

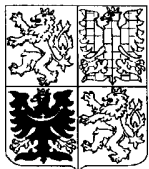
PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 360

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04.08.1999**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.08.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/9801694**
(33) Země priority: **ES**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.12.2001**
(Věstník č. 12/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/ES99/00250**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/08021**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷ :

C 07 D 471/04

C 07 D 213/74

C 07 D 233/64

(71) Přihlašovatel:

QUÍMICA SINTÉTICA, S. A., Barcelona, ES;

(72) Původce:

Labriola Rafael, Buenos Aires, AR;

(74) Zástupce:

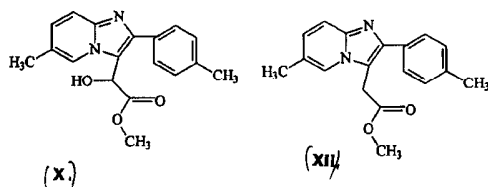
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy N,N,6-trimethyl-2-(4-methylfenyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-3-acetamidu a jeho solí

(57) Anotace:

Vynález se týká způsobu, který zahrnuje redukcí hydroxyesteru obecného vzorce X jeho uvedením do reakce s dimethylformamidem a následně s iminovou solí obecného vzorce XIII připravenou in situ reakcí thyonychloridu s dimethylformamidem a následnou redukcí pomocí vhodného redukčního činidla, která vede ke vzniku esteru obecného vzorce XII, který se potom uvede za vhodné teploty do reakce s dimethylaminem v polyhydroxylovaném rozpouštědle.



Způsob přípravy *N,N,6*-trimethyl-2-(4-methylfenyl)imidazo-
[1,2-*a*]pyridin-3-acetamidu a jeho solí

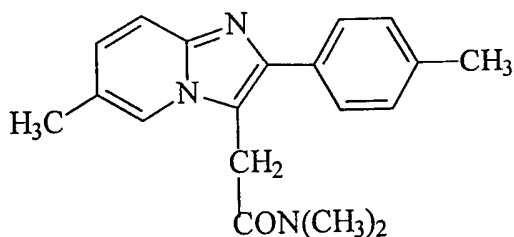
Oblast techniky

Vynález se týká způsobu přípravy *N,N,6*-trimethyl-2-(4-methylfenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-acetamidu a jeho solí.

Dosavadní stav techniky

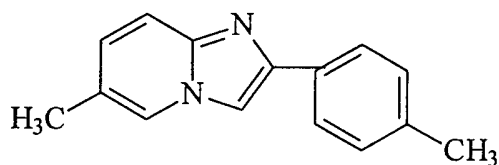
N,N,6-Trimethyl-2-(4-methylfenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-acetamid je látka, které se klinicky projevuje jako hypnotikum [P. George a kol. - Actual. Chim. Thér. 18, 215 (1990), P. George a kol. - Imidazopyridines in Sleep Disorders - De. J.P. Sauvanet, S.Z. Langer a P.L. Moselli - Raven Press - New York, 1988, str. 11], které je charakteristické tím, že nepatří do skupiny benzodiazepinů tvořících doposud podstatu většiny účinných látek (léčiv) s touto aktivitou.

Tato látka má strukturní vzorec I

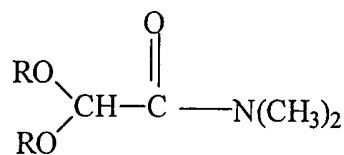


I.

Jsou známy způsoby přípravy *N,N*,6-trimethyl-2-(4-methylfenyl)imidazo-[1,2-a]pyridin-3-acetamidu obecného vzorce I [evropské patenty EP 50563 a 251589 a francouzský patent 2600650], při kterých se tato látka připraví uvedením imidazo[1,2-a]pyridinu obecného vzorce II do reakce s acetalem *N,N*-dimethylglyoxamidů obecného vzorce III

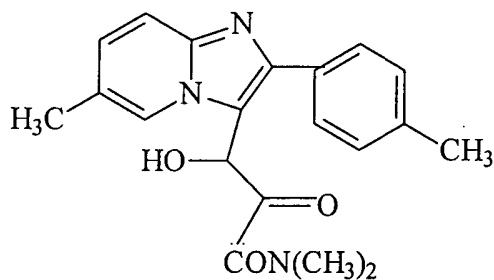


II.



III.

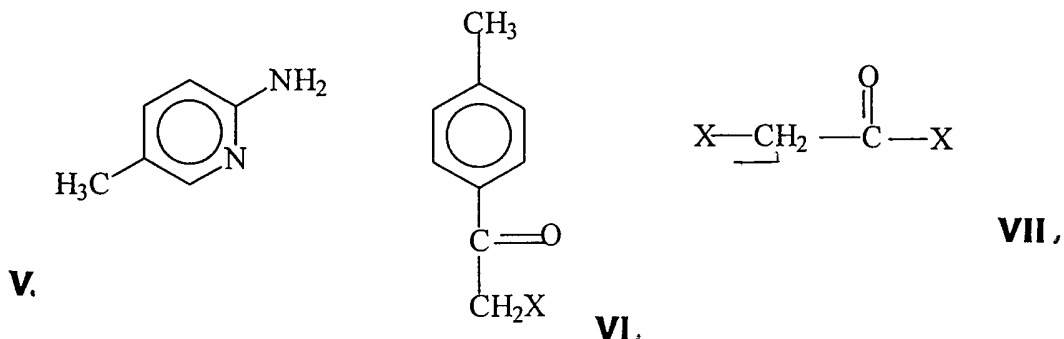
ve kterých R znamená alkylovou skupinu, za vzniku hydroxyamidu obecného vzorce IV bez přechodu přes esterový meziprodukt.



IV.

Podstata vynálezu

Vynález se tedy týká způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce I, který spočívá v uvedení 2-amino-5-methylpyridinu obecného vzorce V do reakce se 4-methylhalogenacetofenonem obecného vzorce VI za vzniku 6-methyl-2-(4-methylfenyl)imidazo[1,2-a]pyridinu obecného vzorce II.



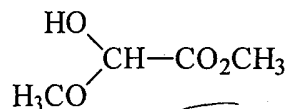
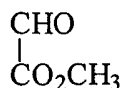
První krok reakce vedoucí k získání 4-methylhalogenacetofenonu obecného vzorce VI z halogenidu kyseliny obecného vzorce VII, ve kterém X znamená atom chloru nebo atom bromu, se provádí v toluenu za přidání Lewisovy kyseliny, například chloridu hlinitého nebo chloridu železitého, jako katalyzátoru.

Teplota musí být nižší než 10 °C.

Druhý krok se provádí v alkalickém médiu přidáním báze, jakou je například hydrogenuhličitan sodný nebo hydrogen uhličitan draselný, do rozpouštědla, do kterého se přidá alkohol obsahující jeden až tři atomy uhlíku.

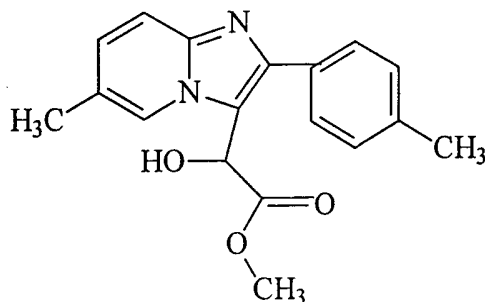
Reakční teplota se pohybuje v rozmezí od 40 °C do 70 °C.

6-Methyl-2-(4-methylfenyl)imidazo[1,2-a]pyridin obecného vzorce II se uvede do reakce s methylglyoxalátem obecného vzorce VIII nebo jeho methylhemiacetálem obecného vzorce IX za vzniku hydroxyesteru obecného vzorce X.



VIII.

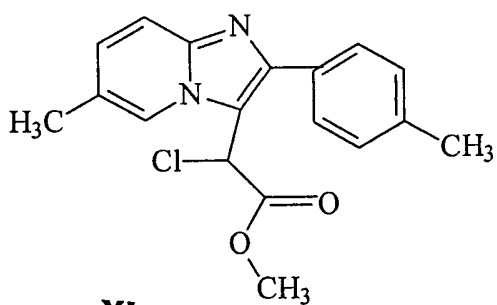
IX.



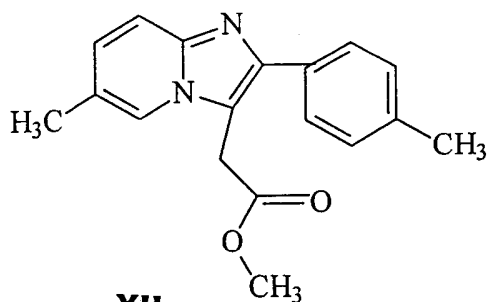
X.

Tato reakce se provádí v rozpouštědle, kterým je halogenovaný uhlovodík, například dichlormethan, chloroform, 1,2-dichlorethan nebo trichlorethylen, při teplotě 40 °C až 70 °C.

Hydroxylová skupina se odstraní substitucí atomem chloru přes reakci s iminovou solí připraveno reakcí thionylchloridu a dimethylformamidu. Připravená halogenovaná sloučenina obecného vzorce XI se bez izolace redukuje na ester obecného vzorce XII.



XI,



XII,

Je třeba poznamenat, že meziprodukty obecného vzorce X, XI a XII, získané při provádění způsobu přípravy

sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, jsou nové a doposud nebyly v literatuře popsány.

Sloučenina obecného vzorce XI se připraví v halogenovaném rozpouštědle, jakým je například dichlormethan, chloroform nebo 1,2-dichlorethan, při reakční teplotě 0 °C až 30 °C. Reakce sloučeniny obecného vzorce XI vedoucí k získání sloučeniny obecného vzorce XII se provádí ve výše popsaném rozpouštědle přidáním redukční látky, jakou je například hydrosulfid sodný nebo natrium sulfoxylát-formaldehyd.

Reakční teplota se musí pohybovat v rozmezí od 10 °C do 50 °C.

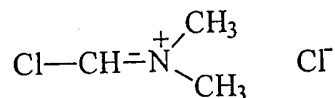
Reakce sloučeniny obecného vzorce XII s dimethylaminem v polyhydroxylovaném rozpouštědle, například v ethylen-glykolu nebo v propylenglykolu, poskytne amid obecného vzorce I.

Amid obecného vzorce I se rozpuštěním v alkoholu, jakým je například methanol, ethanol nebo isopropanol, a přidáním roztoku kyseliny, jakou je například kyselina vinná, kyselina oxalová nebo kyselina octová, ve stejném rozpouštědle převede na odpovídající soli. Molární poměr přidané kyseliny ku amidu se pohybuje od 0,4:1 do 1:1.

Při provádění výše popsaných příprav podle vynálezu je použití methylesteru kyseliny glyoxylové obecného vzorce VIII nebo jeho methylhemiacetálu obecného vzorce IX výhodnější než použití sloučeniny obecného vzorce III, protože tyto látky jsou snadněji dostupné a ekonomicky výhodné.

Způsob podle vynálezu rovněž nevyžaduje použití nebezpečných rozpouštědel jakými jsou například isopropyl-ether, a stejně tak nevyžaduje izolaci chlorované sloučeniny obecného vzorce XI, což celý výrobní proces zjednodušuje.

Další důležitou odlišností způsobu podle vynálezu je použití chloriminové soli obecného vzorce XIII jako reakčního činidla pro získání chloresteru obecného vzorce XI.



IX,

Toto reakční činidlo lze použít za mírnějších a tedy i selektivnějších podmínek, které se odrazí v celkovém výkonu a zejména v čistotě získaných produktů. Amid obecného vzorce I se získá ve formě bezbarvých krystalů a 73% výtěžku v případě transformace hydroxyesteru obecného vzorce X na ester obecného vzorce XII.

Sulfoxylát sodný použitý pro redukci chlorovaného meziprojektu obecného vzorce XI je jednodušším a ekonomičtějším redukčním činidlem než borohydrid sodný.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady, které mají pouze ilustrativní charakter nikterak neomezují rozsah vynálezu jenž je vymezen příloženými patentovými nároky.

Příklad 1

6-Methyl-2-(4-methylfenyl)imidazo[1,2-a]pyridin (II)

Do 50litrového reaktoru se za míchání umístil toluen (9,4 l) a chlorid hlinitý (3,10 kg).

Potom, co vnitřní teplota suspenze dosáhla hodnoty 0 °C až 5 °C, se do této suspenze začal přidávat roztok α -bromacethylbromidu (2 l) v toluenu (2,8 l). Vnitřní teplota se udržovala pod 10 °C. Po přidání celého objemu se vnitřní teplota udržovala po dobu 45 min v teplotním rozmezí 2 °C až 10 °C.

Potom se pozvolna přidala voda (13,2 l) tak, aby vnitřní teplota nepřesáhla 50 °C a v míchání se pokračovalo další hodinu. Jednotlivé fáze se oddělily.

Vodná fáze se opět extrahovala toluenem (3,6 l), organické fáze se sloučily a propláchly vodou (5 l), 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (4 l), opět vodou (4 l) a na závěr nasyceným roztokem chloridu sodného (4 l).

Získaný produkt se podrobil chromatografické analýze na tenké vrstvě silikagelu s fluorescenčním indikátorem, při které se jako eluční soustava použil benzen a ethylacetát v poměru 9:1.

Získaná organická fáze obsahující meziprodukt obecného vzorce VI, ve kterém X znamená atom bromu, se umístila do 50litrového reaktoru a ohřála na vnitřní teplotu přibližně 30 °C. Potom se přidal hydrogenuhličitan sodný (2,08 kg) a roztok 2-amino-5-methylpyridinu (2,63 kg) v methanu (4,5 l).

Po přidání celého objemu se suspenze ohřála na vnitřní teplotu 58 až 62 °C a při této teplotě se udržovala 3 hodiny. Reakční směs se analyzovala výše popsanou chromatografií na tenké vrstvě.

Po ukončení reakce se suspenze ochladila a vakuově filtrovala. Pevná látka se propláchla methanolem (2x 2,5 l a 1x 1,5 l), a následně horkou vodou (1x 16,6 l) a vodou, která měla pokojovou teplotu (1x 3 l). Získaný produkt se sušil proudem vzduchu v peci zahřáté na 60 °C dokud, se nedosáhlo konstantní hmotnosti, maximálně 10 hodin.

Tímto způsobem se získalo 3,8 kg (70,2% výtěžek) mírně nažloutlé krystalické pevné látky s teplotou tání 208 °C až 208,5 °C, která obsahovala 99,3 % titulní sloučeniny.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7,83 (3H, d); 7,71 (1H, s); 7,51 (1H, d); 7,23 (2H, d); 6,99 (1H, dd); 2,38 (3H, s); 2,30 (3H, s).

IR (KBr) (cm⁻¹): 3131-2860; 1645,5; 1485,4; 1423,7; 1346,5; 825,7; 806,4; 735,0.

MS (70 eV) m/e (%): 223 (16,3); 222 (100); 221 (18,9); 220 (3,4); 92 (5,9); 65 (5,1).

Příklad 2

6-Methyl-2-(4-methylfenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-(α-hydroxy)methylacetát (X)

Do 50litrového reaktoru obsahujícího 1,2-dichlorethan (11 l) se za míchání přidal meziprodukt obecného vzorce II (3,34 kg) a následně bezvodý octan sodný (0,308 kg).

Do získané směsi se za míchání přidal roztok methylglyoxalátu obecného vzorce VIII (1,6 kg) v 1,2-dichlorethanu (5 l).

Směs se začala ohřívat a ohřívala se až do dosažení vnitřní teploty 55 °C, při které se míchala následující 3 hodiny. Reakční směs se analyzovala pomocí tenkovrstvé

chromatografie na silikagelu, při které se jako eluční soustava použil ethylacetát a cyklohexan v poměru 6:4.

Po ukončení reakce se reakční směs začala ochlazovat.

Ochlazená suspenze se vakuově filtrovala a poskytla pevnou látku, která se propláchla 1,2-dichlorethanem (1x 3,5 l a 1x 1,5 l) a následně vodou (1x 13,4 l a 1x 3,4 l).

Produkt se sušil v proudu vzduchu v peci vyhřáté na 60 °C až do dosažení konstantní hmotnosti.

Tímto způsobem se získalo 4,31 kg (92,5% výtěžek) bezbarvé pevné látky s teplotou tání 205 °C, při které dochází k rozkladu.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7,99 (1H, s); 7,53 (2H, d); 7,47 (1H, d); 7,18 (2H, d); 7,04 (1H, d); 5,80 (1H, s); 4,05-4,3 (1H, sa); 3,71 (3H, s); 2,38 (3H, s); 2,31 (3H, s).

IR (KBr) (cm)⁻¹: 3447,3; 1749,7; 1452,6; 1387,0; 1198,0; 1151,7; 1084,2; 823,7; 796,7.

MS (70 eV) m/e (%): 311 (2.0); 310 (9.0); 252 (19.7); 251 (100); 223 (3.6); 222 (2.0); 103 (1.1); 92 (4.4); 65 (2.8).

Příklad 3

6-Methyl-2-(4-methylfenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-(α-hydroxy)methylacetát (X)

Do 600litrového reaktoru obsahujícího dichlormethan (260 l) se za míchání přidal meziprodukt obecného vzorce II (95 kg) a potom bezvodý octan sodný (8,8 kg).

Potom se za míchání při pokojové teplotě přidal roztok methylhemiacetálglyoxyalátu obecného vzorce IX (75 kg) (62 l).

Reakční směs se začala ohřívat a ohřívala se až do dosažení 40 °C až 42 °C a při této teplotě se míchala po dobu následujících 4 hodin. Reakční směs se analyzovala tenkovrstvou chromatografií na silikagelu, při které se jako eluční soustava použil ethylacetát a cyklohexan v poměru 6:4.

Po ukončení reakce se reakční směs ochladila na teplotu 5°C.

Ochlazená suspenze se potom odstřeďovala a získaná pevná látka se propláchla dichlormethanem.

Získaný produkt se sušil v proudu vzduchu při pokojové teplotě. Pevná látka se při 28 °C suspendovala ve vodě (355 l). Získaná suspenze se opět odstřeďovala za současného proplachování vodou. Produkt se sušil proudem vzduchu při 60 °C. Tímto způsobem se získalo 121,4 kg (91,5% výtěžek) produktu se stejnými vlastnostmi jako měl produkt z příkladu 2.

Příklad 4

6-Methyl-2-(4-methylfenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-methylcetát (XII)

Do 50litrového reaktoru se umístil chloroform (9,6 l) a thionylchlorid (2,02 l). Obsah reaktoru se ochladil na 5 °C a za míchání se přidal roztok dimethylformamidu

(2,0 l) v chloroformu (4,0 l). Reakce měla exotermický průběh a reakční směs dosáhla pokojové teploty.

Při této teplotě se reakční směs míchala 45 min, měřeno od okamžiku, kdy se zahájilo přidávání jednotlivých látek do reaktoru.

Reakční směs se ochladila na vnitřní teplotu 5 °C až 10 °C a za míchání se po velkých částech přidal meziprodukt obecného vzorce X (6,0 kg) společně s dalším chloroformem (3,3 l).

V míchání při pokojové teplotě se pokračovalo další 2 hodiny.

Potom se po velkých částech přidal natrium sulfoxylát-aldehyd (Rongalite) a v míchání při teplotě 38 °C až 40 °C se pokračovalo další 2 hodiny.

Reakční směs se ohřála na 50 °C, přidal se methanol (20 l), reakční směs se při této teplotě přefiltrovala a sraženina se propláchl methanolem.

Filtrát se zahustil destilací za sníženého tlaku na objem přibližně 13 l za současného odstranění chloroformu s methanolem.

Potom se přidala voda (6 l) a směs se ohřála na 60 °C. Po přefiltrování se filtrát ochladil na 40 °C a do takto ochlazeného filtrátu se přidal 10% roztok hydroxidu sodného (hmotn./obj.) s cílem nastavit pH 10 až 11.

Produkt se ochladil a přefiltroval.

Tato surová vlhká a pevná látka se krystalizovala s methanolem (20 l) horkou filtrací v uhlíku (0,1 kg), přidala se voda (19 l) a směs se ochladila.

Získaný produkt se sušil proudem vzduchu v peci, kde se teplota zvyšovala až na 60 °C.

Tímto způsobem se získalo 4,16 kg (73,1% výtěžek) pevné látky s teplotou tání 133 °C až 135 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7,83 (1H, s); 7,70 (2H, d); 7,55 (1H, d); 7,27 (2H, d); 7,06 (1H, dd); 4,02 (2H, s); 3,76 (3H, s); 2,40 (3H, s); 2,35 (3H, s).

IR (KBr) (cm)⁻¹: 1726,6; 1392,8; 1331,1; 1228,8; 1176,8.

MS (70 eV) m/e (%): 296 (2,0); 295 (14,0); 294 (65,5); 237 (3,9); 236 (42,6); 235 (100); 233 (10,4); 221 (2,0); 220 (11,5); 219 (20,7); 92 (31,2); 86 (8,0); 84 (11,2); 65 (16).

Příklad 5

N,N,6-Trimethyl-2-(4-methylfenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-acetamid (I)

Do reaktoru z nerezové oceli s kapacitou 50 litrů, který je určen pro práci za zvýšeného tlaku a který obsahoval 39% roztok dimethylaminu v ethylenglykolu (hmotn./hmotn.) (7,6 l), se pozvolna za míchání přidal meziprodukt obecného vzorce XII (3,125 kg).

Reaktor se uzavřel a ohřál na teplotu 55 °C až 65 °C tak, že tlak nepřesáhl 24,1.10⁴ Pa.

Po třech hodinách se chromatografií na tenké vrstvě (silikagelové desky s fluorescenčním indikátorem; eluční soustava: cyklohexan:methylchlorid:diethylamin(7:2:1)) ověřilo ukončení reakce.

Suspenze se ochlazovala dokud se nezrušil tlak v reaktoru a potom se přelila přes vodu (12 l), která se nacházela v nádobě z nerezové oceli opatřené mechanickým míchadlem. Do nádoby se nalily další 4 l vody a reaktor se vyčistil. Suspenze se míchala 2 hodiny při pokojové teplotě.

Suspenze se ochladila na 10 °C, přefiltrovala a propláchnula vodou (2x 3 l).

Získaný produkt se sušil v proudu vzduchu při teplotě 60 °C, dokud nedosáhl konstantní hmotnosti.

Surová pevná látka se rekrystalizovala z acetonitrilu (17 l).

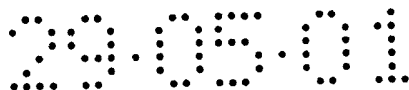
Získaný produkt se ochladil, přefiltroval, propláchnul a sušil v peci ohřáté na 60 °C proudem vzduchu až do dosažení konstantní hmotnosti.

Tímto způsobem se získalo 2,84 kg (87% výtěžek) bezbarvého produktu s teplotou tání 195 °C až 197 °C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7,98 (1H, s); 7,55 (2H, d); 7,52 (1H, d); 7,26 (2H, d); 7,04 (1H, dd); 4,07 (2H, s); 2,94 (3H, s); 2,88 (3H, s); 2,40 (3H, s); 2,35 (3H, s).

¹³C-NMR (CDCl₃) (se zrušením vazby H₁ v širokém pásu): 166,161; 143,959; 143,682; 137,187; 131,717; 129,139; 128,217; 127,230; 121,990; 121,449; 116,355; 113,560; 37,288; 35,632; 29,973; 21,079; 18,249.

IR (KBr) (cm)⁻¹: 2980-3005; 1635,9; 1138,2; 825,7; 794,8.



MS (70 eV) m/e (%): 309 (5,0); 308 (41,2); 307 (100); 236 (68,2); 235 (71,9); 233 (22,9); 222 (2,1); 221 (4,8); 220 (27,4); 219 (51,4); 92 (51,6); 65 (37,9).

ELEMENTÁRNÍ ANALÝZA:

NALEZENO:	C: 74,36 %	H: 6,92 %	N: 13,56 %
VOPOČTENNO:	C: 74,24 %	H: 6,89 %	N: 13,67 %

Příklad 6

N,N,6-Trimethyl-2-(4-methylfenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-acetamid-[R-(R,R*)]-2,3-dihydroxybutandioát (2:1)*

Do 50litrového reaktoru naplněného methanolem (25 l) se přidala sloučenina obecného vzorce I (2,44 kg).

Reakční směs se ohřívala, dokud nedošlo k rozpuštění všech pevných látek a do získaného roztoku se přidal roztok kyseliny *L-(+)*vinné (0,6 kg) v methanolu (4,5 l).

Získaný produkt se zahustil destilací do objemu přibližně 18 l, ochladil a za promývání stejným rozpouštědlem přefiltrovalo.

Produkt se sušil v proudu vzduchu, jehož teplota se postupně zvyšovala na přibližně 60 °C.

Tímto způsobem se získalo 2,82 kg (93% výtěžek) referenční sloučeniny s teplotou tání 193 °C až 195 °C, při které docházelo k rozkladu.

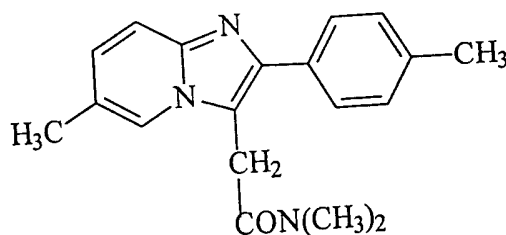
IR (KBr) (bezdová forma) (cm⁻¹): 16,45,5; 1404,4; 1344,6; 1275,1; 1147,8; 1138,2; 1115,0; 1076,4; 1022,4; 918,3; 825,7; 794,8; 719,6; 621,2; 600,0.

ELEMENTÁRNÍ ANALÝZA:

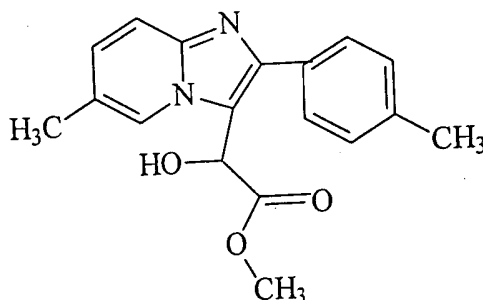
NALEZENO:	C: 66,06 %	H: 6,32 %	N: 10,95 %
VYPOČTENO:	C: 65,97 %	H: 6,28 %	N: 10,99 %

P A T E N T O V É N Á R O K Y

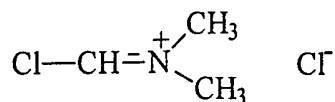
1. Způsob přípravy *N,N*,6-trimethyl-2-(4-methyl-fenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-acetamidu obecného vzorce I



v y z n a č e n ý t í m, že zahrnuje redukci hydroxyesteru obecného vzorce X

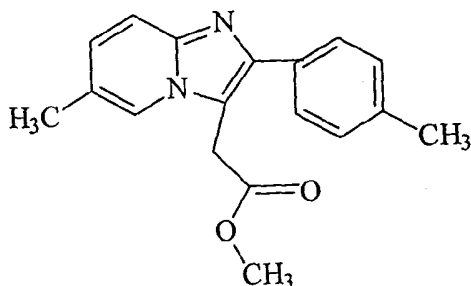


reakcí hydroxyesteru obecného vzorce X v dimethylformamidu a následně jeho uvedením do reakce s iminovou solí obecného vzorce XIII připravenou *in situ* reakcí thionylchloridu s dimethylformamidem



VIII,

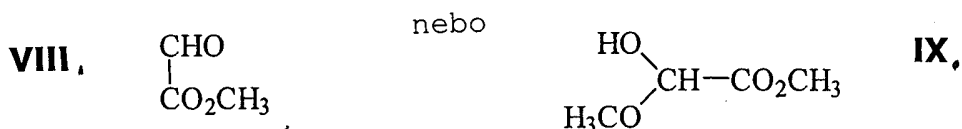
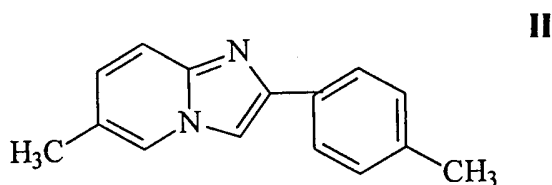
a následnou redukcí vhodným redukčním činidlem za vzniku esteru obecného vzorce XII



který se následně uvede do reakce s dimethylaminem v polyhydroxylovaném rozpouštědle a při vhodné teplotě

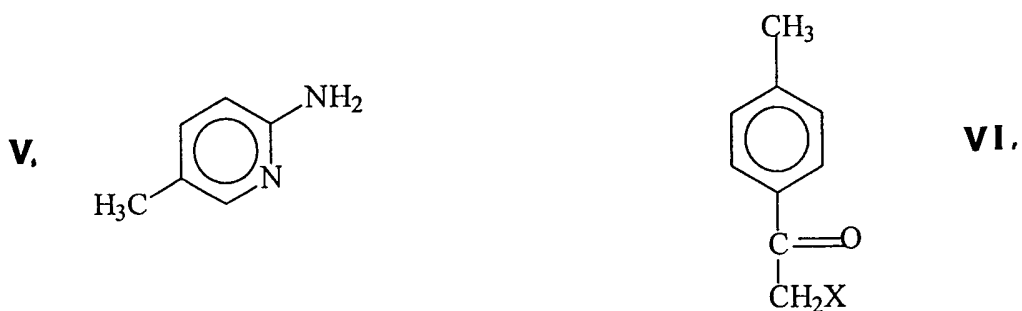
2. Způsob podle nároku 1 v y z n a č e n ý t í m, že se jako vhodné redukční činidlo pro přípravu esteru obecného vzorce XII použije redukční činidlo zvolené z množiny zahrnující natriumsulfoxilát-formaldehyd nebo hydrogensířičitan sodný a získaný ester se uvede do reakce s dimethylaminem v polyhydroxylovaném rozpouštědle, jakým je ethylenglykol nebo propylenglykol, při teplotě 30 °C až 70 °C.

3. Způsob podle nároku 1 v y z n a č e n ý t í m, že se uvedený 6-methyl-2-(4-methylfenyl)imidazo[1,2-a]pyridin-3-(α -hydroxy)methylacetát obecného vzorce X získá uvedením sloučeniny obecného vzorce II do reakce s methylglyoxalátem obecného vzorce VIII nebo jeho methylhemiacetálem obecného vzorce IX



v chlorovaném rozpouštědle, jakým je chloroform, 1,2-dichlorethan nebo trichlorethylen, při teplotě 40 °C až 70 °C.

4. Způsob podle nároku 2 v y z n a č e n ý t í m, že 6-methyl-2-(4-methylfenyl)imidazo[1,2-a]pyridin obecného vzorce II je reakčním produktem reakce 2-amino-5-methylpyridinu obecného vzorce V a α -halogen-4-methylacetofenonu obecného vzorce VI (X = Cl nebo Br)



která se provádí v toluenu a alkoholu s jedním až 3 atom uhlíku přidáním báze, jakou je hydrogenuhličitan sodný nebo hydrogenuhličitan draselný, při reakční teplotě 40 °C až 70 °C.

5. Způsob podle některého z předcházejících nároků v y z n a č e n ý t í m, že se volná báze obecného vzorce I uvede do reakce s kyselinou, jakou je kyselina vinná, kyselina oxalová nebo kyselina octová, v alkoholu, jakým je methanol, ethanol nebo isopropanol, jako rozpouštědlo, přičemž molární poměr kyseliny ku bázi se pohybuje od 0,4:1 do 1:1, a získaná sůl se krystalizuje se stupněm čistoty vhodným pro využití v humánní medicíně.

Zastupuje: