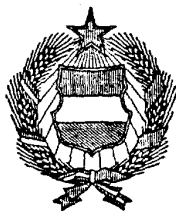


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 195 496

A bejelentés napja: (22) 86. 03. 24.

(21)
(1215/86)

A bejelentés elsőbbsége: (33) (32) (31)
US 85 03. 25. (716 005)

A közzététel napja: (41) (42) 1989. 11. 30.

Megjelent: (45)

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄
C 07 D 401/04
C 07 D 487/08



Feltaláló(k): (72)

Domagala John M., Canton, Schroeder Mel C., Dexter,
Michigan, US

Szabadalmas: (73)

Warner-Lambert Company, Morris Plains, New Jersey, US

(54)

ELJÁRÁS BAKTÉRIUMELLENES HATÁSÚ KINOLIN-3-KARBONSAV- SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya: új eljárás 7-(helyettesített ami-
no)-1-cikloalkil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-
-karbonsavak előállítására. Ennek során egy alkilészter
prekuzort vízmentes körülmények között alkálifém-
sóvá alakítunk, amelyet egy külön lépésben vagy in

situ, helyettesítéses reakcióban átalakítunk és hidrolí-
zissal a keresett termékhez jutunk.

A találmány szerinti vegyületek baktériumellenes
hatást mutatnak.

A találmány tárgya eljárás baktériumellenes hatású kinolin-3-karbonsav-származékok előállítására.

A 899 399 sz. belga szabadalmi leírás egyes 7-piperazino-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsavakat ír le. A 3 318 145 sz. NSZK-beli nyilvánossághozatali irat különböző 7-amino-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsavakat ismertet. A 106 489 sz. európai szabadalmi leírás 6-(gyűrűsamino)-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsavakra vonatkozik.

Valamennyi előbbi vegyület antibakteriális szerként használható. A leírások szerint ezeket úgy állítják elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületben – e képletben

R_1 jelentése hidrogénatom, vagy rövidszénláncú alkilcsoport,
 R_2 jelentése 1–3 szénatomos alkil- vagy 3–6 szénatomos cikloalkil-csoport –
 a 7. helyzetű fluoratomot a megfelelő aminocsoporttal helyettesítik.

A találmány szerinti eljárás célkitűzése, hogy jobb minőségű terméket eredményezzen, kisebb mértékű tisztítással, lépések elhagyásával – annak következtében, hogy a reakció ugyanabban a berendezésben hajtható végre – és magasabb összkitermeléssel.

A találmány tárgya tehát továbbfejlesztett eljárás ismert (I) általános képletű vegyületek előállítására – e képletben

A jelentése egy aminocsoporttal vagy (1–4 szénatomos alkil)-amino-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített pirrolidino- vagy 2,5-diazabicyclo[2.2.1]-hept-2-il-csoport, és

R_2 jelentése 3–6 szénatomos cikloalkil-csoport – oly módon, hogy

(i) egy nukleofil alkálifém vegyületet (1,0–3,0 egyenértéknyi mennyiségben) vízmentes közömbös oldószerben egy (II) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – amelyben R_2 jelentése az előbbiekben meghatározott és R_1 jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport 0–150 °C hőmérsékleten, alkálifém-só keletkezése közben és kívánt esetben ezt a sót elkülönítjük; majd
 (ii) az elkülönített alkálifém-sóhoz, aprotikus oldószerben, vagy az alkálifém-sót tartalmazó oldathoz (amelyben egy aprotikus társ-oldószer is jelen van) in situ legalább egy egyenértéknyi mennyiségben hozzáadjuk a megfelelő amint és a reakcióelegyet a reakció befejeződéséig 60–120 °C közötti hőmérsékleten tartjuk;

(iii) az oldószert eltávolítjuk és a szilárd maradékot vízzel, majd híg savval 5,5–7,5 pH értékre állítjuk be.

A „cikloalkil” kifejezés 3–6 szénatomos telített szénhidrogén gyűrűs csoportokat jelöl, amilyen pl. a ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil- és előnyösen ciklopropil-csoport.

Mint az előzőekben jeleztük, az (I) általános képletű vegyületek antibakteriális szerként használhatók mind Gram-pozitív, mind Gram-negatív baktériumokkal szemben.

Egy nukleofil alkálifém vegyület pl. lítium-, nátrium-, vagy kálium-hidroxidot, -halogenideket – előnyösen – jodidot vagy -bromidot – vagy -trimetil-szilanolat jelent.

Az (I) általános képletű vegyületek előállítására irányuló javított eljárás pl. a következőképpen hajtható végre:

A megfelelő alkoholhoz 1,0–3,0 egyenértéknyi alkálifémet adunk és az elegyet visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, amíg az alkálifém-alkoxid képződése le nem zajlik. Egy másik megoldás szerint külön, előre előállított alkálifém-alkoxidot alkalmazhatunk. Szobahőmérsékleten 1,0–3,0 egyenértéknyi vizet adagolunk az alkálifémhidroxid képződésének megindítására. Ez a reakció ugyanabban az alkoholban mint oldószerben, vagy egy közömbös oldószerben – így dioxánban, tetrahydrofuránban, diglimben stb. – végezhető el. A keveréket 0–20 °C-ra hűtjük és 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-etil- vagy metil-

észtert adunk hozzá az előbbi alkoholban, egy közömbös oldószerben vagy oldószer nélkül. A keveréket fokozatosan 25–80 °C-ra melegítjük fel. A reakciót addig folytatjuk, amíg a kiindulási észter teljesen eltűnik, amint ez vékonyrétegkromatográfiával meghatározható. Ezután az oldószereket eltávolítjuk, az 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-alkálifém-sót elkülönítjük és a következő lépéshez használjuk fel. Egy másik megoldás szerint a keverékhez in situ egy társ-oldószert – így N,N-dimetilformamidot, dimetilszulfoxidot, acetonitrilt vagy más hasonló aprotikus oldószert – adunk és így használjuk fel a következő lépéshez.

Egy további megoldás szerint más nukleofil vegyületek használhatók az alkálifém-sóknak közvetlenül az észterekből történő előállításához. Így pl. egy 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-alkálisztert pl. lítiumjodiddal kezelhetünk egy közömbös oldószerben (amilyen pl. a piridin, kolidin, N,N-dimetil-formamid vagy dimetilszulfoxid) 100–150 °C hőmérsékleten, vagy nátrium- vagy kálium-trimetil-szilanoláttal (Na-OSiMe₃ vagy KOSiMe₃) éteres vagy klórozott szénhidrogén típusú oldószerben. Mint az előbbiekben leírtuk, az ezekkel az eljárásokkal előállított sók a szokásos módon elkülöníthetők vagy in situ felhasználhatók a következő lépésben.

Az 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-alkálifém-sóhoz, a megfelelő aprotikus oldószerben (amilyen pl. az N,N-dimetil-formamid, N,N-dimetil-acetamid, dimetil-szulfoxid, acetonitril stb. vagy ezek elegye) szuszpendálva, vagy az említett alkálifém-sót tartalmazó, a társ-oldószerral előállított elegyhez legalább 1, előnyösen 1,0–2,0 egyenértéknyi mennyiségben hozzáadjuk a megfelelő amint, amelyet a 7. helyzetbe be kívánunk vinni. A keveréket 60–120 °C-on tartjuk, amíg a reakció befejeződik; ezt vékonyrétegkromatográfiás elemzéssel állapítjuk meg. Az oldószereket eltávolítjuk és a maradékot vízzel elegyítjük. Ezután az oldatot vagy szuszpenziót, amelynek pH-ja 8–11,5, híg savval – pl. 0,3–2N sósavval vagy kénsavval, vagy híg ecetsavval – pH 5,5–7,5-re savanyítjuk meg. A szilárd anyagokat szűrjük, tetszés szerinti közömbös oldószerral mossuk és szárítjuk. Így a keresett 7-helyettesített amino-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsavat kapjuk.

Az alkálisztert, alkoholát és az alkoholos oldószert előnyösen egymással összehangolva választjuk meg az adott szintézis úthoz. Előnyösen 1–3 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportokat (amilyen pl. a metil-, etil-, n-propil- vagy izopropil-), és a megfelelő alkoholátokat és alkoholokat alkalmazzuk.

Alkálifémként előnyösen lítiumot, nátriumot vagy káliumot alkalmazunk.

A találmány szerinti eljárás kiindulási anyagai ismeretek, vagy ha újak, ismert kiindulási anyagokból állíthatók elő. Így pl. az 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-karbonsav-etilésztert a 899.399 sz. belga szabadalmi leírás vagy a 3.318.145 sz. NSZK-beli nyilvánossághozatali irat szerint állítjuk elő. Az előállítás történhet egy olyan reakciósorozattal is, amely 2,3,4,5-tetrafluor-benzoesavból indul ki. A 2,3,4,5-tetrafluor-benzoesav-nátriumsót oxalilkloriddal reagáltatjuk és a terméket magnézium forgács jelenlétében malonsav-di-etilészterrel kondenzáltatjuk. Hidrolízis után 2,3,4,5-tetrafluor-benzoil-ecetsav-etilészter kapunk. Ezt a vegyületet ortotoluyasav-trietilészterrel és ecetsavanhidriddel, majd ciklopropilamminnal kezeljük. Így 2-/2,3,4,5-tetrafluor-benzoil-/3-ciklopropilamino-akrilsav-etilészterhez jutunk, amellyel gyűrűzárást hajtunk végre. Így a keresett kiindulási anyagot kapjuk. A megfelelő metilésztert úgy állítjuk elő, hogy az előbbi reakciósorozatban malonsav-dimetil-észtert használunk.

A reakcióhoz használt helyettesített aminok ismert vegyületek vagy ismert kiindulási anyagokból a szokásos eljárásokkal vagy ezek változataival előállíthatók. Így pl. a D általános képletű 3-pirrolidino-metánaminok – R' jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport – könnyen előállíthatók egy ismert kiindulási anyagból, az 5-oxo-1-(fenil-metil)-3-pirrolidin-3-karbonsav-metil-észterből (J. Org. Chem. 25, 1519, 1961) az a) reakcióvázlát szerint.

A találmány szerinti vegyületek nem-szolvatált és szolvatált alakban egyaránt előfordulhatnak, ideértve a hidratált alakokat. A szolvatált alakok – ideértve a hidratált stb. alakokat – a találmány céljai szempontjából egyenértékűek a nem-szolvatált alakokkal.

A következő példák a találmány szerinti vegyületek előállítására irányuló, a találmány szerinti kitüntetett eljárásokat mutatják be.

1. példa

1-Ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-nátriumsó

A. eljárás

111 mg (0,0048 g-atom) fém nátriumot 2 ml etanol és 15 ml dioxán elegyében oldunk és a keverékhez hozzáadunk –25 °C-on – 87 mg (4,8 mmól) vizet. 15 perc elteltével az elegyet 10 °C-ra hűtjük le és hozzáadunk 1,0 g (3,2 mmól) 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-etilésztert, 5 ml dioxánba szuszpendálva. Az elegyet 15 percen át 20 °C-on kevertetjük és a hőmérsékletet fokozatosan 35 °C-ra emeljük. Vékonyréteggromatográfiás elemzés arra mutat, hogy a reakció 2 óra alatt befejeződik. Az oldószert vákuumban eltávolítva 0,72 g (75%) 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-nátriumsót kapunk, o.p. 285 °C felett (fokozatos bomlással).

B. eljárás

1,0 g (3,2 mmól) 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-etilésztert kloroformban oldunk és az oldathoz hozzáadunk 0,43 g (1,2 egyenértéknyi) nátrium-trimetil-szilanolátot. A reakcióelegyet 2 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk,

majd betöményítjük. A szilárd anyagot éterrel mossuk és összegyűjtjük. 0,98 g (100%) – cím szerinti vegyületet kapunk, o.p. 290 °C felett (fokozatos bomlással).

2. példa

1-Ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-káliumsó

A. eljárás

250 ml (0,0063 g-atom) fém káliumot 5 ml metanol és 25 ml dioxán elegyében oldunk és 25 °C-on hozzáadunk 116 mg (6,4 mmól) vizet. 15 perc elteltével a keveréket 0 °C-ra hűtjük és szilárd anyag alakjában hozzáadunk 0,95 g (3,2 mmól) 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-metilésztert. Az elegyet 15 percen át 0 °C-on kevertetjük és fokozatosan 35 °C-ra melegítjük fel. A reakció 2 óra alatt lezajlik. Az oldószert vákuumban eltávolítva 0,78 g (75%) 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-káliumsót kapunk, o. p. 275 °C felett (fokozatos bomlás közben).

B. eljárás

1,0 g (3,2 mmól) 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-etilésztert 20 ml diklórmétánban oldunk és az oldathoz hozzáadunk 0,48 g (3,7 mmól) kálium-trimetil-szilanolátot. Az elegyet 2,5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd hozzáadunk további 0,48 g kálium-trimetil-szilanolátot. A reakciót további 2 órán át folytatjuk. A csapadékot szűrjük és éterrel mossuk. 0,96 g (93%) nyers, cím szerinti vegyületet kapunk, o.p. 300 °C felett.

3. példa

Az 1-ciklopropil-7-[3-(etilamino)-metil-1-pirrolidinil]-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav előállítása

A. Eljárás

150 mg (0,47 mmól) 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-nátriumsót 15 ml száraz acetonitrilben szuszpendálunk és a szuszpenzióhoz hozzáadunk 76 mg (1,2 egyenérték) N-etil-3-pirrolidino-metánamint 3,5 ml acetonitrilben szuszpendálva. A reakcióelegyet 1 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd hozzáadunk 5 ml N,N-dimetil-formamidot. A reakcióelegyet további 8,5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk, majd betöményítjük. A maradékot vízzel keverjük össze; így pH 11,0 értékű könnyű szuszpenziót kapunk. A keverék pH-ját híg sósavval 6,8-ra állítjuk be. A voluminózus szilárd anyagot szűrjük, éterrel mossuk és szárítjuk. 170 mg (88%) 1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsavat kapunk, o.p. 256–258 °C. Azonos körülmények között, de az 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-káliumsójából kiindulva 149 g (81%) cím szerinti vegyületet kapunk, o.p. 256–258 °C.

B. eljárás

Alternatív megoldásként a következő eljárást alkal-

mazhatjuk. 100 mg (0,0043 g-atom) nátrium fémet 2 ml metanol és 12 ml dioxán elegyében oldunk és az oldathoz hozzáadunk 25 °C-on 77 mg (1,0 egyenértéknyi) vizet. 15 perc elteltével száraz por alakjában 0,95 g (3,2 mmól) 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-metilésztert adagolunk. Az elegyet 1 órán át 20 °C-on kevertetjük és fokozatosan 30 °C-ra melegítjük fel. 10 óra elteltével a keverékhez 25 ml acetonitrilben oldva, 0,49 g (1,2 egyenértéknyi) N-etil-3-pirrolidino-metánamint adunk. A keveréket 24 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. Az oldószerket eltávolítjuk – vákuumban – és a szilárd anyagot vízben szuszpendáljuk. A pH-t 7,0-ra állítjuk be és a szilárd anyagot összegyűjtjük, éterrel mossuk és szárítjuk. 0,90 g (72%) cím szerinti vegyületet kapunk, o. p. 256–258 °C.

4. példa

A 7-[3-amino-1-pirrolidinil]-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav előállítása

300 mg (0,98 mmól) 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-nátriumsót 20 ml acetonitrilben szuszpendálunk és a szuszpenzióhoz hozzáadunk 236 g (1,3 egyenértéknyi) 3-butoxi-karbonil-amino-pirrolidint, 5 ml N,N-dimetilformamidban oldva. A keveréket 9 órán át 90 °C-on tartjuk. Ezután betöményítjük és a maradékot vízben szuszpendáljuk. A keveréket 2N sósavval megsavanyítjuk és 2 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk. A pH-t 5,5-re állítjuk be és a szilárd anyagot szűrjük, éterrel mossuk és szárítjuk. 300 mg (87%) cím szerinti vegyületet kapunk, o. p. 290–292 °C.

5. példa

1-Ciklopropil-7-[2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-il]-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav

150 mg (0,47 mmól) 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav-nátriumsót 15 ml acetonitrilben szuszpendálunk és a szuszpenzióhoz hozzáadunk 162 mg (1,3 egyenértéknyi) 2,5-diazabicyklo[2.2.1]heptán-dihidrobromidot és 186 mg (2,0 egyenértéknyi) 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-ént 5 ml N,N-dimetilformamidban szuszpendálva. A maradékot 10 órán át 100 °C-on tartjuk. Ezután betöményítjük és a maradékot vízzel keverjük össze. Az elegy pH-ját híg sávvá 7,0-ra állítjuk be és a szilárd anyagokat elkülönítjük, éterrel mossuk és szárítjuk. 149 g (88%) cím szerinti vegyületet kapunk, mely 250 °C-on bomlik.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására – a képletben

A jelentése egy aminocsoporttal vagy (1–4 szénatomos alkil)-amino-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített pirrolidinocsoport vagy

2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-il-csoport, és R₂ jelentése 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport – azzal jellemezve, hogy

(I) egy 1,0–3,0 egyenértéknyi nukleofil alkálifém vegyületet vízmentes közömbös oldószerben egy (II) általános képletű vegyülettel – a képletben

R₂ jelentése az előbbi és

5 R₁ jelentése 1–3 szénatomos alkilcsoport – reagáltatunk 0–150 °C-on alkálifém-származék keletkezése közben és kívánt esetben elkülönítjük ezt a sót, majd

(ii) az elkülönített alkálifém sóhoz egy aprotikus oldószerben vagy in situ, az alkálifém só oldathoz, amelyhez egy aprotikus társ-oldószer adunk, legalább 1 egyenértéknyi, az A szubsztituens bevitelére megfelelő amint adunk és a reakcióelegyet a reakció befejeződéséig 60–120 °C-on tartjuk, majd

15 (iii) az oldószerket eltávolítjuk, a pH-t híg sávvá 5,5–7,5-re állítjuk be, és a szilárd anyagot éterrel kezeljük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az (i) lépésben vízmentes közömbös oldószerként metanolt, etanolt, izopropanolt, dioxánt, tetrahidrofuran, diglimet, piridint, kollidint, diklórmétant vagy kloroformot alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű kiindulási anyagként az 1-etil- vagy 1-ciklopropil-6,7,8-trifluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav metil- vagy etilészterét alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy nukleofil alkálifém vegyületként alkálifém-hidroxidot, -halogenidet vagy -trimetilszilanolátot alkalmazunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy alkálifém-hidroxidként nátrium- vagy kálium-hidroxidot alkalmazunk.

35 6. A 4. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy nukleofil alkálifém vegyületként lítiumjodidot, lítiumbromidot, nátrium-trimetil-szililoxidot vagy kálium-trimetil-szilanolátot alkalmazunk.

40 7. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy az (ii) lépésben aprotikus oldószerként N,N-dimetilformamidot, N,N-dimetilacetamidot, dimetilszulfoxidot vagy acetonitrilt alkalmazunk.

45 8. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyekben A jelentése egy amino-, vagy 1–4 szénatomos alkilamino-etilcsoporttal helyettesített pirrolidinocsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

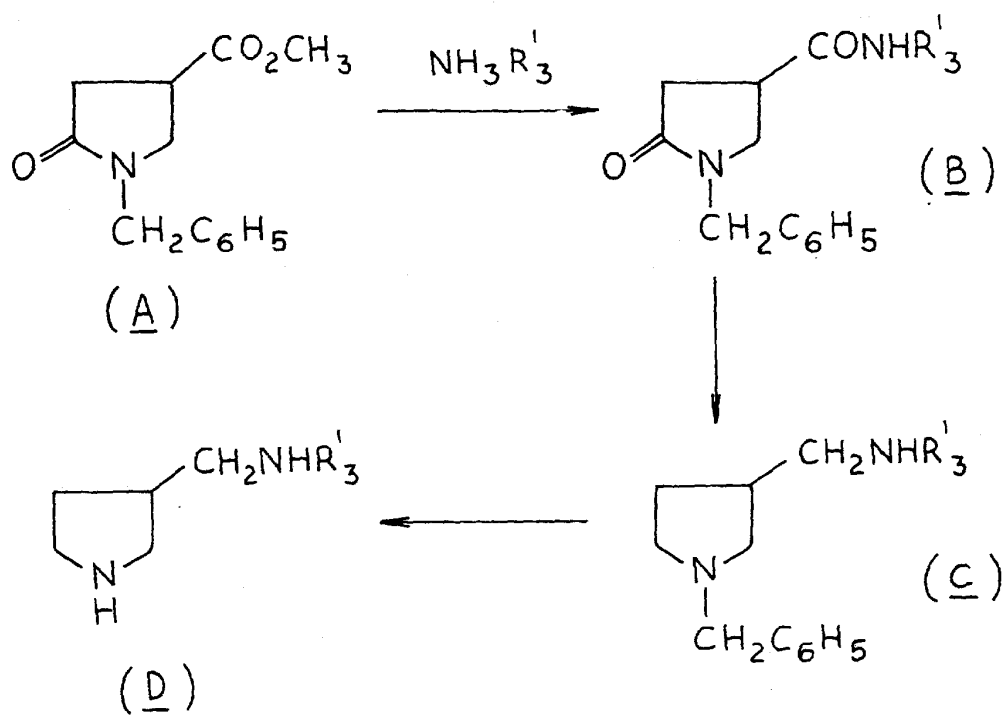
50 9. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-ciklopropil-7-[3-(etilamino-metil)-1-pirrolidinil]-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

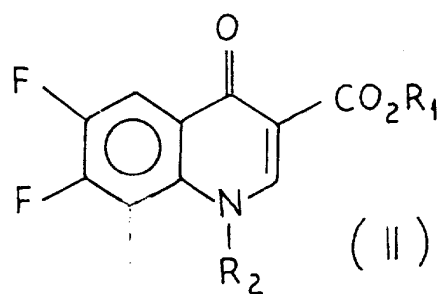
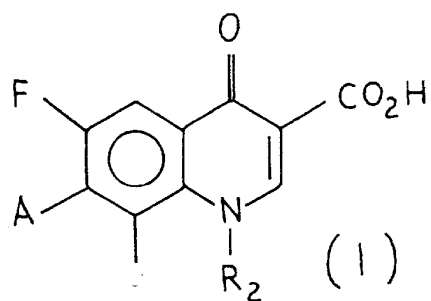
55 10. Az 1. igénypont szerinti eljárás 7-(3-amino-1-pirrolidinil)-1-ciklopropil-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav előállítására azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

60 11. Az 1. igénypont szerinti eljárás 1-ciklopropil-7-(2,5-diazabicyklo[2.2.1]hept-2-il)-6,8-difluor-1,4-dihidro-4-oxo-kinolin-3-karbonsav előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

2 db ábra

a/





Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
 A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
 Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában
 UNIPROP Reklám Kiszövetkezet – 58/88