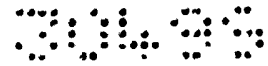


KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY



Eljárás új imidazo-kinoxalin-származékok és az ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására
NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, Dánia

63420

A bejelentés napja: 1990. 11. 22.

A nemzetközi bejelentési szám: PCT/DK90/00303

Elsőbbsége: 1989. 11. 22. (5883/89) Dánia

Nemzetközi közzétételi szám: WO 91/07408

K I V O N A T

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű
imidazo-kinoxalin-származékok - a képletben
Q jelentése (a) általános képletű csoport,
R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
egyenes vagy elágazó szénláncú 1 - 6 szénatomos alkilcso-
port vagy 3 - 7 cikloalkilcsoport;
R³ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú
1 - 6 szénatomos alkilcsoport, egyenes vagy elágazó
szénláncú 2 - 6 szénatomos alkenilcsoport vagy aralkil-
vagy aroil-alkil-csoport, amelyek halogénatommal vagy
1 - 6 szénatomos alkoxicsoporttal lehetnek helyettesítve,
R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogén-
atom, 1 - 6 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoport,
A vegyületek a központi idegrendszerre hatások.

Handwritten signature or initials.

NYOMDAPÉLDÁNY



KÉPVISELŐ:

DANUBIA SZABADALMI ÉS

VÉDJEGY IRODA KFT

BUDAPEST

1209/92

Eljárás új imidazo-kinoxalin-származékok és az ezeket
tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására
NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, Dánia

Feltalálók:

WÄTJEN, Frank, Vaerlose,

HANSEN Holger, Claus, Vaerlose,

Dánia

A bejelentés napja: 1990. 11. 22.

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/DK90/00303

Elsőbbsége: 1989. 11. 22. (5883/89) Dánia

A nemzetközi közzététel száma: WO 91/07408

74964-670-SZŐ/KmO

A találmány tárgyát gyógyászati hatású imidazo-kinoxalin-származékok, előállítási eljárásuk, a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények és alkalmazásuk képezi. Az új vegyületek pszichofarmakumokként alkalmazhatók például a központi idegrendszer kezelésére, így antikonvulzáns szerekként és anxiolitikus szerekként.

Ismert, hogy a gerincesek központi idegrendszerének specifikus oldalai nagy affinitást mutatnak az 1,4- és 1,5-benzodiazepinek megkötésében [Squires, R.F. és Braestrup, C., Nature (London) 266 (1977), 732-734].

Ezeket a részeket benzodiazepin-receptoroknak nevezzük.

Azt tapasztaltuk, hogy bizonyos új imidazo-kinoxalin-származékok erős affinitásúak a benzodiazepin-receptorokkal szemben, és így ezek alkalmazhatók pszichofarmakumokként.

Találmányunk tárgyát képezik ezért az új imidazo-kinoxalin-származékok. Az imidazo-kinoxalin-származékok a találmányunk szerint az (I) általános képlettel ábrázolhatók, ebben

Q jelentése (a) általános képletű csoport,

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,

egyenes vagy elágazó szénláncú 1 - 6 szénatomos alkilcsoport vagy 3 - 7 cikloalkilcsoport;

R³ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú

1 - 6 szénatomos alkilcsoport, egyenes vagy elágazó

szénláncú 2 - 6 szénatomos alkenilcsoport vagy aralkil- vagy aroil-alkil-csoport, amelyek halogénatommal vagy

1 - 6 szénatomos alkoxicsoporttal lehetnek helyettesítve,

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogén-

atom, 1 - 6 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoport.

A találmány tárgyát képezi az előbb említett vegyületek előállítási eljárása is. Az eljárás szerint

a) egy (II) általános képletű reakcióképes származékot - a képletben R^3 , R^4 és R^5 jelentése a megadott -, egy (III) általános képletű vegyülettel - a képletben R^1 jelentése a megadott - reagáltatunk, és így a (IV) általános képletű vegyületeket - a képletben R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a megadott - állítjuk elő, vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a megadott - alkil-halogeniddel alkilezünk, és így az (I) általános képletű vegyületeket - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a megadott - állítjuk elő.

Az Y lehasadó csoport bármely megfelelő lehasadó csoport lehet, így például a 4 031 079 vagy 4 359 420 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett csoportok, például halogénatom, alkil-tio-csoport, például metil-tio-csoport, aralkil-tio-csoport, N-nitroso-alkil-amino-csoport, alkoxics csoport, merkaptocsoport, $-OP(O)(OR)_2$ általános képletű csoport, ahol R jelentése rövidszénláncú alkilcsoport, vagy $-OP(O)-(NR'R'')_2$ általános képletű csoport, ahol R' és R'' jelentése rövidszénláncú alkil- vagy fenilcsoport, vagy a közbezárt nitrogénatommal együtt heterociklusos csoportot, így morfolino-, pirrolidino-, piperidino- vagy metil-piperazino-csoportot alkotnak. A reakciót előnyösen lúgos körülmények között, azaz bázis jelenlétében, így alkálifém, például kálium

vagy nátrium, alkoxidok vagy hidridek jelenlétében folytatjuk le. A reakciót előnyösen szerves oldószerben végezzük, amely a reagensekkel és a reakciótermékekkel a reakciókörülmények között nem lép reakcióba, különösen vízmentes oldószereket és előnyösen vízmentes aprotikus oldószert, így dimetil-formamidot használunk. A reakcióhőmérséklet bármely olyan hőmérséklet lehet, amely mellett a reakció megfelelő sebességgel és bomlás nélkül megy végbe, és ez lehet -40 °C-tól mintegy szobahőmérsékletig terjedő hőmérséklet.

A kiindulási vegyületeket kereskedelmi forgalomban hozzáférhető vegyületekből ismert eljárások szerint állíthatjuk elő.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászati tulajdonságait a benzodiazepin-receptorokból a radioaktív úton jelzett flunitrazepamnak a felszabadítása útján vizsgálhatjuk.

A találmány szerinti vegyületeknek ennek a vegyületnek a helyettesítésében megmutatkozó aktivitását az ED₅₀ érték meghatározása útján jellemeztük. Az ED₅₀ érték azt az adagolási mennyiséget jelöli (mg/kg), amely az élő agyban a benzodiazepin-receptorokhoz kötött flunitrazepam specifikus kötődését a kontroll értékhez képest 50 %-kal csökkenti.

Ilyen in vivo kísérleteket a következők szerint végeztünk.

A kísérlet elve. 20 perccel a ³H-flunitrazepam (³H-FNM) (200 μCi/kg, i.v.) adagolása után az agy benzodiazepin-receptorai útján való ³H-FNM kötés eléri a maximális értéket. Ezt a ³H-FNM kötődést részben vagy teljesen meg lehet akadályozni farmakológiailag aktív benzodiazepineknek vagy benzodiazepinhez hasonló vegyületeknek az egyidejű vagy megelőző adagolásával

[Chang és Snyder, Eur. J. Pharmacol. 48, 212-218 (1978)].

A vizsgálati eljárás. A vizsgált vegyületeknek 5 %-os Duphasol-X-ben (TM Duphar, ricinusolaj/etilén-oxid-származék emulgeálószer és szolubilizálószer olajoknál és egyéb vízben oldhatatlan anyagoknál) készített szuszpenzióját (2 mg/ml) állítottuk elő 10 percig Branson B15 mikro típusú ultrahang berendezéssel történő ultrahangos kezelés útján (7. fokozat). Három egérből álló csoportot (nőstény NMR egerek, 18-22 g testtömegűek) 100 mg/kg mennyiségben intraperitoneálisan beoltottunk a vizsgált vegyületekkel. A vizsgált vegyületek beadagolását követően 15 perccel az egereknek intravénásan 4 μCi ^3H -FNM-t (70-90 Ci/mól) adtunk 200 μl fiziológiai sóoldatban. 20 perccel a ^3H -FNM adagolását követően az egereket fejük levágásával megöltük, az előagyat gyorsan kivettük (30 másodpercen belül) és 12 ml jéghideg 25 mmól KH_2PO_4 -oldatban, pH = 7,1 érték mellett homogenizáltuk Ultra-Turrax homogenizáló berendezésben, amely N 10 tengellyel rendelkezett. Kétszer 1 ml-es mennyiségeket azonnal szűrtünk 60 GF/C üvegszűrőn és mostunk 2 x 5 ml előzőekben említett pufferral. A szűrőn lévő radioaktivitást a szokásos szcintillációs számlálással határoztuk meg. A kezeletlen egerek csoportja szolgált kontrollként. A három egér közül egynek 25 mg/kg klonazepamot adtunk intraperitoneálisan 30 perccel a ^3H -FNM adagolása előtt a nem-specifikus ^3H -FNM kötődés meghatározása céljából, amely az összes kötődés 8-15 %-a közötti. Ha a 100 mg/kg-os adagolási mennyiség a specifikus ^3H -flunitrazepam kötődést 50 %-nál nagyobb mértékben gátolta, a vizsgált vegyületeket olyan

mennyiségben adagoltuk, amely 3,16-szor kevesebb, mint a 100 mg/kg. A vizsgált vegyület ED₅₀ értékét az az adagolási mennyiség jelöli, amely a specifikus ³H-FNM kötődést 50 %-ban gátolja. A specifikus kötődés a kontrollban való kötődés mínusz a klonazepammal kezelt egerekben való kötődés.

Az eredmények. Az ED₅₀ értéket az adag-válasz-görbéből határoztuk meg. Ha csak egy vizsgálati anyag mennyiséget alkalmaztunk, az ED₅₀ értéket a következők szerint határoztuk meg, feltéve, hogy a specifikus kötődés gátlása 25 - 75 %:

$$ED_{50} = (\text{adagolt mennyiség}) \times \frac{1}{\left[\frac{C_0}{C_x} - 1 \right]} \text{ mg/kg}$$

ahol C₀ a kontrollban mért specifikus kötődés és C_x a vizsgált vegyülettel kezelt egerekben mért specifikus kötődés.

A vizsgált vegyületekkel kapott eredményeket az 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

Vegyület	ED ₅₀ (mg/kg)
2. sz. vegyület	1,5
4. sz. vegyület	1,4
6. sz. vegyület	2,5

A találmány szerinti vegyületek a szokásos adjuvánsokkal, hordozóanyagokkal és hígítószerrel vagy kívánt esetben gyógyászatiilag elfogadható sóik formájában gyógyászati

készítményekké vagy adagolási egységformákká alakíthatók. Ilyen adagolási formák például a szilárd készítmények, így a tabletták vagy kapszulák, vagy a folyékony készítmények, így az oldatok, szuszpenziók, emulziók, elixírek vagy ezekkel töltött kapszulák orális alkalmazás céljára vagy lehetnek kúpok rektális adagolás céljára, valamint a készítmények lehetnek steril injektálható parenterális oldatok (szubkután adagolható oldatok) is. A gyógyászati készítmények és adagolási egységformák a szokásos komponenseket tartalmazhatják a szokásos mennyiségben, további hatóanyaggal vagy további hatóanyag nélkül. Az adagolási egység formák a hatóanyag olyan mennyiségét tartalmazzák, amelyek megfelelőek a központi idegrendszer megbetegedésének kezelésére a szokásos napi adagolási mennyiségben. Az adagolási egységformák példaként megemlítjük például az olyan tablettákat, amelyek 1 mg vagy 1 - 30 mg hatóanyagot tartalmaznak tablettánként.

A találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk orálisan vagy parenterálisan emlősöknek, így embereknek adagolható gyógyászati készítmények előállítására.

A szokásos segédanyagok gyógyászatilag elfogadható szerves vagy szervetlen hordozóanyagok, amelyek megfelelőek parenterális vagy orális adagolás céljára, és nem reagálnak hátrányosan a hatóanyaggal.

A hordozóanyag lehet víz, sóoldat, alkohol, polietilén-glikol, polihidroxi-etoxilezett ricinusolaj, zselatin, laktóz, amilóz, magnézium-sztearát, talkum, kovasav, zsírsav-monoglicerid, vagy -diglicerid, pentaeritrit-zsírsav-észter,

hidroxi-metil-cellulóz és polivinil-pirrolidon.

A gyógyászati készítményeket sterilizálhatjuk, és kívánt esetben segédanyagokkal, így sikosítóanyagokkal, konzerválószerekkel, stabilizátorokkal, nedvesítőszerekkel, emulgeálótörökkel, ozmotikus nyomást befolyásoló sókkal, pufferanyagokkal és/vagy színezékekkel keverhetjük össze. Ezek a hatóanyaggal hátrányos módon nem léphetnek reakcióba.

Parenterális adagolás céljára különösen megfelelőek az injektálható oldatok vagy szuszpenziók, előnyösek a vizes oldatok, amelyek a hatóanyagot polihidroxilezett ricinusolajban oldott állapotban tartalmazzák.

Szokásos adagolási forma még az ampulla.

Orális adagolás céljából különösen alkalmasak a tabletták, dragsék, kapszulák, amelyek hordozó- illetve kötőanyagként talkumot és/vagy szénhidrátot tartalmaznak, és a hordozóanyag előnyösen laktóz és/vagy búzakeményítő és/vagy burgonyakeményítő. A szirupokat, elixíreket akkor alkalmazzuk, ha édesítő hatású hordozóanyagot használunk. A találmány szerinti vegyületek az adagolási egységekben általában 0,05 - 100 mg mennyiségben vannak jelen gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal együtt.

Tablettát állíthatunk elő például ismert módon a következő összetételben:



- 9 -

Hatóanyag	1,0 mg
Lactosum	67,8 mg Ph. Eur
Avicel ^R	31,4 mg
Amberlite ^R IRP 88	1,0 mg
Magnesii stearas	0,25 mg Ph. Eur.

Mint hogy a találmány szerinti vegyületek nagy affinitásúak a benzodiazepin-receptorokkal szemben, rendkívül hatásosan alkalmazhatók a központi idegrendszer megbetegedései és rendellenességei kezelésére a betegség megszüntetéséhez szükséges mennyiségben adagolva. A találmányunk szerinti vegyületeknek a központi idegrendszerre kifejtett aktivitása magában foglalja mind az antikonvulzáns, mind az anxiolitikus aktivitást, alacsony toxicitás mellett és kedvező gyógyászati indexszel. A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk élő állatnak, embernek a központi idegrendszerrel és az úgynevezett benzodiazepin-receptorokkal kapcsolatos megbetegedések gyógyítására, kezelésére és megelőzésére. Ilyen pszichofarmakológiai kezelések magukban foglalják különösen a görcsös és/vagy nyugtalan állapotok kezelését. Kívánt esetben a vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sója (így hidrobromid, hidroklorid vagy szulfát) is alkalmazható, ezeket ismert módon például az oldatban lévő szabad bázisnak a savval együtt történő szárazra párlása útján állítjuk elő. A vegyületeket vagy a gyógyászatilag elfogadható sókat a gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal vagy hígítószerrel egyidejűleg, vagy azzal együtt különösen előnyösen gyógyászati készítmény formájában adagoljuk orálisan,

rektálisan vagy parenterálisan (szubkután is) a pszichofarmakológiai szempontból hatásos mennyiségben, amellyel a központi idegrendszer megbetegedése gyógyítható, így antikonvulzánsként és/vagy anxiolitikus szerként. A vegyületeket, sóikat vagy a készítményeket adagolhatjuk a központi idegrendszer megbetegedéseinek a kezelésére, melyek a benzodiazepin-receptorokkal kapcsolatos affinitás következtében lépnek fel. A megfelelő adagolási mennyiség 1 - 200 mg naponta, 1 - 100 mg naponta, különösen 1 - 30 mg naponta, és függ az adagolás módjától, a kezelendő betegségtől, a betegről, a beteg testtömegétől, és az orvostól, illetve az állatorvostól előírásától és tapasztalatától.

A találmányunkat a következőkben a nem korlátozó példákkal mutatjuk be.

1. példa

5-terc-Butil-4,5-dihidro-3-(4,4-dimetil-1,3-dioxo-pentil)-4-oxo-imidazo[1,5-a]kinoxalin

Etil-5-terc-butil-4,5-dihidro-4-oxo-imidazo[1,5-a]-kinoxalin-3-karboxilátnak (1,6 g, 5 mmól) és pinakolonnak (1,25 ml, 10 mmól) száraz tetrahidrofuránban (30 ml) készített elegyéhez keverés közben hozzáadunk nátrium-hidridet (200 mg; 80 %-os ásványolajban; 6,9 mmól). A reakcióelegyet 2 órán át visszafolyatás közben forraljuk majd lehűtjük szobahőmérsékletre és ecetsavval semlegesítjük. Az oldószer lepárlása után a visszamaradó anyagot megosztjuk telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat (10 ml) és metilén-klorid (30 ml) között. A szerves fázist Na_2SO_4 felett szárítjuk és bepároljuk, így a cím szerinti vegyületet sárga kristályos anyagként kapjuk.

Op.: 190-191 °C (1. számú vegyület).

A megfelelő metil-keetonokból és etil-imidazo-kinoxalin-karboxilátokból állítjuk elő a következő 1,3-diketonokat:

3-(3-ciklopropil-1,3-dioxo-propil)-4,5-dihidro-5-izopropil-4-oxo-imidazo[1,5-a]kinoxalint, op.: 210-212 °C; ciklopropilmetil-keeton és etil-4,5-dihidro-5-izopropil-4-oxo-imidazo[1,5-a]kinoxalin-3-karboxilát reakciójával (2. számú vegyület)

6-klór-3-(3-ciklopropil-1,3-dioxo-propil)-4,5-dihidro-5-metil-4-oxo-imidazo[1,5-a]kinoxalint, op.: 189-190 °C; ciklopropilmetil-keeton és etil-6-klór-4,5-dihidro-5-metil-4-oxo-imidazo[1,5-a]kinoxalin-3-karboxilát reakciójával (3. számú vegyület)

4,5-dihidro-5-izopropil-4-oxo-3-(1,3-dioxo-butyl)-imidazo[1,5-a]kinoxalint, op.: 216-218 °C; acetón és etil-4,5-dihidro-5-izopropil-4-oxo-imidazo[1,5-a]kinoxalin-3-karboxilát reakciójával (4. számú vegyület)

5-terc-butyl-4,5-dihidro-4-oxo-3-(1,3-dioxo-butyl)-imidazo[1,5-a]kinoxalint, op.: 175-177 °C; acetón és etil-5-terc-butyl-4,5-dihidro-4-oxo-imidazo[1,5-a]kinoxalin-3-karboxilát reakciójával (5. számú vegyület).

5-terc-butyl-3-(3-ciklopropil-1,3-dioxo-propil)-4,5-dihidro-4-oxo-imidazo[1,5-a]kinoxalint, op.: 175-178 °C; ciklopropilmetil-keeton és etil-5-terc-butyl-4,5-dihidro-4-oxo-imidazo-

[1,5-a]kinoxalin-3-karboxilát reakciójával (6. számú vegyület).

2. példa

**3-(3-Ciklopropil-2-metil-1,3-dioxo-propil)-4,5-dihidro-
-5-izopropil-4-oxo-imidazo[1,5-a]kinoxalin**

Nátrium-hidridet (0,8 g, 60 %-os ásványolajban) keverés közben hozzáadunk ciklopropil-metil-ketonnak (1,12 ml, 12 mmól) száraz tetrahidrofuránban (40 ml) készített oldatához. A reakcióelegyhez ezután etil-4,5-dihidro-5-izopropil-4-oxo-imidazo[1,5-a]kinoxalin-3-karboxilátot (3 g, 10 mmól) adunk, és a reakcióelegyet 30 percig visszafolyatás közben forraljuk. A kapott oldatot lehűtjük szobahőmérsékletre és feleslegben alkalmazott mennyiségű metil-jodidot (1,4 ml) adunk hozzá. A reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük, majd ecetsavval semlegesítjük és az oldószert lepároljuk. A visszamaradó anyagot éter és víz elegyével trituráljuk, és a kiváló csapadékot szűréssel összegyűjtjük, telített vizes NaHCO₃-oldattal átöblítjük, izopropil-alkoholból átkristályosítjuk, végül oszlopkromatográfiásan (SiO₂/diklór-metán-aceton 4:1) tisztítjuk. Op.: 167-169 °C (7. számú vegyület).

Szabadalmi igénypontok

1. Az (I) általános képletű imidazo-kinoxalin-származékok
- a képletben

Q jelentése (a) általános képletű csoport,

R¹ és R² jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom,
egyenes vagy elágazó szénláncú 1 - 6 szénatomos alkilcsoport
vagy 3 - 7 cikloalkilcsoport;

R³ jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú
1 - 6 szénatomos alkilcsoport, egyenes vagy elágazó

szénláncú 2 - 6 szénatomos alkenilcsoport vagy aralkil-
vagy aroil-alkil-csoport, amelyek halogénatommal vagy

1 - 6 szénatomos alkoxicsoporttal lehetnek helyettesítve,

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogén-
atom, 1 - 6 szénatomos alkil- vagy trifluor-metil-csoport.

2. 4,5-Dihidro-5-izopropil-4-oxo-3-(1,3-dioxo-butil)-imi-
dazo[1,5-a]kinoxalin.

3. 3-(3-Ciklopropil-1,3-dioxo-propil)-4,5-dihidro-5-izo-
propil-4-oxo-imidazo[1,5-a]kinoxalin.

4. 5-terc-Butil-3-(3-ciklopropil-1,3-dioxo-propil)-4,5-
dihidro-4-oxo-imidazo[1,5-a]kinoxalin.

5. Eljárás az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyü-
letek előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű reakcióképes származékot - a
képletben R³, R⁴ és R⁵ jelentése a megadott - egy (III)

általános képletű vegyülettel - a képletben R¹ jelentése a

megadott - reagáltatunk, és így a (IV) általános képletű vegyü-

leteket - a képletben R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a megadott - állítjuk elő, vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a megadott - alkil-halogeniddel alkilezünk, és így az (I) általános képletű vegyületeket - a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése a megadott - állítjuk elő.

6. A központi idegrendszer megbetegedéseinek kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény, amely az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek az ilyen rendellenességek kezelésére hatásos mennyiségét tartalmazza gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal vagy hígítóanyaggal együtt.

7. A 6. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely orális adagolási egység és hatóanyag tartalma 1 - 100 mg.

8. Gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy ennek gyógyászatilag elfogadható sóját tartalmazzák gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal vagy hígítószerrel együtt.

9. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sójának az alkalmazása embereknél és állatoknál a központi idegrendszer kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

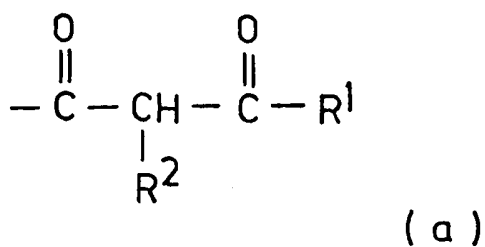
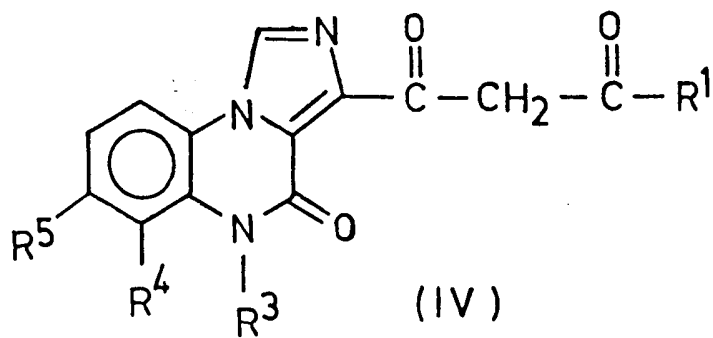
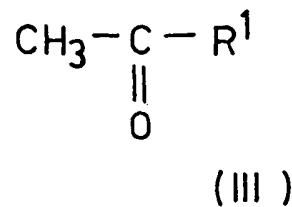
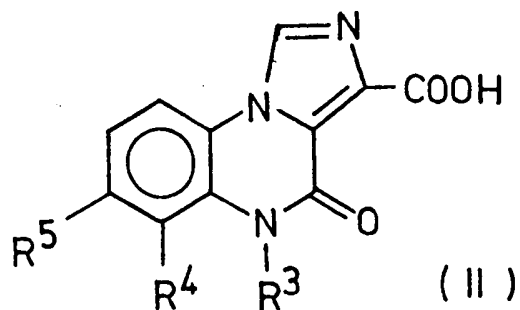
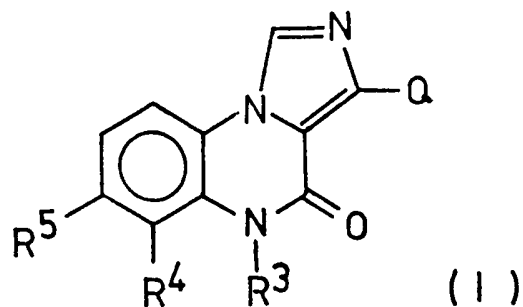
A meghatalmazott:

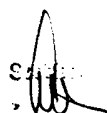



1709/92

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

63420
1/1



 **ELNŐRÖG**
Szerkesztő: *[illegible]*
Főszerkesztő: *[illegible]*