

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 193815 (13) B

(22) A bejelentés napja: 85.09.20. (21) 3546/85

(33) DE:

(32) 84.09.22.

(31) P 34 34 942.1

(51) Int.Cl.

C 07 C 69/767

C 07 C 65/38

C 07 C 35/36

C 07 C 121/76

C 07 C 63/66

C 07 C 47/57

C 07 C 121/75

C 07 C 117/06

C 07 C 103/76

C 07 C 121/52

A 61 K 31/235

A 61 K 31/19

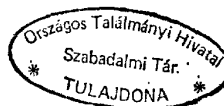
A 61 K 31/045

A 61 K 31/275

A 61 K 31/11

A 61 K 31/655

A 61 K 31/165



(41) (42) A közzététel napja: 1986.09.29.

(45) Megjelent: 1989.05.29.

(72) Feltalálók:
dr.FRICKEL Fritz-Frieder, Deidesheim,
dr.WUEST Hans-Heiner, Dossenheim,
dr.NUERRENBACH Axel, Gruenstadt, DE

(73) Szabadalmaz:
BASF AG., Ludwigshafen am Rhein, DE

(54) ELJÁRÁS TETRALIN-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás I általános képletű tetralin-származékok előállítására.

A képletben

R¹ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése oxo-etilén-, hidroxil-etilén-, 1,2-dihidroxil-etilén- vagy vinilén-csoport;

R² jelentése cianocsoport, hidroxil-metil-csoport vagy -CO-R³ általános képletű csoport, amelyben

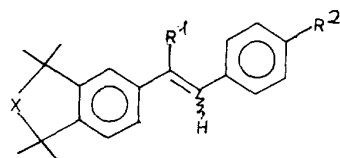
R³ jelentése hidrogénatom vagy azidocsoport vagy -OR⁴ vagy -NR⁵R⁶ általános képletű csoport, amelyekben

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

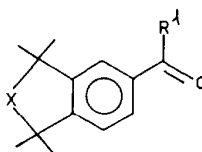
R⁵ és R⁶ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, egy vagy két hidroxil-csoporttal szubsztituált 2-6 szénatomos alkilcsoport.

A vegyületek Wittig-Horner reakcióval és utólagos műveletekkel állíthatók elő.

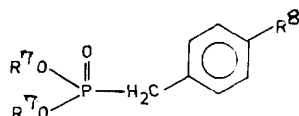
A találmány szerint előállított vegyületek dermatológiai megbetegedések, reumatikus gyulladások és mozgásszervi gyulladásos és degeneratív betegségek, valamint tumorok és prekancerózisok megelőzésére és kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények hatóanyagaiként használhatók.



(I)



(II)



(III)

A jelen találmány tárgya eljárás új tetralin-származékok és hatóanyagként ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Ismeretes például a 28 54 354 és 32 02 113 sz. német szövetségi köztársaságbeli nyilvánosságra hozatali iratokból, hogy vinil-benzoészav-származékok farmakológiai hatásokat mutatnak tumorok, bőrelváltozás, pikkelysömör és más bőrmegbetegedések helyi és szisztematikus gyógyításánál. Ezeket a vinil-benzoészav-származékok azonban nem mindig kielégítő hatásúak.

Megállapítottuk, hogy az I általános képletű új tetralin-származékok — a képletben R^1 jelentése 1—4 szénatomos alkilcsoport; X jelentése oxo-etilén-, hidroxil-etilén-, 1,2-dihidroxil-etilén- vagy vinilén-csoport;

R^2 jelentése cianocsoport, hidroxil-metilcsoport vagy $-CO-R^3$ általános képletű csoport, amelyben

R^3 jelentése hidrogénatom vagy azidocsoport vagy $-OR^4$ vagy $-NR^5R^6$ általános képletű csoport; amelyekben

R^4 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R^5 és R^6 jelentése egymásól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, egy vagy két hidroxilcsoporttal szubsztituált 2-6 szénatomos alkilcsoport —

jobb hatásspektrummal rendelkeznek.

Előnyösek az all-E-vegyületek, és ezek közül is különösen azok, amelyekben

X jelentése oxo-etilén-, hidroxil-etilén-, 1,2-dihidroxil-etilén- vagy vinilén-csoport;

R^1 jelentése metilcsoport;

R^2 jelentése karboxil-, (1-4 szénatomos) alkoxi-karbonil-, formil- vagy hidroxil-metilcsoport.

A találmány szerinti vegyületekre tipikus példák a következő tetralin-vegyületek, amelyekben a fenilgyűrű para-helyzetben még a későbbiekben felsorolt (az I általános képletben R^2 jelentésénél megadott) csoportokkal van szubsztituálva.

6-(2-fenil-1-metil-vinil)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1,1,4,4-tetrametil-naftalin,

6-(2-fenil-1-metil-vinil)-3-hidroxil-3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-1,1,4,4-tetrametil-naftalin,

6-(2-fenil-1-metil-vinil)-2-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidro-1,1,4,4-tetrametil-naftalin,

6-(2-fenil-1-metil-vinil)-3-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidro-1,1,4,4-tetrametil-naftalin,

2,3-dihidroxil-6-(2-fenil-1-metil-vinil)-1,2,3,4-tetrahidro-1,1,4,4-tetrametil-naftalin,

6-(2-fenil-1-metil-vinil)-3-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidro-1,1,4,4-tetrametil-naftalin,

1,4-dihidro-6-(2-fenil-1-metil-vinil)-1,1,4,4-tetrametil-naftalin.

Az előbbi vegyületek R^1 szubsztituensként metilcsoportot tartalmaznak. További találmány szerinti vegyületek R^1 szubsztituensként etil-, propil-, butil-, 3-metil-propil-csoportot tartalmaznak.

2

Ezekben a vegyületekben a fenilgyűrű para-helyzetben még a következő (az I általános képletben R^2 szubsztituensként jelölt) tipikus csoportokkal van szubsztituálva:

5 Karboxil-, metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, izopropoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, ciano-, formil-, hidroxil-metil-, azido-karbonil-, karbamoil-, N-metil-karbamoil-, N-(2,3-dihidroxil-propil)-karbamoil-, N-etil-karbamoil-, N-hexil-karbamoil-, N,N-dimetil-karbamoil-csoport.

A találmány szerinti I általános képletű új vegyületek úgy állíthatók elő, hogy egy II általános képletű karbonil-vegyület — amelynek képletében

X és R^1 jelentése az előbb megadottakkal azonos — egy III általános képletű foszforvegyülettel — amelynek képletében

20 R^7 jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport; és R^8 jelentése cianocsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoportot tartalmazó alkoxi-karbonil-csoport — reagáltatunk Wittig-Horner-reakcióban.

25 A Wittig-Horner-reakciót 100°C -ig terjedő hőmérsékleten, célszerűen 20°C -tól 50°C -ig terjedő hőmérsékleten végezzük.

A reakció atmoszferikus nyomáson vagy zárt edényzetben magasabb nyomáson, adott esetben melegítés közben a megadott hőfoktartományban hajtható végre.

30 Végezhetjük a reakciót valamilyen hígító- vagy oldószer, például valamilyen rövidszénláncú telített dialkil-éter, dialkil-glikoléter vagy gyűrűs éter, így dietil-éter, terc-butil-éter, 1,2-dimetoxi-etán, tetrahydrofuran vagy dioxán, valamilyen aromás szénhidrogén, így benzol vagy valamilyen alkil-benzol, így toluol vagy xilol, vagy valamilyen telített alifás szénhidrogén, így hexán, heptán vagy izooktán, valamilyen rövidszénláncú alifás keton, így aceton, 2-butanon vagy 4-metil-2-pentanon, valamilyen dialkil-formamid, így dimetil- vagy dietil-formamid jelenlétében vagy az említett oldószerek elegyeiben.

35 Előnyösen gyűrűs étereket, például dioxánt vagy tetrahydrofuránt, valamint főleg dimetil-formamidot vagy ezek elegyét alkalmazzuk, és a reakciót általában 30°C -ig terjedő hőmérsékleten végezzük.

40 A reakciókat a III általános képletű foszfáthoz szükséges valamilyen deprotonálószer jelenlétében hajtjuk végre. Alkalmaskak alkálifém-hidridek és alkálifém-amidok, különösen nátrium- és kálium-amidok, dimetil-szulfoxid nátrium- és kálium-sói, alkil-lítium-vegyületek, például butil-lítium vagy alkálifém-alkoholátok, előnyösen nátrium-metanolat és nátrium-etanolát.

45 A reakciókat a III általános képletű foszfáthoz szükséges valamilyen deprotonálószer jelenlétében hajtjuk végre.

50 Alkalmaskak alkálifém-hidridek és alkálifém-amidok, különösen nátrium- és kálium-amidok, dimetil-szulfoxid nátrium- és kálium-sói, alkil-lítium-vegyületek, például butil-lítium vagy alkálifém-alkoholátok, előnyösen nátrium-metanolat és nátrium-etanolát.

55 Az I általános képletű karbonsav-észtereket, amelyek képletében R^2 jelentése alkoxi-karbonil-csoport, kívánt esetben észter-elzappanosítással alakítjuk át a szabad karbonsavakká.

60 A hidrolízis szokásos módon általában 120°C -ig terjedő hőmérsékleten megy végbe, és előnyösen szobahőmérsékleten végezzük.

65

Végezhető atmoszférikus nyomáson vagy zárt edényben magasabb nyomáson is.

Az elszappanosítást célszerűen valamilyen higító- vagy oldószer, célszerűen valamilyen dialkil-glikol-éter vagy gyűrűs éter, például 1,2-dimetoxi-etán, tetrahydrofuran vagy dioxán, valamilyen rövidszénláncú alifás keton, például acetone, etil-metil-keton, izobutil-metil-keton jelenlétében, az észterezést főleg az észterezéshez szükséges alkoholban, például metanolban, etanolban, propanolban vagy izopropanolban végezzük, adott esetben víz jelenlétében, illetve az említett oldószerek vízzel készített elegyeiben.

Előnyös oldószerek etanol és metanol vízes elegyei, amelyekben a reakciót a reakcióelegy forráspontján hajtjuk végre.

Az elszappanosítás előnyösen lúgok, például alkálifém-hidroxidok, alkálifém-karbonátok és alkálifém-hidrogén-karbonátok, főleg a nátrium és kálium ilyen vegyületei, szerves tercier bázisok, például piridin vagy rövidszénláncú trialkil-aminok, így trimetil- vagy trietil-amin vízzel készített elegyeiben történik. Az alkalmazott bázisokat az észterhez viszonyítva sztöchiometrikus mennyiségben vagy csekély feleslegben használjuk. Előnyösen nátrium- vagy kálium-hidroxidot használunk.

Olyan I általános képletű karbonsav-származékok — amelyek képletében

R^2 jelentése karboxilcsoport — átalakíthatók egy olyan IV általános képletű reakcióképes savszármazékká — amelynek képletében

X és R^1 jelentése az előbb megadottakkal azonos; és

Y jelentése valamilyen vegyes savan-hidrid szokásos reakcióképes maradéka vagy valamilyen halogénatom.

Ezeket célszerűen valamilyen oldószerben és adott esetben valamilyen savmegkötő szer jelenlétében (b) általános képletű aminokkal amidokká reagáltatjuk. A IV általános képletben az Y szubsztituens valamilyen halogénatomot, főleg klóratomot vagy brómatomot vagy például szukcinimidoxi-csoportot jelent. A IV általános képletű vegyületnek ezek a reakciói legfeljebb 50°C hőmérsékleten atmoszférikus nyomáson vagy zárt edényben magasabb nyomáson mennek végbe.

Ezeket a reakciókat végezhetjük valamilyen higító- vagy oldószer, például valamilyen rövidszénláncú felített dialkil-éter, dialkil-glikol-éter vagy gyűrűs éter, így dietil-éter, terc-butil-etil-éter, 1,2-dimetoxi-etán, tetrahydrofuran vagy dioxán, valamilyen aromás szénhidrogén, így benzol vagy valamilyen alkil-benzol, például toluol vagy xilol, vagy valamilyen telített alifás szénhidrogén, így hexán, heptán vagy izooktán, valamilyen rövidszénláncú alifás keton, így acetone, etil-metil-keton vagy izobutil-metil-keton, valamilyen dialkil-formamid, így dimetil- vagy dietil-formamid jelenlétében vagy az említett oldószerek ele-

gyeiben. Előnyösen egyenesláncú vagy gyűrűs étereket, például dietil-étert vagy tetrahydrofuran, valamint főképp dimetil-formamidot használunk, míg a reakciót általában legfeljebb 30°C hőmérsékleten végezzük.

A reakciót rendszerint valamilyen savmegkötő szerként alkalmazott bázis jelenlétében végezzük. Alkalmos bázisok alkálifém-karbonátok, -hidrogén-karbonátok, különösen nátrium- és kálium-karbonát és -hidrogén-karbonát, szerves tercier bázisok, például piridin vagy rövidszénláncú trialkil-aminok, így trimetil- vagy trietil-amin. Az alkalmazott bázist a reagáltatott benzoésav-halogenidhez viszonyítva sztöchiometrikus mennyiségben vagy csekély feleslegben használjuk.

A találmány szerinti vegyületek előállítására alkalmas másik lehetséges változat megfelelő IV általános képletű savakból — amely képletben ez esetben

Y jelentése hidroxilcsoport — indul ki. Ezeket a karboxilcsoportot aktiváló vízelvonó szer jelenlétében valamilyen oldószerben (b) általános képletű aminokkal reagáltatjuk.

Vízkihasító, aktiváló reagensként a peptidszintézisnél szokásosan alkalmazott reagentisek használhatók, amelyeket például „The Peptides” (Academic Press, N.Y., 1965) I. kötet 77-128. oldalain írnak le. A reakció alapelve a karboxilcsoport aktiválása, például a IV általános képletű megfelelő karbonsav valamilyen karbodiimiddel, így N,N'-diciklohexil-karbodiimiddel való reagáltatásával, vagy a megfelelő IV általános képletű karbonsav savazidjának, valamilyen vegyes (például szénsav-monoészterekkel) anhidridjének, valamilyen aktivált észterének (például a p-nitro-fenil-észternek) vagy valamilyen heterociklusos amidjának (például imidazolidjának) intermedier képzése útján.

A karboxilcsoporton aktivált valamilyen vegyületnek egy (b) általános képletű aminnal való reagáltatása szolgáltatja azután a találmány szerinti vegyületeket. Az aktiválási és kapcsolási reakciókat oldószerekben, előnyösen N,N-dimetil-formamidban, tetrahydrofuranban, dioxánban, diklór-metánban, nitro-metánban, acetonitrilben, dimetil-szulfoxidban, N,N-dimetil-acetamidban és hexametil-foszforsav-triamidban végezzük. Mindkét reakciólépéshez, azaz a savnak a kapcsolószerezrel végzett reakciójához és az aktivált közbülső terméknek a (b) általános képletű aminnal végzett reakciójához megfelelő hőmérséklet 20°C és 100°C között van. Ennek során vagy lépésenként végezzük a reakciókat, amennyiben az aktivált köztiterméket az amin hozzáadása előtt elkülönítjük, vagy előnyösen úgy, hogy a reakciópartnereket egymás után, a közbülső lépésekből való elkülönítés nélkül visszük reakcióba egymással. Egy előnyös kapcsolási módszernél N,N-karbonil-diimidazolt használunk, és dimetil-formamidban dolgozunk, míg a reakcióhő-

mérsékletet mindkét reakciólépésben 20°C-tól 60°C-ig terjedő tartományban tartjuk.

Egy I általános képletű aldehid, vagy karbonsav-észter önmagában ismert módon redukálható I általános képletű alkoholokká. A redukciót előnyösen valamilyen fémhidrid vagy alkálifém-hidrid segítségével végezzük valamilyen alkalmas oldószer jelenlétében. Fémhidridekként előnyösen komplex fémhidrideket, így lítium-alumínium-hidridet vagy diizobutil-alumínium-hidridet használunk. Oldószerként lítium-alumínium-hidriddel végzett munkáknál étereket használunk, például dietil-étert, dioxánt vagy tetrahydrofuránt. Viszont ha a redukciót diizobutil-alumínium-hidriddel vagy valamilyen alkoxi-nátrium-alumínium-hidriddel végezzük, akkor szénhidrogének, például hexán vagy toluol alkalmazása előnyös.

Egy I általános képletű nitril- R^2 cianocsoport — szintén elszappanosítható szabad savvá — R^2 karboxilcsoport — az észternek savvá való elszappanosítására ismertetett körülmények között.

A savazid — R^2 -CO-N₃ csoport — előállítható a szabad savnak — R^2 karboxilcsoport — alkáliifémaziddal való reagáltatásával.

A savazidból (b) általános képletű aminal a megfelelő amid állítható elő az előbbieken megadott módon.

Ha a kapott I általános képletű vegyületben X oxo-etilencsoport, redukálással, illetve dehidratálással hidroxietilén-csoporttá, illetve vinilencsoporttá alakítható.

A redukciót az észternek alkohollá való redukálására ismertetett reakciókörülmények között végezzük.

A dehidratálást ismert módon, például valamilyen szulfonsav-származék jelenlétében végezzük.

Egy I általános képletű aldehid egy I általános képletű nitril diizobutil-alumínium-hidriddel valamilyen oldószerben, előnyösen toluolban, hexánban, tetrahydrofuránban vagy ezen oldószerek elegyeiben — 40°C és szobahőmérséklet közötti hőmérséklet-tartományban végzett redukciójával is előállítható.

A kiindulási anyagokként alkalmazott II általános képletű karbonilvegyületek különböző módokon állíthatók elő, amelyek lényegében mind ismertek. Előnyösen az V általános képletű alapvegyületeket — amelyek képletében

X jelentése az előbb megadottakkal azonos — alakítjuk át klisszikus módszerekkel, előnyösen Friedel-Crafts-reakciókkal a karbonilvegyületekké.

A találmány szerinti I általános képletű vegyületek lehetnek egységesen *cisz-* vagy *transz-* szerkezetűek, vagy lehetnek a két — E és Z — izomer keverékei. Az előbb említett reakciók során mindazonáltal nem zárható ki izomerizáció. A találmány szerinti I általános képletű vegyületek például ilyen esetekben kapott keveréke nagynyomású folya-

dék-kromatográfiás (HPLC) analízissel vagy ¹³C-magmágneses rezonanciaspektrum alapján kvintitativ meghatározható, és a kívánt izomer adott esetben frakcionált kristályosítással vagy például szilikagéllal töltött oszlopon végzett kromatográfiával vagy preparatív nagynyomású folyadék-kromatográfiával izomertisztán elkülöníthető.

A találmány szerinti vegyületek némelyike savas jellegű hidrogénatomot tartalmaz, és ezért bázisokkal szokásos módon fiziológiásan elviselhető, jó vízoldhatóságú sóvá alakítható át. Megfelelő sók például ammónium-, alkálifém-, különösen nátrium-, kálium- és lítium-sók, alkáliföldfém-, különösen kalcium- vagy magnézium-sók, valamint alkalmas szerves bázisokkal, például rövidszénláncú alkil-aminokkal, így metil-aminnal vagy etil-aminnal-, szubsztituált rövidszénláncú alkil-aminokkal, főleg hidroxil- szubsztituált alkil-aminokkal, így dietanol-aminnal, trietanol-aminnal vagy trisz(hidroximetil)-amino-metánnal, piperidinnel vagy morfolinnal képzett sók.

A találmány szerint előállított I általános képletű aminok ismert eljárás mód szerint fiziológiásan elviselhető savakkal képzett savaddíciós sókká alakíthatók át. Szokásos fiziológiásan elviselhető szerves vagy szervetlen savakként például sósav, hidrogén-bromid, foszforsav vagy kénsav és szerves savakként például oxálsav, maleinsav, fumársav, tejsav, borkósav, almasav, citromsav, szalicilsav, adipinsav vagy benzoésav jönnek számításba, vagy a Fortsehritte der Arzneimittelforschung (Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966) 10. kötet, 224-225. oldalairól vehetők példák.

A találmány szerinti vegyületek és fiziológiásan elviselhető sóik farmakológiai tulajdonságaik alapján a bőr, a nyálkahártyák és belső szervek prekancerózisainak és karcinómáinak helyi és szisztémikus terápiájánál és profilaktikus kezelésénél is, valamint akne, pszoriázis és más patológiásan elváltozott elszarusodással együttjáró dermatológiai megbetegedések helyi és szisztémikus terápiájánál, továbbá reumatikus megbetegedések, különösen az ízületeket, izmokat, inakat és a mozgásszervek más részeit sújtó gyulladásos vagy degeneratív reumatikus megbetegedések kezeléséhez használhatók. Előnyös indikációs terület a bőrmegbetegedések gyógyítása mellett prekancerózisok és tumorok megelőző és gyógyító kezelése.

A farmakológiai hatások például a következő tesztmodelleken mutathatók be: A találmány szerinti vegyületek in vitro csökkentik a hőrség-légcsőszöveten az A-vitaminhiány után fellépő keratinizálódást. Ez a keratinizálódás a karcinogenezis korai szakaszához tartozik, amelyet hasonló technikával in vivo kémiai szerekkel, energiabesugárzással vagy virális sejtranszformációval való iniciálás után a találmány szerinti I általános képletű

vegyületek inhibítálnak. Ez a metodika a Cancer Res. **36**, 964-972 (1976)-ból vagy a Nature **250**, 64-66 (1974)-ből és a Nature **253**, 47-50 (1975)-ből vehető át.

Ezen túlmenően a találmány szerinti vegyületek gátolják bizonyos rosszindulatúan elváltozott sejtek szaporodását. Ez a metodika a J.Natl. Cancer Inst. **60**, 1035-1041 (1978)-ból, az Experimental Cell Research **117**, 15-22 (1978)-ból és a Proc. Natl. Acad. Sci. USA **77**, 2936-2940 (1980)-ból vehető át.

A találmány szerinti vegyületek antiaritmiás hatása szokásos módon állatkísérletben adjuváns-arthritis-moddellen határozható meg. A dermatológias aktivitás, például akne kezelésére való alkalmasság, többek között a komedolitikus aktivitással és azzal a képességgel igazolható, hogy a ciszták számát egér (Rhino-Maus) modellkísérletben csökkenti.

Ezt a módszert L.H.Kligman és munkatársai a „The Journal of Investigative Dermatology” **73**, 354-358 (1979)-ben és J.S.Mezzick és munkatársai a „Models of Dermatology” (Ed. Maibach, Lowe) (Karger, Basel 1985) 2. kötet, 59-63. oldalakon írják le.

A vizsgálati anyagot valamilyen alkalmas vivőanyagban (100 μ l) helyileg visszük fel az egér (Rhino-Maus) teljes hátrészére naponta egyszer, hetenként öt egymás utáni napon, két hétig. Az utolsó kezelés után körülbelül 72 órával a hát bőrét eltávolítjuk, és 0,5%-os ecetsavban 4-5°C-on 18 óra hosszat hagyjuk állni. Utána kivágunk egy körülbelül 2 x 5 cm² nagyságú felületet, az epidermist leválasztjuk, felerősítjük egy tárgylemezre (a dermális oldallal felfelé), és alkohol/xilol eleggyel vízmentesre öblítjük, és alkohol/xilol eleggyel átlátszóvá tünik. A mintát bevonással rögzítjük, és mikroszkópián kiértékeljük. Megmérjük 10-10 utriculus átmérőjét 5 véletlenszerűen kiválasztott látómezőben, és ebből a kezeletlen kontrollcsoporttal való összehasonlítással az utriculus-átmérő átlagos csökkenését számítjuk. A következő táblázat mutatja a kapott eredményeket.

Dózis		Az utriculusátmérő csökkenése
Anyag (mg/ml)		
0,2		76,5
3. példa 0,02		65,4
5. példa 0,02		52,6
9. példa 0,01		52,5

A találmány tárgyát képezik továbbá olyan helyi és szisztémikus használatra szánt gyógyszerkészítmények, amelyek hatóanyagként valamilyen I általános képletű vegyületet tartalmaznak szokásos hordozók és hígítószerrel, valamint a találmány tárgyát képezi az I általános képletű vegyületeket tartalmazó ilyen gyógyszerek készítésére szolgáló eljárás.

A gyógyszerek vagy készítmények előállítása a szokásos folyékony vagy szilárd hordozókkal vagy hígítószerrel és a szokásos

módon alkalmazott gyógyszerészeti-technikai segédanyagokkal történik a kívánt alkalmazási területnek és az alkalmazáshoz szükséges adagolásnak megfelelően, például a hatóanyagoknak az ilyen készítményekben szokásosan alkalmazott szilárd vagy folyékony hordozó- és segédanyagokkal való keverésével.

A gyógyszerek ennek megfelelően szájon át, parenterálisan vagy helyileg alkalmazhatók. Ilyenfajta készítmények például tabletták, filmtabletták, drázsék, kapszulák, pilulák, porok, oldatok vagy szuszpenziók, infúziós vagy injekciós oldatok, valamint paszták, kenőcsök, zselék, krémek, öblítőszerrel, púderok, oldatok vagy emulziók és permetek (sprayk).

A gyógyszerek az alkalmazandó találmány szerinti vegyületeket helyi alkalmazás esetén 0,0001%-tól 1%-ig terjedő koncentrációban, előnyösen 0,0001%-tól 0,1%-ig terjedő koncentrációban tartalmazzák, és szisztémikus alkalmazás esetében előnyösen egy egységdózis 0,1-től 50mg-ig terjed, és naponta a megbetegedés fajtájától és súlyosságától függően egy vagy több dózisban alkalmazhatók.

A rendszerint felhasznált gyógyszerészeti-technikai segédanyagok helyi alkalmazás esetén például alkoholok, így izopropanol, oxietilezett ricinusolaj vagy oxietilezett glicerin-monosztearát, paraffinolaj, vazelinek, gypjűzsír, polietilén-glikol 400, polietilén-glikol 400-sztearát, valamint etoxilezett zsíralkohol, szisztémikus alkalmazás esetén tejsav, propilén-glikol és etanol, keményítő, talkum polivinilpirrolidon. A készítményekhez adott esetben valamilyen antioxidáns, például tokoferol, valamint butilezett hidroxianizol vagy butilezett hidroxitoluol vagy izjavító adalékok, stabilizálószerrel, emulgeálószerrel, töltőanyagok stb. is adhatók. Előfeltétel, hogy a gyógyszerkészítmény előállításánál felhasznált valamennyi anyag toxikológiailag közömbös és az alkalmazott hatóanyagokkal kompatibilis legyen.

A találmányt a következő példák szemléltetik.

A. A kiindulási anyagok előállítása.

6-Acetil-1,1,4,4-tetrametil-2-tetralon és 6-acetil-1,1,4,4-tetrametil-3-tetralon.

47 ml acetyl-klorid 200 ml diklór-metánnal készített oldatához apránként hozzáadunk 117,6 g alumínium (III)-kloridot. Utána 1 óra alatt hozzácepegtetjük 80 g 1,1,4,4-tetrametil-2-tetralon 120 ml diklór-metánnal készített oldatát. Ezt követően szobahőmérsékleten keverjük éjszakán keresztül, majd másnap 300 ml jeges vízre öntjük, és diklór-metánnal háromszor extraháljuk. A szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldat bepárlása után visszamaradó anyagot desztilláljuk. A 0,2 bar nyomáson 104 és 125°C között átdestilláló frakció 80 g, amely a cím szerinti két vegyület 1:1 arányú keveréke.

B. A találmány szerinti vegyületek előállítása.

1. példa:

(E)-4-[2-(7-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzoesav-etil-észter.

18 g 80%-os nátrium-hidridet, amelyet előbb petroléterrel lemosva megszabadítunk a 20%-nyi paraffin-adaléktól, felszuszpendálunk 480 ml dimetil-szulfoxidban, majd a szuszpenzióhoz 1 óra alatt hozzásepegtetjük körülbelül 35°C-on 180 g 4-(etoxi-karbonil)-benzilfoszfonsav-dietil-észter 120 ml dimetil-szulfoxiddal készített oldatát. Utána még 45 percig keverjük szobahőmérsékleten, és 25 perc alatt hozzásepegtetjük 73,2 g 6-acetil-1,1,4,4-tetrametil-2,3-tetralon ketonelegy 180 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát.

A következő nap a reakcióelegyet 2 liter jeges vízbe öntjük, és híg sósavoldattal megsavanyítjuk. A keletkező szilárd anyagot kiszűrjük (ez a 6-oxo- és 7-oxo-naftil-propenil-benzoesav-etil-észter-származékok keveréke), a szűrőn vízzel és etanollal mossuk, és etil-acetátból átkristályosítjuk. A kristályos anyagot 160 ml diklór-metánnal oldjuk, és 1,6 liter heptánnal elegyítjük. A keletkező csapadékot kiszűrjük. Szárítás után 27,1 g cím szerinti vegyület marad vissza, amelynek olvadáspontja 173-174°C.

2. példa:

(E)-4-[2-(7-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzoesav.

2 g (E)-4-[2-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzoesav-etil-észtert 25 ml etanol és 1,5 ml víz elegyében oldott 0,7 g kálium-hidroxiddal 80°C-on 3 óra hosszat kevertetünk. Utána az egész reakcióelegyet 100 ml vízbe öntjük, és 2 n sósavoldattal megsavanyítjuk. A kapott csapadékot kiszűrjük, és hideg metanollal mossuk. Szárítás után 1,3 g cím szerinti vegyület marad vissza, amelynek olvadáspontja 260-261°C.

3. példa:

(E)-4-[2-(7-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzilalkohol.

1 g lítium-alumínium-hidrid 330 ml dietil-éterrel készített szuszpenziójába keverés közben belecsepegtetjük 8,8 g (E)-4-[2-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzoesav-etil-észter 200 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. Az elegyet 4 óra hosszat forraljuk visszafolyó hűtő alatt, majd cseppenként telített borkő-savoldattal elegyítjük, és dietil-éterrel többször extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és oldószermentesre bepároljuk. A visszamaradó szilárd anyagot körülbelül 80°C-on 10 ml tetrahydrofuránban és 100 ml metanolban oldjuk, majd 400 ml vízzel elegyítjük. A keletkező kristályos anyagot kiszűrjük,

6

és megszáritjuk. Így 4,7 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 184-185°C.

4. példa:

a) (E)-4-[2-(6-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzonitril.

230 ml dimetil-szulfoxid és 7 g 80%-os nátrium-hidrid (amelyet előbb petroléterrel megszabadítunk a 20%-nyi paraffin-adaléktól) szuszpenziójához 1 óra alatt hozzásepegtetjük körülbelül 40°C-on 56 g 4-ciano-benzil-foszfonsav-dietil-észter 115 ml dimetil-szulfoxiddal készített oldatát. Utána még 30 percig keverjük szobahőmérsékleten, és 10 perc alatt hozzásepegtetjük 38 g 6-acetil-1,1,4,4-tetrametil-3-tetralon és 6-acetil-1,1,4,4-tetrametil-2-tetralon ketonelegy 50 ml dimetil-szulfoxiddal és 150 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet 3 óra múlva jeges vízbe öntjük, és híg sósavoldattal megsavanyítjuk. A kiváló szilárd anyagot kiszűrjük, és a szűrőn egymás után metanollal és etil-acetáttal mossuk.

Utána a szilárd anyagot 350 ml acetonnal és 350 ml tetrahydrofuránnal oldjuk, és az oldatot lassan 350 ml vízzel elegyítjük. A keletkező kristályos anyagot kiszűrjük, metanollal mossuk, és megszáritjuk. Így 25 g anyagot kapunk, amely a 7-oxo-vegyület és a cím szerinti vegyület 7 : 3 arányú keveréke. A szerkezet hozzárendelése NMR spektrum alapján történik. Az anyalúgból egy napi állás után 3,3 g cím szerinti vegyület kristályosodik ki, amelynek olvadáspontja 170-171°C.

b) (E)-4-[2-(7-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzonitril. A 25 g előbb leírt 7 rész 7-oxo- és 3 rész 6-oxo-benzonitrilből álló keverékből etil-acetáttal történő többszöri átkristályosítással 15,1 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 222-223°C.

5. példa:

(E)-4-[2-(6-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzoesav.

A 2. példában leírt munkamódszerhez hasonlóan 2,1 g (E)-4-[2-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzonitrilből 30 ml 10 n nátrium-hidroxid oldattal és 30 ml zopropanollal való 7 óra reagáltatás után 2,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 259-260°C.

6. példa:

(E)-4-[2-(7-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzaldehyd.

5,1 g (E)-4-[2-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzonitril szuszpenziójához keverés közben 50 ml 1,2 mólos toluolos diizobutil-alumínium-hidrid oldatot adunk. Az elegyet 2 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten, majd telített borkő-savoldattal elegyítjük, és dietil-éterrel néhány-szor extraháljuk. Az egyesített szerves fázis-

kat vízzel semlegesre mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és oldószermentesre bepároljuk. A visszamaradó nyersterméket szilikagélen kromatografáljuk. Így 3,2 g cím szerinti vegyületet kapunk amorf anyagként. Az anyag adott esetben közvetlenül felhasználható.

7. példa

(E)-4-[2-(7-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzilalkohol.

3,2 g 6. példa szerint előállított aldehidet a 3. példa szerint nátrium-borohidriddel izopropanolban redukálunk. Így 1,3 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 182-183°C.

8. példa:

(E)-4-[2-(7-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzonitril.

6,1 g (30 mmól) alumínium-izopropanolat, 60 ml vízmentes izopropanol és 30 ml toluol elegyéhez 2,2 g (6,5 mmól) 4.b) példa szerint előállított ketonitrilt adunk visszafolyó hűtő alatt végzett forralás közben. Mintegy 8 óra alatt körülbelül 100 ml oldószerkeletet ledesztillálunk, és azonos mennyiségű izopropanol : toluol (9:1) eleggyel pótoljuk. Ezt az eljárást addig ismétljük, amíg acetón már nem mutatható ki a desztillátumban. [(dihidro-fenil)-hidrazinos próba.]

Az elegyet hagyjuk lehűlni, szárazra pároljuk, és 20 g jéggel és 20 ml 2 n sósavoldattal elegyítjük. Alaposan megkeverjük, a szilárd anyagot kiszűrjük, 5 ml metanollal lemoszuk. Így szárítás után 2,1 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 163-165°C.

9. példa:

(E)-4-[2-(7-Hidroxi-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzoesav.

A 2. példában leírt eljárásmóddhoz hasonlóan 2,1 g (E)-4-[2-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzonitrilből (8. példa) és 42 ml 10 n nátrium-hidroxid oldatból 42 ml etanolban körülbelül 5 óra reagáltatás után 1,5 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 250-252°C.

10. példa:

(E)-4-[2-(7-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzoesav-azid.

12,7 g (35 mmól) (E)-4-[2-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzoesav (2. példa) 60 ml acetonnal és 20 ml vízzel készített szuszpenziójához 0-5°C-on hozzáfolyatjuk 6 ml trietilamin 30 ml acetonnal készített oldatát. Utána keverés közben 0°C-on belecsepegtetünk 4,5 ml (5,2 g; 55 mmól) klór-hangyasav-etil-észtert, és 10 perc keverés után hozzácsepegtetjük 3,5 g

(55 mmól) nátrium-azid 7,5 ml vízzel készített oldatát. További 2 óra hosszat keverjük 0°C-on, majd a finom kristályos anyagot kiszűrjük, kevés vízzel és etanollal mossuk, és szárítás után 10,8 g cím szerinti vegyülethez jutunk, amely további tisztítás nélkül felhasználható a következő reakcióhoz (lásd 11. példa).

11. példa:

(E)-4-[2-(7-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzoesav-(2-hidroxi-etil)-amid.

1,9 g (5 mmól) 10. példában előállított savazid 100 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 10 ml etanol-amint adunk. Rövid ideig keverjük, majd 20 percig szobahőfokon hagyjuk állni. Az átlátszó oldatot 400 ml vízbe öntjük, megsavanyítjuk, és a keletkezett csapadékot kiszűrjük. Mossuk 5 ml metanollal, és szárítás és etil-acetát : toluol (3:1) elegyből történő átkristályosítás után 1,1 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 201-203°C.

12. példa:

(E)-4-[2-(7-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzoesav-(butil-amid).

3,6 g (10 mmól) (E)-4-[2-(7-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzoesav (2. példa), 1,8 ml (12,5 mmól) trietil-amin és 40 ml acetón elegyéhez 0°C-on hozzácsepegtetjük 1,4 ml (1,6 g; 15 mmól) klór-hangyasav-etil-észter 10 ml acetonnal készített oldatát. Az elegyet 0°C-on 30 percig keverjük, majd 0°C-on hozzácsepegtetjük 1,5 g (20 mmól) butil-amin és 20 ml acetón elegyét. Hagyjuk szobahőfokra felmelegedni, 30 ml acetonnal meghígítjuk, 2 óra múlva hozzáadunk még 3 g (40 mmól) butil-amint, és éjszakán keresztül keverjük.

Az elegyet 400 ml vízbe öntjük, 2 n sósavoldattal megsavanyítjuk, és a keletkező szilárd anyagot kiszűrjük, vízzel és metanollal mossuk, és megszáritjuk. Az így kapott 3,6 g nyersterméket 200 ml metanolból átkristályosítjuk, és végül 200 g Si 60 szilikagéllal töltött oszlopon egyre növekvő mennyiségű etil-acetátot tartalmazó hexánnal kromatografáljuk. Ily módon 1 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 172-174°C.

13. példa:

(E)-4-[2-(5,8-Dihidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzonitril.

5 g (14,5 mmól) 4. példában előállított ketonitril (7-oxo : 6-oxo = 9:1 elegy), 3,5 g (18,7 mmól) 96%-os p-toluol-szulfonsav-hidrazid és körülbelül 200 mg p-toluolszulfonsav 50 ml 1,2-dimetoxi-etánnal készült elegyét 4 óra hosszat forraljuk visszafolyató hűtő alatt. Utána az oldószerrotációs bepárolón eldesztilláljuk, és a maradékot 50 ml bisz(2-metoxi-etil)-éterben [dietylenglikol-

-dimetil-éter] oldjuk. Hozzáadunk 1 g (18,5 mmól) szilárd nátrium-etanolátot, hagyjuk szobahőmérsékleten 15 percig keveredni, és utána visszafolyó hűtő alatt lassan forrásig (140°C) melegítjük. Körülbelül 1 óra 140°C-on végzett melegítés után a nitrogénfejlődés befejeződik. Az elegyet lehűtés után dietil-éter/víz eleggyel extraháljuk, az éteres fázist többször alaposan mossuk vízzel, nátrium-szulfáton szárítjuk, és bepároljuk. A nyers-terméket metanol/kloroform elegyből való átkristályosítással, Si 60 szilikagéllal töltött oszlopon kloroformmal való kromatografálásal és metanol/kloroform elegyből való újbóli átkristályosítással tisztítjuk. Így módon 1,1 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 140-142°C.

14. példa:

(E)-4-[2-(5,8-Dihidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzoesav.

A 2. példában leírt munkamódszerhez hasonlóan 1 g (2,6 mmól) (E)-4-[2-(5,8-dihidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzonitrilből (13. példa) és 15 ml 10 n nátrium-hidroxid oldatából 15 ml etanolban körülbelül 5 óra hosszat végzett reagáltatással 0,9 g cím szerinti vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 234-236°C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az I általános képletű tetralin-származékok — a képletben

R¹ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

X jelentése oxo-etilén-, hidroxietilén-, 1,2-dihidroxietilén- vagy vinilén-csoport;

R² jelentése cianocsoport, hidroximetilcsoport vagy -CO-R³ általános képletű csoport, amelyben

R³ jelentése hidrogénatom vagy azidocsoport vagy -OR⁴ vagy -NR⁵R⁶ általános képletű csoport, amelyekben

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport;

R⁵ és R⁶ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, egy vagy két hidroxilcsoporttal szubsztituált 2-6 szénatomos alkilcsoport

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy II általános képletű karbonil-vegyületet — amely képletben

X és R¹ jelentése az I általános képletnél megadottakkal azonos — egy III általános képletű foszforvegyülettel — a képletben

R⁷ jelentése 1-3 szénatomos alkilcsoport; és

R⁸ jelentése 1-4 szénatomos alkoxycsoportot tartalmazó alkoxi-karbonilcsoport vagy cianocsoport —

reagáltatunk Wittig-Horner-reakcióban, majd kívánt esetben

az I általános képletű észtert, amelynek képletében R²-CO-R³ általános képletű csoport, amelyben R³-OR⁴ általános képletű csoport és itt R⁴ 1-4 szénatomos alkilcsoport, szabad savvá elszappanosítjuk vagy olyan

8

I általános képletű vegyületté redukáljuk, amelynek képletében R² hidroximetilcsoport; az I általános képletű nitrilt, amelynek képletében R² cianocsoport, szabad savvá elszappanosítjuk vagy olyan I általános képletű aldehiddé redukáljuk, amelynek képletében R² formilcsoport, kívánt esetben az aldehidet olyan I általános képletű vegyületté redukáljuk, amelynek képletében R² hidroximetilcsoport;

az I általános képletű savat, amelynek képletében R² karboxilcsoport, alkálifémaziddal savaziddá alakítjuk és a savazidot kívánt esetben (b) általános képletű aminnal — R⁵ és R⁶ a fenti jelentésű — reagáltatjuk;

az I általános képletű savat, amelynek képletében R² karboxilcsoport, adott esetben reakcióképes származéka alakjában (b) általános képletű aminnal — R⁵ és R⁶ a fenti jelentésű — reagáltatjuk;

az I általános képletű vegyületet, amelynek képletében X oxo-etilén-csoport, redukáljuk;

az I általános képletű vegyületet, amelynek képletében X oxo-etilén-csoport, dehidratáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás (E)-konformációjú I általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy (E)-konformációjú kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan I általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

X jelentése oxo-etilén-, hidroxietilén-, 1,2-dihidroxietilén- vagy vinilén-csoport;

R¹ jelentése metilcsoport; és

R² jelentése karboxilcsoport, 1-4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó alkoxi-karbonilcsoport, formil- vagy hidroximetilcsoport,

azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás (E)-4-[2-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzilalkohol előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás (E)-4-[2-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzoesav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás (E)-4-[2-(7-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzoesav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás (E)-4-[2-(5,8-dihidro-5,5,8,8-tetrametil-2-naftil)-1-propenil]-benzoesav előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelően helyettesített kiindulási vegyületeket reagáltatunk.

8. Eljárás hatóanyagként I általános képletű vegyületet — amely képletben R¹, R² és

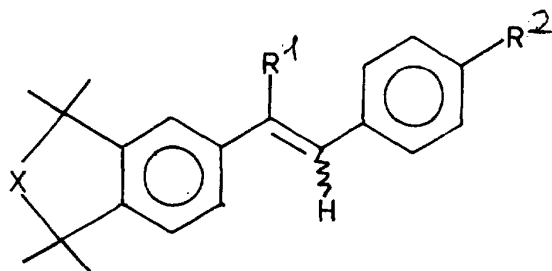
65

X jelentése az 1. igénypontban megadottakkal azonos — tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az előző igénypontok bármelyike szerint előállított

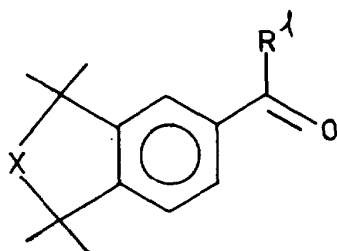
hatóanyagot a gyógyszerek készítésénél szokásos hordozó-, hígító-, töltő-, ízesítő- és/vagy egyéb segédanyagokkal kombinálva gyógyszerre elkészítjük.

I lap képletekkel

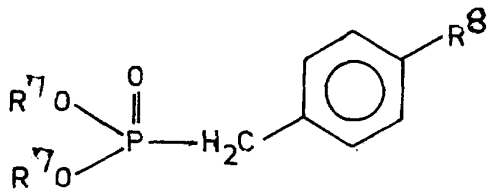
Int.Cl., C 07 C 69/767, C 07 C 65/38, C 07 C 35/36, C 07 C 121/76,
C 07 C 63/66, C 07 C 47/57, C 07 C 121/75, C 07 C 117/06, C 07 C 103/76,
C 07 C 121/52, A 61 K 31/235, A 61 K 31/19, A 61 K 31/045, A 61 K 31/275
A 61 K 31/11, A 61 K 31/655, A 61 K 31/165



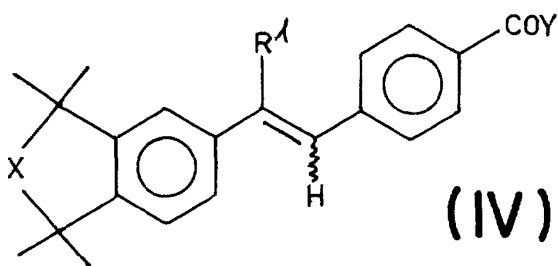
(I)



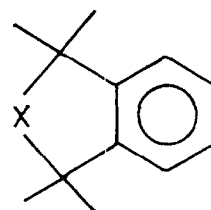
(II)



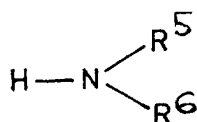
(III)



(IV)



(V)



(b)

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

№1231. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod