

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
193429 B

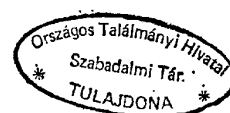
(22) A bejelentés napja: 84.03.26. (21) 1200/84

(33) US:
(32) 83.03.25.
(31) 478 620

(51) Int.Cl.₄
C 07 D 499/00
A 61 K 31/43

(41) (42) A közzététel napja: 1985.01.28.

(45) Megjelent: 1989.04.24.



(72) Feltalálók:
GIRIJAVALLABHAN Viyyoor, Parsippany,
GANGULY Ashit Kumar, Upper Montclair,
PINTO Patrick Anthony, Mine Hill, VERSACE
Richard William, Ringwood, New Jersey, US

(73) Szabadalmas:
Schering Corporation, Kenilworth, New Jer-
sey, US

(54) ELJÁRÁS 2-(ALKIL-TIO)-6-(HIDROXI-ALKIL)-PENÉM- -SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új 2-(alkil-tio)-6-(hidroxi-alkil)-peném-származékok — a képletben

G jelentése 1—4 szénatomos hidroxi-alkil-csoport;

Q jelentése (a) általános képletű vagy (b) képletű csoport;

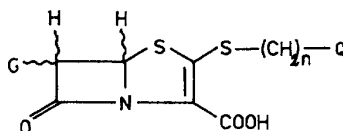
R¹ jelentése hidrogénatom vagy oxo-csoport;

m jelentése 2, 3 vagy 4, és

n értéke 1 vagy 2 —

és 2—4 szénatomos alkenilészterek racém vagy optikailag aktív formában való előállítására.

A vegyületeknek baktériumellenes hatásuk van.



(1)

A jelen találmány tárgya eljárás az I általános képletű új 2-(alkil-tio)-6-(hidroxi-alkil)-peném-származékok — a képletben

G jelentése 1—4 szénatomos hidroxi-alkil-csoport;

Q jelentése (a) általános képletű vagy (b) képletű csoport;

R¹ jelentése hidrogénatom vagy oxo-csoport;

m értéke 2, 3 vagy 4, és

n értéke 1 vagy 2 —

és 2—4 szénatomos alkenilésztereik racém vagy optikailag aktív formában való előállítására.

Peném-származékokat ismertetnek a 2210, 3960 és 13662 számú európai szabadalmi leírások.

Előnyös I általános képletű vegyületek azok, amelyek képletében n jelentése 2. G jelentése előnyösen 1-hidroxi-etilcsoport.

Előnyös I általános képletű vegyület az, amelynek képletében Q jelentése (b) képletű csoport.

Az „oxocsoport“ kifejezés kettős kötéssel kapcsolódó oxigénatomot jelent, amely karbonilcsoportot alkot azzal a szénatommal, amelyhez kapcsolódik.

A jelen találmány szerinti vegyületeknek számos aszimmetriás szénatomjuk van. Olyan esetben, ha G jelentése hidroxi-metilcsoporttól eltérő hidroxi-rövidszénláncú alkilcsoport, az a szénatom is aszimmetriás, amelyhez a hidroxilcsoport kapcsolódik. Ha G jelentése 1-hidroxi-etilcsoport, akkor a találmány szerinti vegyületek az említett királis atomokon előnyösen 5R,6S,8R vagy 5R,6R,8S sztereokémiájúak. Az előnyös abszolút sztereokémia ezen helyzetekre a jelen találmány szerinti ilyen vegyületek esetében 5R,6S,8R.

A jelen találmány az I általános képletű vegyületek sztereospecifikus formában vagy ilyen sztereoizomerek keverékeként való előállítására vonatkozik.

A jelen találmány szerinti vegyületek standardizált mikrobiológiai meghatározási módszerekkel végzett vizsgálatok alapján Gram-pozitív-organizmusok, például Staphylococcus epidermis és Bacillus subtilis és Gram-negatív organizmusok, például E.coli és Salmonella ellen 0,03-tól 1,0 mikrogramm/ml-ig terjedő mennyiségben hatásosak. Hatást mutatnak továbbá olyan organizmusokkal szemben is, amelyek béta-laktamázokat, például penicillinázt és cefalosporinázt termelnek, ami Staphylococcus aureus 76010501 ezen enzimeivel szembeni stabilitásra utal 0,031 mikrogramm/ml-es vizsgálati koncentrációnál. Amikor E. coli 71120101 TEM-1 (béta-laktamázt termelő organizmus) ellen vizsgáljuk, a vegyület 0,500 mikrogramm/ml-nél fejt ki hatást.

A jelen találmány szerinti vegyületek és metabolitjaik kevésbé vagy egyáltalán nem kellemetlen szagúak.

Antibakteriális szerekként a jelen találmány szerinti vegyületeket szokás szerint for-

mázzuk szájon át való, parenterális, helyi és transzdermális alkalmazás céljára. Így a jelen találmány oltalmi körébe tartoznak a jelen találmány szerinti vegyületeket valamilyen gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval készített keverékben tartalmazó gyógyszerkészítmények. Az előbbi készítményekben a jelen találmány szerinti vegyületek egyedüli antibakteriális hatású szerekként vagy egyéb antibakteriális hatású szerekekkel és/vagy enzim inhibitorokkal kombinálva használhatók.

Szájon át való beadás céljára a jelen találmány szerinti vegyületeket rendszerint tabletták, kapszulák, elixírek vagy hasonló alakjában formázzuk. Parenterális beadás céljára oldatokká vagy szuszpenziókká formázhatók.

A jelen találmány szerinti valamely vegyület azon adagja, amelyet beadásra szánunk, a kezelőorvosnak számos faktort, például a kezelendő egyén korát és súlyát, a beadás módját, a megelőzendő vagy csökkentendő bakteriális fertőzés típusát és súlyosságát és a beadandó speciális vegyület hatáosságát figyelembe vevő megítélésétől függ. Rendszerint a beadandó dózis naponta a körülbelül 1—250 mg/kg-ig és előnyösen körülbelül az 5—20 mg/kg-ig terjedő tartományban van, megosztott dózisokban.

Az adagot rendszerint szokásos mennyiségű, például 125, 250 vagy 500 mg hatóanyagot valamilyen alkalmas, fiziológiásan elfogadható hordozóval vagy hígítóval kombinálva tartalmazó dózisegységekben adják be.

A jelen találmány szerint az előbbieken meghatározott I általános képletű vegyületeket vagy észtereiket az alábbiak szerint állítjuk elő úgy, hogy:

a IXa és IXb általános képletű vegyületek egyensúlyi elegyét — amelyek képletében

G jelentése az előbb megadottakkal azonos —

az (e) általános képletű csoport — amely képletben

Q és n jelentése az előbb megadottakkal azonos — ismert, szokásos módszerekkel történő bevitelével valamilyen I általános képletű vegyületté alakítjuk át, és az eljárásban szükség esetén vagy kívánt esetben bármely funkciós csoportot védünk, az eljárást valamely kívánt sztereoizomer elkülönítése előtt vagy után bármely védőcsoport elávolítása követi, majd a kapott I általános képletű peném-származékot szabad savként, vagy észterként elkülönítjük.

Egy IXa, IXb általános képletű vegyületekből álló tautomerelegy I általános képletű vegyületté való átalakítását előnyösen a 83111615,7 sz. nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben leírt egyik vagy másik átalakítási eljáráshoz hasonló eljárás alkalmazásával hajtjuk végre, azaz:

i) egy X általános képletű vegyülettel — amely képletben

Q és n jelentése az előbb megadottakkal azonos;
 és Z jelentése a reakció körülményei között kilépő valamilyen csoport (leaving group), például aktivált hidroxilcsoport, halogénatom, metánszulfonil-, trifenil-foszfóniumoxi- vagy trifluor-metánszulfonil-csoport — való reagáltatással. Előnyös halogénatomok a klóratom, brómatom és jódatom.

Ilyen reakciót előnyösen valamilyen szerves oldószerben, például tetrahidrofuranban, inert atmoszférában, rendszeren -5°C és 30°C közötti hőmérsékleten hajtjuk végre. A reakciót általában valamilyen savmegkötőszer, például valamilyen szervetlen karbonát jelenlétében végezzük, és a reakció általában 1–3 órán belül megy végbe teljesen.

ii) egy X' általános képletű 1,2-epoxi-vegyülettel — amely képletben

Q jelentése az előbb megadottakkal azonos;

és n' jelentése 0-tól 2-ig terjedő egész szám — való reagáltatással.

Ilyen reakció a tautomerelegy és a X' általános képletű vegyület szobahőmérsékleten vagy szobahőmérséklet körüli hőmérsékleten, rendszerint valamilyen alkalmas inert oldószerben, például dimetil-formamidban való reagáltatásával hajtható végre.

A találmány szerinti eljárásban általában a IXa, IXb általános képletű vegyületek karboxilcsoportját védeni kell az illető eljárás során. Az említett vegyületek azetidinnel gyűrűjének 3-helyzetéhez kapcsolódó hidroxil-alkilcsoport hidroxilcsoportja szintén védve lehet.

A jelen találmány szerinti eljárásban használható hidroxil-védőcsoportok olyan csoportok, amelyeket a β -laktám szakterületen ilyen célra használnak, és amelyek könnyen eltávolíthatók elemi cinket alkalmazó eljárásokkal vagy egyéb más szokásos eljárásokkal. Előnyös hidroxil-védőcsoportok a (triklór-etoxi)-karbonil-, dimetil-tributil-szilil-, (trimetil-szililoxi)-karbonil- és trimetil-szilil-csoportok; a trimetil-szililcsoport különösen előnyös védőcsoport, és enyhe vizes savas kezeléssel, például vizes ecetsavval eltávolítható.

Alkalmas karboxil-védőcsoportok a peném-szakterületen szokásosan használt ilyen csoportok, amelyek szokásos körülmények között a peném-molekulán jelenlévő más funkciócsoporthoz való reakció nélkül eltávolíthatók, például állil-, p-nitrobenzil- és triklór-etil-csoportok. Az előnyös karboxil-védőcsoport az allilcsoport.

A védőcsoportnak valamely védett karboxilcsoporttól való eltávolítása a védőcsoport fajtájának megfelelően megválasztott szokásos eljárásokkal hajtható végre. Az előnyös védőcsoport, az allilcsoport eltávolítása esetében ez általában katalitikus körülmények között valamilyen bázis jelenlétében hajtható

vége, előnyösen a mi 0013663 sz. nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésünkben leírt eljárások alkalmazásával. Így egy allilcsoport előnyösen valamilyen alkalmas aprotikus oldószer, például tetrahidrofuran, dietil-éter vagy diklór-metán alkalmazásával, valamilyen alkálifém-alkilkarboxiláttal, előnyösen kálium- vagy nátrium-2-etil-hexanoáttal távolítható el (így közvetlenül az alkálifém-penémsót, előnyösen a nátrium- vagy kálium-penémsót kapjuk) vagy valamilyen karbonsavval, előnyösen 2-etil-hexánsavval (így a peném szabad sav származékát kapjuk) és valamilyen palládiumvegyület és trifenil-foszfín elegyével, mint katalizátorral.

Ha a termék valamilyen ikerion (zwitterion), az allilcsoport eltávolításához csak a katalizátor kell és valamilyen enyhe nukleofil ágens (például víz vagy alkohol).

A vegyületek előállíthatók racém keverékként, például egy 5R,6S,8R vegyület enantiomerével (tükrképével), azaz egy 5S,6R,8S vegyülettel egyenlő mennyiségben keletkezik, ha a kiindulási vegyület racém keverék.

A két enantiomer kívánt esetben szokásos módszerekkel szétválasztható, például optikailag aktív sóformák, így az optikailag aktív aminovegyületekkel, például (–)-brucinnal vagy (+)- és (–)-efedrinrel képzett sók frakcionált kristályosításával.

Más módszer szerint a vegyületek optikailag aktív formában is előállíthatók, ha a reakcióeljárásokban optikailag aktív kiindulási anyagot használunk.

Az előbb leírt eljárásokhoz szükséges kiindulási anyagok vagy ismertek a szakterületen, vagy standard módszerekkel előállíthatók.

Az X általános képletű vegyületek a XIV általános képletű vegyületekből — amelyek képletében

n és Q jelentése az előbb megadottakkal azonos;

és L jelentése valamilyen hidroxil-védőcsoport —

állíthatók elő. A védett hidroxilcsoport védőcsoportja eltávolítható, és lecserélhető vagy a megfelelő Z csoporttal alakítható, például mezil-kloriddal reagáltatva mezilezhető, vagy valamilyen hidrogén-halogeniddel végzett reakcióval halogeniddé alakítható át.

A IXa, IXb általános képletű vegyületek tautomer elegye a 83111615.7 sz. nyilvánosságra hozott európai szabadalmi bejelentésben közölt módszerekkel állítható elő.

Az alábbiakban egy olyan alkalmas eljárás leírását adjuk meg, amelyben egyszerűség kedvéért 5R,6S,8R sztereokémiájú és 6-(1-hidroxi-etil)-szubsztituenszt tartalmazó vegyületek keletkeznek. A szakterületen jártos embernek azonban nyilvánvaló lesz, hogy más sztereokonfigurációjú és a 6-helyzetben más (hidroxil-alkil)-szubsztituenseket, valamint az allilcsoporttól eltérő más karboxil-védőcsoportokat tartalmazó vegyületek is

előállíthatók ugyanennek a módszernek a használatával.

Ez az eljárás előnyös formában a következőkből áll:

a) Egy XX általános képletű azetidion — amely képletben

R^3 jelentése valamilyen kén-védőcsoport, például trifenil-metilcsoport — reagáltatása egy XXI általános képletű — amely képletben

W jelentése valamilyen kilépő csoport, például jódatom vagy brómatom — α -szubsztituált alkil-acetáttal egy XXII általános képletű vegyületté.

Ez a reakció 15—30°C-on végezhető valamilyen savmegkötőszer jelenlétében. A reakciót előnyösen acetonitrilben hajtjuk végre savmegkötőszerként cézium-karbonátot vagy valamilyen tetraalkil-ammónium-hidroxidot használva.

b) A XXII általános képletű vegyület reagáltatása sztöchiometrikus feleslegű cinkkel valamilyen alkalmas szerves oldószerrel, például tetrahidrofuránnal készített sósavoldatban 15—25°C-on a XXIII általános képletű vegyületté.

c) Az 5-helyzetben lévő hidroxilcsoport védése trimetil-szililcsoporttal a XXIII általános képletű vegyület bisz(trimetil-szilil)-acetamiddal való reagáltatásával; a reakciót alkalmasan valamilyen oldószerben, például dimetil-formamidban hajtjuk végre 0—30°C-on.

d) A keletkezett védett vegyület reagáltatása valamilyen XXIV általános képletű tio-karbonil-vegyülettel — amely képletben

Y jelentése valamilyen kilépő csoport (leaving group), például halogénatom, naftiloxi- vagy imidazolil-csoport — általában ugyanabban az oldószerben, mint az előző reakciólépésben, 10°C-tól 45°C-ig terjedő hőmérséklettartományban a XXV általános képletű vegyületté — amely képletben

P_r jelentése trimetil-szililcsoport; és Y jelentése az előbb megadottakkal azonos.

e) A XXV általános képletű vegyület reagáltatása ekvimoláris mennyiségű erős bázissal, például lítium-diizopropil-amiddal IXa, IXb általános képletű tautomer vegyületek elegyével. A reakciót általában valamilyen vízmentes inert szerves oldószerben, például tetrahidrofuránban végezzük, a XXV általános képletű vegyületnek az oldószerrel készített oldatához adagolva a bázist. A reakcióhőmérséklet —50°C-tól —100°C-ig terjedő tartományba esik, és a reakció általában 5 perctől 24 óráig terjedő idő alatt megy végbe teljesen.

A találmány szerinti eljárást a következő példák szemléltetik.

4

1. példa

(5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-(2-piperazinil-etil-tio)-peném-3-karbonsav

5 g (2-hidroxi-etil)-piperazint, 1 egyenérték klórhangyasav-allilésztert és 1,5 egyenérték kálium-karbonátot 100 ml vízben 1 óra hosszat 0°C-on keverünk. Ezután a reakcióelegyet etilacetáttal extraháljuk. Az oldószereltávolítva 6,1 g 1-(2-hidroxi-etil)-piperazin-karbonsav-allilésztert kapunk. 1 g kapott terméket 10 ml diklór-metánban oldunk, és —20°C-ra lehűtjük, majd hozzáadunk 0,78 ml (1 egyenérték) trifluor-metil-szulfonsav-anhidridet. A reakció 1 óra alatt lejátszódik. (5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-2-merkaptopeném-3-karbonsav-allilészter és 2-tioxo-tautomerje 600 mg-nyi elegyét 25 ml tetrahidrofuránban oldjuk. Az oldathoz 700 mg nátrium-hidrogén-karbonátnak 1000 ml vízzel készült oldatát adjuk. Ezután lassan hozzáadjuk az előbbi piperazin-származék oldatát, és a reakciót vékonyrétegekromatográfiával követjük. Az oldószeret elpárologtatjuk, és a reakcióelegyet víz és diklór-metán között megosztjuk, majd kovasavgelén diklór-metán és etilacetát elegyével gradiens elúcióval kromatografálva 570 mg (5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-2-[2-(4-alliloxi-karbonil-piperazinil)-etil-tio]-peném-3-karbonsav-allilésztert kapunk.

570 mg kapott terméket 10 ml acetonitril és 10 ml diklór-metán elegyében oldunk. Ehhez az oldathoz 0,80 ml 2-etil-hexánsavat és 0,30 ml piridint adunk. Ezután hozzáadjuk 100 mg palládium-trifenil-foszfin és 500 mg trifenil-foszfin 2 ml diklór-metánnal készült oldatát. A reakció 2 óra alatt lejátszódik. Az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk, és a maradékot víz és diklór-metán között megosztjuk. A vizes oldatot nagyteljesítményű folyadékkromatográfiával Whatman 0.053 M9 oszlopon tisztítjuk 3% acetonitrilt tartalmazó vízzel. 140 mg cím szerinti vegyületet kapunk.

2. példa

(5R,6S,8R)-6-(1-Hidroxi-etil)-2-(2-pirrolidil-etil-tio)-peném-3-karbonsav

0,172 g (0,0015 mól) (2-hidroxi-etil)-pirrolidinnek 3 ml diklór-metánnal készült oldatához 10°C-on jeges fürdőben 0,25 ml trifluor-metil-szulfonsav-anhidridet adunk. Ehhez az elegyhez (5R,6S,8R)-6-(1-hidroxi-etil)-2-merkaptopeném-3-karbonsav-allilészter és 2-tioxo tautomerje 0,287 g-nyi elegyét, 5 ml tetrahidrofuránt, 3 ml vizet és 40 mg nátrium-hidrogén-karbonátot adunk. Az elegyet 1,1 óra hosszat keverjük. Vékonyrétegekromatográfián, etilacetát és tetrahidrofurán elegyével eluálva követjük a reakciót. A reakcióelegyhez 25 ml vizet adunk, majd két ízben 25 ml diklór-metánnal extraháljuk. A diklór-metános kivonatot nátrium-szulfáton szárítjuk, majd bepároljuk. A kapott nyers

terméket kovasavgél oszlopon tisztítjuk.
380 mg cím szerinti vegyületet kapunk.
A találmány szerint előállított I általá-

nos képletű vegyületek fizikai állandóit a
következő táblázatban foglaljuk össze (Ia
általános képlet).

M	R	NMR-spektrum
allil	2-oxo-pirrolidil- -metil	(CDCl ₃ oldat): 1.33(d, 3H, J = 7Hz), 1.9-2.7 (m, 4H), 3.4-3.7 (m, 3H, 1H kicserélő- dés D ₂ O-dal), 3.73 (dd, 1H, J = 7 and 1.5Hz), 4.16 (q, 1H, J = 7Hz), 4.7 (m, 2H), 4.75 (AB, 2H, J = 1.5Hz), 5.2-5.6 (m, 2H), 5.64 (d, 1H, J = 1.5Hz), 5.8-6.3 (m, 1H).
allil	2-oxo-perhidro- -azepinil-metil	δ(CDCl ₄ oldat): 1.32 (d, 3H, J = 7Hz), 1.8 (br. s, 6H), 2.4-2.6 (m, 2H), 3.03 (széles s, 1H, kicserélő- dés D ₂ O-dal), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.77 (dd, 1H, J = 7 és 1.5Hz), 4.15 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 2H), 4.86 (AB, 2H, J = 12.5Hz), 5.2-5.6 (m, 2H), 5.58 (d, 1H, J = 1.5Hz), 5.8-6.3 (m, 1H).
H	2-pirrolidil-etil	(D ₂ O) δ 5.6 (1H, s), 4.15 (1H, m), 3.8 (1H, d), 3.3 (8H, széles), 2.0 (4H, széles), 1.2 (3H, d).
H	2-piperazinil-etil	D ₂ O 90Hz 1.3 (3H, d, 6Hz), 2.6-3.4 (12H, m), 3.9 (1H, dd, 6Hz, 1.5Hz), 4.25 (1H, m), 5.7 (1H, dd, J = 1.5 Hz).

Az Ia általános képletű vegyületek leg-
kisebb gátlási koncentrációját (µg/m) Gram-
pozitív és Gram-negatív baktériumokra a
következő táblázatban ismertetjük.

R	Gram	
	pozitív	negatív
2-oxo-pirrolidinil- -metil	1.1	4.76
2-oxo-perhidro-aze- pinil-metil	1.55	46.1
2-pirrolidil-etil	0.43	7.0
2-piperazinil-etil	0.086	1.6

A következő példákban a hatóanyag
valamely előbb megadott I általános képletű
vegyület.

55

3. példa:

Injektálható oldat:	mg/ml	mg/ml
Alkotórész		
Hatóanyag	100	500
Metilparabén	1,8	1,8
Propilparabén	0,2	0,2
Nátrium-hidrogén- -szulfít	3,2	3,2
Dinátrium-edetát	0,1	0,1
Nátrium-szulfát	2,6	2,6

60

65

Injekciós minőségű
vízzel kiegészítve 1,0 ml-re 1,0 ml-re.
Elkészítés módja:

1. Az injekciós minőségű víz egy részében (a végtérfogat 85%-ában) 65–70°C-on feloldjuk a parabéneket.
2. Lehűtjük 25–35°C-ra. Hozzáadjuk és feloldjuk a nátrium-hidrogén-szulfidot, dinátrium-edetátot és nátrium-szulfátot.
3. Hozzáadjuk és feloldjuk a hatóanyagot.
4. Az oldatot az injekciós minőségű vízzel feltöltjük végtérfogatra.
5. Az oldatot 0,22 μ pórusméretű membránon átszűrjük és megfelelő tárolóedényekbe töltjük.
6. Az edényeket végül autoklávozással sterilizzük.

4. példa:

Injektálható por (fiolánként)

Hatóanyag	g/fiola	g/fiola
	0,5	1,0

Az injekció elkészítése céljából injekciós minőségű steril vizet vagy bakteriosztatikus vizet adunk hozzá.

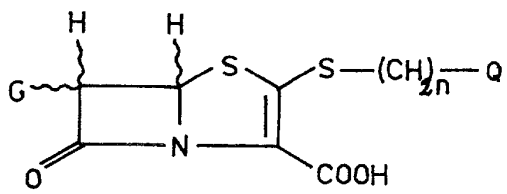
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az I általános képletű 2-(alkil-tio)-6-(hidroxi-alkil)-peném-származékok — a képletben
G jelentése 1–4 szénatomos hidroxi-alkil-csoport;

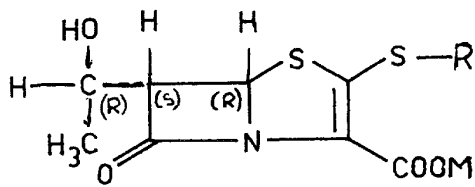
- Q jelentése (a) általános képletű vagy (b) képletű csoport;
R¹ jelentése hidrogénatom vagy oxocsoport, n értéke 2, 3 vagy 4 és
- 5 n értéke 1 vagy 2 — és 2–4 szénatomos alkenilészterek racém vagy optikailag aktív formában való előállítására, *azzal jellemezve*, hogy IXa és IXb általános képletű vegyületek egyensúlyi elegyét — G a fenti jelentésű — X vagy X' általános képletű vegyülettel — Q(a) általános képletű csoport vagy előnyösen allil-oxi-karbonil-csoporttal védett (b) képletű csoport, Z¹ kilépőcsoport, n' = 1 — reagáltatjuk, majd valamelyik sztereoizomer elválasztása előtt vagy után a jelenlévő védőcsoportokat eltávolítjuk, és a kapott I általános képletű vegyületet szabad savként vagy 2–4 szénatomos alkenilésztereként elkülönítjük.
 - 20 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek sztereokonfigurációja 5R,6S,8R és G 1-hidroxi-etilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.
 - 25 3. Eljárás hatóanyagként I általános képletű vegyületet — G, Q és n a fenti jelentésű — tartalmazó gyógyszerkészítménynek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot a szokásos segédanyagokkal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.
 - 30

4 lap képletekkel

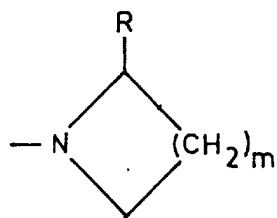
Int.Cl. C 07 D 499/00, A 61 K 31/43



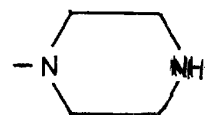
(I)



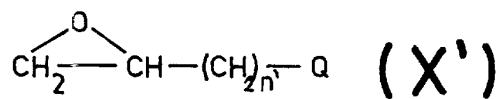
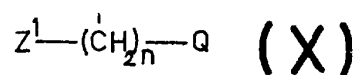
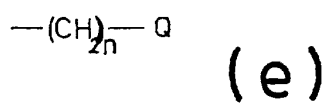
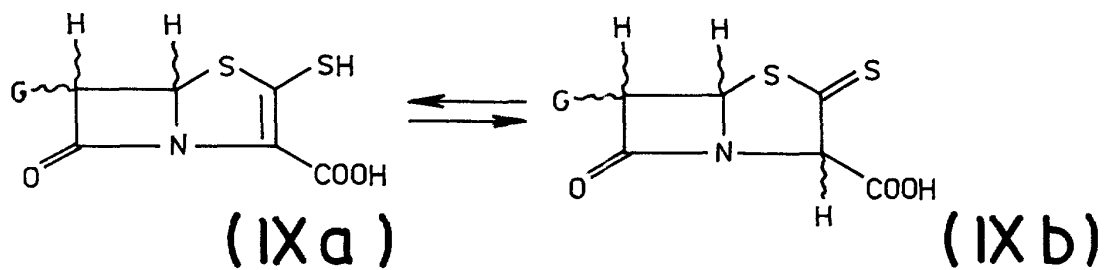
(Ia)

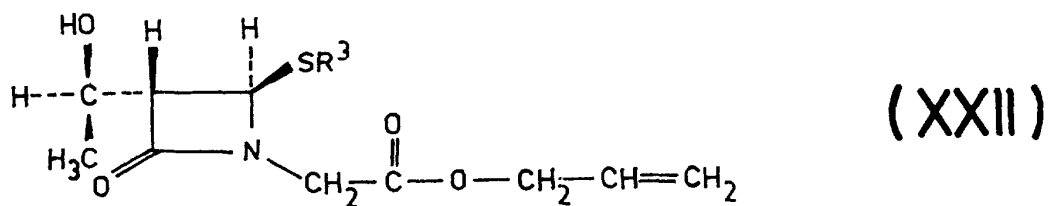
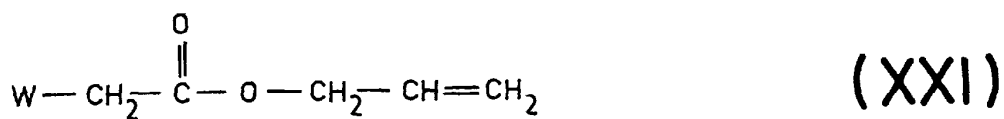
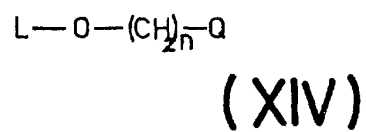


(a)

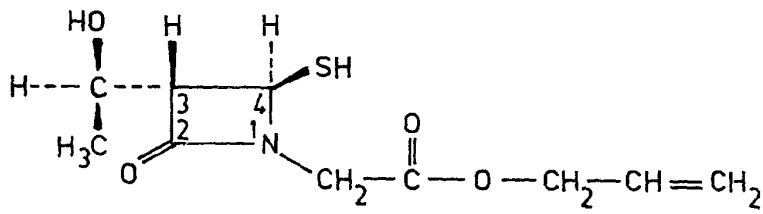


(b)

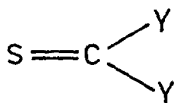


Int.Cl₄ C 07 D 499/00, A 61 K 31/43

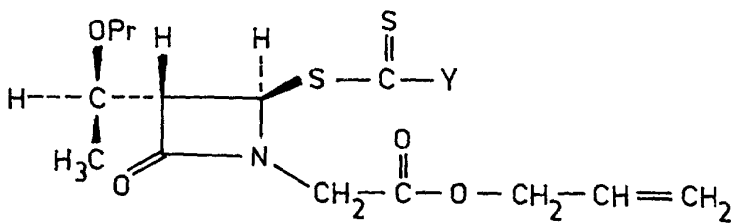
Int.Cl. C 07 D 499/00, A 61 K 31/43



(XXIII)



(XXIV)



(XXV)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 595. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod.