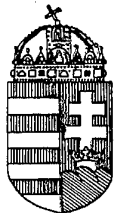


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

209 576 B

(21) A bejelentés száma: 1828/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 05. 31.
(30) Elsőbbségi adatok:
90/12311 1990. 06. 01. GB

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 239/48
A 61 K 31/505

(40) A közzététel napja: 1992. 02. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1994. 08. 29. SZKV 94/08

(72) Feltalálók:

Leach, Michael John, Langley Court, Kent (GB)
Nobbs, Malcolm Stuart, Langley Court, Kent (GB)

(73) Szabadalmaz:

The Wellcome Foundation Ltd., London (GB)

(74) Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

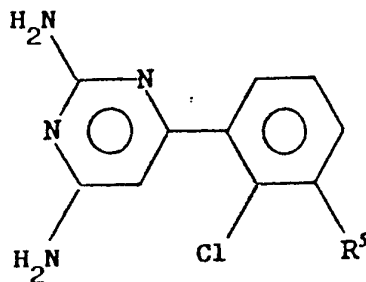
(54) Eljárás pirimidinil-származékok és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására

(57) KIVONAT

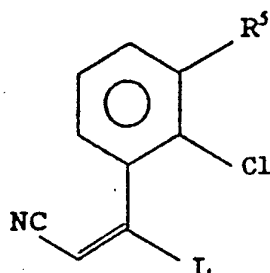
A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű vegyületek – ahol R⁵ jelentése hidrogén- vagy klór-atom – és sóik előállítására, oly módon, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – ahol R⁵ jelentése a fenti és L jelentése kilépőcsoport – guanidinnel vagy sójával

val reagáltatnak, majd kívánt esetben a kapott vegyületet szabad bázissá vagy savaddíciós sóvá alakítják.

Az (I) általános képletű vegyületek központi idegrendszerre ható gyógyászati készítmények hatóanyagai.



(I)



(II)

A találmány tárgya eljárás új pirimidinil-származékok és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány közelebbről (I) általános képletű szubsztituált 6-fenil-pirimidinekre vonatkozik, mely vegyületek különösen a központi idegrendszer

rendellenességei és betegségei kezelésére alkalmasak. A glutamát egy élénkítő hatású aminosav, amely idegátvivőként működik. Ha azonban a sejten kívüli koncentrációja kielégítően magas, akkor a glutamát hatásos neurotoxinként működik, amely a központi idegrendszerben lévő neuronok megölésére képes [Rothman & Olney (1986) Prog. Brain. Res., 63, 69]. A glutamát neurotoxikus hatása számos központi idegrendszeri rendellenességben és betegségben megmutatkozik, beleértve az agyi ischémiás károsodást, és a krónikus neurodegeneratív rendellenességeket, például az Alzheimer-kórt, a mozgási rendellenességeket és a Huntington-kórt [Meldrum Clinical Science (1985), 68, 113–122]. Ezen kívül a glutamát számos neurológiai rendellenességnél szerepet játszik, ilyenek például az epilepszia, a mániás depresszió, a depresszió, a skizofrénia, a magas nyomású neurológiai szindróma, krónikus fájdalom, trigeminális neuralgia és migrén.

A 021 121 számú európai szabadalmi bejelentésben leírják a 3,5-diamino-6-(szubsztituált fenil)-1,2,4-triazinok egy csoportját, melyek hatásosak a központi idegrendszeri rendellenességek kezelésében, például az epilepszia kezelésében. Az egyik ilyen vegyület, melyet ebben a bejelentésben írnak le, a 3,5-diamino-6-(diklór-fenil)-1,2,4-triazin (lamotrigin), erről kimutatták, hogy gátolja az izgató hatású aminosavak, glutamát és aszpartát felszabadulását [Leach és tsai., Epilepsia 27, 490–497 1986, A. A. Miller és tsai., New anticonvulsant drugs. Ed. Meldrum and Porter 165–177, 1987].

Új 6-fenil-pirimidineket találtunk, melyek hatásosan gátolják a sejten kívüli glutamát felszabadulását. Eszerint (I) általános képletű vegyületeket vagy sóit állítják elő, ahol R⁵ jelentése hidrogénatom vagy klóratom.

Három 2,4-diamino-6-aril-pirimidin ismert, mégpedig a 2,4-diamino-6-(klór-fenil)-pirimidin, 2,4-diamino-5-metil-6-(4-klór-fenil)-pirimidin és 2,4-diamino-6-(β-naftil)-pirimidin [lásd Russell, J. Chem. Soc. (1954) 2951. o. és Falco és tsai., és Brit. J. Pharmacol. (1951) 6, 185]; ezen vegyületek biológiai hatásokról nem tettek említést.

Az (I) általános képletű vegyületek a következők: 2,4-diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-pirimidin; 2,4-diamino-6-(2-klór-fenil)-pirimidin.

Az (I) általános képletű vegyületeket a központi idegrendszer neurodegeneratív vagy más neurológiai rendellenességeinek kezelésére vagy megelőzésére lehet használni emlősöknél, mely betegségek etiológiája a neuroátvivő glutamát túlzott felszabadulásából áll. Az ilyen állapotok vagy akutak, vagy krónikusak lehetnek. Az akut állapot agyi ischémiás károsodást foglal magában, mely különböző okokból eredhet, ilyenek a szélütés, a szívleállás, a szív bypass sebészet, a neunatális anoxia és hipoglikémia, valamint a gerincvelő

vagy agy fizikai sérülése vagy traumája. A krónikus rendellenességekhez tartoznak az Alzheimer-kór, a Huntington-kór és Olivoponto kisagyi atrofia és a mozgásrendszer rendellenességei. Az (I) képletű vegyületet továbbá kezelhető más neurológiai állapotok a depresszió, a mániás depresszió, skizofrénia, krónikus fájdalom, epilepszia, trigeminális neuralgia és a migrén.

A találmány szerint embernél, emlősöknél a központi idegrendszer neurodegeneratív vagy más neurológiai rendellenességeit, melyek etiológiája a neuronátvivő glutamát túlzott felszabadulásából áll, oly módon kezelhetjük, hogy az emlősnek, illetve az embernek nemtoxikus mennyiségben adagoljuk az (I) képletű vegyületet vagy sóját. Olyan emlősöket kezelünk az (I) képletű vegyület vagy gyógyászatilag elfogadható sója nemtoxikus hatásos mennyiségével, melyeknek megnövekedett CNS extracelluláris glutamát szintje van.

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületet vagy sóját tehát a gyógyászatban alkalmazzuk, különösen a központi idegrendszer neurodegeneratív vagy más neurológiai rendellenessége kezelésére vagy megelőzésére, mely betegségek etiológiája a neuroátvivő glutamát túlzott felszabadulásából áll. A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületet vagy sóját gyógyszerkészítmények hatóanyagaként alkalmazhatjuk, mely gyógyászati készítmények tehát a központi idegrendszer neurodegeneratív vagy más neurológiai rendellenességeinek kezelésére vagy megelőzésére használhatók. Az etiológia a neuroátvivő glutamát túlzott felszabadulásából áll.

A találmány szerint (I) általános képletű vegyületeket általában savaddíciós sóik formájában állítjuk elő. Ilyenek a szerves vagy szervetlen savakkal képezett sók, az ilyen savaddíciós sók rendszerint gyógyászatilag elfogadhatók, bár gyógyászatilag nem elfogadható savak sóikat is felhasználhatjuk a találmány szerinti vegyületek előállításához és tisztításához. Így előnyös a sók a sósav, hidrogén-bromid, kénsav, citromsav, borkősav, oxálsav, fumársav, maleinsav, oxaloecetsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, para-toluol-szulfonsav, benzolszulfonsav és izetionsav-vók. Az (I) általános képletű vegyületek sóit úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő vegyületet szabad bázis formájában a megfelelő savval reagáltatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen gyógyszerkészítményekké alakítjuk. Ezek a készítmények az (I) általános képletű vegyületeket vagy gyógyászatilag elfogadható sóikat tartalmazzák, egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozóval összekeverve, és adott esetben további szinergista hatást nem mutató gyógyhatású komponenst is tartalmaznak. A hordozóknak elfogadhatóknak kell lenni olyan értelemben, hogy kompatibilisek a többi komponenssel, és a páciens számára sem károsak.

A gyógyszerkészítmények alkalmasak lehetnek orális, parenterális, beleértve a szubkután, intradermális, intramuszkuláris és intravénás, továbbá rektális és topikális, beleértve a dermális, bukkális és szublingvális adagolásra, bár a legelőnyösebb adagolási mód függ például a páciens állapotától és betegségétől. A készí-

mények rendszerint egységdózis formában állítjuk elő, és előállításuk a gyógyszeratban ismert módszerrel történhet. Valamennyi módszer magában foglalja az (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatiilag elfogadható sója, azaz a hatóanyag összekeverését a hordozókkal, általában a készítményeket homogén állapotban állítjuk elő, és alaposan összekeverjük a hatóanyagot a folyékony hordozókkal vagy a finom eloszlású szilárd hordozókkal vagy mind a kettővel, majd kívánt esetben a terméket a kívánt formává alakítjuk.

Az orális adagolásra alkalmas készítményeket előállíthatjuk például kapszula, tablettá vagy ostya formájában, melyek mindegyike a hatóanyagot előre meghatározott mennyiségben tartalmazza, továbbá előállíthatunk port vagy granulátumot, oldatot vagy szuszpenziót, vizes közegben vagy vízmentes folyadékban, vagy olaj-a-vízben folyadék emulziót vagy víz-az-olajban folyadék emulziót. A hatóanyagot előállíthatjuk nagy pirula, szirupos vagy orvosság vagy pép formájában is.

A tablettá előállítása préseléssel vagy olvasztással történik, adott esetben egy vagy több segédanyaggal együtt. A tablettákat úgy állítjuk elő, hogy megfelelő gépen a hatóanyagot szabadon folyó formában, például por vagy granulátum formájában préseljük, adott esetben összekeverjük kötőanyaggal, csúszást elősegítő szerrel, inert hígítóval, kenőanyaggal, felületaktív vagy diszpergáló anyaggal. Az olvasztott tablettákat egy megfelelő gépen állítjuk elő úgy, hogy a porított vegyületet inert folyékony hígítóval nedvesítve megolvasszjuk. A tablettákat adott esetben bevonhatjuk vagy megoszthatjuk, és úgy készíthetjük ki, hogy lassan lebomló vagy szabályozott lebomlású formában tartalmazza a hatóanyagot.

A parenterális adagolásra szolgáló készítmények vizes vagy vízmentes steril injekciós oldatok, melyek tartalmazhatnak antioxidáns, puffert, bakteriosztatikumot és olyan anyagot, amely izotóniássá teszi a készítményt a páciens vérével, és a vizes és vízmentes szuszpenziók szuszpendálószerkeket és sűrítőszerkeket tartalmazhatnak. A készítményeket egységdózis vagy multidózisú tartó formájában állíthatjuk elő, például lezárt ampullákat és fiolákat állíthatunk elő, és ezeket liofilizált körülmények között tárolhatjuk, ahol a steril folyékony hordozó hozzáadására van szükség, ilyen például az injekciós víz, és ezt közvetlenül alkalmazás előtt használjuk.

A receptre készülő injekciós oldatokat és szuszpenziókat steril porokból, granulátumokból és a fent leírt módon előállított tablettákból készíthetjük.

A rektális adagolásra alkalmas készítményeket kúp formájában állítjuk elő a szokásos hordozókkal, például kakaóvajjal vagy polietilénlikollal összekeverve.

A topikális adagolásra szóló készítményeket, melyeket a szájbán alkalmazunk, bukkálisan vagy szublinguálisan alkalmazzuk, például cukorkákat állítunk elő, melyek a hatóanyagot tartalmazzák ízesített alapanyagban, például szacharózban és tragantmézgában vagy gumiarábikumban, és előállíthatunk pasztillákat, melyet a hatóanyagot egy bázisban, például zselatin-

ban, glicerínben vagy szacharózban és gumiarábikumban tartalmazzák.

Előnyösek azok az egységdózis készítmények, amelyek hatásos mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak, vagy ezek megfelelő részét. A fent említett komponenseken kívül a készítmények további ismert komponenseket is tartalmazhatnak a készítmény típusának függvényében, így például az orális adagolásra alkalmas készítmények ízesítőszerkeket is tartalmazhatnak. A tabletták vagy más készítmények hatásos mennyiségben tartalmazzák az (I) általános képletű vegyületet, mégpedig olyan dózisban vagy többszörös dózisban, ahol az egységek 5–500 mg, rendszerint 10–250 mg (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak. Előnyösen az (I) általános képletű vegyületekkel a központi idegrendszeri rendellenességeket vagy betegségeket orális adagolással kezeljük, vagy pedig injekció útján, ami lehet intraparenterális vagy szubkután adagolás mód. A páciensnek adagolandó pontos hatóanyag mennyisége a kezelő orvos felelőssége. Az alkalmazott dózis azonban számos tényezőtől függ, ilyenek a beteg kora és neme, a kezelendő betegség pontos meghatározása, és ennek súlyossága. Így például, ha epilepsziás beteget kezelünk, akkor a dózis lényegesen alacsonyabb lesz, mint hogyha szélütés után kezeljük a beteget az agyi ischémiás károsodás gyógyítására. Ezenkívül az adagolás módja a beteg állapota súlyosságának függvényében változik.

Ha a központi idegrendszeri rendellenességet kezeljük, például az agyi ischémiás károsodás gyógyítására, akkor az (I) általános képletű vegyületet rendszerint vagy orálisan, vagy injekció útján alkalmazzuk, 0,1–30 mg/kg napi dózisban. Felnőtteknél a dózis általában 8–2400 mg/nap, előnyösen 35–1050 mg/nap.

A találmány szerinti vegyületeket az irodalomból ismert bármely módszerrel előállíthatjuk [lásd például JACS 73, (1951) 3763. oldal].

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol R⁵ jelentése a fenti és L jelentése kilépő csoport, guanidinnel vagy sójával reagáltatunk, és az (I) általános képletű vegyületet szabad bázisként vagy sójaként izoláljuk, és kívánt esetben a szabad bázis formájú (I) általános képletű vegyületet sóvá alakítjuk, vagy kívánt esetben az egyik só más sóvá alakítjuk.

Kilépő csoportként L helyén megemlíthetők az alkoxi-, különösen az 1–4 szénatomos alkoxicsoportok, a halogénatom, alkil-tio-, különösen 1–4 szénatomos alkil-tio-csoport vagy szubsztituált aminocsoport, például anilino-, morfolino-, 1–4 szénatomos alkil-amino- vagy benzil-amino-csoport.

A (II) általános képletű vegyületek és a guanidin reakcióját előnyösen vízmentes oldószerben, például alkanolban, például etanolban hajtjuk végre magasabb hőmérsékleten, például 80–150 °C-on. Bázist, előnyösen alkán-oxidot, például nátrium-etoxidot használunk általában, ha a guanidint só formájában alkalmazzuk.

A (II) általános képletű vegyületeket önmagában ismert módon állíthatjuk elő (lásd például a JACS,

1951, 73, 3763), például oly módon, hogy β -keto-nitrilt diazometánnal reagáltatunk.

A találmány további részleteit a következő példák-
kal illusztráljuk.

1. példa

2,4-Diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-pirimidin előállít-
tása

i) metil-2,3-diklór-benzoát

50 g Aldrich-féle 2,3-diklór-benzoésavat 250 ml ti-
onil-kloriddal melegítünk visszafolyató hűtő alatt 1 óra
hosszat. Az oldatot leszűrjük, csökkentett nyomáson
szárazra pároljuk. A kapott olajat hozzásepegtetjük
200 ml vízmentes metanolhoz, keverés közben, szoba-
hőmérsékleten. 1 óra múlva a kapott oldatot csökken-
tetett nyomáson szárazra pároljuk, és a maradékot dietil-
éterben feloldjuk. A szerves fázist vízzel kétszer mos-
suk, csontszénnel derítjük, leszűrjük és magnézium-
szulfát felett szárítjuk. 34 mg cím szerinti vegyületet
kapunk, amely 36–38 °C hőmérsékleten olvad.

ii) 2,3-diklór-benzoil-acetonitril

2,3 g fémnátriumot feloldunk 100 ml vízmentes
metanolban, és az oldatot csökkentett nyomáson szá-
razra pároljuk. A maradékhoz 26 ml vízmentes aceto-
nitrilt és 20,5 g metil-2,3-diklór-benzoátot adunk, és az
elegyet keverjük, majd egész éjjel visszafolyató hűtő
alatt nitrogén áramban melegítjük. Az egész anyagot
100 ml vízbe öntjük, és dietiléterrel extraháljuk. A vi-
zes fázist ezután óvatosan 2 n sósav hozzáadásával pH
= 6-ra savanyítjuk, és kloroformmal extraháljuk. A
szerves fázist ezután vízzel mossuk, magnézium-szul-
fát felett szárítjuk, leszűrjük és szárazra pároljuk. A
kapott olajat oszlopkromatográfiásan szilícium-dioxi-
don tisztítjuk, kloroformmal eluáljuk.

Kitermelés: 1,75 g.

iii) 3-(2,3-Diklór-fenil)-3-metoxi-akrilnitril

2,8 g 2,3-diklór-benzoil-acetonitrilt feloldjuk dietil-
éterben, és az oldatot hozzáadjuk diazometán dietil
éteres oldatának feleslegéhez keverés közben, és jeges
fürdőn hűtjük. Az oldatot fokozatosan hagyjuk szoba-
hőmérsékletre melegedni, és egész éjjel állni hagyjuk.
Az oldatot csökkentett nyomáson szárazra pároljuk és
a nyersanyagot oszlopkromatográfiásan szilícium-di-
oxidon tisztítjuk, kloroformmal eluáljuk. A kapott szil-
lárd anyagot metanoltól átkristályosítjuk.

Kitermelés: 1,47 g, op.: 93–95 °C.

iv) 2,4-Diamino-6-(2,3-diklór-fenil)-pirimidin

0,7 g enol-étert hozzáadjunk 0,67 g guanidin-hidro-
kloridból kapott guanidin, és 0,16 g nátrium-fém 40 ml
vízmentes etanollal készített szuszpenziójához, és az egé-
szet 130 °C hőmérsékletre melegítjük 18 órán keresztül
egy lezárt edényben. A reakcióelegyet kis térfogatra be-
pároljuk, kloroformban feloldjuk és vízzel mossuk. A
szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszür-
jük és szárazra pároljuk. A nyersanyagot oszlopkroma-
tográfiásan tisztítjuk szilícium-dioxidon, kloroformmal
és 2% metanolt tartalmazó kloroformmal eluáljuk. 0,15 g
terméket kapunk, ezt szilícium-dioxidon újra kromatog-
rafáljuk, eluálószerként kloroformot, majd 2 illetve 5%
metanolt tartalmazó kloroformot használunk.

Kitermelés: 0,09 g, op.: 180–182 °C.

NMR: oldószer = CDCl_3

7,50 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,05 (s, 1H)
4,60–4,90 (széles d, 4H).

5

2. példa

2,4-Diamino-6-(2-klór-fenil)-pirimidin

i) 3-(2-Klór-fenil)-3-metoxi-akrilnitril

5 g Lancaster szintézissel előállított 2-klór-benzoil-
acetonitrilt feloldjuk minimális mennyiségű diklór-me-
tánban, és hozzáadjuk diazometán éteres oldatának feles-
legéhez keverés és jeges fürdős hűtés közben. Az oldatot
lassan hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és egész
éjjel állni hagyjuk. Az oldatot csökkentett nyomáson szá-
razra pároljuk, a nyersanyagot oszlopkromatográfiásan
szilícium-dioxidon tisztítjuk és diklór-metánnal eluáljuk.

Kitermelés: 4,85 g, op.: 42–44 °C.

ii) 2,4-Diamino-6-(2-klór-fenil)-pirimidin

4,75 g enol-étert hozzáadjunk 4,68 g hidrokloridból
kapott guanidin és 1,13 g fémnátrium 125 ml vízmen-
tes etanollal készített szuszpenziójához, és az egészet
lezárt edényben 18 óra hosszat melegítjük 150 °C hő-
mérsékleten. A reakcióelegyet kis térfogatra bepárol-
juk, kloroformban felvesszük, vízzel mossuk. A szerve-
s fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük
és szárazra pároljuk. A nyersanyagot szilícium-dioxi-
don oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, kloroformmal
és 2% metanolt tartalmazó kloroformmal eluáljuk. Ki-
termelés: 0,5 g. A terméket szilícium-dioxidon ismét
kromatografáljuk, eluálószerként kloroformot, majd
2% metanolt tartalmazó kloroformot használunk.

Op.: 165–167 °C.

NMR: oldószer = CDCl_3

6,85–7,15 (m, 4H), 5,70 (s, 1H), 5,40 (széles s, 2H),
4,87 (széles s, 2H).

35

Farmakológiai hatás

Glutamát felszabadítás és patkány máj DHFR gátlás

Az (I) általános képletű vegyületeket teszteltünk arra,
hogy hogyan hatnak a glutamát felszabadítására, amelyet
veratrinnal idézünk elő patkány agy szeletekből az Epi-
lepszia 27(5): 490–497, 1986. jegyzőkönyv szerint. A
DHFR aktivitás gátlás vizsgálatának jegyzőkönyv sze-
rint. A DHFR aktivitás gátlás vizsgálatának jegyzőköny-
ve a Biochemical Pharmacology 20. kötet, 561–574. ol-
dalának 1971-ből származó leírásának a módosítása.

45

Az eredményeket az 1. táblázat tartalmazza. Az
 IC_{50} a vegyületnek az a koncentrációja, amely a DHFR
enzim hatást 50%-kal gátolja.

1. táblázat

Példa szerinti vegyület	IC_{50} (μM) Glutamát felszabadítás (P95 korlátok)	IC_{50} (μM) Patkány máj DHFR (P95 korlátok)
1.	10	<100
2.	10	>100
*	>10	>55

55

* A 2,4-diamino-5-metil-6-(4-klór-fenil)-pirimidint
Russell módszere szerint állítottunk elő J. Chem. Soc.
(1954) 2951 szakirodalmi helyen leírtak szerint.

60

Gyógyszeri formálási példák

A. Tabletta

1. példa szerinti vegyület	150 mg)
Laktóz	200 mg)
Kukorica keményítő	50 mg)
Polivinil-pirrolidon	4 mg)
Magnézium-sztearát	4 mg)
) = tartalom/tabletta	

A gyógyszert a laktózzal és keményítővel összekeverjük és polivinil-pirrolidon vizes oldatával granuláljuk. A kapott granulátumot szárítjuk, magnézium-sztearáttal összekeverjük és tablettákká préseljük.

B. Injekció

I. Injekció

Az (I) képletű vegyület sóját steril injekciós vízben feloldjuk.

II. Intravénás injekciós készítmény

Hatóanyag	0,20 g
Steril-pirógén-mentes foszfát-puffer (pH 9,0)	10 ml-ig

Az 1. példa szerinti vegyületet só formájában feloldjuk a foszfát-puffer nagy részében, 35–40 °C hőmérsékleten, majd a térfogatot feltöltjük, és steril mikroporózus szűrőn keresztül steril 10 ml-es üvegfiolákba (1. típus) szűrjük, melyeket lezárunk steril eszközzel, és felül zárjuk.

A következő példákban az (I) általános képletű vegyületek bármelyikét használhatjuk hatóanyagának vagy ezek gyógyszerilag elfogadható sóját.

C. példa

Kapszula készítmények

I. Kapszula készítmény

Az A készítményt úgy állíthatjuk elő, hogy a komponenseket összekeverjük és kétrészes keményszelatin-kapszulába töltjük a kapott elegyet.

	mg/kapszula
(a) hatóanyag	250
(b) laktóz B. P.	143
(c) nátrium-keményítő-glikolát	25
(d) magnézium-sztearát	2
	420

II. Kapszula készítmény

	mg/kapszula
(a) hatóanyag	250
(b) Macrogel 4000 BP	350
	600

A kapszulákat úgy állítjuk elő, hogy a Macrogel 4000 BP-t megolvasztjuk, a hatóanyagot az olvadékban diszpergáljuk, és a kétrészes kemény szelatin kapszulákat megtöltjük az eleggyel.

III. Kapszula készítmény (szabályozott felszabadulási kapszula)

	mg/kapszula
(a) hatóanyag	250
(b) mikrokristályos cellulóz	125
(c) laktóz BP	125
(d) etil-cellulóz	13
	513

A szabályozott leadású kapszula készítményt úgy állítjuk elő, hogy az (a)–(c) komponenseket összeke-

verjük, az elegyet extrudálással extrudáljuk, majd gömböket készítünk, és az extrudátumot szárítjuk. A szárított pelleteteket (d) etil-cellulózzal bevonjuk, mint szabályozott leadású membránnal, és kétrészes kemény szelatin kapszulákba töltjük.

D. Szirup készítmény

hatóanyag	0,2500 g
szorbitol oldat	1,5000 g
glicerín	1,0000 g
nátrium-benzoát	0,0050 g
íz	0,0125 ml
tisztított víz	5,0 ml-ig

A nátrium-benzoátot feloldjuk tisztított vízben, és hozzáadjuk a szorbit-oldatot. A hatóanyagot hozzáadjuk, feloldjuk, a kapott oldatot glicerinnel elkeverjük, majd a kívánt térfogatra töltjük fel tisztított vízzel.

E. Kúp készítmény

	mg/kúp
hatóanyag (63 µl)*	250
kemény zsír, BP (Witepsol H15–Dynamit Nobel)	1770
	2020

* A hatóanyagot porként használjuk, melyben legalább a részecskék 90%-a 63 µm átmérőjű vagy ennél kevesebb.

A Witepsol H15 egyötödét egy gőzköpenyes tában 45 °C maximális hőmérsékleten megolvasztjuk, a hatóanyagot 200 µm-es szitán átszítjuk, és hozzáadjuk keverés közben az olvasztott bázishoz. Silverson-t használunk, melyet vágófejjel látunk el, amíg sima diszperziót nem kapunk. Az elegyet 45 °C hőmérsékleten tartjuk, a visszamaradó Witepsol H15-öt hozzáadjuk a szuszpenzióhoz, melyet keverünk, hogy homogén elegyet kapjunk. Az egész szuszpenziót ezután 250 µm-es rozsdamentes acél szitán átengedjük folyamatos keverés közben és hagyjuk lehűlni 44 °C-ra. 38–40 °C hőmérsékleten 2,02 g-os alikvotokat töltünk megfelelő formákba, és a kúpokat hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni.

50 SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek – ahol R⁵ jelentése hidrogén- vagy klóratom – és savaddíciós sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (II) általános képletű vegyületet – ahol R⁵ jelentése a fenti és L jelentése kilépőcsoport – guanidinnel vagy sójával reagáltatunk, majd kívánt esetben a kapott vegyületet szabad bázissá vagy savaddíciós sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás R⁵ helyén hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás R⁵ helyén klóratomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy L helyén 1–4 szénatomos alkoholsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet reagáltatunk.

5. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy L helyén metoxicsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet reagáltatunk.

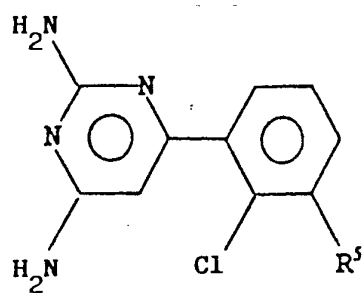
6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a terméket szabad bázis formájában izoláljuk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2,4-diamino-6-(2,3-diklórfenil)-pirimidin vagy savaddíciós sója előállítására *azzal jellemezve*, hogy a guanidint vagy sóját 3-(2,3-diklórfenil)-3-metoxi-akrilonitrilrel reagáltatjuk.

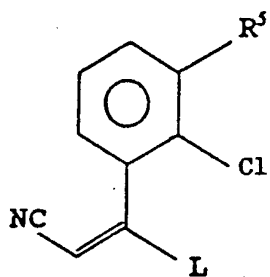
8. Az 1. igénypont szerinti eljárás 2,4-diamino-6-(2-klórfenil)-pirimidin vagy savaddíciós sója előállítására *azzal jellemezve*, hogy a guanidint vagy sóját 3-(2-klórfenil)-3-metoxi-akrilonitrilrel reagáltatjuk.

5 9. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületet vagy savaddíciós sóját – ahol R⁵ jelentése az 1. igénypontban megadott – gyógyászatilag elfogadható hordozókkal összekeverünk és gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

10



(I)



(II)