

1631/90

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

000001

ELJÁRÁS TIENIL-PIPERAZIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ EZEKET TARTALMAZÓ
GYÓGYÁSZATI KÉSZITMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

CASSELLA AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am Main,

Német Szövetségi Köztársaság

58085--

A bejelentés napja: 1990. 03. 21.

Elsőbbsége: 1989. 03. 22. (P 39 09 379.4)

Német Szövetségi Köztársaság

KIVONAT

(Handwritten signature)
A találmány tárgya eljárás tienil-piperazin-származékok -

a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy kettős kötéssel kapcsolódó
oxigénatom és

R^2 jelentése hidrogénatom vagy kettős kötéssel kapcsolódó
oxigénatom,

azzal a kikötéssel, hogy R^1 és R^2 jelentése egyidejűleg
nem azonos jelentésű -,

valamint gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására.

A találmány szerint előállított vegyületek a központi
idegrendszerre hatásosak.

(Handwritten mark)

4631/90

222 17

A

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

NS205 GSD 409/04
AGIK 31/495

Képviselő

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft
Budapest

58085--

ELJÁRÁS TIENIL-PIPERAZIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ EZEKET TARTALMAZÓ
GYÓGYÁSZATI KÉSZITMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

CASSELLA AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am Main,
Német Szövetségi Köztársaság

Feltalálók:

Dr. SCHÖNAFINGER Karl, Alzenau,

Dr. BEYERLE Rudi, Frankfurt/Main,

Dr. SCHINDLER Ursula, Mörfelden-Waldorf,

Dr. JABLONKA Bernd, Oberursel,

Német Szövetségi Köztársaság

Dr. TROKE Jeffery, Newport Pagnell, Buckinghamshire

Nagy-Britannia

A bejelentés napja: 1990. 03. 21.

Elsőbbsége: 1989. 03. 22. (P 39 09 379.4)

Német Szövetségi Köztársaság

69201-1554 SZÖ

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű tienil-piperazin-származékok, gyógyászati lag elfogadható sóik, és az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Az (I) általános képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy kettős kötéssel kapcsolódó oxigénatom és

R^2 jelentése hidrogénatom vagy kettős kötéssel kapcsolódó oxigénatom

azzal a kikötéssel, hogy R^1 és R^2 jelentése egyidejűleg nem lehet azonos.

A találmányunk szerinti eljárás ennek megfelelően kiterjed az (Ia) képletű 3-(tien-2-il)-piperazin-2,5-dion és az (Ib) képletű 3-(tien-2-il)-piperazin-2,6-dion, valamint ezek gyógyászati lag elfogadható sóinak az előállítására.

A gyógyászati lag elfogadható sók előnyösen savaddíciós sók, különösen hidrokloridok.

Az (I) általános képletű vegyületeket a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy a (II) általános képletű vegyületet - a képletben

R^3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport -,

illetve a (III) általános képletű vegyületet - a képletben

R^3 jelentése a megadott - ciklizáljuk és kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászati lag elfogadható sójává alakítjuk.

A (II) és (III) általános képletű vegyület ciklizálását ismert módon megfelelő oldószerben való

melegítéssel vagy katalitikus mennyiségű sav vagy bázis segítségével végezzük.

Megfelelő oldószerek különösen az alkoholok, így például a metanol, az etanol, az izopropanol, a butanol, a glikol, az éterek, így például a dimetoxi-etán és a dietoxi-etán, valamint a toluol és a xilol.

A reakcióelegyet előnyösen 40°C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékletre melegítjük.

A ciklizálási reakcióban megfelelő savak vagy bázisok különösen a hidrogén-klorid, a trifluor-ecetsav, a toluol-szulfonsav, a nátrium-acetát, a nátrium-karbonát, a nátrium-hidroxid, a nátrium-hidrid és a nátrium-amid.

A (II) általános képletű vegyületek előállíthatók a (IV) általános képletű tienil-glicin-észterekből - a képletben R^3 jelentése a megadott -. Ezeket a vegyületeket az V képletű vegyes anhidriddel való reagáltatással, majd az azt követően ismert módon lefolytatott hidrolizissel alakítjuk a (II) általános képletű vegyületekké.

A vegyes anhidriddel végzett acilezést előnyösen inert oldószerben, különösen előnyösen MF-ban vagy éterben folytatjuk le. A reakcióhőmérséklet -20 és $+60^{\circ}\text{C}$ közötti, különösen előnyösen -20°C és szobahőmérséklet közötti. A hidrolizist előnyösen savas közegben, különösen előnyösen hidrogén-kloriddal vagy trifluor-ecetsavval folytatjuk le. Ennek során a reakcióhőmérséklet 0 és 50°C közötti, különösen előnyösen szobahőmérséklet.

A találmány szerinti eljárás egyik előnyös kiviteli módja szerint a (IV) általános képletű vegyületnek és az

(V) képletű vegyes anhidridnek a reakcióját közvetlenül folytatjuk le, azaz a (II) általános képletű vegyületet nem izoláljuk és így alakítjuk az (Ia) képletű vegyületté.

A (II) általános képletű vegyületek előállíthatók a (VI) képletű tienil-glicin-amidból is a (VII) általános képletű halogén-ecetsav-észterekkel - a képletben Hal jelentése halogénatom, előnyösen brómatom és R^3 jelentése a megadott -, ismert módon. A reakcióhőmérséklet előnyösen $0-100^{\circ}\text{C}$, és a reakcióban előnyösen inert oldószereket, különösen előnyösen étert, DMF-t vagy DME-t alkalmazunk.

A (IV) általános képletű vegyületek és a (VI) képletű vegyület például a kereskedelemben hozzáférhető 2-tienil-glioxilsavból állítható elő észterezéssel illetve amidálással, illetve ennek az észtereiből, így például a 2-tienil-glioxilsav-etil-észterből átészterezéssel illetve ammóniával végzett ammonolizissel, majd ezt követően hidroxil-ammóniával a megfelelő oximmá való átalakítással és az oxim redukálásával. A (IV) általános képletű és (VI) képletű vegyületek előállíthatók a kereskedelemben hozzáférhető 2-tienil-glicinből is észterezéssel illetve amidálással.

Az észterezési, átészterezési, amidálási, ammonolizises és oximképzési reakciókat, valamint a redukciót ismert módon folytatjuk le, például a Houben-Weyl "Methoden der Organischen Chemie" irodalmi helyen leírtak szerint.

Az (V) képletű vegyület ismert és előnyösen in situ

állítható elő N-terc-butoxi-karbonil-glicinből és trimetil-ecetsav-kloridból.

Amennyiben az (I) általános képletű vegyületek bázisos csoportokat tartalmaznak, ezek szervetlen vagy szerves savakkal savaddíciós sókat képeznek. Az ilyen savaddíciós sók képzéséhez szervetlen és szerves savak alkalmasak. Megfelelő savak például a hidrogén-klorid, a hidrogén-bromid, a naftalin-diszulfonsav, különösen a naftalin-1,5-diszulfonsav, a foszforsav, a salétromsav, a kénsav, az oxálsav, a tejsav, a borkősav, az ecetsav, a szalicilsav, a benzoésav, a hangyasav, a propionsav, a pivalinsav, a dietil-ecetsav, a malonsav, a borostyánkősav, a pimelinsav, a fumársav, a maleinsav, az almasav, a szulfaminsav, a fenil-propionsav, a glükonsav, az aszkorbinsav, a nikotinsav, az izonikotinsav, a metánszulfonsav, a p-toluolszulfonsav, a citromsav és az adipinsav. Előnyösek a farmakológiai szempontból elfogadható savaddíciós sók.

A savaddíciós sókat általában a komponensek egyesítésével, célszerűen megfelelő oldószerben vagy hígítószerben állítjuk elő. Az (I) általános képletű vegyületek szintézise során először a savaddíciós sók válnak ki. A savaddíciós sókból a szabad (I) általános képletű vegyületeket kívánt esetben ismert módon, például vízben való feloldással vagy szuszpendálással, majd meglugosítással, például nátrium-hidroxiddal és ezt követő izolálással nyerhetjük ki.

Ha a találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek savas csoportot tartalmaznak, ezek sókat

Ha a találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek savas csoportot tartalmaznak, ezek sókat képezhetnek. Előnyösek a nátrium-, kálium- és ammóniumsók, amelyeket a savas vegyületekből a megfelelő bázisokkal állíthatunk elő.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. A vegyületek központi hatásuk, például enkefalotróp és nootróp hatásuk és alkalmasak az agy funkciójával kapcsolatos megbetegedések, így a cerebrális elégtelenség, a cerebrális öregedési folyamatok, a csökkentett gondolkodási teljesítmény, valamint az Alzheimer-kór, a multi-infarktus-demencia és a csökkentett tanulási képesség kezelésére. A vegyületek az eddig ismert hasonló hatásirányú vegyületekhez viszonyítva meglepő módon lényegesen jobb hatásuk. A vegyületek kiváló hatást mutatnak különböző vizsgálatokban, így például a túlélési idő meghosszabbításában nátrium-nitrit-hipoxia alatt Gibsen és Bless (J. Neurochemistry 27, /1976/) szerint, a nitrogénnel indukált hipoxia-tolerancia javításában, ennek során a vizsgált készítményekkel kezelt kísérleti állatok tiszta nitrogént lélegeznek be és ezt követően mérik a belélegzés és az

elektroenkefalogramm elektromos semlegességének megjelenése közötti időtartamot, valamint a letalitást.

A találmány szerint előállított vegyületek nagyon jó hatásuk azokban a vizsgálatokban is, amelyek a tanulási és gondolkodási teljesítmény növelésére terjednek ki, így például az ismert elkerülési vizsgálatban.

A felsorolt vizsgálatok és számos további vizsgálat alapján a találmány szerint előállított vegyületek alacsony adagolási mennyiségben és alacsony toxicitás mellett meglepő módon rendkívül kedvező, az ismert készítményeknél ilyen formában nem előforduló hatásprofilot mutatnak. Ezt a következő táblázatokkal mutatjuk be:

1) Szkopolaminnal indukált amnézia egereknél

3 mg/kg i.p. szkopolamin mennyiség injektálása a passzív elkerülési tanulási vizsgálatban amnéziához vezet. Az (I) általános képletű vegyületekkel való perorális előkezelés - mint azt a következő táblázat adatai mutatják a kísérletileg indukált amnéziát lényegesen antagonizálják. Az ismert piracetám vegyületet összehasonlítóként alkalmazzuk, ennek hatása elhanyagolható a találmány szerinti vegyületekhez képest.

A vegyület képlete	Az adagolás mg/kg p.o.	Szkopolamin-amnézi az amnézia megfordulása %
(Ia)	30	53
(Ib)	30	59
piracetám	30	18
(összehasonlító vegyület)		

2) Isémiával indukált amnézia mongol gerbilnél

Rövid ideig tartó bilaterális cerebrális isémia (3-5 perc) gerbilnél tartós tanulási zavart okoz a passzív elkerülési tanulásban. Ha az állatokat az isémia befejeződése után intraperitoneálisan azonnal az (I) általános képletű vegyületekkel kezeljük, a tanulási zavar antagonizálható. A következő táblázatban olyan adagolási mennyiségeket adunk meg, amelyek a tanulási zavar félmaximális (mintegy 50 %-os) antagonizálását eredményezik. A találmány szerint előállított vegyületek kifejezetten jobb hatásuak a technika állása szerint ismert vegyületekhez viszonyítva.

A vegyület képlete	Az adagolás mg/kg i.p.	Az isémia-indukált tanulási zavar a tanulási zavar megfordulása %
(Ia)	1,00	46
(Ib)	3,00	46
Aniracetám (összehasonlító vegyület)	30,00	45
Oxiracetám (összehasonlító vegyület)	100,00	46

Az (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sóik tehát gazdagítják a gyógyászatot.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sóik alkalmazhatók embereknél gyógyszerként, például az agyfunkció korlátozottságával kapcsolatos megbe-

tegedések kezelésére és megelőzésére, ugyancsak alkalmazhatók a cerebrális öregedési folyamatok kezelésére és megelőzésére.

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag elfogadható sóikat alkalmazhatjuk gyógyszerként önmagukban, egymással összekeverve vagy gyógyászati készítmények formájában, amelyek enterális vagy parenterális alkalmazásra kerülnek és amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületnek vagy sójának hatásos adagját tartalmazzák a szokásos gyógyászatilag elfogadható hordozó és adalékanyagokkal. A készítmények általában mintegy 0,5 - 90 tömeg% gyógyászatilag hatásos vegyületet tartalmaznak.

A készítményeket adagolhatjuk orálisan, például pilulák, tabletták, lakkbevonatu tabletták, drazsék, granulátumok, kemény és lágy zselatinkapszulák, oldatok, szirupok, emulziók vagy szuszpenziók vagy aeroszolelegyek formájában. Az adagolás történhet rektálisan is, például kupok formájában vagy parenterálisan, például injekciós oldatok formájában vagy perkután, például kenőcsök vagy tinkturák formájában.

A gyógyászati készítményeket ismert módon állítjuk elő, ennek során gyógyászatilag elfogadható inert szervetlen vagy szerves hordozóanyagokat alkalmazunk. A pilulák, tabletták, drazsék és kemény és lágy zselatinkapszulák előállításánál használhatunk például laktózt, kukoricakeményítőt vagy ezek származékait, talkumot, sztearinsavat vagy ennek sóit. A hordozóanyagok lágy

zselatinkapszulák és kupok esetén lehetnek például zsírok, viaszok, félszilárd és folyékony poliolok, természetes vagy keményített olajok. Az oldatok és szirupok előállításánál a hordozóanyag lehet például a víz, a szacharóz, az invert cukor, a glükóz és poliolok. Az injekciós oldatok előállításánál hordozóanyagként például vizet, alkoholokat, glicerint, poliolokat, növényi olajokat alkalmazunk.

A gyógyászati készítmények a hatóanyagok és a hordozóanyagok mellett adalékanyagokat is, így például töltőanyagokat, robbantószerkeket, kötőanyagokat, sikosítószereket, nedvesítőszereket, stabilizátorokat, emulgeátorokat, konzerválószereket, édesítőszereket, színezékeket, izjavitó- és aromajavitó adalékanyagokat, sűrítőszereket, higitószereket, pufferanyagokat, továbbá oldószereket vagy oldásközvetítőket, vagy depothatás eléréséhez szükséges anyagokat, valamint az ozmotikus nyomás megváltoztatásához szükséges sókat, bevonószereket vagy antioxidánsokat tartalmazhatnak. A készítmények tartalmazhatnak egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját és egy vagy több további gyógyászatilag hatásos vegyületet.

Ilyen egyéb gyógyászatilag hatásos vegyületek például a véráramlást elősegítő szerek, így a dihidroergokrisztin, a nikergolin, a bufenin, a nikotinsav és ennek észterei, a piridil-karbinol, a benciklán, a cinnarizin, a naftidrofuril, a raubaszin és a vinkamin; pozitív inotróp vegyületek, így a digoxin, az acetil-digoxin, a metil-digoxin és a lanato-glikozidok; a koronáriás értágító-

szerek, így a karbokromén, a dipiridamol, a nifedipin és a perhexilin; az antianginás vegyületek, így az izoszorbid-dinitrát, az izoszorbid-mononitrát, a glicerín-nitrát, a molszidomin és a verapamil, a β -blokkolószer, így a propranolol, az oxprenolol, az atenolol, a metoprolol és a fenbutolol. A vegyületek kombinálhatók más nootróp hatású vegyületekkel, így például piracetámmal, vagy a központi idegrendszerre hatásos vegyületekkel, így a pirlindollal vagy szulpiriddel is.

Az adagolási mennyiség széles határok között változhat és minden esetben az egyedi adottságokhoz kell ezt igazítani. Orális adagolásnál általában a napi dózis mintegy 0,1 - 1 mg/kg, előnyösen 0,3 - 0,5 mg/kg testtömeg a kívánt hatás eléréséhez, intravénás alkalmazás esetén a napi adagolási mennyiség általában mintegy 0,01 - 0,3 mg/kg, előnyösen 0,05 - 0,1 mg/kg testtömeg. A napi adagot általában, különösen nagyobb mennyiségek alkalmazásánál több, például 2, 3 vagy 4 rész adagolási mennyiségre osztjuk. Adott esetben az egyedi viselkedéstől függően szükséges lehet, hogy az előzőekben megadott napi adagolási mennyiségektől eltérjünk, ennél többet vagy kevesebbet alkalmazzunk. A gyógyászati készítmények általában 0,1 - 50 mg, előnyösen 0,5 - 10 mg (I) általános képletű hatóanyagot vagy ennek farmakológiailag elfogadható sóját tartalmazzák adagolási mennyiségként.

A következő 1. és 2. példa a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítását mutatja be, az A)-H) példák a gyógyászati készítmények előállítását

szemléltetik.

1. példa

3-(Tien-2-il)-piperazin-2,5-dion előállítása

a) Tien-2-il-amino-ecetsav-metil-észter-hidroklorid előállítása

6,8 g tien-2-il-amino-ecetsavnak 70 ml metanolban készített oldatába hidrogén-klorid-gázt vezetünk be és a kapott reakcióelegyet 6 órán át 50 °C hőmérsékleten melegítjük. A feleslegben lévő metanolt és a sósavat vákuumban lepároljuk és a visszamaradó szilárd anyagot metanollal mossuk és vákuumban szárítjuk.

Kitermelés: 5,9 g, op.: 179 °C.

b) Tien-2-il-N-(terc-butoxi-karbonil-amino-acetil)-amino-ecetsav-metil-észter előállítása

N-terc-butoxi-karbonil-glicint (4,3 g) és 2,5 g trietil-amint 240 ml tetrahidrofuránban oldunk és lehütünk -20 °C hőmérsékletre. A kapott reakcióelegyhez hozzácsepegtetünk 2,9 g trimetil-ecetsav-kloridot és 30 percig -20 °C hőmérsékleten keverjük. Az így kapott reakcióelegyhez hozzácsepegtetjük 5,6 g 1a) példa szerinti vegyületnek és 2,5 g trietil-aminnak 20 ml dimetil-formamidban készített oldatát. A hűtőfürdőt eltávolítjuk és az elegyet 2 órán át keverjük szobahőmérsékleten. A kapott csapadékot leszivatjuk és a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó olajos anyagot etil-acetátban oldjuk, kétszer 100 ml vízzel, egyszer 100 ml 5 %-os nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és egyszer 100 ml 1 n citromsav-oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer eltávolí-

tása után olajos termék marad vissza.

Kitermelés: 6,4 g olaj.

c) 3-(Tien-2-il)-piperazin-2,5-dion előállítása

6,4 g tien-2-il-N-(terc-butoxi-karbonil-amino-acetil)-amino-ecetsav-metil-észternek és 200 ml hangyasavnak az elegyét 15 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az illékony komponenseket vákuumban lepároljuk és a visszamaradó anyagot 80 ml toluol és 300 ml butanol elegyében 3 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószert ezután rotációs bepárló berendezésben eltávolítjuk és a visszamaradó anyagot metanolból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 1,5 g, op.: 220 - 222 °C.

2. példa

3-(Tien-2-il)-piperazin-2,6-dion előállítása

a) Tien-2-il-glioxilsav-amid előállítása

73,6 g tien-2-il-glioxilsav-etil-észternek az oldatába hűtés közben bevezetünk 13,6 g ammóniát és a kapott elegyet 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a visszamaradó anyagot viz/etanol (80:20) elegyből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 40,3 g, op.: 86-88 °C.

b) Tien-2-il-hidroimino-ecetsav-amid előállítása

15,5 g tien-2-il-glioxilsav-amidnak, 75 ml víznek, 75 ml etanolnak, 10,4 g hidroxil-amin-hidrokloridnak és 24,6 g nátrium-acetátnak az elegyét 5 órán át 40 °C hőmérsékleten keverjük. Az illékony komponenseket vákuumban eltávolítjuk és a visszamaradó anyagot felvesszük vízben. A kapott terméket etil-acetáttal extraháljuk, a szerves fázist

száritjuk és bepároljuk. A visszamaradó anyagot kevés etil-acetátból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 5,2 g, op.: 146-149 °C.

c) Tien-2-il-amino-ecetsav-amid előállítása

5,1 g tien-2-il-hidroximino-ecetsav-amidnak és 180 ml metanolnak az elegyét Raney-nikkel katalizátor jelenlétében 100 °C hőmérsékleten 50 bar nyomáson hidrogénezzük. A hidrogénfelvétel befejezése után a Raney-nikkelt leszivatjuk és a szűrletet bepároljuk és a visszamaradó anyagot dietil-éterből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 2,6 g, op.: 82-84 °C.

d) Tien-2-il-N-(metoxi-karbonil-metil)-amino-ecetsav-amid előállítása

9,4 g tien-2-il-amino-ecetsav-amidnak (2c) példa), 10,1 g bróm-ecetsav-metil-észternek és 6,7 g trietilaminnek 100 ml dimetoxi-etánban készített oldatát 16 órán át forraljuk. A bepárlás után visszamaradó anyagot megosztjuk víz és etil-acetát között. Az etil-acetátos fázist száritjuk, aktiv szénnel felfőzzük, szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó anyagot etil-acetátból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 2,7 g.

e) 3-(Tien-2-il)-piperazin-2,6-dion előállítása

4,6 g tien-2-il-N-(metoxi-karbonil-metil)-amino-ecetsav-amidnak 50 ml vízmentes xilolban készített oldatához részletekben hozzáadunk nátrium-hidridet (1,6 g; 50 %-os paraffinolajban) és az elegyet 15 órán át forraljuk. A kapott reakcióelegyhez hozzáadunk 1,8 g jégecetet és forrón Celiten leszivatjuk és a szűrletet jég-

fürdővel lehűtjük és a kiváló szilárd anyagot leszivatjuk, éterrel mossuk és szárítjuk.

Kitermelés: 1,0 g, op.: 128 - 129 °C.

A példa

Emulziót állítunk elő a következő receptura szerint, amely 3 mg hatóanyagot tartalmaz 5 ml-nyi mennyiségben:

hatóanyag	0,06 g
semleges olaj	q.s.
nátrium-karboxi-metil-cellulóz	0,6 g
poli-oxietilén-sztearát	q.s.
tiszta glicerín	0,2 - 2 g
aromaanyag	q.s.
víz (ásványmentesített vagy desztillált)	100 ml-ig

B példa

Tablettákat állítunk elő a következő összetétellel:

hatóanyag	2 mg
laktóz	60 mg
kukorica keményítő	30 mg
oldható keményítő	4 mg
magnézium-sztearát	<u>4 mg</u>
	100 mg

C példa

Lágy zselatinkapszulákat állítunk elő, amelyek kapszulánként 5 mg hatóanyagot tartalmaznak a következő összetétellel:

hatóanyag	5 mg
kókuszból származó triglicericek elegye	150 mg
kapszulatartalom	155 mg

D példa

Drazsékát állítunk elő a következő összetétellel:

hatóanyag	3 mg
kukoricakeményítő	100 mg
laktóz	50 mg
szek-kalcium-foszfát	30 mg
oldható keményítő	3 mg
magnézium-sztearát	5 mg
kolloid kavasav	<u>4 mg</u>
	200 mg

E példa

A találmány szerinti hatóanyagot és más gyógyászati hatóanyagot tartalmazó drazsékát állítunk elő a következő összetétellel:

hatóanyag	6 mg
propranolol	40 mg
tejcukor	90 mg
kukorica keményítő	90 mg
szek-kalcium-foszfát	34 mg
oldható keményítő	3 mg
magnézium-sztearát	3 mg
kolloid kavasav	<u>4 mg</u>
	270 mg

F példa

A találmány szerinti hatóanyagot és más gyógyászati

hatóanyagot tartalmazó dragsékat állítunk elő a következő összetétellel:

hatóanyag	5 mg
pirilindol	5 mg
tejcukor	60 mg
kukorica keményítő	90 mg
szek-kalcium-foszfát	30 mg
oldható keményítő	3 mg
magnézium-sztearát	3 mg
kolloid kavasav	<u>4 mg</u>
	200 mg

G példa

A találmány szerinti hatóanyagot és más gyógyászati hatóanyagot tartalmazó kapszulákat állítunk elő a következő összetétellel:

hatóanyag	5 mg
nicergolin	5 mg
kukorica keményítő	<u>185 mg</u>
	195 mg

H példa

Injekciós oldatokat állítunk elő a következő összetétellel, amelyek ml-enként 1 mg hatóanyagot tartalmaznak:

hatóanyag	1,0 mg
polietilén-glikol 400	0,3 mg
nátrium-klorid	2,7 mg
injekciós célra szolgáló víz	1 ml

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű tienil-piperazin-származékok - a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy kettős kötéssel kapcsolódó oxigénatom és

R^2 jelentése hidrogénatom vagy kettős kötéssel kapcsolódó oxigénatom,

azzal a kikötéssel, hogy R^1 és R^2 jelentése egyidejűleg nem azonos jelentésű -,

valamint gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy egy (II) általános képletű vegyületet illetve egy (III) általános képletű vegyületet - a képletekben

R^3 jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport -

ciklizálunk és kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászatilag elfogadható sójává alakítjuk.

2. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, azzal j e l l e m e z v e, hogy valamilyen 1. igénypont szerint

előállított (I) általános képletű vegyületet - a képletben

R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott - vagy

gyógyászatilag elfogadható sóját a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

+ 2 lapo rajz

A meghatalmazott:

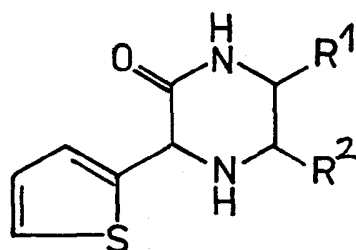
DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
4.

1631/90

22217

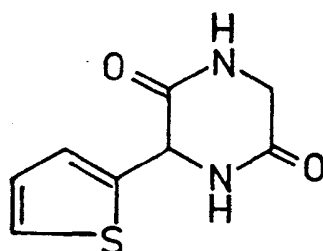
**LEZÁRÓ
KÖZLEMÉNY**

2/1

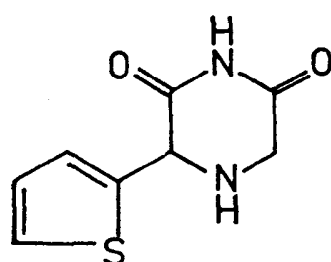


58085--

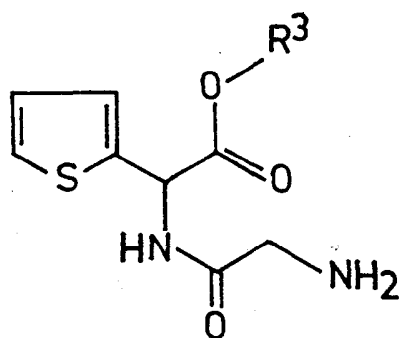
(I) ✓



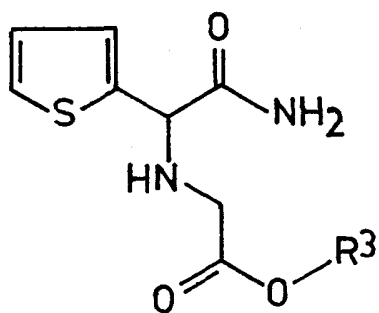
(Ia)



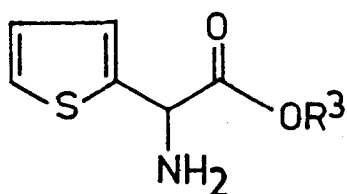
(I b)



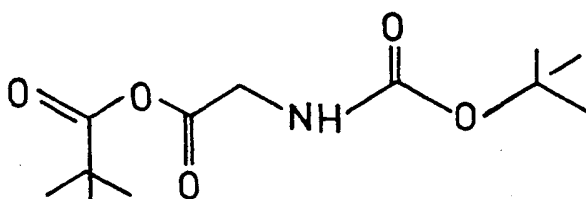
(II)

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

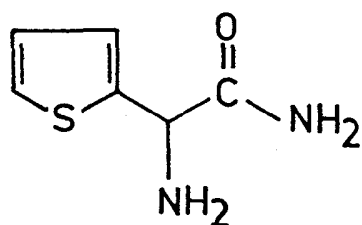
(III)



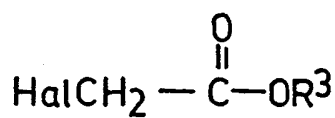
(IV)



(V)



(VI)



(VII)