

**(E)-4,6-diklór-3-(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-ilidén-
-metil)-1H-indol-2-karbonsav kristályos hidratált
nátriumsója, eljárás előállítására és az ilyen ve-
gyületet tartalmazó gyógyszerkészítmény**

KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány az (I) képletű (E)-4,6-diklór-3-(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-ilidén-metil)-1H-indol-2-karbonsav nátrium-sójának kristályos hidratált formájára, ennek előállítására és az ezt tartalmazó fájdalomcsillapító hatású gyógyszer-készítményre vonatkozik.

Islelens képlet: (I)

61

(E)-4,6-diklór-3-(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-ilidén-metil)-1H-indol-2-karbonsav kristályos hidratált nátriumsója, eljárás előállítására és az ilyen vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmény

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány serkentő hatású aminosavakra nézve antagonistá hatású (E)-4,6-diklór-3-(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-ilidén-metil)-1H-indol-2-karbonsav nátriumsójára, ennek előállítására, izolálására, az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre és ezek gyógyászati alkalmazására vonatkozik.

Az (I) képletű vegyületet és gyógyászatilag elfogadható sóját többek között a WO 98/1057 számú nemzetközi közzétételi iratban ismertették mint az N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor komplex-szel kapcsolatos, sztrichninre nem érzékeny glicin kötődési helynél ható potenciális antagonistát. Az (I) képletű vegyület és ennek sói, például nátriumsója neurotoxikus sérülések és neurodegeneratív megbetegedések kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmasak. Ennek megfelelően ezek a vegyületek olyan neurotoxikus sérülések kezelésére használhatók, amelyek agyi stroke, trombóembóliás stroke, vérzéses stroke, agyi ischémia, agyérögörcs, hipoglikémia, amnézia, hipoxia, anoxia, szívmegállásos csecsemőhalál kezelésére használhatók. A vegyületek krónikus neurodegeneratív megbe-



tegedések kezelésére is alkalmasak, mint a Huntingdon betegség, aggkori Alzheimer demencia, amiotrópiás laterális szklerózis, glutáracidémia típus, multiinfarktusos demencia. Alkalmazhatók továbbá epilepsziás állapot, zúzódasos sérülés (például gerincoszlop- és fejsérülés), vírusfertőzés által kiváltott neurodegeneráció (például AIDS, enkefalopátiák), Down kór, epilepszia, skizofrénia, depresszió, szorongás, fájdalom, migrén, neurogén hólyag és irritált hólyag rendellenességek, gyógyszerfüggőség (beleértve az alkohol, kokain, ópium-származékok, nikotin, benzodiazepin elvonását), továbbá hányás kezelésére és/vagy megelőzésére.

Az (I) általános képletű vegyületek nátriumsója különös jelentőségű, mivel ez a vegyület szokásos módon formálható és adható be. Ezért van szükség az (I) képletű vegyület nátriumsójának tiszta és nagymértékben kristályos formában történő előállítására a gyógyszertermékek-nél megkövetelt standardok lehető legpontosabb betartásával.

Az (I) képletű vegyület nátriumsójának előállításához olyan eljárásra van szükség, amely ipari méretekben szokásos módon végezhető és a termék könnyen izolálható.

Az (I) képletű vegyület nátriumsóját az (I) képletű vegyület nátriumsójának vizes oldatából liofilizálással állították elő és izolálták szilárd formában a WO 95/1057 számú nemzetközi közzétételi iratban ismertetett módon. Ezen eljárás ipari méretekben történő alkalmazása nem



különösebben elterjedt, és az így előállított termék nem a kívánt nagymértékben kristályosított termék.

Azt találtuk, hogy az (I) képletű vegyület nátriumsójának megfelelő stabilitású kristályos hidratált formája a kívánt nagymértékű tisztaságban könnyen előállítható és izolálható, és eleget tesz a gyógyszerkészítményekkel szemben követelt különös kritériumoknak.

Ennek megfelelően találmányunk az (I) képletű vegyület nátriumsójának új kristályos hidratált formájára vonatkozik. Közelebbről találmányunk olyan kristályos hidrátra vonatkozik, amely az analiziseredmények szerint 2,5 tömeg% és 3,1 tömeg% közötti, előnyösen 2,6 tömeg% és 2,9 tömeg% közötti, például 2,6 % és 2,8 % közötti mennyiségű vizet tartalmaz.

Az új kristályos hidratált forma fent meghatározott víztartalma súlyállandóságig hatásosan szárított termékre vonatkozik, amelyet például 133 Pa (1 Hgmm) és 665 Pa (5 Hgmm) közötti vákuumban 4 napig 40 °C és 45 °C közötti hőmérsékleten szárítunk.

Az (I) képletű vegyület nátriumsójának kristályos hidratált formáját ásványi olajban felvett infravörös spektrumával vagy por röntgendiffrakciós felvételével jellemezhetjük.

Ennek megfelelően találmányunk az (I) képletű vegyület nátriumsójának kristályos hidratált formájára vonatkozik, amelynek ásványi olajban és kálium-bromid pasztillában felvett infravörös spektruma a következő csúcsokat tartalmazza:

(cm^{-1})		
3308	1539	1349
3280	1500	1331
1668	1480	1305
1655	1482	1284
1639	1449	1244
1587	1435	834
1550	1407	814
		690

A találmányunk kiterjed az (I) képletű vegyület nátriumsójának kristályos hidratált formájára is, amely az alábbiakkal jellemezhető:

- por röntgendiffrakciós felvétel 2-théta értékben (2θ) kifejezve és Philips X¹ Part MPD Theta-2 théta diffraktométeren $\text{CuK}\alpha$ sugárzással (0,1541 nm) 0,04°/s lépésként 1 s számlálási idővel meghatározva.:

Szög ($^{\circ}2\theta$)

5.170	18.325	25.395
5.435	18.775	26.535
9.585	19.225	26.920
11.745	20.820	27.630
14.635	21.195	28.230
15.590	22.925	30.370
16.365	23.970	30.870

Találmányunk további megvalósítási módját képezi az (I) képletű vegyület új kristályos hidratált nátriumsó formájának előállítása egy alkanol [például etanol vagy IMS (etanol/metanol 95/5) vagy izopropanol] és víz keverékéből történő átkristályosításával. A kristályosítási eljárást előnyösen 55 °C és refluxhőmérséklet közötti, előnyösen 60 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten végezzük.



Az eljárás egyik megvalósítási módja szerint a savat a vizes nátrium-hidroxidot tartalmazó alkanolos, például izopropanol- vagy IMS-oldatban melegítés közben oldhatjuk. Amennyiben szükséges a forró oldatot ezután vízzel hígíthatjuk a kristályosodás megindítására, majd lehűtjük.

Találmányunk egy további megvalósítási módja szerint az (I) képletű vegyület nátriumsójának új, kristályos hidratált formáját közvetlenül a (I) képletű vegyület alkilészterének, például 1-4 szénatomos alkilészterének, mint a metil- vagy etilészter, hidrolízisével állíthatjuk elő és izolálhatjuk vizes nátrium-hidroxiddal és egy alkanollal, például etanollal, IMS-sel (etanol/metanol 95/5 arányú elegye) vagy izopropanollal hevítjük, majd szükséges esetben vizet adunk hozzá.

Az (I) képletű vegyület alkilészterét szokásos módon úgy állíthatjuk elő, hogy a 3-formil-4,6-diklórindol-2-karbonsav megfelelő alkilészterét egy oldószerben, például alkanolban (mint az izopropanol) tributil-(2-oxo-1-fenil-pirrolin-1-il)foszfónium-bromiddal reagáltatjuk egy bázis, például 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én jelenlétében.

Találmányunk kiterjed az (I) képletű vegyület nátriumsója új, kristályos hidratált formájának gyógyszerként való alkalmazására az NMDA receptor-komplexre ható serkentő hatású aminosavak hatásának gátlására.

Találmányunk kiterjed továbbá az (I) képletű vegyület nátriumsója új, kristályos hidratált formájának alkalmazására az NMDA receptor-komplexre ható serkentő hatású

aminosavak hatásának gátlására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

A találmányunk szerinti vegyület az NMDA receptor-komplexre ható serkentő hatású aminosavak hatásának gátlására alkalmasak. A rászoruló betegnek az (I) képletű vegyület nátriumsója új, kristályos hidratált formájának antagonistá kezeléskben hatásos mennyiségét adjuk be. Például a találmányunk szerinti vegyületek fájdalom kezelésére vagy megelőzésére alkalmasak, ebben az esetben a rászoruló betegnek az (I) képletű vegyület nátriumsója új, kristályos hidratált formájának hatásos mennyiségét adjuk be.

A szakterületen járatos személy számára nyilvánvaló, hogy a kezelésbe beleértendő a profilaxis, további a kialakult betegség vagy a betegség tüneteinek kezelése is.

Az is nyilvánvaló, hogy a találmányunk szerinti vegyületek szükséges mennyisége függ a kezelendő tünet természetétől, a beadás módjától, továbbá a beteg életkorától és állapotától, és a ennek meghatározása kizárólag a kezelő orvos feladata. Azonban a szükséges dózis felnött humán beteg kezelése esetén a beadás módjától függően jellemzően napi 2 mg és 800 mg közötti.

Így parenterális beadás esetén a napi dózis jellemzően naponta 20 mg és 100 mg közötti, előnyösen 60 mg és 80 mg közötti. Orális beadás esetén a napi dózis jellemzően 100 mg és 800 mg közötti, például 200 mg és 600 mg közötti.

A szükséges dózis szokásosan beadható egyetlen dózisban vagy megosztott dózisokban, amelyeket megfelelő intervallumokban, például 2, 3, 4 vagy több aldózisban adunk be naponta.

Bár a terápiás alkalmazás során a találmányunk szerinti vegyület beadható nyers vegyi termék formájában, a hatóanyagot előnyösebben gyógyszerkészítményként adjuk be.

Ennek megfelelően találmányunk kiterjed az (I) képletű vegyület nátriumsójának új, kristályos hidratált formáját egy vagy több gyógyászatilag elfogadható hordozóval és adott esetben más gyógyászati és/vagy profilaktikus adalékanyaggal együtt tartalmazó gyógyszerkészítményre is. A hordozó(k)nak „elfogadhatónak” kell lennie olyan értelemben, hogy a készítmény egyéb adalékanyagaival összeférhető legyen és ne legyen káros a páciensre nézve.

A találmányunk szerinti készítmények magukban foglalják a speciálisan formált orális, bukkális, parenterális, inhalációs vagy inszuflációs, implantátumként vagy rektális beadásra alkalmas formákat.

Az orálisan beadható tabletták és kapszulák szokásos adalékanyagokat tartalmazhatnak, például kötőanyagokat, mint a szirup, akácia, zselatin, szorbit, tragant, keményítő vagy polivinilpirrolidon nyák; töltőanyagokat, mint a laktóz, cukor, mikrokristályos cellulóz, kukoricakeményítő, kalcium-foszfát vagy szorbit; síkosítószerket, mint magnézium-sztearát, sztearinsav, talkum, polietilén-glikol vagy

szilícium-dioxid; diszintegrátorokat, mint a burgonyakeményítő vagy nátrium-keményítő-glikolát vagy nedvesítőszereket, mint a nátrium-lauril-szulfát. A tabletták a szakirodalomban jól ismert eljárásokkal bevonhatók. Az orális folyékony készítmények lehetnek például vizes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, emulziók, szirupok vagy elixírek, vagy szilárd termékek, amelyek használat előtt vízzel vagy más megfelelő hordozóval állíthatók elő. Az ilyen folyékony készítmények tartalmazhatnak szokásos adalékanyagokat, például szuszpendálószerkeket, mint a szorbitszirup, metil-cellulóz, glükóz/cukorszirup, zselatin, hidroxietil-cellulóz, karboximetil-cellulóz, alumínium-sztearát gél vagy hidrogénezett ehető zsírok; emulgeálószerkeket, mint a lecitin, szorbitán-monooleát vagy akácia; nem vizes hordozókat, beleértve az ehető olajokat is, mint a mandulaolaj, frakcionál kókuszolaj, olajészterek, propilén-glikol vagy etilalkohol; oldódást elősegítő szereket, például felületaktív anyagokat, mint a poliszorbátok és más anyagok, mint a ciklodextrinek és tartósítószerkeket, például metil- vagy propil-p-hidroxi-benzoátok vagy aszkorbinsav. A készítmények formálhatók kúpokként, amelyek például szokásos kúpbázisokat tartalmaznak, mint a kakaóvaj vagy más gliceridek.

Bukkális beadás esetén a készítmény szokásos módon tablettákká vagy rombusz tablettákká formálhatók.

A találmányunk szerinti készítmények formálhatók parenterális beadásra injekcióban vagy folytonos infúzióban. Az injekciós készítmények előállíthatók egységdózis



formában ampullákban vagy többszörös dózist tartalmazó tartályokban tartósítószer hozzáadásával. A készítmények lehetnek szuszpenziók, oldatok vagy emulziók, olajos vagy vizes hordozóban és tartalmazhatnak a formáláshoz szükséges anyagokat, például szuszpendáló, stabiliáló és/vagy diszpergáló szereket. Egyik változat szerint a hatóanyag por formában lehet, amelyet használat előtt egy megfelelő hordozóval, például steril, pirogénmentes vízzel állítunk elő.

Inhalálással történő beadás esetén a találmányunk szerinti vegyületet rendszerint aerosol spray formában adjuk be egy nyomás alá helyezett tartályból, megfelelő hajtóanyag, például diklórdifluormetán, triklórfluormetán, diklór-tetrafluoretán, szén-dioxid vagy más megfelelő hajtóanyag, például diklórdifluormetán, triklórfluormetán, diklór-tetrafluoretán, szén-dioxid vagy egyéb gáz alkalmazásával, vagy porlasztóból. Nyomás alá helyezett aerosol esetében a dózisegységet meghatározott mennyiség adagolására alkalmas szelep biztosításával mérhetjük ki.

Egy másik változat szerint a belégzéssel vagy befúvással beadott találmányunk szerinti vegyület száraz porkészítmény formában lehet, például a vegyületet és megfelelő hordozót, például laktózt vagy keményítőt tartalmazó porkeverék formájában. A porkészítményt egységdózis formában adhatjuk be, például zselatinkapszulákban vagy töltetekben, vagy buborékcsomagolásban, amelyből a por egy inhaláló készülék vagy inszuflátor segítségével adható be.



A találmányunk szerinti készítmény formálható raktározó készítményként is. Ezek a hosszú hatástartamú készítmények beadhatók implantátummal (például szubkután vagy intramuszkulárisan) vagy intramuszkuláris injekcióban. Így például a találmányunk szerinti vegyületek formálhatók megfelelő polimer vagy hidrofób anyagokkal (mint egy elfogadható olajos emulzió) vagy ioncserélő gyantákkal vagy gyengén oldódó származék, például gyengén oldódó só formájában.

A találmányunk szerinti készítmények 0,1 % és 99 % közötti, előnyösen 30 % és 95 % közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmazhatnak tablettánként vagy kapszulákként és 3 % és 50 % közötti mennyiséget folyékony készítményekben.

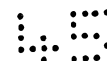
Az (I) képletű vegyület vagy ennek alkilészterei a WO95/1057 számú nemzetközi közzétételi iratban ismertetett eljárás szerint állíthatók elő. Egy másik változat szerint az (I) képletű vegyület alkilészterei az alábbi példákban ismertetett eljárások szerint állíthatók elő.

Találmányunk jobb megértése céljából csatoljuk az alábbi példákat.

A példákban a hőmérséklet-értékeket °C-ban adjuk meg. A víztartalmat Karl Fischer eljárással határozzuk meg.

1. Köztitermék

**Tributil-(2-oxo-1-fenilpirrolidin-1-il)-foszfónium-
-bromid**



23,3 ml N,N,N¹,N¹-tetrametiletilén-diamint adagolunk 5 g N-fenilpirrolidionon 50 ml diklórmétánnal készült oldathoz. Az oldatot 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük, és körülbelül 20 perc alatt 8,4 ml trimetilszilil-triflátot adunk hozzá, közben a hőmérsékletet 0 °C és 5 °C között tartjuk. A képződő oldatot 10 percig keverjük, és körülbelül 20 perc alatt 13 g piridinium-bromid-perbromid 20 ml acetonitrillel készült oldatát adjuk hozzá, közben a hőmérsékletet 0 °C és 10 °C között tartjuk. A képződő szuszpenziót 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten keverjük körülbelül 60 percig. Óvatosan 50 ml vizes nátrium-bikarbonát-oldatot adunk hozzá. A keveréket körülbelül 5 percig keverjük, és a rétegeket elválasztjuk. A vizes fázist 20 ml vízzel hígítjuk és 20 ml diklór-metánnal ismét extraháljuk. Az összeöntött szerves fázisokat további 50 ml nátrium-bikarbonát-oldattal, kétszer 50 ml 2 mól/l-es sósavoldattal és 50 ml vízzel mossuk, majd mindegyiket 10 ml diklór-metánnal mosva extraháljuk. A szerves oldatot magnézium-szulfáton szárítjuk, és rotavapor készülékben bepároljuk. Az így előállított vöröses-barnás színű szilárd anyagot 50 ml etil-acetáttal keverjük, és melegítéssel oldattá alakítjuk, amelyet ezután lehűtünk és 8,5 ml tributilfoszfint adunk hozzá. Az oldatot felforraljuk és visszafolyatós hűtő alatt forraljuk 2,5 órán át. Az oldatot szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni, majd 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékletre hűtjük. A képződő szuszpenziót 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten körülbelül 60 órán át hagyjuk öregedni. A terméket vákuumszűréssel izoláljuk, majd 40 ml 1:1 arányú



etil-acetát : terc-butilmetiléter oldószerkeleggyel mossuk és vákuumkemencében 45 °C-on szárítjuk, így 10,12 g cím szerinti vegyületet állítunk elő fehér kristályos szilárd anyag formájában. Olvadáspont 127-128 °C.

2. Köztitermék

Etil-(E)-4,6-diklór-3-(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-ilidénmetil)-1H-indol-2-karboxilát

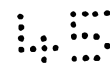
1,24 ml 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-ént adunk 2 g 3-formil-4,6-diklórindol-2-karboxilát és 3,7 g tributil-(2-oxo-1-fenilpirrolin-1-il)-foszfónium-bromid 20 ml izopropanollal készült elegyéhez. Az elegyet forralásig hevítjük, és 8 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd lassan szobahőmérsékletre hűtjük.

A reakcióelegyet körülbelül 5 °C-ra hűtjük egy jeges vizes fürdővel, majd 0 °C és 5 °C közötti hőmérsékleten 2 órán át öregítjük. A csapadékot vákuumban kiszűrjük, és 7,5 ml izopropanollal mossuk. A terméket vákuumkemencében 40 °C-on szárítjuk, így 1,95 g cím szerinti vegyületet állítunk elő fehér kristályos szilárd anyag formájában.

1. Példa

(E)-4,6-diklór-3-(2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-ilidénmetil)-1H-indol-2-karbonsav-nátriumsó-hidrát

494 g etil-(E)-4,6-diklór-3-(2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-ilidénmetil)-1H-indol-2-karbonilátot adagolunk lassan, keverés nélkül 3458 ml izopropanolból és 640 ml 32 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldatból álló kétfázisú rendszerhez. A reakcióelegyet 1 óra 20 percen át visszafolyató hűtő alatt forraljuk és 1,5 órán át keverjük. Cseppenként 24 perc



alatt 10374 ml vizet adunk hozzá 55 °C végső hőmérséklet eléréséig. A reakcióelegyet 55 °C és 59 °C közötti hőmérsékleten 30 percig keverjük, 15 °C-ra hűtjük 2 óra 15 perc alatt, majd a reakcióelegyet 45 percig keverjük, és egy 27 cm átmérőjű polipropilén hordozóra felvitt teflonszűrőn szűrjük. Ezután 988 ml 1/3 izopropanol/víz eleggyel és 5928 ml vízzel mossuk. A képződő szilárd anyagot vákuumban 40 °C-on 22 óra 15 perc időtartamig szárítjuk, így 475 g cím szerinti vegyületet állítunk elő, amelynek víztartalma 2,66 tömeg%.

¹H-NMR (400 MHz) DMSO

2,78 δ (m, 2H), 3,81 δ (m, 2H), 7,05 δ (d, 1H), 7,13 δ (m, 1H), 7,38 δ (m, 2H), 7,36 δ (d, 1H), 7,78 δ (d, 2H), 7,83 δ (t, 1H), 11,72 δ (bs, 1H).

2. Példa

(E)-4,6-diklór-3-(2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-ilidénmetil)-1H-indol-2-karbonsav-nátriumsó-hidrát

2 g etil-(E)-4,6-diklór-3-(2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-ilidénmetil)-1H-indol-2-karboxilátot adunk 14 ml IMS-hez (95/5 térfogatarányú etanol/metanol elegy). Az így előállított szuszpenzióhoz 2,58 ml 32 tömeg%-os nátrium-hidroxid-oldatot adunk. A reakcióelegyet 50 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk és 1,5 órán át keverjük. 10 perc alatt cseppenként 42 ml vizet adunk hozzá. A reakcióelegyet 15 °C-ra hűtjük, majd 2 órán át keverjük, szűrjük és 4 ml 1/3 IMS/víz eleggyel és 42 ml vízzel mossuk. A képződő szilárd anyagot 40 °C-on vákuumban 20



órán át szárítjuk, így 1,67 g cím szerinti karbonsav-nátriumsót állítunk elő, amelynek víztartalma 2,7 tömeg%.

¹H-NMR (500 MHz) DMSO

2,78 δ (m, 2H), 3,81 δ (m, 2H), 7,06 δ (d, 1H), 7,14 δ (m, 1H), 7,40 δ (m, 2H), 7,40 δ (d, 1H), 7,78 δ (d, 2H), 7,83 δ (t, 1H), 11,82 δ (bs, 1H).

Farmakológiai példa

Tabletták

Hatóanyag*	5,27-105,5 mg
Laktóz	340,0 mg
Mikrokristályos cellulóz	214,1 mg
Nátrium-keményítő-glikolát	13,6 mg
Magnézium-sztearát	6,8 mg

A tabletták szokásos száraz keveréssel és direkt préselési eljárással állíthatók elő, ezt követően szokásos filmbevonattal és adott esetben bélben oldódó bevonattal láthatók el.

Hatóanyagként az 1. példa szerinti vegyületet használjuk, ez 5 mg és 100 mg közötti mennyiségű kiindulási szabad savval ekvivalens.

Szokásosan alkalmazható filmbevonatok, például az Opadry fehér bevonat és a bélben oldódó bevonatok, például a Sureteric Opadry bélben oldódó fehér bevonat.



Szabadalmi igénypontok

1. (E)-4,6-diklór-3-(2-oxo-1-fenilpirrolidin-3-ilidén-metil)-1H-indol-2-karbonsav-nátriumsó kristályos hidratált formában.

2. Az 1. igénypont szerinti kristályos hidratált sóforma, amelynek víztartalma 2,5 tömeg% és 3,1 tömeg% közötti.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti kristályos hidratált sóforma, amelynek víztartalma 2,6 tömeg% és 2,9 tömeg% közötti.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti kristályos sóforma, amelynek ásványiolajban felvett infravörös spektruma a következő csúcsokat tartalmazza:

(cm^{-1})		
3308	1539	1349
3280	1500	1331
1668	1480	1305
1655	1482	1284
1639	1449	1244
1587	1435	834
1550	1407	814
		690

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti kristályos hidratált sóforma, amelynek por röntgendiffrakciós felvétele az alábbiakat tartalmazza 2-théta értékben (2θ) kifejezve és Philips X¹ Part MPD Theta-2 théta diffraktométeren CuK α sugárzással (0,1541 nm) 0,04°/másodperc lépésenként 1 másodperc számlálási idővel meghatározva:



Szög (°2θ)

5.170	18.325	25.395
5.435	18.775	26.535
9.585	19.225	26.920
11.745	20.820	27.630
14.635	21.195	28.230
15.590	22.925	30.370
16.365	23.970	30.870

6. Eljárás az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti kristályos hidratált sóforma előállítására, azzal jellemezve, hogy a nátriumsót vizes alkanololdatból kristályosítjuk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az (I) általános képletű vegyület nátriumsóját in situ állítjuk elő a megfelelő alkil-észter hidrolízisével, vizes nátrium-hidroxiddal reagáltatva egy alkanol jelenlétében, majd szükséges vagy kívánt esetben vizet adunk hozzá.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a 3-formil-4,6-diklórindol-2-karbonsav megfelelő alkil-észterét tributil-(2-oxo-1-fenilpirrolin-1-il)foszfónium-bromiddal reagáltadjuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy alkil-észterként etil-észtert használunk.

10. Gyógyszerkészítmény, amely az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmazza egy vagy több fiziológiailag elfogadható hordozó és/vagy segédanyaggal összekeverve.

11. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása ezen vegyületek hatásos mennyiségét tartal-



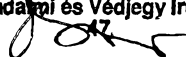
mazó, az NMDA receptor-komplexre ható serkentő hatású aminosavak hatásának gátlására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

12. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása ezen vegyület hatásos mennyiségét tartalmazó, fájdalom kezelésére és/vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

+ 1 lap viz

ld.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.


Dr. Fehérvári Flóra
szabadalmi ügyvivő

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

