

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 087 B

(21) A bejelentés száma: 4751/87
(22) A bejelentés napja: 1987. 10. 23.
(30) Elsőbbségi adatok:
922 220 1986. 10. 23. US

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 233/48
A 61 K 31/415

(40) A közzététel napja: 1988. 07. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 08. 28. SZKV 92/08

(72) Feltaláló:

Murdock, Keith Chawick, Pearl River, New York (US)

(73) Szabadalmaz:

American Cyanamid Co., Stamford,
Connecticut (US)

(54) Eljárás 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazol)
N-acilezett származékai és ezeket hatóanyagként tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárással előállított 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazol)
N-acilezett származékainak (I) általános képletében

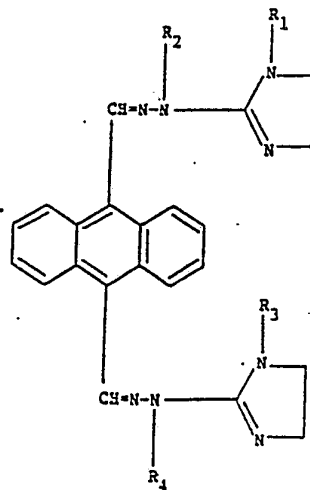
R₁ és R₃ jelentése hidrogénatom vagy -COR₅ általános képletű csoport, ahol

R₅ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, orto-, meta- vagy para-helyzetben egy fluoratommal, nitrocsoporttal, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxycsoporttal vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport, pentafluor-fenilcsoport, naftilcsoport, furanilcsoport, -C(CH₃)HNHCOOC(CH₃)₃, -C(CH₃)HNH₂, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₃ vagy -(CH₂)₃COOH képletű csoport,

valamint -PO(OH)₂, -PO(OC₂H₅)₂, -PO(fenoxi)₂ csoport, tozilcsoport vagy -SO₃H csoport, ahol az R₁ és R₃ csoportok közül csak az egyik jelentése lehet hidrogénatom,

R₂ és R₄ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy -COR₆ általános képletű csoport, ahol

R₆ jelentése hidrogénatom, fenilcsoport, orto-, meta vagy para-helyzetben egy fluoratommal, nitrocsoporttal, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxycsoporttal vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport, pentafluor-fenilcsoport, naftilcsoport, furanilcsoport vagy -CH₂OCH₃ csoport.



(I)

A leírás terjedelme: 18 oldal (ezen belül 2 lap ábra)

HU 206 087 B

A találmány tárgya eljárás 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazol) N-acilezett származékai és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az acilezetlen prekursorokat a 4 258 181 számú USA-beli szabadalmi leírás ismerteti.

A találmány tárgya közelebbről eljárás az (I) általános képletű vegyületek és farmakológiailag alkalmazható sói előállítására, a képletben

R_1 és R_3 jelentése hidrogénatom vagy $-\text{COR}_5$ általános képletű csoport, ahol

R_5 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, orto-, meta- vagy para-helyzetben egy fluoratommal, nitrocsopottal, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsopottal vagy cianocsopottal szubsztituált fenilcsoport, pentafluor-fenilcsoport, naftilcsoport, furanilcsoport, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HNHCOOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HNH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ vagy $-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ képletű csoport,

valamint $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{PO}(\text{fenoxi})_2$ csoport, tozilcsoport vagy $-\text{SO}_3\text{H}$ csoport, ahol az R_1 és R_3 csoportok közül csak az egyik jelentése lehet hidrogénatom,

R_2 és R_4 jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy $-\text{COR}_6$ általános képletű csoport, ahol

R_6 jelentése hidrogénatom, fenilcsoport, orto-, meta vagy para-helyzetben egy fluoratommal, nitrocsopottal, 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-3 szénatomos alkoxicsopottal vagy cianocsopottal szubsztituált fenilcsoport, pentafluor-fenilcsoport, naftilcsoport, furanilcsoport vagy $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ csoport,

Külön kiemeljük az (I) általános képletű vegyületek körébe tartozó mono-foszforamid-sókat, mivel ezek antitumor hatása nem jár együtt az injekció helyén jelentkező fájdalmas érgyulladással, ami melegvérű állatoknál jelentkezik.

Az (I) általános képletű vegyületek sárga-narancssárga anyagként izolálhatók, amely jellemző oldásponttal és abszorpció spektrummal rendelkezik. A termék kívánt esetben átkristályosítással szokásosan alkalmazott oldószerekből, így rövidszénláncú alkanolból, dimetil-formamidból, metil-izobutil-ketonból és hasonló oldószerekből tisztítható.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítását az (A) reakcióvázlat mutatja, ahol

A jelentése acilezőszer, így karbonsav-anhidrid, karbonsav-klorid, szulfonil-klorid vagy foszorsav-klorid-diészter.

Az anhidrid típusú acilezőszerek savmegkötőszerek nélkül alkalmazhatók. Ha az acilezéshez sav-kloridot használunk, a nemkívánatos melléktermékként keletkező 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon) dihidroklorid nagy mennyiségének elkerülése végett nem-bázikus savmegkötőszert használunk. Nem-bázikus savmegkötőszerként előnyösen alkalmazható az N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamid.

A reakcióvázlat szerint a 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazin)-dihidrokloridot vagy annak N,N'-dialkil-származékát (4), amelyet a 4 258 181 számú USA-beli szabadalmi leírás ismertet, nátrium-karbonát vizes oldatával kezeljük és néhány órán keresztül állni hagyjuk, miközben a szabad bázis (3) kicsapódik. A terméket szűrővel elválasztjuk, és mintegy 110 °C hőmérsékleten mintegy 15 órán keresztül vákuumban szárítjuk.

Ha az A acilezőszerként anhidridet, így vajsav-anhidridet, szukcinsav-anhidridet, glutársav-anhidridet vagy 1,2-ciklohexán-dikarbonsav-anhidridet használunk, az alábbi módon járunk el:

A megszáritott szabad bázist (3) vízmentes oldószerben, így diklór-metánban vagy N,N-dimetil-formamidban inert atmoszférában, így nitrogén vagy argon atmoszférában szuszpendáljuk és keverjük, majd felesleges mennyiségben hozzáadjuk az anhidridet (2) és a szilárd termék feloldódásáig keverjük. Az oldatot mintegy 23 °C hőmérsékleten 8-48 órán keresztül állni hagyjuk. Az (I) általános képletű végtermék vagy önmagától vagy éter vagy víz hozzáadására kicsapódik és szűrővel izolálható.

Ha (2) acilezőszerként sav-kloridot, így benzoil-kloridot, metoxi-acetil-kloridot, p-hexil-benzoil-kloridot, m-nitro-benzoil-kloridot, 2-furoil-kloridot vagy dietil-klor-foszfátot használunk, az alábbi módon járunk el:

A megszáritott szabad bázist (3) a keverővel ellátott és gumisapkával lezárt gömblombikban argon vagy nitrogén atmoszférában alatt diklór-metánban vagy hasonló oldószerben szuszpendáljuk és keverjük, majd a savmegkötőszert, így az N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamidot kevertetés közben egy lemezt hipodermális fecskendővel a gumisapkán keresztül befecskendezük. Ezután ugyanígy hozzáadjuk a kívánt sav-kloridot. A reakcióelegyet 3-64 órán keresztül keverjük. Az oldatot vagy szuszpenziót alumínium-oxiddal töltött oszlopon kromatografáljuk. Eluensként alkalmazható például diklór-metán, etil-acetát, kloroform, aceton vagy más hasonló oldószer. A levett mintákat vékonyrétegkromatográfiás módszerrel szilikagélen megfelelő oldószerekkel, így kloroform/metanol 3:1, 19:1 vagy 39:1 eleggyel vizsgáljuk és a kívánt terméket tartalmazó mintákat bepároljuk és a szokásos módon tisztítjuk.

Ha a mono- vagy difoszfín sav-származék alkil-észterét a megfelelő szabad foszfínsavvá kívánjuk alakítani, a hasítószert, például jó-d-trialkil-szilán mellett triaril-foszfint, előnyösen trifenil-foszfint alkalmazva eltávolítjuk a melléktermékként keletkező alkil-jodidot és így kizárjuk a nemkívánt pozícióban történő alkilezést. Ezt az eljárást a példákban közelebbről bemutatjuk.

A Nation al Cancer Institute, USA több in vivo vizsgálatot dolgozott ki a daganat elleni hatás igazolására. Ezeket a vizsgálatokat Deran, Greenberg, MacDonald, Schumacher és Abbott: Cancer Chemotherapy Reports, III. rész, 3. kötet, 2, (1972) ismerteti. Ezek az előírások egységesített tesztek ismertetnek, amelyet általában használnak az antitumor hatású szerek

vizsgálatánál. A fenti tesztek közül az új hatóanyagok vizsgálatára a következő három jellemző tesztet alkalmazzuk:

P388 limfocita leukémia teszt,
B16 melanotikus melanoma teszt és
L1210 limfocita leukémia teszt.

A daganatot mindhárom esetben egerekben fejlesztjük ki. Általában a jó daganat elleni hatás, amely a vizsgálatokban a kezelt állatok (T) átlagos túlélési idejének a kontroll állatokhoz (C) viszonyított százalékos növekedésében jelentkezik, hasonló hatással jár együtt a humán leukémia esetén is.

P388 limfocita leukémia teszt

A vizsgálatokhoz egynemű BDF1 egereket alkalmazunk, amelyek testtömege legalább 17 g és legfeljebb

3 g-on belül változik. Az állatokat hat egyedből álló csoportokra osztjuk. A daganatot 0,5 ml hígított, 10^6 P388 limfocita leukémia sejtet tartalmazó hasvízkóros folyadék intraperitoneális befecskendezésével ültetjük be. A vizsgált hatóanyagokat az 1., 5. és 9. napon különböző dózisokban intraperitoneálisan adagoljuk. Az állatokat lemérjük és a túlélést 60 napon keresztül vizsgáljuk. Az eredményekből közepes túlélési időt és a kezelt (T)/kontroll (C) állatok arányát számítjuk. Pozitív kontrollként 60 mg/kg injekció formájában beadott 5-fluor-acilt (A) vagy 25 mg/kg injekció formájában beadott 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon)-dihidrokloridot (B) alkalmazunk. A vizsgálati eredményeket az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat
P388 limfocita leukémia teszt

Hatóanyag	Dózis (mg/kg)	Közepes túlélés (nap)	T/C×100
Ecetsav-2//10/-acetyl-(1-acetyl-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazon/-metil/-9-antracénil/-metilén/-1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazid	200	17,5	175
	100	17	170
	50	16,5	165
	25	15,5	155
	12,5	13	130
	6,25	12,5	125
Kontroll	–	10	–
Pozitív B kontroll	25	21,5	215
2,2'-/9,10-antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazilin-2-ilidén)/-bisz(4,5-dihidro-1-(1-oxobutil)-1H-imidazol	200	15,5	155
	100		14,5
	50		14
	25		
	12,5		
Kontroll	–	10	–
Pozitív B kontroll	25	21,5	215
2,2'-/9,10-antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazilin-2-ilidén)/-bisz(4,5-dihidro-gamma-oxo-1H-imidazol-1-butánsav)	12,5	23	230
	6,25	19	190
	3,12	19	190
	1,56	17	170
	0,78	17	170
	0,39	15,5	155
	0,19	15	150
	–	10	–
Kontroll	–	10	–
Pozitív A kontroll	60	17,5	175
/9,10-antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2,1-diil)/-bisz-foszforsav-tetrafenil-észter	200	16	160
	100	15,5	155
	50	13	130
Kontroll	–	10	–
Pozitív A kontroll	60	17,5	175
/9,10-antracén-diil-bisz/ metilidin-1-hidrazil-2-ilidén(4,5-dihidro-1H-imidazol-2,1-diil)/-bisz-foszfonsav-tetraetil-észter	100	12	120
Kontroll	–	10	0
Pozitív A Kontroll	60	17,5	175

Hatóanyag	Dózis (mg/kg)	Közepes túlélés (nap)	T/CX100
/9,10-antracén-diil-bisz/metilidin-1-hidrazilin-2-ilidén(4,5-dihidro-1H-imidazol-2,1-diil)/bisz-foszorsav	25	36,5	365
	12,5	27,5	275
	6,25	22	220
	3,12	18	180
	1,56	17	170
	0,78	17,5	175
Kontroll	–	10	–
Pozitív A kontroll	60	17,5	175
Benzoészav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-(1-benzoil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazid/	200	32	320
	100	23	320
	50	20	200
	25	19,5	195
	12,5	19	190
	6,25	18	180
	3,12	17	170
	1,56	17,5	175
	0,78	15,5	155
Kontroll	–	10	–
Pozitív A kontroll	60	23	230
Metoxi-ecetsav-2,2'-9,10-antracén-diil-dimetilidin(bisz/1-/4,5-dihidro-1-(metoxi-acetil)-1H-imidazol-2-il/-hidrazid/	200	16,5	150
	50	16,5	150
	12,5	16,5	150
	3,12	14,5	132
Kontroll	–	11	–
Pozitív B kontroll	25	32,5	295
2,2'-/9,10-antracén-diil-bisz/metilidin-1-hidrazilin-2-ilidén)/-bisz/4,5-dihidro-delta-oxo-1H-imidazol-1-pentánsav/	200	23	209
	50	19	173
	12,5	18	164
	3,12	15,5	141
Kontroll	–	11	–
Pozitív B kontroll	25	32,5	295
2,2'-/9,10-antracén-diil-bisz/metilidin-1-hidrazilin-2-ilidén)/-bisz/4,5-dihidro-1-(4-metil-fenil)-sulfonil/-1H-imidazol	200	14	127
	50	14	127
Kontroll	–	11	–
Pozitív A kontroll	25	32,5	295
4-hexil-benzoészav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-/1-(4-hexil-benzoil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il/-hidrazid/	200	14	127
Kontroll	–	11	–
Pozitív A kontroll	60	20	182
3-Nitrobenzoészav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-/4,5-dihidro-1-(3-nitrobenzoil)-1H-imidazol-2-il/-hidrazid/	200	21,5	179
	100	18	150
	50	16,5	138
	25	18	150
	12,5	13,5	113
	6,25	16	133
	3,12	16	133
Kontroll	–	12	–
Pozitív A kontroll	60	21,5	179
4-metoxibenzoészav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-/4,5-dihidro-1-(4-metoxi-benzoil)-1H-imidazol-2-il/-hidrazid/	200	16	139
Kontroll	–	11,5	–

Hatóanyag	Dózis (mg/kg)	Közepes túlélés (nap)	T/CX100
Pozitív B kontroll	25	16	139
2,2'-/9,10-antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazil-2-ilidén)/-bisz/4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karbonsav-bisz(1,1-dimetil-etil)-észter	50 25 12,5	31,5 22 17,5	274 191 152
Kontroll	–	11,5	–
Pozitív B kontroll	25	16	139
2-furán-karbonsav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)bisz/1-/1-(2-furanil-karbonil)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il/-hidrazid/	200	12	120
Kontroll	–	10	–
Pozitív A kontroll	60	17	170
2,2'-/9,10-antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazilin-2-ilidén)-bisz/4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karboxaldehid/	200 50	12 12	120 120
Kontroll	–	10	–
Pozitív A kontroll	60	17	170
3,3-dimetil-butánsav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-/1-(3,3-dimetil-1-oxo-butil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il/-hidrazid/	200 100	13 12	118 109
Kontroll	–	11	–
Pozitív A kontroll	60	20	182
Butánsav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-/4,5-dihidro-1-(oxo-butil)-1H-imidazol-2-il/-hidrazid/	200	11,5	105
Kontroll	–	11	–
Pozitív B kontroll	25	32,5	295
2,2'-/9,10-antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazilin-2-ilidén)/-bisz(1-acetil-4,5-dihidro-1H-imidazol/	50 25 12,5 6,25	11 10,5 10,5 10,5	110 105 105 105
Kontroll	–	10	–
Pozitív A kontroll	60	11,5	115
Ecetsav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-(1-acetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazid/	100 50 12,5	11 10,5 10,5	110 105 105
Kontroll	–	101	–
Pozitív A kontroll	60	23	230
2-fluor-benzoészav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-/1-(2-fluor-benzoil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il/-hidrazid/	200 100 50 25	12 13 13 12	109 118 118 109
Kontroll	–	11	–
Pozitív A kontroll	60	20	182
2,2'-/9,10-antracén-diil-bisz(metilidin-(1-formil-1-hidrazilin-2-ilidén)/-bisz/4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karboxaldehid/	200 50 12,5	11,5 11 10,5	115 110 105
Kontroll	–	10	–
Pozitív A kontroll	60	17	170
2-naftoesav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-/4,5-dihidro-1-(2-naftalenil-karbonil)-1H-imidazol-2-il/-hidrazid/	100	12	104

Hatóanyag	Dózis (mg/kg)	Közepes túlélés (nap)	T/C×100
Kontroll	–	11,5	–
Pozitív B kontroll	12,5	19	165
4-ciano-benzoesav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-1-(4-ciano-benzoil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il/-hidrazid/	200	14,5	132
	100	14,5	132
	50	12,5	114
	25	12	109
Kontroll	–	11	–
Pozitív A kontroll	60	20	182
Pentafluor-benzoesav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-1-(4,5-dihidro-1-(pentafluor-1H-imidazol-2-il/-hidrazid/	200	12	109
Kontroll	–	11	–
Pozitív A kontroll	60	20	182
/2-///10-//4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il-etil-hidrazino/-metil/-9-antracénil/-metilén/-hidrazino/-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il/-foszfonsav-hidrojodid	50	25,5	232
	25	25	227
	12,5	25	227
	6,3	24	218
	3,2	22,5	205
	1,6	18	164
	0,8	21,5	195
	0,4	18	164
Kontroll	–	11	–
Pozitív A kontroll	60	22	200
/2-///10-//4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazono/-metil-9-antracénil/-metilén/-hidrazino/-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il/-foszfonsav-hidrojodid	25	>60	>545
	12,5	>47	>427
	6,3	22	200
	3,2	24	218
	1,6	24,5	223
	0,8	19	173
	0,4	21	191
Kontroll	–	11	–
Pozitív A kontroll	60	22	200
/2-///10-//4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazono/-metil-9-antracénil/-metilén/-hidrazino/-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il/-foszfonsav-dietil-észter	100	>34	>309
	50	>38	>345
	25	>29	>264
	12,5	19	173
	6,3	21,5	195
	3,2	23,5	214
	1,6	22,5	205
	0,8	19	173
	0,4	18	164
Kontroll	–	11	–
Pozitív A kontroll	60	22	200

B16 melanotikus melanoma teszt

A vizsgálatokhoz egynemű BDF₁ egereket alkalmazunk, amelyek testtömege legalább 17 gramm és legfeljebb 3 grammon belül változik. Az állatokat a vizsgálatokhoz 12 egyedből, a kontrollhoz 18 egyedből álló csoportokra osztjuk. A B16 melanotikus melanoma tumor egy grammos részletét 10 ml Eagle-féle minimum-közegben homogenizáljuk, amely 2 tömeg% borjúmagzat szérumot tartalmaz, majd a homogenizátum 0,5 ml alikvot részét intraperitoneálisan a vizsgálati egerekbe fec-

kendezzük. A vizsgált hatóanyagokat az első, ötödik és kilencedik napon különböző dózisokban intraperitoneálisan adagoljuk. Az állatokat lemérjük és a túlélést 60 napon keresztül vizsgáljuk. Az eredményekből közepes túlélési időt és kezelt (T)/kontroll (C) állatok arányát számoljuk. Pozitív kontrollként az első, ötödik és kilencedik napon 25 mg/kg dózisu intraperitoneális injekció formájában 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon)-dihidrokloridot adunk. A mérési eredményeket a 2. táblázat tartalmazza.

2. táblázat
B16 melatonikus melanoma teszt

Hatóanyag	Dózis (mg/kg)	Közepes túlélés (nap)	T/CX100
2,2'-(9,10-antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazil-2-ilidén))-bisz/4,5-dihidro-gamma-oxo-1H-imidazol-1-butánsav/	12,5	55,5	252
	6,25	>60	>273
	3,25	>60	>273
Kontroll	–	22	–
Pozitív B kontroll	25	27	123
/9,10-antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazil-2-ilidén)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2,1-diil)//-bisz-foszfonsav	25	37,5	163
	6,25	35,5	154
	1,56	29	126
Kontroll	–	23	–
Pozitív B kontroll	25	53	230
2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-(1-benzoil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazid/-benzoesav	200	50	227
	100	57,5	261
	50	40	182
	25	32	145
	12,5	29,5	134
Kontroll	–	22	–
Pozitív B kontroll	25	57,5	161
	12,5	>60	>273
2-//10-//acetyl-(1-acetyl-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazono/-metil/-9-antraceni/-metilén/-1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazid/-ecetsav	200	40	182
	100	37	168
	50	29,5	134
	25	30	136
Kontroll	–	22	–
Pozitív B kontroll	25	57,5	261
	12,5	>60	>273
2,2'-(9,10-antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazil-2-ilidén))-bisz/4,5-dihidro-1-(1-oxo-butil)-1H-imidazol/	200	27,5	125
	100	28,5	130
	50	24,5	111
	25	26	118
Kontroll	–	22	–
Pozitív B kontroll	25	57,5	261
	12,5	>60	>273

L1210 limfocita leukémia teszt

A vizsgálatokhoz egynemű BDF₁ egereket alkalmazunk, amelyek testtömege legalább 17 gramm és legfeljebb 3 grammon belül változik. Az állatokat a vizsgálatokhoz hat egyedből, a kontrollhoz 18 egyedből álló csoportokra osztjuk. A daganat beültetéséhez 0,5 ml hígított hasvízkóros folyadékban felvett 10⁵ életképes L1210 leukémia sejtet ültetünk be intraperitoneális injekció for-

májában. A vizsgált hatóanyagokat az első, ötödik és kilencedik napon különböző dózisokban adagoljuk intraperitoneálisan. Az állatokat lemérjük és a túlélést 30 napon keresztül vizsgáljuk. Az eredményekből közepes túlélési időt és kezelt (T)/kontroll (C) állatok arányát számoljuk. Pozitív kontrollként 60 mg/kg dózisú intraperitoneális injekció formájában beadott 5-fluor-uracilt alkalmazunk. A mérési eredményeket a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat
L1210 limfocita leukémia teszt

Hatóanyag	Dózis (mg/kg)	Közepes túlélés (nap)	T/CX100
2,2'-(9,10-antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazil-2-ilidén))-bisz/4,5-dihidro-gamma-oxo-1H-imidazol-1-butánsav/	12,5	13,2	155
	6,25	12,2	144
	3,12	12,3	145
	1,56	12	141
	0,78	11,2	132
	0,39	11,5	135
	–	–	–

Hatóanyag	Dózis (mg/kg)	Közepes túlélés (nap)	T/CX100
Kontroll	–	8,5	–
5-fluor-uracil A	60	16,8	198
/9,10-antracén-diil-bisz/metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén(4,5-dihidro-1H-imidazol-2,1-diil)/-bisz-foszfonsav	25	17	200
	12,5	13,3	156
	6,25	13,2	155
	3,12	12,2	144
	1,56	11,5	135
	0,78	10,7	126
Kontroll	–	8,5	–
Pozitiv A kontroll	60	16,8	198

A vizsgálati eredményekből láthatók, hogy az új hatóanyagok emlősnél felhasználhatók rákos megbetegedések enyhítésére.

A hatóanyag napi dózisa például a leukémia és vele rokon rákos megbetegedések enyhítésére 0,075–300 mg/m² az emlős testfelületére számolva. A különböző méretű állatokra vonatkozó dózis és az állatfaj, illetve ember közötti összefüggést Freireich E. J. és munkatársai: Quantitative Comparison of Toxicity of Anticancer Agents in Mouse, Rat, Hamster, Dog, Monkey, and Man [Cancer Chemother. Rep., 50, 4. szám, 219–244 (1966)] ismerteti. Az előnyös napi dózis általában 3,0–150 mg/m². Ez a dóziséység azt jelenti, hogy mintegy 70 kg testtömegű egyed 0,5–525 mg hatóanyagot kap 24 órás időtartam alatt. A fenti napi dózist kívánt esetben több részletben adagoljuk, vagy az adott situációhoz igazodva csökkentjük. A hatóanyag intravénásan, intramuszkulárisan vagy szubkután adagolható.

A hatóanyag adagolható parenterális vagy intraperitoneális úton is. Oldat vagy diszperzió előállításához megfelelő felületaktív anyaggal, így hidroxipropilcellulózzal kevert vizet használhatunk. Diszperzió előállítható glicerol, folyékony polietilén-glikol és ezek olajos elegyeivel is. Szokásos körülmények között végzett tárolás és felhasználás esetén a készítmények további adalékanyagként konzerválószeret tartalmaznak, amely meggátolja a mikroorganizmusok fejlődését.

Injekciós célra alkalmazható olyan steril vizes oldat vagy diszperzió, valamint olyan steril por, amelyből utólag steril injekciós oldat vagy diszperzió készíthető. Valamennyi esetben szükséges, hogy a készítmény steril és könnyen fecskendezhető legyen. Szükséges továbbá, hogy a szokásos körülmények között megfelelő stabilitást mutasson és védve legyen mikroorganizmusok, így baktériumok vagy gombák által okozott szennyezéstől. Hordozóanyagként alkalmazható oldószer, például víz, etanol, poliol (így glicerol, propilén-glikol, folyékony polietilén-glikol és hasonló), ezek elegyei és növényi vagy állati olaj. Könnyen fecskendezhető készítményt nyerünk, ha a szemcséket például lecitinnel bevonjuk, diszperzió esetén megfelelő szemcseméretet állítunk be, vagy megfelelő felületaktív anyagot alkalmazunk. Mikroorganizmusok által okozott szennyezés elkerülése érdekében különböző antibakteriális vagy gomba elleni szert; például parabént,

klór-butanolt, fenolt, szorbinsavat, timerozált vagy hasonló anyagokat alkalmazunk. Sok esetben előnyös lehet izotonikus készítmény alkalmazása, amit cukorral vagy nátrium-kloriddal állítunk be. Nyújtott hatású injekciós készítményt kapunk, ha abszorpciót késleltető anyagot, például alumínium-monosztearátot vagy zselatint alkalmazunk.

Steril injekciós oldat előállításához a hatóanyagot kívánt mennyiségben megfelelő oldószerben oldjuk, amely tartalmazza a fent felsorolt adalékanyagokat, majd az oldatot sterilen szűrjük. Diszperzió előállításához a sterilizált adalékanyagokat a steril oldószerben vesszük fel. Steril injektálható oldat előállításához alkalmas steril por készítményhez általában vákuumszáritást és fagyaszttva szárítást alkalmazunk, amelynek során hatóanyagot és a kívánt adalékanyagokat tartalmazó port kapunk.

A készítmények előállításához alkalmazható bármely közismert gyógyszerészeti hordozóanyag, így oldószer, diszpergálószer, bevonóanyag, antibakteriális vagy gombaellenes szer, izotonizáló szer vagy abszorpciót késleltető szer. A készítmény kívánt esetben egyéb hatóanyagokat is tartalmazhat.

Különösen előnyösen alkalmazhatók a könnyen bevezethető és egységes dózist tartalmazó parenterális készítmények. Minden dóziséység előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaz, amit a kívánt terápiás hatás alapján határoztak meg. A dóziséység hatóanyagtartalma általában 0,1–500 mg, előnyösen 10–500 mg. A hordozóanyag mennyiségére számítva a hatóanyag 0,1–100 mg/ml. Több hatóanyagot tartalmazó készítmény esetében az egyes hatóanyagokat a kívánt dózisban adagoljuk.

Rákos megbetegedések enyhítésére előnyösen alkalmazható az intraperitoneális adagolás. A kívánt hatóanyagmennyiség beadható egy adagban intravénásan vagy több napi adagra felosztva. A napi adagolást általában 5–10 napon keresztül végezzük. A napi adagolás megvalósítható minden nap, kétnaponta vagy még ritkábban. A hatóanyag előírt dózisa megfelelő mértékben enyhíti a leukémia és más rákos betegségek hatását, anélkül, hogy különböző citotoxikus természetű mellékhatásokat okozna. A találmány keretein belül rákos megbetegedés alatt a vér rosszindulatú daganatait, így leukémiát, valamint szilárd és nemszilárd rosszindulatú daganatokat, így me-

lanokarcinómát, tüdőkarcinómát és emlődaganatot értünk. A betegség enyhítése alatt a daganat fejlődésének megállítását vagy késleltetését vagy a betegség olyan tüneteinek csökkentését értjük, amelyek kezelés hiányában jelentkeznek.

Egyes antitumor szerek, így antracén-származékok klinikai alkalmazása során néhány betegnél fájdalmas érgyulladást figyeltek meg az injekció környezetében. Úgy tűnik, az érgyulladást a savaddíciós só, így hidrokloridsó formájában beadagolt hatóanyagból a vér hatására kivált szabad bázis kicsapódása okozza.

Azt találtuk, hogy az új hatóanyagok, így a bizantrén di- és elsősorban mono-foszforamid-származéka ilyen érgyulladást nem okoz. Mindkét származék fiziológiai pH-n, vagyis 7,4 értéken oldható anionos só képez. Az oldékonyságnak köszönhetően az injekció környezetében érgyulladás nem, vagy csak alig jelentkezik. Mint a példák is mutatják, patkány farokvéna tesztben nem lehetett megfigyelni a mono-foszforamid-sav kicsapódását.

Patkányban végzett vizsgálatok szerint a diszfoszforamid-származék a bizantrén prekursora. A difoszforamid-vegyület gyorsan, míg a mono-foszforamid-sav lassan bizantrénre hidrolizálódik. Ez az in vivo hidrolízis feltehetően enzimatisz uton játszódik le, mivel a difoszforamid-vegyület vízben stabil. A vegyület vízben annyira stabil, hogy liofilizálással megfelelő készítménnyé alakítható.

A találmány szerinti eljárást közelebből az alábbi példákkal mutatjuk be.

1. példa

9,10-Antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon)

60,0 g 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon)-dihidroklorid (előállítás a 4 258 181 számú USA-beli szabadalmi leírás szerint) 1400 ml vízben felvett oldatához 27,0 g nátrium-karbonát 400 ml vízben felvett oldatát adjuk intenzív kevertetés közben. A kapott szuszpenziót 5 órán keresztül állni hagyjuk, majd a szilárd terméket 3 literes durva porozitású üvegszűrőn összegyűjtjük és háromszor 1,2 liter 2,0 ml/l koncentrációjú vizes ammóniával mossuk. Az ammóniás oldat alacsony felületi nyomás mellett gyorsan szűrhető a szilárd termék peptizálódása nélkül. Az utolsó mosás kloridmentes és 47,2 g cím szerinti terméket ad halvány narancssárga szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 307–308 °C.

2. példa

2,2'-(9,10-Antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén))-bisz(4,5-dihidro-1-(1-oxo-butil)-1H-imidazol)

3,19 g 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon) (vákuumban 110 °C hőmérsékleten 15 órán keresztül szárítva) 100 ml N,N-dimetil-formamidban (4A-s molekuláriszűrőn szárítva) felvett szuszpenzióhoz kevertetés közben 12,66 g vajsav-anhidridet adunk. A szilárd anyag 20 perces kevertetés

során feloldódik. Az oldatot üvegszűrőn szűrjük, a szűrletet 26 órán keresztül 23 °C hőmérsékleten állni hagyjuk. A kivált kristályos anyagot szűrjük, N,N-dimetil-formamiddal, majd étérrel mossuk. Így 1,72 g cím szerinti terméket kapunk narancssárga tűk formájában.

3. példa

2,2'-(9,10-Antracén-diil-bisz(metilidén-1-hidrazinil-2-ilidén))-bisz(4,5-dihidro 1H-imidazol-1-il-gamma-oxo-butánsav)

3,19 g 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon) (vákuumban 111 °C hőmérsékleten 15 órán keresztül szárítva) és 4,80 g szukcin-anhidrid 100 ml száraz N,N-dimetil-formamidban felvett szuszpenzióját 40 percen keresztül keverjük a szilárd anyag oldódásáig. Az opálos oldatot szűrjük és a szűrletet 24 órán keresztül 23 °C hőmérsékleten állni hagyjuk. Ezután 500 ml vízzel hígítjuk és a langyos oldatot jeges hűtőn gyorsan lehűtjük. Így szemcsés narancssárga kristályokat és finoman elosztott sárga koloidot kapunk. A koloidot leöntjük és a granulátumot hideg vízzel négyszer mossuk. Ezután szűrve 2,84 g cím szerinti terméket kapunk narancssárga szilárd anyag formájában.

Olvadáspont 129–133 °C.

4. példa

19,10-Antracén-diil-bisz(metilidén-1-hidrazinil-2-ilidén-4,5-dihidro-1H-imidazol-2,1-diil))-bisz(foszfonsav)-tetraetil-észter

7,969 g száraz 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon) 400 ml száraz diklórmetánban argon atmoszférában felvett szuszpenzióhoz kevertetés közben hipodermális fecskendővel gumisapkán keresztül 8,137 g N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamidot, majd 6,902 g dietil-klor-foszfátot adunk. A szilárd anyag 3 órás kevertetés közben oldódik. Az oldatot 3,8×18 cm-es oszlopba töltött 200 g száraz semleges alumínium-oxidon (ICN, száraz oszlopkromatográfiai célra) szűrjük. A színes eluátumokat összegyűjtjük (1. számú eluátum) és az oszlopot további ötször 200 ml diklór-metánnal mossuk. (2–6. számú eluátum) Az 1–4. számú eluátumokat egyesítjük, 40 ml térfogatra bepároljuk, felforraljuk és kevertetés közben fokozatosan 100 ml toluollal hígítjuk. A kivált kristályos terméket elválasztjuk és a szűrlet térfogatát 100 °C hőmérsékleten 100 ml-re bepároljuk. A kikristályosodott szilárd anyagot toluollal, majd metanollal mossuk. Így 4,36 g cím szerinti terméket kapunk narancssárga tűk formájában.

Olvadáspont 217 °C.

5. példa

19,10-Antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2,1-diil))-bisz-foszfonsav-tetrafenil-észter

1,99 g száraz 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon) 100 ml száraz diklór-metánban felvett szuszpenzióhoz kevertetés közben argon-

atmoszféra alatt a 4. példában leírt módon 2,03 g N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamidot (BSA) és 2,68 g difenil-foszfor-kloridot adunk. A szilárd anyag 1 órás kevertetés során oldódik. Az elegyet ezután 2 órán keresztül tovább keverjük, majd 3,8×18 cm méretű oszlopba 5 töltött 200 g száraz alumínium-oxidra öntjük. Az oszlopot diklór-metánnal mossuk és az első 100 ml szintelen eluátumot eldobjuk. A sárga szín közeledésével az eluátumot 100 ml-es részletekben felfogjuk, majd egyesítjük és bepároljuk. Az első részlet maradékát, 1,74 g, mintegy 13 ml diklór-metánban oldjuk, majd 40 ml toluóllal hígítjuk és az oldatot forralva a diklór-metánt lepároljuk. Az oldat térfogatát mintegy 25 ml-re csökkentjük és a kiváló kristályos terméket szűrővel elválasztjuk. Toluóllal, majd éterrel mosva 1,65 g cím szerinti terméket kapunk narancssárga szilárd anyag formájában.

Olvadáspont 214–215 °C.

6. példa

9,10-Antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2,1-diil))-bisz-(foszfonsav)

8,74 g 9,10-antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2,1-diil))-bisz-(foszfonsav)-tetraetil-észter 150 ml száraz diklór-metánban felvett narancssárga oldathoz kevertetés közben argon atmoszféra alatt hipodermális fecskendő segítségével gumisapkán keresztül 13,0 g jódt-trimetil-szilánt adunk. Enyhén exoterm reakció játszódik le 40 °C körüli hőmérsékleten, majd az oldat megsárgul. Az oldat 5 percen belül ismét narancssárga színű lesz. 30 perc elteltével az oldatot vákuumban szárazra pároljuk. Az üveges szilil-észter 150 ml acetonban, amely 5,2 ml vizet tartalmaz, szuszpendálva megszilárdul. A szuszpenziót 16 órán keresztül kevertetjük. A szilárd anyagot elválasztjuk és acetonnal mosva 8,17 g sárga terméket nyerünk. A terméket 200 ml trietil-aminból átkristályosítva oldható foszfor-amidsav-sót kapunk. A szabad foszfor-amidsav 1,82 ml 97 tömeg%-os hangyasavval kicsapható. A szilárd anyagot szűrve és etanollal mosva 6,04 g sárga színű anyagot kapunk, amely szárazon narancssárgára színeződik.

Olvadáspont 235–238 °C.

7. példa

2,2'-(9,10-Antracén-diil-dimetilidin)-bisz(1-11-benzoil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ill-hidrazid)-benzoesav

A 4. példában leírt módon 1,99 g száraz 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon)-t 100 ml száraz diklór-metánban 2,034 g N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetammal és 1,406 g benzoil-kloriddal reagáltatunk. A szuszpenziót 2 napon keresztül 24 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd az oldhatatlan narancssárga anyagot szűrjük és diklór-metánnal mossuk. A szűrletet 2,3×13,0 cm méretű oszlopba töltött alumínium-oxidon szűrjük. A szintelen eluátumot összegyűjtjük (1. számú eluátum). Diklór-metánnal mosva

50 ml-es részletekben 2–5. számú eluátumokat gyűjtünk össze. Az eluátumokat bepároljuk, az 1. és 2. számú eluátum maradékát éterrel mossuk és egyesítjük. Így 1,205 g cím szerinti terméket kapunk narancssárga szilárd anyag formájában, olvadáspont 111–114 °C.

8. példa

2,2'-(9,10-Antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén))-bisz(4,5-dihidro-1H-imidazol-1-il-delta-oxo-pentánsav)

3,19 g 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon) és 5,48 g glutársav-anhidrid 100 ml száraz N,N-dimetil-formamidban felvett elegyet 23 órán keresztül 24 °C hőmérsékleten kevertetjük. Az oldatot 35 °C hőmérsékleten vákuumban bepároljuk. A maradékot 20 ml száraz N,N-dimetil-formammal hígítjuk és oldódásig kevertetjük. Ezután 100 ml száraz éterrel hígítjuk, elkeverjük és néhány órán keresztül állni hagyjuk. A kapott csapadékot elválasztjuk és éterrel mossuk. Így 4,81 g cím szerinti terméket kapunk narancssárga szilárd anyag formájában.

Olvadáspont 218–221 °C.

9. példa

2,2'-(9,10-Antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén))-bisz(4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karboxaldehid)

3,98 g száraz 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon) 50 ml száraz N,N-dimetil-formamidban felvett szuszpenziójához kevertetés közben 10,0 ml fenil-formátot adunk. Az elegyet 37 órán keresztül 21 °C hőmérsékleten kevertetjük, a piros-narancssárga szuszpenzió az első órában sárga színűre változik. Szűrés és acetonnal történő mosás után 4,61 g cím szerinti terméket kapunk sárga szilárd anyag formájában. Olvadáspont 280–281 °C.

10. példa

2,2'-(9,10-Antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén))-bisz(4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karbonsav-bisz(1,1-dimetil-etil)-észter)

6,55 g di(-terc-butyl)-dikarbonát 100 ml száraz N,N-dimetil-formamidban felvett oldathoz 3,98 g száraz 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon)-t adunk. A szuszpenziót Dierittel (kalcium-foszfáttal) töltött csővel védjük hogy a mellékterméként keletkező széndioxid eltávozhasson és 15 órán keresztül 22 °C hőmérsékleten kevertetjük. A sárga oldatot 60 ml vízzel hígítjuk a zavarosodás megjelenéséig. Fokozatosan egy tiszta gumiszerű termék (A) válik el. Kétórás állás után a felülúszót leöntjük és szűrőpapíron 16 órán keresztül szűrjük. A szűrletből narancssárga kristályok válnak le. 24 óra elteltével a kristályokat összegyűjtjük és N,N-dimetil-formamid/víz 25:10 eleggyel kétszer, majd vízzel kétszer mosva 1,29 g sárga szilárd anyagot (B) kapunk. Az (A) gumi állás közben kristályosodik és a (B) terméknel megadott módon mosva 0,59 g sárga szilárd anyagot (C)

kapunk. A tiszta szűrletet és a (B) termékénél kapott N,N-dimetil-formamid/víz mosóelegyet egyesítve 300 ml vízzel hígítjuk. A kapott emulziót 15 órán keresztül állni hagyjuk, az összegyűlt anyagot szűrjük és vízzel mossuk. Így 3,06 g sárga szilárd anyagot (D) kapunk. Az egyesített (B) és (C) anyagokból 1,68 g részletet 10 ml diklór-metánban oldva 1,0×8,0 cm méretű oszlopba töltött 8,40 g semleges alumínium-oxidon (ICN, száraz oszlopkromatográfiás célra) kromatografálunk diklór-metánnal eluálva. A sárga színű anyag összegyűjtése után az eluátumot bepárolva 1,81 g sárga üvegszerű terméket kapunk. Az üvegszerű termékre 30 ml petrolétert öntünk és 16 órán keresztül állni hagyjuk. Az átkristályosodott anyagot szűrjük és éterrel mossuk. Így 1,37 g bisz(1,1-dimetil-etil)-2,2-[9,10-antracén-diil-bisz/metilidin]-1-(1,1-dimetil-et-oxi)-karbonil]-1-hidrazinil-2-ilid-én/-bisz(4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karboxilát)-ot kapunk sárga szilárd anyag formájában.

Olvadáspont 190–191 °C.

2,94 g (D) terméket éterrel háromszor mosva 1,84 g narancssárga szilárd anyagot kapunk. Ezt porítás után 50 ml diklór-metánnal eldörzsöljük, szűrjük és diklór-metánnal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük és diatómaföldön ismét átszűrjük. A szűrletet 3,4×50,0 cm méretű műanyag oszlopba töltött 200 g szilikagélen (INC, száraz oszlopkromatográfiás célra) 200 ml kloroform/metanol 19:1 eleggyel kromatografáljuk. A leggyorsabb sárga szakasz csak Rf=0,35 értéket ér el, amikor az oldószer az oszlop alján megjelenik. A következő szakaszokat összegyűjtjük és kis üvegszűrőben kloroform/metanol 3:1 eleggyel extraháljuk. Az extraktumokat bepárolva a következő maradványokat kapjuk:

Extraktum		Rf érték az oszlopon
1.	0,0-0,05 (cserszín)	0,02 (sárga, szilárd)
2.	0,06-0,15 (halvány narancs)	0,03 (fakó narancs, szilárd)
3.	0,16-0,25 (halvány sárga)	0,44 (narancs, szilárd)
4.	0,26-0,35 (narancs-cser)	0,81 (narancs, szilárd)

A 4. számú extraktum maradványát (0,81 gramm) 5,0 ml diklór-metánban oldjuk, szűrjük és a szűrletet bepároljuk. Így üvegszerű maradványt kapunk, amelyet 20 ml éterrel elkeverünk, majd állni hagyunk. A kivált szilárd anyagot összegyűjtjük és éterrel mossuk. Így 0,50 g cím szerinti terméket kapunk, sárga-narancssárga szilárd anyag formájában.

Olvadáspont 148–151 °C.

11. példa

2,2'-[9,10-Antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén)]-bisz-14,5-dihidro-1-(4-metil-fenil)-szulfonil-1H-imidazol

A 4. példában leírt módon 1,99 g száraz 9,10-antra-

cén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon)-t 100 ml száraz diklór-metánban 2,034 g N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamiddal és 1,91 g p-toluolszulfonil-kloriddal reagáltatunk. A szuszpenziót 44 órán keresztül 24 °C hőmérsékleten kevertetjük, majd a fel nem oldott narancssárga anyagot szűrjük, és diklór-metánnal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot 50,0 g alumínium-oxidon szűrjük. Az első szintelen eluátumot eldobjuk és 50 ml eluátum összegyűjtése után diklór-metánt adunk hozzá. Az első két eluátumot bepároljuk és a maradékot kevés kloroformban mossuk. Így 1,10 g cím szerinti terméket kapunk.

Olvadáspont 255–258 °C.

12. példa

Metoxi-ecetsav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz-14,5-dihidro-1-(metoxi-acetil)-1H-imidazol-2-ill-hidrazid

A 4. példában leírt módon 1,99 g száraz 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon)-t 100 ml száraz diklór-metánban 4,069 g N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamiddal és 2,17 g metoxi-acetil-kloriddal reagáltatunk. A reakcióelegyet 64 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd a reagálatlan anyagot kiszűrjük és diklór-metánnal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot 50 Bio Sil A (Bio-Rad Laboratories) anyagon kromatografáljuk. Az oszlopot először 150 ml diklór-metánnal eluálva kapjuk az 1. és 2. számú eluátumot, majd 250 ml, 2 tömeg% metanolt tartalmazó diklór-metánnal kapjuk a 3. és 4. számú eluátumot, 100 ml, 3 tömeg% metanolt tartalmazó diklór-metánnal kapjuk az 5. és 6. számú eluátumot, 100 ml, 4 tömeg% metanolt tartalmazó diklór-metánnal kapjuk a 7. számú eluátumot és 100 ml, 5 tömeg% metanolt tartalmazó diklór-metánnal kapjuk a 8. számú eluátumot. Az eluátumokat vizuálisan gyűjtjük az oszlopon megjelenő három szakasz elkülönítésével. Az eluátumokat vákuumban bepároljuk, az 5. számú eluátum maradványát (1,635 g), amely a legszélesebb (középső) szakaszból származik, diklór-metán/terc-butil-metil-éter elegyből átkristályosítva cím szerinti terméket kapunk finom sárga por alakjában.

Olvadáspont 225–229 °C.

13–23. példa

A 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon) savkloriddal acilezett termékeit (4. táblázat) kapjuk a 4., 5. és 12. példában leírt módon, amelynek során az adott savkloridot 5 mmól bázis-vegyülettel reagáltatjuk savmegkötőszert, így N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamid jelenlétében száraz oldószerben, így diklór-metánban vagy N,N-dimetil-formamidban 12–74 órán keresztül kevertetve. Az oszlopkromatográfiás elválasztást semleges alumínium-oxidon, Bio Sil A anyagon vagy szilikagélen oldószerrel, így diklór-metánnal, diklór-metán/metanol eleggyel vagy acetonnal eluálva, vég-
gezzük.

4. táblázat

Pld. sz.	Savklorid	Termék	Kitermelés (g)	Olvadáspont (°C)
13.	4-hexil-benzoil-klorid	4-hexil-benzoesav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-/1-(4-hexil-benzoil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il/-hidrazid	4,347	83–98
14.	3-nitro-benzoil-klorid	3-nitrobenzoesav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-(4,5-dihidro-1-/3-nitrobenzoil/-1H-imidazol-2-il)-hidrazid/	1,913	162–175
15.	2-furoil-klorid	2-furán-karbonsav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/-1-/1-(2-furanil-karbonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il/-hidrazid/	2,310	210–213
16.	4-metoxi-benzoil-klorid	4-metoxi-benzoesav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/-1-/4,5-dihidro-1-(4-metoxi-benzoil)-1H-imidazol-2-il/-hidrazid/	1,332	209–211
17.	4-ciano-benzoil-klorid	4-cianobenzoesav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-/1-(4-ciano-benzoil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il/-hidrazid	0,510	178–185.
18.	pentafluor-benzoil-klorid	pentafluor-benzoesav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-/4,5-dihidro-1-(pentafluor-benzoil)-1H-imidazol-2-il)-hidrazid/	1,190	145–150
19.	terc-butyl-acetil-klorid	3,3-dimetil-butánsav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/-1-/1-(3,3-dimetil-1-oxo-butil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il/-hidrazid	1,682	90–99
20.	2-fluor-benzoil-klorid	2-fluor-benzoesav-2,2'-(9,10-antracén-diil-metilidin)-bisz/1-/1-(2-fluor-benzoil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il/-hidrazid	3,383	167–175
21.	2-naftil-klorid	2-naftoesav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-/4,5-dihidro-1-(2-naftalenil-karbonil)-1H-imidazol-2-il/-hidrazid/	2,147	175–182
22.	acetyl-klorid	ecetsav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-/1-acetyl-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazid/	1,184	233–235
23.	butiril-klorid	butánsav-2,2'-(9,10-antracén-diil-dimetilidin)-bisz/1-/4,5-dihidro-1-(1-oxo-butil)-1H-imidazol-2-il/-hidrazid/	2,220	190–193

24. példa

2,2'-(9,10-Antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén))-bisz/4,5-dihidro-1H-imidazol-1-szulfonsavl és N,N-dietyl-étán-amin (1 : 2)

1,99 g száraz 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon) és 5,44 g kén-trioxid-trietyl-amin komplex elegyéhez 50 ml száraz N,N-dimetil-formamidot adunk. A narancssárga szuszpenziót 25 órán keresztül 21 °C hőmérsékleten kevertetjük. A szilárd anyagot szűrjük, N,N-dimetil-formamiddal, majd éterral mossuk. Így 2,42 g cím

50 szerinti terméket kapunk halvány narancssárga szilárd anyag formájában.

Olvadáspont 285–290 °C.

25. példa

2,2'-(9,10-Antracén-diil-bisz(metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén))-bisz/1-acetyl-4,5-dihidro-1H-imidazol/

55 1,992 g száraz 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon) 100 ml száraz diklórmetánban felvett szuszpenziójához részletekben 8,0 ml

ecetsav-anhidridet adunk. A szilárd anyag gyorsan oldódik, és a közvetlen ezután sárga szilárd anyag kezd leválni. 5 óra elteltével a szilárd anyagot összegyűjtjük és diklór-metánnal mossuk. Így 1,98 g cím szerinti terméket kapunk sárga szilárd anyag formájában, olvadáspont 296–299 °C.

26. példa

Ecetsav-2-/(10-/(acetil-(1-acetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazonol-metil-9-antracenil-metilén)-1-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-hidrazid

1,992 g száraz 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon) 100 ml száraz N,N-dimetil-formamidban felvett szuszpenziójához 5,0 ml ecetsav-anhidridet adunk. A szilárd anyag 15 percen belül teljesen oldódik, majd sárga kristály kezd leválni. 4 óra elteltével a szilárd anyagot szűrjük és száraz N,N-dimetil-formamiddal háromszor mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékot egyesítjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot háromszor 10 ml száraz N,N-dimetil-formamiddal szárazra pároljuk, majd 60 °C hőmérsékleten vákuumban szárítva eltávolítjuk az ecetsav-anhidrid maradék részét. A maradékot 25 ml diklór-metánnal elkeverjük, a fel nem oldott szilárd anyagot szűrjük és a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó sűrű, üvegszerű anyag 25 ml száraz éter alatt 16 órán keresztül állva megszilárdul. A szilárd anyagot elválasztjuk és éterrel mossuk. Így 0,97 g cím szerinti terméket kapunk sárga szilárd anyag formájában, olvadáspont 283 °C.

27. példa

2,2'-/9,10-Antracén-diil-bisz/metilidin-(1-formil-1-hidrazinil-2-ilidén)-/bisz/4,5-dihidro-1H-imidazol-1-karboxaldehid/

3,98 g száraz 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon) 100 ml száraz N,N-dimetil-formamidban felvett szuszpenziójához 3–5 °C közötti hőmérsékleten, jeges hűtőn kevertetés közben részletekben 5 perc alatt 8,29 g frissen előállított trimetil-ecetsav-hangyasav-anhidridet (E. J. Vlietsra és munkatársai: Res. Trav. Chim., 101, 460 (1982); –80 °C hőmérsékleten szilárd állapotban tartjuk, majd közvetlen felhasználás előtt felolvasztjuk) adunk. A szilárd anyag 5 percen felül feloldódik. Az oldatot szűrjük és a szűrletet 64 órán keresztül 23 °C hőmérsékleten állni hagyjuk. A kristályokat szűrjük és acetonnal mossuk. Így 5,11 g cím szerinti terméket kapunk sárga-narancssárga kristály formájában, olvadáspont 296–301 °C (bomlik).

28. példa

/S-(R, R*)-/9,10-Antracén-diil-bisz/metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2,1-diil)-(1-metil-2-oxo-2,1-etán-diil)-bisz(karbon-sav)bisz(1,1-dimetil-etil)-észter*

3,985 g száraz 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon) 12,068 g terc-butil-oxi-karbonil-L-alanin-O-szukcinimidet tartalmazó 200 ml száraz diklór-metánban felvett szuszpenzióját

18–23 °C hőmérsékleten 3 órán keresztül ultrahanggal kezelünk. Ezután szűrjük és diklór-metánnal mossuk. A szűrletet 100 g alumínium-oxidon diklór-metán futtatószerrel kromatografáljuk. Az eluátum megsárgulása után a következő 225 ml-t bepároljuk. A maradékot 200 ml dimetil-formamidban 13 °C hőmérsékleten oldjuk. Hozzáadunk 5,48 ml N-metil-morfolint és az acilezőszer feleslegét 2,25 g glicin 20 ml vízben felvett oldatával bontjuk. A kapott oldatot 40 percen keresztül 23 °C hőmérsékleten keverjük, jeges fürdőn lehűtjük és 600 ml jeges vízzel hígítjuk. A szilárd anyagot szűrjük és vízzel mossuk. Így 4,69 g cím szerinti terméket kapunk, olvadáspont 148–155 °C.

29. példa

/S-(R, R*)-/9,10-Antracén-diil-bisz/metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén)-bisz/1-(2-amino-1-oxo-propil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-tetrahidroklorid*

4,13 g /S-(R*, R*)-/9,10-antracén-diil-bisz/metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2,1-diil)-(1-metil-2-oxo-2,1-etán-diil)-bisz-karbon-sav-bisz(1,1-dimetil-etil)-észter 40 ml jégcetben és 20 ml anizolban felvett oldatát vízfürdőn 16 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 3 percen keresztül hidrogén-klorid gázt buborékoltatunk át rajta. Ezután 30 percen keresztül állni hagyjuk, majd a szilárd anyagot szűrjük, kétszer 35 ml jégcettel, majd négyszer acetonnal mossuk. Így 3,61 g cím szerinti terméket kapunk, olvadáspont 205–208 °C.

30. példa

2,2'-/9,10-Antracén-diil-bisz/metilidin-1-metil-1-hidrazinil-2-ilidén)-bisz/4,5-dihidro-1H-imidazol-il-gamma-oxo

16,2 g 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-metil-hidrazon)-dihidroxid vízben felvett szuszpenzióját egy órán keresztül 50–70 °C hőmérsékleten 12,0 g nátrium-karbonáttal kevertetjük, majd lehűtjük. A szilárd anyagot vízzel mossuk és szárítjuk. Így 9,8 g szabad bázist kapunk. Borosttyánkősav-anhidriddel a 3. példában leírt módon végzett acilezéssel cím szerinti terméket kapunk narancssárga szilárd anyag formájában.

31. példa

/9,10-Antracén-diil-bisz/etilidin-1-hidrazinil-2-ilidén-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2,1-diil)-/foszfonsav-dietyl-észter

Keverővel ellátott 3 literes gömblobbikban argon atmoszféra alatt 41,456 g 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon)-t (szárítás nélkül, ezért hidrát) és 2 liter diklór-metánt fecskendőn keresztül 42,33 g (51,43 ml) N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamiddal és 35,90 g (30,07 ml) dietyl-klór-foszfáttal elegyítünk. Az elegyet egy éjszakán keresztül kevertetjük, majd az opálos narancssárga elegyet szűrjük. A szűrletet 1 kg részlegesen dezaktivált alumínium-oxidon kromatografáljuk diklór-metán futtatószerrel. Kilenc egyliteres frakciót veszünk fel és részlegesen bepároljuk. Az 1–3. számú frakció a 4. példa szerinti terméket adja.

A 4–7. számú frakciókat egyesítjük és tovább bepárolva 13,31 g szilárd anyagot kapunk.

A fenti szilárd anyag 13,01 grammos részletét a szűrőn 30, 20 és 10 ml diklór-metánnal, majd vízzel mosuk. Így 6,50 g narancssárga szilárd anyagot kapunk. Ezt 200 ml forró diklór-metánnal keverjük és 3 g szilikagélen 40 ml diklór-metánnal átmosva szűrjük. A szűrletet mintegy 30 ml térfogatra bepároljuk. A kapott szilárd anyagot szűrjük és kevés hideg diklór-metánnal, majd széntetrakloriddal mossuk. Így 4,50 g cím szerinti terméket kapunk sárga pelyhek formájában. Olvadáspont 195–202 °C.

Szilikagélen kloroform/metanol 9 : 1 eleggyel végzett vékonyrétegekromatográfiás vizsgálat szerint $R_f = 0,3$ értéknél egy foltot kapunk a 4. példa szerinti anyagnál mért $R_f = 0,6$ értékkel szemben.

32. példa

19,10-Antracén-diil-bisz/metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2,1-diil)-foszfonsav-hidrojodid

1,07 g száraz 19,10-antracén-diil-bisz/metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2,1-diil)-foszfonsav-dietil-észter és 5,25 g trifenil-foszfint 90 ml száraz diklór-metánban felvett oldatához argon atmoszféra alatt fecskendővel 1,0 g (0,71 ml) jód-trimetil-szilánt adunk. 30 perc elteltével a tiszta narancssárga oldatot szárazra pároljuk és kétszer 50 ml száraz diklór-metánból bepároljuk. A maradékot 50 ml acetoneban és 1 ml vízben szuszpendáljuk, a kapott narancssárga gumit vékonyra elnyomkodjuk és egy éjszakán keresztül a vizes acetoneban hagyjuk állni argon atmoszféra alatt. Eközben a gumi megszilárdul. Ezt porítjuk, szűrjük és acetonnal mossuk. Így 1,21 g cím szerinti terméket kapunk narancssárga szilárd anyag formájában.

MS [(+)FAB] 507 (M+H).

NMR (300 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) $\delta = 1,23$ (t, 3, C- CH_3), 3,77 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,85 (m, CH_2Et), 7,70 (h, 4, aromás), 8,44 és 8,49 (m, 4, aromás), 8,78 (s, 1, NH), 9,04 (s, 1, NH), 9,34 (s, 1, $\text{CH}=\text{N}$), 9,43 (s, 1, $\text{CH}=\text{N}$), 12,54 (s, 1, $\text{C}=\text{N}^+\text{H}^+$) ppm.

33. példa

12-1110-11(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-etil-hidrazonol-metil-9-antracénil-metilén-hidrazinol-4,5-dihidro-1H-imidazol-1-ill-foszfonsav-hidrojodid

A 32. példában leírt módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy az etil-jodid melléktermék eltávolítása érdekében nem alkalmazunk trifenil-foszfint. A megszilárdult nyers termék 10 ml metanolban felvett oldatát 0,6 cm-es oszlopba töltött 1 g alumínium-oxidon szűrjük és 5 ml metanollal mossuk. A szűrletet közel szárazra pároljuk, amelynek hatására a visszamaradó szirup kristályosodik. Hozzáadunk 20 ml acetont, a szilárd anyagot maceráljuk és egy éjszakán keresztül állni hagyjuk. A kapott szilárd anyagot szűrjük és acetonnal mossuk. Így 1,057 g cím szerinti terméket kapunk.

MS [(+) FAB] 479 (M+H).

NMR (300 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_6$) $\delta = 3,77$ (s, 8, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 7,66 (m, 4, aromás), 8,49 (h, 4, aromás), 8,79 (s, 2, NH), 8,92 (s, 1, NH), 9,34 és 9,36 (d, 2, $\text{CH}=\text{N}$), 12,50 (d, 1, $\text{C}=\text{N}^+\text{H}^+$) ppm.

34. példa

Dinátrium-19,10-antracén-diil-bisz/metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2,1-diil)-difoszfát

585 mg 6. példa szerint előállított 19,10-antracén-diil-bisz/metilidin-1-hidrazinil-2-ilidén-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2,1-diil)-difoszfonsav 10 ml vízben felvett szuszpenziójához kevertetés és a pH ellenőrzése mellett cseppenként 18,3 ml 0,1n nátrium-hidroxid oldatot adagolunk olyan sebességgel, hogy a pH ne lépje túl a 7,5 értéket és a végső pH 7,4 legyen. Az oldatot 35 °C hőmérsékleten 5 óra alatt bepárolva 629 mg cím szerinti terméket kapunk amorf, vörös-narancssárga szilárd anyag formájában.

A 34. példa szerint előállított hatóanyagot patkány farokvéna teszttel vizsgálva megállapítjuk, hogy okoz-e érgyulladást az injekció környezetében. Összehasonlítási anyagként kontroll placébót és bizantrent alkalmazunk. Az anyagokat 25 mg/kg dózisban intravénásan adagoljuk. A megfigyelést az injekciót követően 1, 5 és 9 napon keresztül végezzük.

A megfigyelt eredmények szerint a 34 példa szerint előállított anyag nem okoz érgyulladást, míg a bizantren esetében határozott érgyulladás figyelhető meg a befecskendezés környezetében.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás a 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazol) (I) általános képletű N-acilezett származékai és farmakológiailag elfogadható sói előállítására, a képletben

R_1 és R_3 jelentése hidrogénatom vagy $-\text{COR}_5$ általános képletű csoport, ahol

R_5 jelentése hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, fenilcsoport, orto-, meta- vagy para helyzetben egy fluoratómmal, nitrocsoporttal, 1–6 szénatomos alkilcsoporttal, 1–3 szénatomos alkoxycsoporttal vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport, pentafluor-fenilcsoport, naftilcsoport, furanilcsoport, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HNHCOOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{HNH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ vagy $-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ képletű csoport,

valamint $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, $-\text{PO}(\text{fenoxi})_2$ csoport, tozilcsoport vagy $-\text{SO}_3\text{H}$ csoport, ahol az R_1 és R_3 csoportok közül csak az egyik jelentése lehet hidrogénatom,

R_2 és R_4 jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport vagy $-\text{COR}_6$ általános képletű csoport, ahol

R_6 jelentése hidrogénatom, fenilcsoport, orto-, meta vagy para helyzetben egy fluoratómmal, nitrocso-

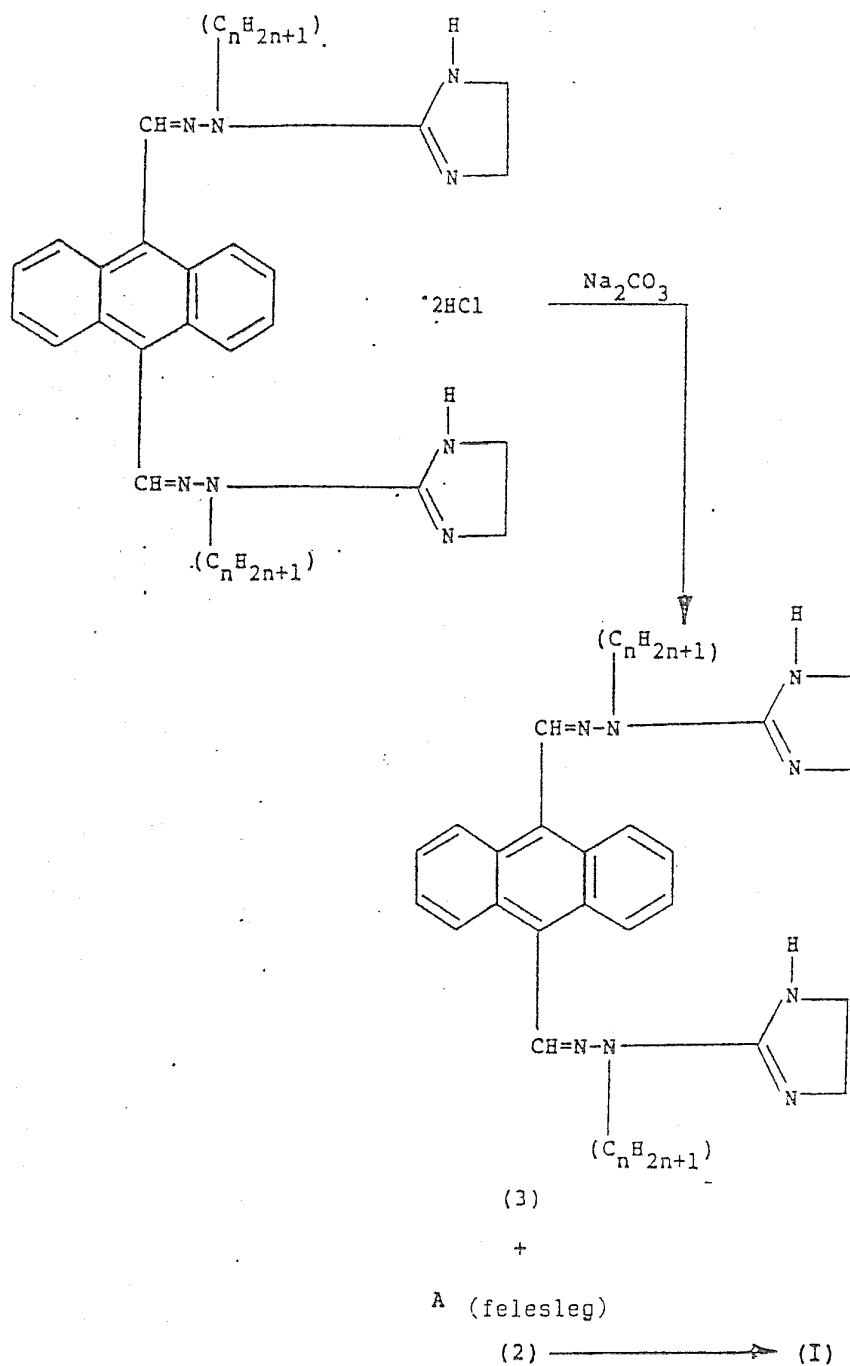
porttal, 1–6 szénatomos alkilcsoporttal, 1–3 szénatomos alkoxycsoporttal vagy cianocsoporttal szubsztituált fenilcsoport, pentafluor-fenilcsoport, naftilcsoport, furanilcsoport vagy $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ csoport,

azzal jellemezve, hogy 9, 10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazon) szerves oldószerben felvett szuszpenzióját acilezőszerrel reagáltatjuk, és a kapott (I) általános képleti vegyületet kívánt esetben farmakológiaiilag elfogadható sóvá alakítjuk.

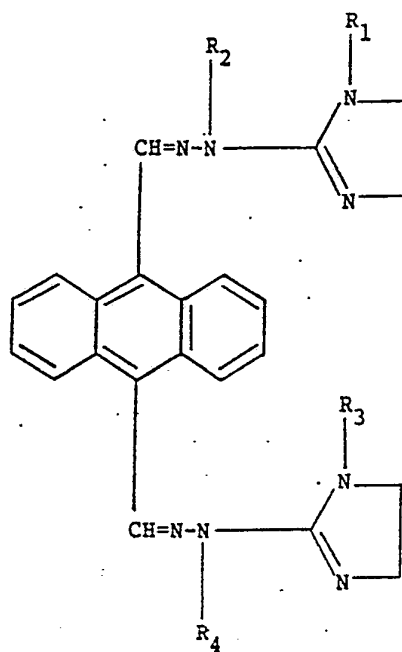
2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely 1. igénypont szerint előállított 9,10-antracén-dikarboxaldehid-bisz(2-imidazolin-2-il-hidrazol) (I) általános képleti N-acilezett származékát vagy farmakológiaiilag elfogadható sóját, a képletben R_1 , R_2 , R_3 és R_4 jelentése az 1. igénypontban megadott, gyógyszerészeti célra alkalmas vivőanyaggal és/vagy gyógyszerészeti segédanyaggal keverjük össze és a keveréket adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

5
10

A reakcióvázlat



/A reakcióvázlat folytatása/



(I)