

4027/90

00 100

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

51.708/SZE

-54652-

K I V O N A T

javított eljárás
Javított eljárás antikonvulzív hatású szerek előállítására
Eli Lilly and Company, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1990. 06. 28.

Elsőbbsége: 1989. 06. 30. (07/374,680),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű - ahol R_1 jelentése klóratom, metil-, etil-, metoxi-, metil-tio- vagy metil-amino-csoport, R_2 jelentése klóratom vagy metilcsoport, és Y, valamint Z ~~(szubsztituensek egyiké-~~ nek jelentése nitrogénatom és a másikának jelentése -CH- csoport - vegyületek előállítására, mely abban áll, hogy a) valamely (III) általános képletű - ahol X jelentése brómatom, klóratom, metil-, etil-, metoxi- vagy metil-tio-csoport, és Y, valamint Z jelentése a fenti - acilvegyülettel acileznek olyan (I) általános képletű vegyületté, amelyben R_1 jelentése R'_1 ; b) valamely olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_1 jelentése klóratom, metil-aminnal reagáltatnak olyan (I) általános képletű vegyületté, amelyben R_1 jelentése metil-amino-csoport; és c) a nyert vegyületet adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható sójává alakítják át.

A találmány tárgya továbbá eljárás gyógyszer-készítmények előállítására, amely abban áll, hogy valamely (I) általános képletű piridin-karboxamidot vagy annak gyógyszerészetileg elfogadható sóját, mint hatóanyagot egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozó-, hígító- vagy befogadószerrel keverik össze.

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek antikonvulzív szerek, amelyek epilepszia kezelésére alkalmasak.

E

51.708/SZE

S.B.G. & K.
BUDAPESTI NEMZETKÖZI ÜGYVÉDI
ÉS SZABADALMI IRODA
1061 BUDAPEST, DALSZÍNHÁZ U. 10.
TELEFON: 153-3733

-54652-

1052/146
**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

1052/146
1052/146

próba *antikonvulzív hatású szerek előállítására*
Javított eljárás antikonvulzív hatású szerek előállítására

**Eli Lilly and Company, INDIANAPOLIS, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK**

Feltaláló:

**ROBERTSON David Wayne, GREENWOOD, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK**

A bejelentés napja: 1990. 06. 28.**Elsőbbsége: 1989. 06. 30. (07/374,680),****AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK**

Az Északamerikai Egyesült államokban kereskedelmi forgalomban lévő antikonvulzív gyógyszerkészítmények csupán 50-75 %-a biztosít jelentős rohamenyhítő hatást az epileptikus betegeknek. A gyógyászati hatásokat néha komoly mellékhatások, ugymint nyugtató hatás, ataxia, pszihotikus hatások, öngyilkossági depresszió, emésztőszervi zavarok, fogíny-tultengés, nyirokcsomó megbetegedés, megaloblasztos vérszegénység, májkárosodás, vesekárosodás, fokozott szőrnövekedés, magzati fejlődési rendellenesség kísérik. E mellékhatások, amelyek erősségüket tekintve az enyhe nyugtató hatástól az aplasztikus anémiáig terjednek, különösen problematikusak, mert a kereskedelmi forgalomban lévő antikonvulzáns szereknek igen kicsiny a terápiás aránya. Így például a fernitorn, ami egyike a leginkább használt antikonvulzív szereknek, embereknel csak 10 mcg/ml plazmát elérő dózisban képes a rohamokat szabályozni. Toxikus hatásuk, mint nystagmus észlelhető 20 mcg/ml körül, ataxia nyilvánvaló 30 mcg/ml-nél, és letargia valószínű 40 mcg/ml dózishál. Lásd: Gilman Goodman, és Gilman "The pharmaceutical Basis of Therapeutics", MacMillan Publishing Co., Inc., New-York, N.Y. 455. old. (1980). E tények ismeretében, az epileptológusok legtöbbje szerint határozott igény van szelektivebb és kevésbé toxikus antikonvulzív gyógyszerek iránt.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű - ahol

- R_1 jelentése metil-, etil-, metoxi-, metiltio-,
metilamino-csoport vagy klóratom;
 R_2 jelentése metilcsoport vagy klóratom;
Y és Z szubsztituensek egyikének jelentése nitrogén-
atom és a másiknak jelentése CH-csoport.

Előnyösek a találmány szerinti eljárással előállított olyan (I) általános képletű vegyületek, ahol Y jelentése nitrogénatom, Z jelentése CH-csoport, és R_2 jelentése metilcsoport. A legelőnyösebb vegyületek azok, amelyekben R_1 jelentése metilamino- vagy különösen metil-csoport.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható savaddíciós sói az (I) általános képletű nikotin-amid vegyületek savaddíciós sói képzéséhez megfelelő aciditással rendelkező savak használata mellett, a szakmában ismert, szokásos módszerekkel állíthatók elő. E sók közé tartoznak a szervetlen savakból, mint sósavból, salétromsavból, foszforsavból, kénsavból, brómhidrogénből, jódhidrogénből, foszforossavból és hasonlókból, valamint szerves savakból, mint alifás mono- és dikarboxilsavakból, fenil-szubsztituált alkánsavakból, hidroxil-alkánsavakból és alkándion-savakból, aromás savak-

ból, alifás- és aromás szulfonsavakból, stb. származtatható sók. Ilyen, gyógyszerészetileg elfogadható sók közé tartoznak, ilyen módon a szulfátok, metaszulfátok, pirofoszfátok, kloridok, bromidok, jodidok, fluoridok, oxalátok, maleátok, benzol-szulfonátok, toluol-szulfonátok, klórbenzolszulfonátok, metánszulfonátok, propánszulfonátok, naftalin-1-szulfonátok, naftalin-2-szulfonátok, és hasonlóak.

Előnyös sók a szervetlen savakból, különösen a sósavból származó sók.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek közül egyeseket a szakmában jól ismert acilezési eljárásokkal lehet előállítani az 1. reakcióséma szerint, ahol X jelentése bróm-, klóratom vagy -OH és R_1 jelentése klóratom, metil-, etil-, metoxi- vagy metiltio-csoport.

A számos általános acilezési módszer közül bármelyik használható. Az egyik módszer abban áll, hogy valamely (II) általános képletű - ahol X jelentése bróm- vagy klóratom - savhalidot és a (III) általános képletű anilint iners oldószerben, mint tetrahidrofuránban vagy dimetil-formamidban, előnyösen valamely savmegkötő szer, mint karbonát, különösen kálium-karbonát vagy valamely szerves bázis, mint trietil-amin vagy piridin jelenlétében reagál-

tatunk. Noha a reagenseket előnyösen körülbelül 1,25:1 mólarányban (II:III) használjuk, egyéb mólarányok is lehetségesek. A reakciót körülbelül szobahőmérséklettől a reakcióelegy forráspontjáig (visszafolyató hűtő alkalmazása mellett) terjedő hőmérsékletig hajtjuk végre. Az előnyösen megválasztott, körülbelül 25°C hőfokon a reakció általában 1-2 óra alatt teljessé válik.

Szokásos, karboxilsavakat (III, X = -OH) alkalmazó kapcsolási technikák szintén alkalmazhatók, kapcsoló reagensek, mint DCC, EEDQ, CDI, stb. használata mellett.

Az (I) általános képletű vegyületek 1. reakcióséma szerinti előállításának előnyös módja abban áll, hogy piridin-karboxilsavat [(II) általános képletű vegyület, ahol X = OH] valamely alkil-haloformiáttal, mint etil-kloroformiáttal valamely iners savmegkötőszer, előnyösen szerves bázis, mint trietil-amin, és valamely iners oldószer, mint acetón jelenlétében reagáltatunk. Ezt, a vegyes anhidriddé alakítást a legjobban kb. -20°C-tól kb. 20°C-ig terjedő hőmérsékleten hajtjuk végre. A nyert vegyes anhidridet azután a (III) képletű anilinnel kezeljük. A kívánt (I) képletű terméké történő átalakítás általában 12-18 órán belül válik teljessé, ha a reakcióelegyet kb. 20-30°C közötti hőmérsékleten tartjuk.

A találmány szerinti metil-aminnal szubsztituált vegyületek a megfelelő klórozott vegyületből (vagyis valamely olyan (I) általános képletű vegyületből, ahol R_1 jelentése klóratom) állítjuk elő, annak metil-aminnal végzett reagáltatása útján. Ezt a reakciót általában az amin nagy fölöslegének klórozott vegyülettel, iners oldószerben, mint etanolban vagy hasonlóban történő reagáltatásával hajtjuk végre. A reakciót általában kb. 50-250°C közötti hőmérsékleten, zárt reakcióedényben végezzük. 250°C reakcióhőmérsékleten a reakció általában körülbelül 72 óra alatt válik teljessé.

A (II) és (III) általános képletű közbelső termékek, valamint a jelen találmány szerinti vegyületek előállításához szükséges egyéb reagensek a kereskedelmi forgalomban kaphatók, a szakmában ismeretesek vagy a szakirodalomban leírt módszerekkel állíthatók elő.

A találmány egy további tárgya eljárás olyan gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek aktív hatóanyagként valamely (I) általános képletű piridin-karboxamidot tartalmaznak egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozó-, befogadó- vagy oldószerrel együtt.

Az (I) általános képletű piridin-karboxamidok antikonvulzív szerek, és különböző módokon, így orálisan,

rektálisan, transzdermálisan, szubkután, intravénásan, intramuszkulárisan vagy intranazálisan adagolhatók és azokat általában gyógyszerkészítmények alakjában adagoljuk. E vegyületek speciális tulajdonsága, hogy orális adagolás után hatásosak. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények kb. 1 súly%-tól kb. 95 súly%-ig terjedő mennyiségű (I) általános képletű vegyületet vagy ilyen vegyület savaddíciós sóit tartalmaznak gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal együtt.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények készítésénél a hatóanyag komponenst általában hordozóanyaggal keverjük össze vagy hordozóanyaggal hígítjuk vagy valamely hordozóba - mint kapszulába, kis zacskóba, papírba vagy egyéb tartályba - zárjuk be. Abban az esetben, ha a hordozóanyag hígítószer, akkor e hígítószer lehet szilárd, félig szilárd vagy folyékony anyag, amely a hatóanyag vivő-, befogadó- vagy közegként szolgál. Így a készítmény lehet tablettá, pirula, por, zsákcocskó, kapszula, elixír, szuszpenzió, emulzió, oldat, szirup, aeroszol (szilárd vagy folyékony közegben) 10 súly%-ig terjedő mennyiségű hatóanyagot tartalmazó kenőcs, lágy vagy kemény kapszula, kup, steril injekciós oldat és sterilen csomagolt por.

Alkalmas hordozó- és hígítószerek közé tartoznak például a laktóz, dextróz, szukróz, szorbitol, manni-

tol, keményítők, akácia gumi, kalcium-foszfát, alginátok, tragakant, zselatin, kalcium-szilikát, mikrokristályos cellulóz, polivinil-pirrolidon, cellulóz, víz, szirup, metil-cellulóz, metil-és propil-hidroxibenzoátok, talkum, magnézium-sztearin és ásványolaj. A készítmény tartalmazhat továbbá kenőanyagokat, nedvesítő szereket, emulgeáló és szuszpendálószerket, tartósító-, édesítő- vagy ízesítőszereket. A találmány szerinti készítmények úgy recepturálhatók, hogy az aktív komponens gyors, gátolt vagy késleltetett elengedését biztosítsák a betegnek történt adagolás után.

A készítményeket előnyösen egységdózis alakban recepturáljuk, minden dózis körülbelül 5-500 mg, általában 25-300 mg hatóanyagot tartalmaz. Az "egységdózis" kifejezés emberberek és egyéb emlősök kezelésére alkalmas, fizikailag diszkrét egységekre vonatkozik. Minden egység a hatóanyag előre meghatározott, olyan mennyiségét tartalmazza, amely a kívánt gyógyszerészeti hordozóval együtt a kívánt gyógyászati hatást éri el.

A hatóanyagok széles dózistartományban hatásosak. A normál napi dózis például 0,5-300 mg/kg testsúly. Felnőtt emberek kezelésénél a tartomány előnyösen 1-50 mg/kg, egyetlen vagy több, megosztott dózisban. De nyilvánvaló, hogy az aktuálisan adagolandó dózist az orvos határozza

za meg a körülményektől, így a beteg állapotától, az adagolandó hatóanyagtól, az adagolás módjától, életkortól, testsúlytól és a paciens-egyedtől, valamint a beteg szimptomái súlyosságától függően.

Az alábbi példák tovább szemléltetik a találmány szerinti vegyületek és gyógyszerkészítmények előállítását. A példák csupán szemléltető jellegűek anélkül, hogy a találmányt bármely vonatkozásban korlátoznák.

1. példa

6-Klór-N-(2,6-dimetil-fenil)-3-piridin-karboxamid

25 g 6-klórnikotinsav körülbelül 300 ml acetonnal készült szuszpenzióját 22,6 ml trietil-aminnal kezeltük. A reakcióelegyet körülbelül -10°C -ra hűtöttük külsőleg alkalmazott jég/metanol fürdővel. A reakcióelegyhez 15,5 ml etil-kloroformiát acetonos oldatát olyan sebességgel adtuk, hogy a hőfokot 0°C alatt tartssuk. A hűtőfürdőben 2 órán át végzett keverés után 38,5 g 2,6-dimetil-anilin körülbelül 150 ml acetonnal készített oldatát adtuk hozzá, miközben a hőmérsékletet 0°C alatt tartottuk. A hozzáadás befejezése után az elegyet szobahőmérsékletre hagytuk melegedni éjszakán át. Az elegyet vízbe öntöttük és etil-acetáttal extraháltuk. A szerves fázist vízzel, hig sósavval, vízzel, hig nátrium-bikarbonát oldattal, kétszer vízzel, majd telített nátrium-klorid-oldattal mostuk.

A szerves oldatot nátrium-szulfáton szárítottuk és vákuumban bepároltuk. 30,5 g szilárd anyagot kaptunk. Metanol/víz oldószerelegyből végzett átkristályosítás után a kivánt, címben nevezett vegyület 14,6 g-ját nyertük. Olvadáspont: 165-166°C.

Elemanalízis a $C_{14}H_{13}ClN_2O$ képlet alapján:

számított: C: 64,50, H: 5,03, N: 10,74 %;

talált: c: 64,34, H: 5,27, N: 10,55 %.

2-3. példa

A következő vegyületeket állítottuk elő a megfelelő nikotinsav-származékokból és a megfelelő anilinekből az 1. példában leírt módon:

2./ N-(2,6-dimetil-fenil)-6-metil-3-piridin-karboxamid; kitermelés: 30 %; olvadáspont: 164-165°C.

Elemanalízis a $C_{15}H_{16}N_2O$ képlet alapján:

számított: C: 74,97, H: 6,71, N: 11,66 %;

talált: C: 74,75, H: 6,34, N: 11,44 %.

3./ N-(2-klór-6-metil-fenil)-6-metil-3-piridin-karboxamid; kitermelés: 7 %; olvadáspont: 111-112°C.

Elemanalízis a $C_{14}H_{13}ClN_2O$ képlet alapján:

számított: C: 64,50, H: 5,03, N: 10,74 %;

talált: C: 64,74, H: 5,30, N: 10,80 %.

4. példa6-(Metil-amino)-N-(2,6-dimetil-fenil)-3-piridin-karboxamid

5 g 6-klór-N-(2,6-dimetil-fenil)-3-piridin-karboxamidot és 6 g metil-amin (40 %-os vizes oldatban) 100 ml etanollal készült oldatát zárt edényben 250°C-on melegítettük 72 órán át. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtöttük, az oldószereket csökkentett nyomáson eltávolítottuk, és a terméket etanolból átkristályosítottuk. A kívánt termék 2,8 g-ját nyertük. Olvadáspont: 207-209°C.

Elemenálízis a $C_{15}H_{17}N_3O$ képlet alapján:

számított: C: 70,56, H: 6,71, N: 16,46 %;

talált: C: 70,43, H: 6,85, N: 16,36 %.

A következő receptura példák hatóanyagként bármely (I) általános képletű vegyületet vagy annak gyógyszerészetileg elviselhető sóját tartalmazhatják.

5. példa

Keményzselatin kapszulákat készítettünk az alábbi komponensek felhasználásával

	mg/kapszula
5-klór-N-(2,6-dimetil-fenil)-	
-2-piridin-karboxamid	250
száritott keményítő	200
magnézium-sztearát	10

Fenti komponenseket összekeverjük és 460 mg-os adagokban keményszelatin kapszulákba töltjük.

6. példa

Tabletta recepturát állítottunk össze az alábbi komponensekből

	mg/tabletta
N-(2,6-dimetil-fenil)-5-metoxi-	
-2-piridin-karboxamid	250
cellulóz, mikrokristályos	400
szilikon-dioxid, füstölt	10
sztearinsav	5

A komponenseket összekeverjük és egyenként 665 mg-os tablettákká sajtoljuk.

7. példa

Aeroszol-oldatot készítettünk az alábbi komponensekből

	súly%
N-(2,6-dimetil-fenil)-5-metil-	
-amino-2-piridin-karboxamid	0,25
etanol	29,75
hajtatóanyag 22 (klór-di-	
fluor-metán)	70,00

A hatóanyagot az etanollal keverjük össze és a keveréket hozzáadjuk a -30°C-ra hűtött hajtatóanyag egy

részhéhez, majd a keveréket a töltőberendezésbe töltjük. A kívánt mennyiségeket azután rozsdamentes acél flakonokba töltjük és meghigítjuk a hajtatóanyag maradék részével. Az acélflakonokba azután szelepeket szerelünk.

8. példa

Egyenként 60 mg aktív hatóanyagot tartalmazó tablettákat készítünk az alábbi recepturával

N-(2-klór-6-metil-fenil)-5-

-metil-amino-2-piridin-karboxamid	60 mg
keményítő	45 mg
mikrokristályos cellulóz	35 mg
polivinil-pirrolidon (10 %-os vizes oldat alakjában)	4 mg
nátrium-karboxi-metil-keményítő	4,5 mg
magnézium-sztearát	0,5 mg
talkum	1 mg

összesen: 150 mg

A hatóanyagot, keményítőt és cellulózt 45 mesh (US) csomószámu szitán szitáljuk át, és alaposan összekeverjük. A polivinil-pirrolidon oldatot az így kapott porral keverjük össze, és a keveréket 14 mesh (US) csomószámu szitán törjük át. Az így képezett granulumokat 50-60°C-on szárítjuk és 18 mesh (US)/szitán szitáljuk át. A nátrium-karboxi-metil-keményítőt, magnézium-sztearátot

és talkumot előzetesen 60 mesh (US) csomószámu szitán engedjük át, majd a granulumokhoz adjuk, és a keveréket összekeverés után tablettázógépen egyenként 150 mg súlyu tablettákká sajtoljuk.

9. példa

Egyenként 80 mg gyógyszert tartalmazó kapszulákat készítünk a következő alapanyagokból

N-(2-klór-6-metil-fenil)-6-metil-amino-	
-3-piridin-karboxamid	80 mg
keményítő	59 mg
mikrokristályos cellulóz	59 mg
magnézium-sztearát	2 mg
összesen:	200 mg

A hatóanyagot, cellulózt, keményítőt és magnézium-sztearátot összekeverjük, 45 mesh (US) csomószámu szitán átszítáljuk és 200 mg-os adagokban keményszelatin kapszulákba töltjük.

10. példa

Egyenként 225 mg hatóanyagot tartalmazó kupokat állítunk elő a következő anyagokból

N-(2-klór-6-metil-fenil)-5-metil-tio-2-	
-piridin-karboxamid	225 mg
telített zsírsav-gliceridek	ad. 2000 mg

A hatóanyagot 60 mesh (US) csomószámu szitán szitáljuk át és azt az előzetesen minimális hőfelhasználással megolvasztott, telített zsírsav-gliceridekben szuszpendáljuk. A keveréket azután 2 g névleges kapacitású kupformákba öntjük és kihűlni hagyjuk.

11. példa

5 ml dózisban 50 mg hatóanyagot tartalmazó szuszpenziókat készítünk az alábbi alapanyagokból

N-(2,6-dimetil-fenil)-6-metil-tio-3-

-piridin-karboxamid	50 mg
nátrium-karboxi-metil-cellulóz	50 mg
szirup	1,25 ml
benzoesav-oldat	0,10 ml
ízesítő anyag	q.v.
színezék	q.v.
tisztított víz	ad 5 ml

A hatóanyagot 45 mesh (US) csomószámu szitán átszitáljuk és sim pasztává keverjük össze a nátrium-karboximetil-cellulózzal, valamint a sziruppal. A benzoésav oldatot, ízesítő anyagot és színezéket a víz egy részével hígítjuk és keverés közben a pasztához adjuk. Ezután vizet adunk hozzá a kívánt térfogat eléréséig.

Az (I) általános képletű vegyületek antikonvulzáns szerek, melyeknek nagy gyógyászati aránya és hosszú

felezési ideje van, ezért hasonosak emlősök konvulzióinak megakadályozására és azok kezelésére. Ezen túlmenően a vegyületeknek bizonyos antikonvulzáns amidokhoz képest kicsiny a hajlama arra, hogy gyógyszereket lebontó enzimeket befolyásoljanak. A találmány szerinti vegyületek hatásosak maximális elektrosokkal kiváltott tonikusan extenzor rohamokkal szemben, és ezért hasznosak emberek általános tonikus-klonikus ("grand mal"), kortikusan fokális, komplexen parciális (időszakos, lobális epilepszia), egyszerű parciális (fokális motor), és trauma utáni rohamai kezelésére. Ezt az aktivitást mutatja ki a következő, elektrosokk által kiváltott konvulzió-inhibáló hatásvizsgálati módszer.

Ebben az elektrosokk által kiváltott konvulzió-inhibáló vizsgálat módszerben (E.S.) a vizsgált vegyületet akárcsak szuszpendáltuk és az anyagot 10 db COX sztenderd törzsi fehér, him egérnek (18-24 g) adtuk be orálisan a vizsgált dózisszinten. A vegyület beadása után 30-180 perccel az egereket 0,2 másodpercig tartó, 50 miliamperes elektrosokkknak vetettük alá korneális elektródákon keresztül. Az állatokat megvizsgáltuk az elektrosokk után klonikus, flexor-tonikus vagy extenzor-tonikus konvulziók vagy elhullás bekövetkezésére, és minden vegyület esetében meghatároztuk az ED_{50} értéket, mint azt a dózist, amely meg-

akadályozta extenzor-tonikus konvulziók fellépését közvetlenül az elektrosokk után az állatok felénél. Összehasonlításként, 18 miliamper általában elegendő volt ahhoz, hogy extenzor-tonikus konvulziókat váltson ki a kontroll állatok felénél; 50 miliampernél csaknem valamennyi (csak hordozóanyagot kapott) állat elhullott. Az I. táblázatban összefoglalt vizsgálati eredményeket ED_{50} értéként tüntetjük fel. Ezek az értékek a beadás után optimális válaszadást biztosító időtartam mellett adagolt, fix dózisok számítógépes interpolálásával meghatározott értékek.

I. T Á B L Á Z A T

(I) általános képletű vegyületek antikonvulzív

példa száma	<u>hatásossága</u>	
	elektrosokk ED_{50} (mg/kg)*	beadás után eltelt idő (perc)**
1.	31,7	30
2.	6,7	60
3.	20,2	60
4.	8,7	60

* orális dózis

** a beadás és az elektrosokk alkalmazása között eltelt idő, amely alatt kb. optimális válasz volt elérhető

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű - ahol
- R_1 jelentése klóratom, metil-, etil-, metoxi-, metil-tio- vagy metil-amino-csoport,
- R_2 jelentése klóratom vagy metilcsoport; és
- Y valamint Z szubsztituensek egyikének jelentése nitrogénatom és a másikának jelentése -CH csoport - vegyületek, valamint gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, azzal j e l l e m e z v e , hogy
- a) valamely (III) általános képletű - ahol R_2 jelentése a fenti - anilinszármazékot valamely (II) általános képletű - ahol X jelentése brómatom, klóratom vagy -OH csoport, R'_1 jelentése klóratom, metil-, etil-, metoxi- vagy metil-tio-csoport, és Y, valamint Z jelentése a fenti - acil-vegyülettel acilezünk olyan (I) általános képletű vegyületté, amelyben R_1 jelentése R'_1 ;
- b) valamely olyan (I) általános képletű vegyületet, amelyben R_1 jelentése klóratom, metil-aminnal reagáltatunk olyan (I) általános képletű vegyületté, amelyben R_1 jelentése metil-amino-csoport; és
- c) a nyert vegyületet adott esetben gyógyszerészetileg elfogadható sójává alakítjuk át.

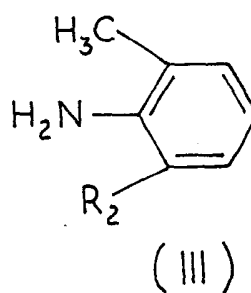
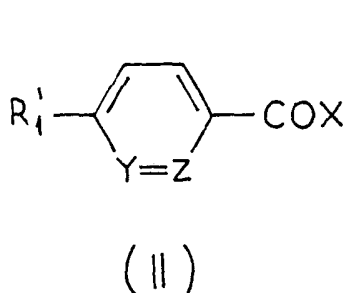
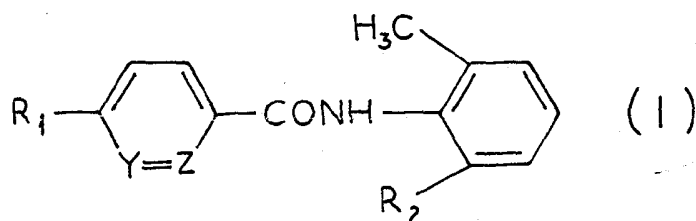
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a megfelelő alapanyagokból kiindulva

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

-54652-

31708/20

1/1



1. reakcióvázlat

