinistä kiinteätä ainetta. Tämä kiinteä aine puhdistetaan kuivalla pylväskromatografiolla (so.
tasapainotus on tehty ilmalla) silikageelillä käyttämällä menetelmää B.Loew ja M.M.Goodman, Chem. and Ind., 2026 (1967) ja eluoimalla klo-
roformi-metanoliseoksella (3:1) ja seuraamalla jakeita ohutkerros-
kromatografisesti (silikageeli, sama liuotinseos). Kun jakeet, joissa oli vain hitaampaa kahdesta violetista täplästä, yhdistettiin ja
haihdutettiin, saatiin 0,42 g otsikon tuotetta tummansinisenä kiin-
teänä aineena, sp. 196-198°C.

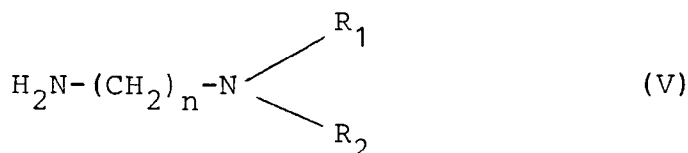
Patenttivaatimus

Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 1-(amino-alkyyliamino)-4,5,8-trihydroksiantrakinonien valmistamiseksi, joilla onkaava (I)

väli-
lyönti



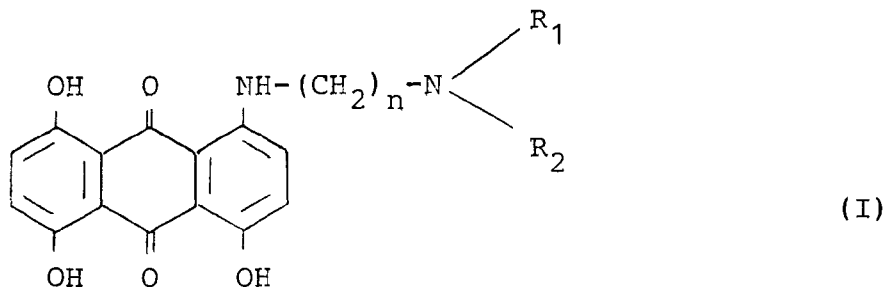
jossa n on kokonaisluku 2-4 ja ryhmät R_1 ja R_2 merkitsevät itsenäisesti vetyä, 1-3 hiiliatomia sisältävää alkyyli tai β -hydroksietyyliä, ja niiden leukoemäsmuotojen sekä farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 1,4,5,8-tetrahydroksiantrakinoni tai sen leukomuoto saatetaan reagoimaan alkyleenidiamiinin kanssa, jolla on kaava (V)



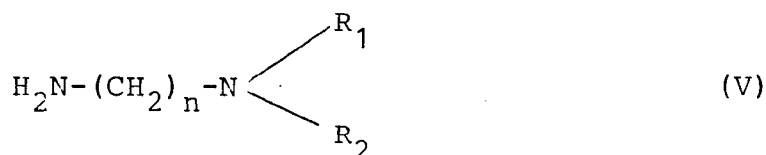
jossa n, R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä, inertissä liuottimessa palautusjäähdytyslämpötilassa, jolloin saadaan vastaava aromaattinen emäs tai leukoemäs, ja tarvittaessa leukoemäs hapetetaan aromaattiseksi emäkseksi, ja haluttaessa muodostetaan farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

Patentkrav

Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara 1-(aminoalkylamino)-4,5,8-trihydroxiantrakinoner med formeln (I)



vari n är heltalet 2-4 och grupperna R_1 och R_2 anger självständigt väte, en alkyl med 1-3 kolatomer eller β -hydroxietyl, och för framställning av leukobasformer samt farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter av dessa, k ä n n e t e c k n a t därav, att 1,4,5,8-tetrahydroxiantrakinon eller dess leukoform bringas att reagera med en alkylendiamin med formeln (V)



vari n , R_1 och R_2 anger samma som ovan, i ett inert lösningsmedel vid återloppskylningsstemperatur, varvid man erhåller motsvarande aromatiska bas eller leukobas, och vid behov oxideras leukobasen till en aromatisk bas, och om man så vill bildas ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

Viitejulkaisu - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisu: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE H 2 835 661 (W3C 97/26)

DK

FR

GB

NO

SE

US

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

DD H 132 267

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

31.11-86

Eira Ylilampi

Allekirjoitus