

SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

186570

B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

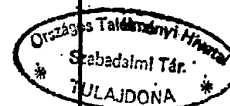
CO7D 499/70

A bejelentés napja: (22) 82.09.01. (21) (2809/82)

A bejelentés elsőbbsége: (33) DE:
(32) 81.09.02.
(31) (P 31 34 776.2)

A közzététel napja: (41) (42) 83.10.28.

Megjelent: (45) 1989. 03. 14.



Feltaláló(k): (72) dr. TRUMMLITZ Günter, vegyész,
Warthausen, dr. REUTER Wolfgang, vegyész,
Laupertshausen, dr. LECHNER Uwe, állatorvos,
Ummendorf, dr. WETZEL Bernd, vegyész, dr.
EBERLEIN Wolfgang, vegyész, dr. WOITUN
Eberhard, vegyész, dr. MAIER Roland, vegyész,
dr. GOETH Hans, mikrobiológus, Biberach, DE

Szabadalmas: (73)

dr. Karl Thomae GmbH, Biberach an der Riss, DE

(54)

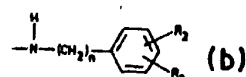
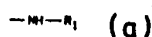
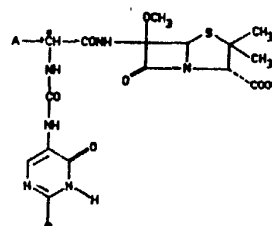
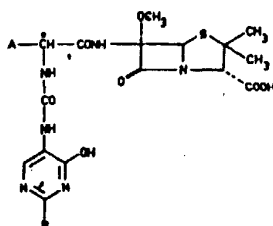
Eljárás 6- α -metoxi-penicillin-származékok
előállítására

(57)KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az I, illetve I' általános
képletű új 6- α -metoxi-penicillin-származékok és bázis-
sokkal alkotott sóik előállítására. A képletben
A fenil-, p-hidroxifenil-, 2- vagy 3-tienil-csoport,
R ciklopropilcsoport, (a), (b) vagy (c) általános kép-
letű csoport vagy (d) képletű csoport.

Az új vegyületek megfelelő penicillin-származék
és megfelelően szubsztituált pirimidin-származék rea-
gáltatásával állíthatók elő.

A vegyületeknek értékes gyógyászati tulajdon-
ságaik vannak, elsősorban baktériumellenes hatásúak.



A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új 6a-metoxi-penicillineknak, e vegyületek szerves és szerves bázisokkal alkotott, fiziológiásan elviselhető sóinak, valamint az e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményeknek az előállítására.

6a-Metoxi-penicillin-származékokat ismertet a 2 732 104 számú német szövetségi köztársasági nyilvánossághozzatali irat.

Az I általános képletben

A fenil- vagy p-hidroxi-fenil-csoportot jelent,

R ciklopropilcsoport vagy

(a) általános képletű csoport – a csoportban R_1 1-4 szénatomos, egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoportot, hidroxilcsoporttal szubsztituált 5-7 szénatomos cikloalkilcsoportot vagy adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált 3-piridilcsoportot, 2-fenil-metil-, 3-piridil-metil- vagy szulfamoi-2-tienil-metil-csoportot jelent –, (b) általános képletű csoport – a csoportban n értéke 0 vagy 1, R_2 és R_3 azonos vagy eltérő és jelentésük hidrogénatom, hidroxil-, metil-szulfonil- vagy aminoszulfonil-csoport –,

egy (c) általános képletű csoport, amelyben mértéke 2, 3 vagy 4, vagy

(d) képletű csoport.

Az R csoport előnyösen a következőket jelenti: p-amino-szulfonil-anilino-, p-metil-szulfonil-anilino-, m-hidroxi-p-amino-szulfonil-anilino-, p-(4',5'-dihidroimidazol-2'-il)-amino-szulfonil-anilino-, p-(3',4',5',6'-tetrahidro-pirimidin-2'-il)-amino-szulfonil-anilino-, p-(',5',6',7'-tetrahidro-1,3-diazepin-2'-ol)-amino-szulfonil-anilino-, p-(4',5'-dihidro-tiazol-2'-il)-amino-szulfonil-anilino-, p-(4',5'-dihidro-tiazol-2'-il)-amino-szulfonil-anilino-, p-hidroxi-benzil-amino-, p-amino-szulfonil-benzil-amino-, izopropil-amino-, 4'-hidroxil-ciklohexil-amino-, 5'-amino-szulfonil-2'-tienil-metil-amino-, 2'-furyl-metil-amino-, 3'-piridil-metil-amino- vagy 4'-hidroxil-3-piridil-amino-csoport,

Az I általános képletű penicillinvegyületek két tautomer formában (laktim-, és laktám-típusú formában) fordulhatnak elő. Főképpen a mindenkori oldószertől és az R szubsztituénstől függ, hogy az I vagy az I' általános képletű vegyület van túlsúlyban.

Magától értetődik, hogy a leírás elején megadott I általános képlettel ábrázolt vegyületek mindig mindkét tautomer formát magukban foglalják.

A C csillaggal jelölt kiralitás centrumot tekintve, az I általános képletű vegyületek mindkét lehetséges R- és R-konfigurációban, valamint a két konfiguráció keverékében is előfordulhatnak. Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyeknél a D=R-konfiguráció egyezik.

Az I általános képletű vegyületeket a következőkben leírtak szerint állítjuk elő.

Egy II általános képletű vegyületet – a képletben A a fenti jelentésű – adott esetben egy, a reakciókeverékben előállított III vagy IIIa általános képletű piridinszármazékkal – a képletben R a fenti jelentésű és a B-NCO csoportot vagy az -NHCOOH csoport egy reaktív származékát, például a -NHCOCl, -NH-COBr vagy -NH-COO-C₂H₅-NO₂ csoportot jelenti, és az -NHCOC₂H₅ csoport különösen előnyös – reagáltatunk. Olyan III általános képletű pirimidinszármazékok keverékét is alkalmazhatjuk, amelyekben a B részben az egyik, részben egy másik fenti jelentésű csoportot képvisel, például amikor az -NCO és

-NHCOC₂H₅ csoport egyidejűleg van jelen egymás mellett.

A II általános képletű kiindulási termékek szervesen vagy szerves sóik, például trietil-ammoniumsók vagy nátriumsók alakjában is felhasználhatók. A reakciót víz és vízzel elegyedő szerves oldószerek, mint ketonok, például acetone, ciklikus éterek, például tetrahydrofuran vagy dioxán, nitrilek, például acetoneitril, formamidok, például dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid vagy alkoholok, például izopropanol vagy hexametapól keverékében végezzük. Közben a reakciókeverék pH-értékét bázisok hozzáadásával vagy pufferoldatok alkalmazásával 2,0–9,0 pH-tartományban, előnyösen 6,5–8,0 között tartjuk. A reakciót csupán vízben is, szerves vagy szerves bázis jelenlétében vagy puffer vegyületek adagolásával is végbevihetjük. Abban az esetben, ha a találmány szerinti eljárásához kiindulási anyagként a II általános képletű vegyületek szilicszármazékait (például a mono- vagy di(trimetil-szilil)-származékokat) használjuk, és e származékokat a III, illetve IIIa általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk, úgy általában célszerűen vízmentes és hidroxilcsoportmentes oldószerekben, például halogénezett szénhidrogénekben, így metilén-kloridban, kloroformban, benzolban, tetrahydrofuranban, acetoneban vagy dimetil-formamidban stb. reagáltatunk. A reakcióelegyhez ilyenkor nem szükséges bázisokat adni, egyes esetekben ez azonban mégis előnyös lehet, ha a termék kitermelését és tisztaságát javítani akarjuk. Adott esetben adagolt bázisokként célszerű a tercier alifás vagy aromás aminok, így piridin vagy trietil-amin vagy szterikus gátlás következtében nehezen acilezhető szek-aminok, így diciklohexil-amin használata.

Szilicszterek helyett a II általános képletű 6a-metoxi-penicillin-származékok minden olyan más karboxilszármazéka, amelyek a felszintetikus penicillinek előállításának területén ismertek, felhasználhatók. Tipikus példák a tritil-észterek, a p-nitrobenzil-észterek, a fenacil-észterek vagy a β,β -triklor-etil-észterek. A reakciók lezajlása után ezek a származékok ismert módszerekkel a találmány szerinti penicillinekké alakíthatók. Amennyiben egy bizonyos pH-érték betartása kívánatos, ez meghatározza az alkalmazott bázisok mennyiségét. Ahol pH-mérést és pH-beállítást nem végzünk, vagy ahol ez nem lehetséges vagy nem ésszerű, mivel a hígítószertben nincs megfelelő mennyiségű víz, akkor a II általános képletű nem szililezett vegyületek használata esetén, 1,0–2,0 mól egyenértékű bázist adagolunk a reakciókeverékhez. Szililezett vegyületek alkalmazása esetén előnyösen egy mól egyenértékű mennyiségig adagoljuk a bázist.

Bázisként elvileg minden, a szerves kémiában szokásosan alkalmazott szerves és szerves bázis felhasználható, így az alkáli- és alkáliföldfém-hidroxidok, alkáliföldfém-oxidok, alkáli- és alkáliföldfém-karbonátok, és -hidrogén-karbonátok, ammónia, primer, szekunder és tercier alifás és aromás aminok, valamint heterociklusos bázisok. Példaként említhetők a nátrium-, kálium- és kalcium-hidroxid, kalcium-oxid, nátrium- és kálium-karbonát, nátrium- és kálium-hidrogén-karbonát, etil-amin, metil-etil-amin, trietil-amin, hidroxil-etil-amin, anilin, piridin és piperidin. Szililezett kiindulási anyagok alkalma-

zásakor azonban a felhasznált bázistól függően a fent leírt megszorításokat figyelembe kell venni.

Pufferrendszerként minden szokásos pufferkeverék alkalmazható, például foszfát-, citrát- és trisz(hidroxi-metil)-amino-metán-puffer.

A reakcióhőmérséklet nagyobb tartományban változtatható. A reakciót általában körülbelül -20°C – $+50^{\circ}\text{C}$, előnyösen 0°C – $+20^{\circ}\text{C}$ hőmérséklet-tartományban végezzük.

A II és III, illetve IIIa általános képletű reakció-partnereket már eleve egyenértéknyi mennyiségekben reagáltathatjuk egymással. Egyes esetekben azonban ugyancsak célszerű, ha a két reakciópartner egyikét feleslegben alkalmazzuk, hogy így a végtermék tisztítását megkönnyítsük vagy a kitermelést növeljük.

A reakció megtörténte után a reakciókeverék feldolgozását a β -laktám-antibiotikumoknál szokásos módszerekkel végezzük, ugyanez vonatkozik a végtermék izolálására és tisztítására, így például a savak felszabadítása sóikból és a szabad savak átalakítása más sókká szerves bázisok segítségével. A kálium- vagy nátriumsók előállítására különösen bevált módszerek a következők: a szabad savak alkoholos-éteres oldatából kálium- vagy nátrium-2-etil-hexanoát vagy egyenértéknyi mennyiségű kálium- vagy nátrium-hidrogén-karbonát hozzáadásával kicsapjuk ezeket a sókat és ezután lifolizáljuk.

A kiindulási anyagként használt II általános képletű 6a-metoxi-penicillin-származékot az irodalomból ismertek vagy az irodalomból ismert módszerekkel analóg módon előállíthatók (lásd például Bentley és munkatársai: J. Chem. Soc. 2455 oldal /1979/, a 4 044 000 vagy 4 035 359 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások).

A III, illetve IIIa általános képletű kiindulási anyagok előállíthatók például úgy, hogy a megfelelő IV általános képletű 5-amino-pirimidineket – a képletben R fenti jelentésű – foszgénnel reagáltatjuk. A reakciót előnyösen hidroxilcsoportokat nem tartalmazó oldószerben végezhetjük, ilyen oldószer a tetrahidrofuran, metilén-klorid, kloroform, dimetoxi-etán vagy hexametanol. A reakciót -40°C – $+60^{\circ}\text{C}$, előnyösen -10°C – $+20^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten végezzük. Tanácsos a reakciónál keletkező sósavat egyenértéknyi mennyiségű inert szerves bázisokkal, így trietil-aminnal vagy piridinnel lekötöni. Oldószerként feleslegben vett piridin is használható. Amennyiben az illető IV általános képletű aminopirimidinek az említett oldószer egyikében nehezen oldódnának, úgy a foszgénezést heterogén fázisban is el lehet végezni. Ezért a továbbiakban a IV általános képletű aminopirimidineket szililezőszer – például hexametil-diszilazán vagy trimetil-klórszilazán/trietil-amin vagy trimetil-szilil-dietilamin – segítségével, általában egy, már említett oldószerben igen könnyen oldódó, egyszerűen vagy a kicserélhető hidrogénatomok számától függően, többszörösen szililezett aminopirimidinekké alakíthatjuk, amelyeket azután foszgénnel reagáltatva III, illetve IIIa általános képletű megfelelő vegyületekké alakítunk. Az oldószer jellegétől, a hőmérséklettől, az adagolt bázis mennyiségétől és jellegétől függően túlnyomórészt a megfelelő izocianát vagy karbamidsav-halogenid vagy e két vegyület keveréke keletkezik.

A foszgénezéssel kapott III és IIIa általános kép-

letű kiindulási termékek, illetve ezek keverékei a fent említett oldószerekben általában jól oldódnak és a feleslegben maradt foszgén eltávolítása után további tisztítás nélkül, a II általános képletű megfelelő penicillin-származékokkal közvetlenül reagáltathatók. A IV általános képletű aminopirimidinek szintézisét a 4 241 056 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti.

A következő táblázatban a jelen találmány szerint előállított tipikus, különösen jó hatású penicillineket soroljuk fel.

	A	R
5	fenil-	p-szulfamoil-anilino-
	p-hidroxi-fenil-	p-szulfamoil-anilino-
	fenil-	m-hidroxi-p-szulfamoil-anilino-
10	p-hidroxi-fenil-	m-hidroxi-p-szulfamoil-anilino-
	p-hidroxi-fenil-	p-metil-szulfonil-anilino-
	fenil-	p-metil-szulfonil-anilino-
15	p-hidroxi-fenil-	4'-hidroxil-ciklohexil-amino-
	p-hidroxi-fenil-	p-hidroxi-benzil-amino-
	fenil-	5'-szulfamoil-2'-tienil-metil-amino-
20	p-hidroxi-fenil-	5'-szulfamoil-2'-tienil-metil-amino-
	fenil-	2'-furil-metil-amino-
	p-hidroxi-fenil-	2'-furil-metil-amino-
25	fenil-	3'-piridil-metil-amino-
	p-hidroxi-fenil-	3'-piridil-metil-amino-
	fenil-	4'-hidroxil-3'-piridil-amino-
30	p-hidroxi-fenil-	4'-hidroxil-3'-piridil-amino-
	p-hidroxi-fenil-	p-(4',5'-dihidroimidazol-2'-il)-szulfamoil-anilino-
	fenil-	p-(3',4',5',6'-tetrahidro-pirimidin-2'-il)-szulfamoil-anti-
35	p-hidroxi-fenil-	no-
	p-hidroxi-fenil-	p-(4',5',6',7'-tetrahidro-1,3-diazepin-2'-il)-szulfamoil-anilino-
	fenil-	p-(4',5'-dihidro-tiazol-2'-il)-szulfamoil-anilino-
40	p-hidroxi-fenil-	
45		
50		
55		
60		

Míg a 7a-metoxi-cefalosporin-származékok az utóbbi években a kemoterápiában igen nagy jelentőségre tettek szert, nem sikerült eddig olyan 6a-metoxi-penicillineket szintetizálni, amelyeknek jó β -laktamáz-stabilitásuk mellett jó antibakteriális hatásuk is van.

Ilyen 6a-metoxi-penicillineket ír le például a 0,029.871 és 0,015.690 számú európai szabadalmi bejelentés és a 2.732.104 számú német szövetségi köztársasági nyilvánossághozozati irat. Kidolgozott hatóanyagként eddig az V képletű Ticarcillin (Temo-cillin) 6a-metoxi-származéka vált ismertté (például J. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 20, 38–46 /1981/).

Azt találtuk, hogy az I általános képletű penicillin-származékok számos képviselőjének olyan kiváló antibakteriális hatása van különösen a Gram-negatív baktériumokkal szemben – ilyenek az E. coli, Kl. pneumoniae, E. cloacae, Proteus fajok, Serratia marcescens és még a Pseudomonas félék –, hogy hatásuk in vivo és in vitro a Temocillinét jelentősen felülmúlja.

Emellett, mivel a különböző β -laktamázokkal szembeni stabilitásuk kiváló, a β -laktamáz-termelő baktériumokkal szemben hatásosak.

Ezenkívül a találmány szerinti hatóanyagokat igen jól tűri a szervezet, s így mind az ember-orvoslásban, mind az állat-orvoslásban helyi és általános fertőzések kemoterápiájában és proilaxisára alkalmazhatók.

Azok a betegségek, amelyeket a találmány szerint előállított vegyületekkel meg lehet előzni, vagy meg lehet gyógyítani, például a következők: légúti, felsőlégtúti- és húgyúti fertőzések, e vegyületek főképpen a következő betegségeknél hatásosak: garatgyulladás (pharyngitis), tüdőgyulladás (pneumonia), hashártyagyulladás (peritonitis), vesemedence- és vesegyulladás (pyelonephritis), fülgyulladás (otitis), hólyaghurut (cystitis), szívbelhártyagyulladás (endocarditis), hörghurut, (bronchitis), ízületi gyulladás (arthritis) és általában általános fertőzések. Mint említettük a találmány szerint előállított vegyületek azért olyan hatásosak, mivel az I általános képletű vegyületek úgy in vitro, mint in vivo a káros mikroorganizmusokkal szemben, főképpen a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumokkal és a baktériumszerű mikroorganizmusokkal szemben erős hatást fejtenek ki, s ilyen esetekben ezek a vegyületek széles hatásspektrumukkal tűnnek ki.

Ezekkel a penicillin-származékokkal például olyan lokális és/vagy szisztémás megbetegedések kezelhetők és/vagy előzhetőek meg, amelyeket a következőkben felsorolt kórokozók egyedül, vagy többedmagukkal okozhatnak,

Micrococaceae, ilyenek a staphylococcusok, Lactobacteriaceae, ilyenek a streptococcusok, Neisseriaceae, ilyenek a neisseria baktériumok, Corynebacteriaceae, ilyenek a corynebaktériumok, Enterobacteriaceae, ilyenek az Escherichia csoportba tartozó E. coli baktériumok, Klebsiella baktériumok, például K. pneumoniae, Protus baktériumok, például P. vulgaris, Salmonella baktériumok, például S. typhimurium, Shigella baktériumok, például Sh. dysenteriae, Pseudomonas baktériumok, például Pseudomonas aeruginosa,

Aeromonas baktériumok, például Aeromonas liquefaciens,

Vibrionaceae, ilyenek a vibrio baktériumok, például a Vibrio cholerae,

Brucellaceae, vagy parvobaktériumok, ilyenek a Pasteurelia baktériumok,

Haemophilus baktériumok, például Haemophilus influenzae,

Bordetella baktériumok, például a Bordetella pertussis,

Moraxella baktériumok, például a Moraxella lacunata,

Bacteroidaceae, ilyenek a Bacteroides baktériumok,

Fusiformis baktériumok, például a Fusobacterium fusiforme,

Sphaerophorus baktériumok, például a Sphaerophorus necrophorus,

Bacillaceae, ilyenek az aerob spóráképző baktériumok, például a Bacillus anthracis,

ilyenek az anaerob spóráképző clostridiumok, például a Clostridium perfringens,

Treponemataceae, ilyenek a Borrelia baktériumok, Treponema baktériumok, például a Treponema pallidum, Leptospira baktériumok, például a Leptospira interrogans,

A felsorolt kórokozókat csupán példaképpen említettük, a felsorolás semmiképpen nem fogható fel korlátozásnak.

A találmány szerint előállított 6a-metoxi-penicilinek hatékonysága például a következő vizsgálatokból bizonyítható.

1. In vitro kísérletek

A vizsgálatokhoz a mikrotitráló rendszer sorozat-hígításos módszerét alkalmaztuk. A vizsgálandó anyagok bakteriosztatikus hatását folyékony közegben vizsgáltuk. A vegyületek bakteriosztatikus hatását a következő koncentrációkban vizsgáltuk: 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5, 0,25, 0,12, 0,06 $\mu\text{g/ml}$. A következő összetételű táptalajt használtunk: 10 g peptont, 8 g Oxoid-féle húskivonatot, 3 g nátrium-kloridot, 2 g szék-nátrium-foszfátot desztillált vízzel 100 ml-re töltöttünk fel. (pH = 7,2–7,4). A primer tenyészetek kora körülbelül 20 órá volt. A szuszpenzió csíraszámát Eppendorf fotométerrel állítottuk be (küvetta átmérő 14 mm, szűrő 546 mm), úgy, hogy egy bárium-szulfát, összehasonlító szuszpenzió zavarosságához viszonyítottuk. Ez utóbbi szuszpenziót úgy készítettük, hogy 97 ml 1%-os kénsavhoz 3,0 ml 1%-os bárium-klorid oldatot adtunk. A csíraszám beállítása után a Streptococcus Aronson törzset 1 : 15 arányban és a többi teszt-törzset 1 : 1500 arányban és a többi teszt-törzset 1 : 1500 arányban konyhasó oldattal továbbhígítottuk.

A mindenkor vizsgálandó anyagból 16 mg-ot mérünk 10 ml-es mérőlombikba és oldószerrel jelleg töltöttük. A további hígításokat desztillált vízzel vagy a mindenkor oldószerrel végeztük.

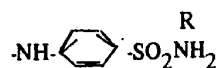
A mikrotitráló lemezek mélyedéseibe 0,2 ml táptalajt, 0,01 ml-t a vizsgálandó anyag megfelelő hígításából és egy csepp (0,01 ml) csíraszuszpenziót mérünk be. A lemezeket ezután 18–20 óráig 37°C-on inkubáltuk. Az oldószer-kontroll beállítását mindig elvégeztük. A leolvasást makroszkóposan végeztük, s a mindenkor határkoncentrációt (a legalacsonyabb, még bakteriosztatikus hatású koncentráció) állapítottuk meg.

A teszt-mikroorganizmusok az alábbiak voltak: Escherichia coli ATCC 11 775, Serratia marcescens ATCC 14 880, Klebsiella pneumoniae ATCC 10 031 és BC 6. Proteus mirabilis BC 17, Proteus rettgeri BC 7, Enterobacter cloacae ATCC 13 047, E. coli R⁺TEM (β -laktamáz termelő) és K. pneumoniae 1088 E (β -laktamáz termelő).

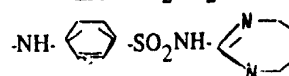
A találmány szerint előállított vegyületek tipikus képviselőinek leolvasott minimális gátló koncentrációit (MIC) az 1. táblázatban közöljük. Itt az I általános képletű vegyületek nátriumsóiról van szó, ahol A = p-hidroxifenil és R a következőket jelenti:

Vegyület

A



60 B



186 570



E Temocillin

5

10

1. Táblázat

Vegyület	E. coli ATCC 11775	Serr. marc. ATCC 13880	K. pneum. ATCC 10031	K. pneum. BD 6	Prot. mir. BC 17	Prot. rettg. BC 7	Eb. cloac. ATCC 13047	E. coli R ⁺ TEM	K. pneum 1088 E
A	1	1	1	1	1	2	1	1	4
B	0,25	0,5	0,25	0,25	0,26	0,25	0,12	0,25	1
C	1	2	1	1	0,12	2	1	2	8
D	2	2	1	1	0,5	4	1	2	8
E	4	8	4	2	2	4	4	8	4

A találmány szerinti 6α-metoxi-penicillinek különlegesen jó hatékonyságának bemutatása céljából a leírt módszerrel analóg módon megvizsgáltuk az A vegyület in vitro hatását 20 β-laktamáz termelő *Serratia marcescens* törzse, összehasonlítva a Temocillin (E vegyület) ugyanezen törzsekre gyakorolt hatásával.

25

elő) meghatározása céljából. Egyszer történt terápiás oltás a fertőzés után 1 órával.

A megfigyelési idő mindkét esetben 7 napig tartott. Ezeknek a vizsgálatoknak az eredményét a 3. táblázat közli, összehasonlítva a találmány szerinti penicillinek két reprezentatív képviselőjét a Temocillinnel.

30

2. táblázat

Kórokozó n	Inokulum	Geometriai közép (MIC (Tartomány /μg/ml))
		A E
Serr. marc. (20)	5 · 10 ⁴	2,8 (2-8)
	5 · 10 ⁶	10,2 (4-32)
		10,2 (8-16)
		24,3 (16-> 64)

2. In vivo kísérletek

Az 1. és 2. táblázatban szereplő vegyületek akut toxicitását emelkedő dózisok perorális és szubkután adagolásával fehér egereken határoztuk meg.

Az LD₅₀ az az adag, amelynek a beadása után az állatok 50%-a 8 napon belül elpusztul. Az összes vegyület LD₅₀ értéke orális adásnál nagyobb volt, mint 4 g/kg, szubkután alkalmazás esetén az LD₅₀ nagyobb volt, mint 2 g/kg, azaz 2 g/kg adagtól egyetlen állat sem pusztult el, tehát a vegyületek az orvosi gyakorlat szempontjából nem toxikusak.

A találmány szerinti vegyületek egy sorát vizsgáltuk in vivo úgy, hogy egereket kísérletképpen fertőztünk. Az E. coli ATCC 11 775 törzset használtuk kórokozó baktériumként. A baktériumszuspenzió (5% mucinnal) 0,2 ml-ével intraperitoneálisan fertőztünk. Ez az adag egerenként körülbelül 1,4 × 10⁶ E. coli csírának felel meg. NMRI törzsből származó nőstény egereket 10-10 állatból álló csoportokra osztottunk, ebből két csoport kezeletlen maradt, s a többi csoportot a mindenkori, találmány szerinti penicillin különböző adagjaival oldottunk szubkután az ED₅₀ (az a dózis, amelynél az egerek 50%-a túl-

3. Táblázat

Vegyület	E. coli fertőzés ED ₅₀ (mg/kg)
A	4,0
B	6,1
E	> 20

35

40

A találmány további tárgya gyógyszerkészítmények előállítás, amelyek emberek és állatok fertőző betegségeinek kezelésénél hatékonyak.

45

Előnyös gyógyszerformák a tabletták, drázsék, kapszulák, pilulák, kúpok, oldatok, szuszpenziók, kenőcsök, gélek, krémek, púderok és szprék. Előnyös, ha az ember- és állat-orvoslásban minden 24 órában a hatóanyagból vagy az 1 általános képlet szerinti különböző hatóanyagok keverékeiből 5-500 mg/kg testsúly dózist, előnyösen 10-200 mg/kg testsúly dózist adunk, adott esetben többszöri egyadagos dózis alkalmazásával. Egy egyadagos dózis a hatóanyagból vagy a találmány szerinti hatóanyagokból előnyösen körülbelül 1-250, leginkább 10-60 mg/kg testsúly mennyiségeket tartalmaz. Megtörténhet, hogy az említett dozirozástól kíváncsok el térni és ez függ a kezelendő betegről és annak test-súlyától, a megbetegedés jellegétől és súlyosságától, a gyógyszerformától, a gyógyszer beadási módjától, valamint az idő-intervallumtól, amelyen belül az adagolás történik. Így egyes esetekben elegendő lehet, ha a fent említett hatóanyag-mennyiségnél kevesebbet adunk, míg más esetekben a fent meghatározott hatóanyag mennyiségeket túl kell lépni. A hatóanyag megkövetelt optimális adagolásának és a beadás módjának megállapítását minden szakember,

55

60

szaktudása alapján könnyen eldönti.

Abban az esetben, ha az új vegyületek takarmány adalékanyagként kerülnek felhasználásra, azok a szokásos koncentrációban és formában a takarmánnyal, illetve a takarmánykészítménnyel együtt, vagy az ivóvízzel adagolhatók. Ezáltal a Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumok okozta fertőzéseket megakadályozhatjuk, enyhíthetjük és/vagy gyógyíthatjuk, s így meggyorsulhat a növekedés és javulhat a takarmány értékesítése.

A következő példák a találmányt közelebbről megvilágítják.

1. példa

6β-D-α-ú3-/4-Hidroxi-2-p-szulfamoiil-anilino-5-pirimidinil/-ureidol/-fenil-acetil/-amino -6α-metoxi-penicillánsav-nátriumsó

1,9 g (0,005 mól) 6α-metoxi-ampicillin-monohidrárt 100 ml 80%-os vizes tetrahydrofuránban szuszpendálunk és jégűtés mellett trietil-ammal oldatba visszük. Az oldathoz ezután 5°C-on részletekben hozzáadunk szilárd anyag alakjában 1,55 g 1-hidro-5-/4-szulfanil-amido/-oxazolo(5,4-d)pirimidin-2-ont. A reakcióelegy pH-értékét trietilammal 7,5-ön tartjuk, 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 30 ml vizet és a tetrahydrofuránt 25°C-on vákuumban eltávolítjuk. A vizes oldatot 7,0 pH mellett kétszer mossuk etilacetáttal, majd jégűtés közben pH-értékét 1 n sósavval 2,8-ra állítjuk. A csapadékot leszivatjuk és szárítjuk. A terméket ekvimoláris mennyiségű 30 ml metanolban oldott nátrium-2-etil-hexanoáttal oldatba visszük és a nátrium-sót 200 ml dietil-éter azonnali hozzáadásával kicsapjuk.

Kitermelés: 1,85 g cím szerinti nátriumsó (52%).
Infravörös spektruma: 1765, 1660, 1600, 1540 cm⁻¹.

NMR-spektruma: (DMSO, CD₃OD) a jelek ppm-ben: 1,0 + 1,25 (2s, 6H), 3,45 (s, 3H), 3,9 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,5 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 5H), 7,8 (q, 4H), 8,3 (s, 1H).

2. példa

6β-D-α-(3-/4-hidroxi-2-/5'-szulfamoiil-2'-tienil-amino -6α-metoxi-penicillánsav-nátriumsó

900 ml (0,003 mól) 5-amino-4-hidroxi-2-/5'-szulfamoiil-2'-tienil-m

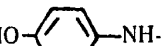
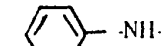
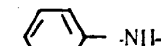
famoiil-2'-tienil-metil-amino/-primidint 50 ml vízmentes tetrahydrofuránban szuszpendálunk, majd hozzáadunk 5 ml trimetil-szilil-dietil-ammal és 2,5 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet ezután 30°C-on szárazra pároljuk és 30 percig nagy vákuumban szárítjuk. A maradékot 50 ml vízmentes tetrahydrofuránban felvesszük, 0-5°C-on 3,75 ml foszgén oldathoz csepegtetjük, amely 250 ml vízmentes tetrahydrofuránban 20 g foszfén tartalmaz. A reakciókeveréket 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd legfeljebb 30°C-on körülbelül 40 ml mennyiségre bepároljuk. (I. oldat).

1,145 g (3,1 mól) 6α-metoxi-ampicillin-monohidrárt 80 ml 80%-os vizes tetrahydrofuránban szuszpendálunk, majd pH-értékét 9,3-ra trietil-ammal beállítjuk, s így oldatba visszük. Az oldathoz 5-10°C-on hozzácsepegtetjük az I. oldatot és a keverék pH-értékét trietil-amin adagolással 7,5-ön tartjuk. A reakciókeveréket 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 30 ml vizet és a tetrahydrofuránt 30°C-on vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradt vizes oldat pH-értékét 2 n sósavval hűtés közben 2,7-re állítjuk, a csapadékot leszivatjuk, vízzel mossuk és szárítjuk. A terméket metanolban szuszpendáljuk és hozzáadunk nátrium-2-etil-hexanoáttal. Ezután a keverékhez dietil-étert adunk, s így 1,03 g (az elméleti 48%-a) cím szerinti vegyületet kapunk szintelen por alakban.

Infravörös spektruma: 1765, 1660 cm⁻¹.

NMR-spektruma: (DMSO + CD₃OD) a jelek ppm-ben: 1,0 + 1,25 (2s, 6H), 3,46 (s, 3H), 3,9 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 5,4 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,45 (m, 5 + 1H), 8,15 (s, 1H).

Analóg módon állítjuk elő az I általános képletű vegyületek nátriumsóit, amelyeket a következő táblázatban foglaltunk össze.

A	R	Kitermelés, %	IR-Spektrum cm ⁻¹	NMR-Spektrum (DMSO, CD ₃ OD) ppm:	
3.	 HO-  -NH-	SO ₂ NH ₂	57,5	1765, 1655	1,05 + 1,25 (2s, 6H), 3,4 (s, 3H), 3,9 (s, 1H), 5,35 (2s, 2H), 6,7 (d, 2H), 7,3 (d, 2H), 7,75 (q, 4H), 8,3 (s, 1H)
4.	 HO-  -NH-CH ₂ -	SO ₂ NH ₂	44	1765, 1650 1610	1,0 + 1,2 (2s, 6H), 3,4 (s, 3H), 3,85 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 6,3 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,7 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 8,05 (s, 1H)
5.			61,5	1765, 1655	0,95 (m, 4H), 1,0 + 1,3 (2s, 6H), 1,85 (m, 1H), 3,4 (s, 3H), 3,9 (s, 1H), 5,35 (2s, 2H), 7,5 (m, 5H), 8,35 (s, 1H)
6.		-NH-  -SO ₂ CH ₃	50	1765, 1660	1,0 + 1,3 (2s, 6H), 3,1 (s, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,9 (s, 1H), 5,3 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 7,2-7,6 (m, 5H), 7,9 (q, 4H), 8,3 (s, 1H)
7.		-NH-  -OH	39	1765, 1660	1,0 + 1,3 (2s, 6H), 3,4 (s, 3H), 3,85 (s, 1H), 5,3 (2s, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,45 (m, 7H), 8,10 (s, 1H)

A	R	Kitermelés, %	IR-Spektrum cm ⁻¹	NMR-Spektrum (DMSO, CD ₃ OD) ppm:
8.		61,5	1765, 1660 9605	1.0 + 1.3 (s, 6H), 3.4 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.5 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.7 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.45 (m, 2H).
9.		53	1765, 1660 1610	0.95 + 1.25 (2s, 6H), 3.4 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 5.3 (s, 1H), 5.5 (s, 1H), 7.0 (m, 1H), 7.2-7.7 (m, 7H), 8.3 (s, 1H).
10.		55	1765, 1655	1.0 + 1.2 (2s, 6H), 3.4 (s, 3H), 3.8 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 5.25 (2s, 1H), 6.25 (m, 2H), 6.65 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.45 (m, 1H), 8.0 (s, 1H).
11.		58,5	1765, 1655	1.0 + 1.3 (2s, 6H), 3.4 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.5 (s, 1H), 6.3 (m, 2H), 7.2-7.6 (m, 5 + 1H), 8.05 (s, 1H).
12.		60	1765, 1655	1.05 + 1.3 (2s, 6H), 3.4 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 5.35 (2s, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.0-7.6 (m, 4H), 7.7 (s, 1H), 8.3 (s, 1H).
12.		47	1765, 1655	1.0 + 1.25 (2s, 6H), 3.1 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 5.35 (2s, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.3 (s, 1H).
14.		64	1765, 1660	1.0 + 1.25 (2s, 6H), 3.4 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 4.6 (s, 2H), 5.3 (2s, 2H), 6.65 (d, 2H), 6.9 (d, 1H), 7.25 (d, 1 + 2H), 8.0 (s, 1H).
15.		59	1765, 1655	1.0 + 1.3 (2s, 6H), 3.45 (s, 3H), 3.85 (2s, 2H), 6.35 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.5 (dd, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.15 (s, 1H).
16.		47	1765, 1655	1.0 (s, 3H), 1.2 (m, 4H), 1.25 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 5.32 (2s, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 8.0 (s, 2H).
17.		72	1765, 1660	0.85 (t, 3H), 1.0 + 1.3 (2s, 6H), 1.5 (q, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.9 (s, 1H), 5.35 (2s, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 8.0 (s, 1H).
18.		86	1765, 1660	0.95 (m, 4H), 1.0 + 1.3 (2s, 6H), 1.85 (m, 1H), 3.4 (s, 3H), 3.9 (s, 1H), 5.3 (1H), 5.3 (2s, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 8.35 (s, 1H).
19.		45	1765, 1660	1.05 + 1.3 (2s, 6H), 3.15 (m, 4H), 3.4 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 5.3 (2s, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.25 (s, 1H).
20.		58	1765, 1655	1.05 + 1.3 (2s, 6H), 1.8 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 3.4 (s, 3H), 3.85 (s, 1H), 5.35 (2s, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.25 (s, 1H).
21.		61	1765, 1660	1.0 + 1.3 (2s, 6H), 1.55 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 3.4 (s, 3H), 3.9 (s, 1H), 5.35 (2s, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.35 (s, 1H).
22.		70	1765, 1660	1.05 + 1.3 (2s, 6H), 2.5 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.9 (s, 1H), 5.35 (2s, 2H), 6.7 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.25 (s, 1H).

Gyógyszerkészítmények

Az I és I' általános képletű vegyületek a szokásos gyógyszerkészítményekké feldolgozhatók, ilyenek a tabletták, drazsék, kapszulák vagy ampullák. Az egyszeri adag felnőtteknél általában 50–800 mg; előnyösen 200–500 mg, a napi adag 150–2500 mg, előnyösen 600–1500 mg.

I. példa

6 β - D- α -(3-/4-Hidroxi-2-p-szulfamoil-anilino-5-pirimidinil/-ureido)-/fenil-acetil-amino -6 α -metoxi-penicillánsav nátriumsót tartalmazó tabletták

Egy keverékből, amely 2 kg hatóanyagot, 5 kg laktózt, 1,8 kg burgonyakeményítőt, 0,1 kg magnézium-sztearátot és 0,1 kg talkumot tartalmaz, a szokásos módon tablettákat préselünk oly módon, hogy minden tablettá 200 mg hatóanyagot tartalmaz.

II. példa

6 β - D- α -(3-/4-Hidroxi-2-p-szulfamoil-anilino-5-pirimidinil/-ureido)-/fenil-acetil-amino -6 α -metoxi-penicillánsav nátriumsót tartalmazó drazsék

Az I. példában leírtakkal analóg módon tablettákat préselünk, majd a szokásos módon bevonjuk őket cukorból, burgonyakeményítéből, talkumból és tragtából álló bevonattal.

III. példa

6 β - D- α -(3-/4-Hidroxi-2-p-szulfamoil-anilino-5-pirimidinil/-ureido)-/fenil-acetil-amino -6 α -metoxi-penicillánsav nátriumsót tartalmazó kapszulák

5 kg hatóanyagot a szokásos módon kemény zselatinkapszulákba töltünk úgy, hogy minden kapszula 500 mg hatóanyagot tartalmazzon.

IV. példa

6 β - D- α -(3-/4-Hidroxi-2-p-szulfamoil-anilino-5-pirimidinil/-ureido)-/fenil-acetil-amino -6 α -metoxi-penicillánsav nátriumsót tartalmazó porampullák

Aszeptikus környezetben 251 g hatóanyagot 2008 ml injekcióhoz való desztillált vízzel feloldunk. Az oldatot Millipore szűrőn (pórusnagyság 0,22 μ , (Millipore Corporation, Bedford, USA gyártmánya) megsűrjük. Az oldatot 100 db 10 ml-es üvegcsébe töltjük le 2,0 ml-enként, majd liofilizáljuk. Az üvegcséket ezután gumidugóval és alumíniumkupakkal zárjuk. Így minden üvegcsé (A) 250 mg hatóanyagot tartalmaz.

Injekciós célra készített fiziológiás nátrium-klorid oldatot 2,0 ml-enként ampullákba töltünk, az ampullákat lezárjuk. Ilyen módon készítjük el az ampullákat (B). Ha az ampullás fiziológiás nátrium-klorid oldatot (B) az üvegcsébe (A) töltjük, intravénás alkalmazásra szolgáló injekciós készítményt kapunk.

Ha 2,0 ml injekcióhoz való desztillált vizet mérünk az üvegcsébe (A) és az oldatot 250 ml 5%-os glükóz injekcióban oldjuk, folyamatosan infúzióhoz szolgáló oldatot állítunk elő.

Analóg módon állíthatunk elő tablettákat, drazsákat, kapszulákat és ampullákat, amelyek más I általános képletű hatóanyagot vagy hatóanyagokat vagy ezeknek a vegyületeknek fiziológiásan ártalmatlan sóit tartalmazzák.

Hasonlóan állíthatók elő porampullák, amelyek hatóanyagként a 6 β - D- α -(3-/4-Hidroxi-2-p-szulf-

moil-anilino-5-pirimidinil/-ureido)- /fenil-acetil-amino -6 α -metoxi-penicillánsav nátriumsóját tartalmazzák.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az I, illetve I' általános képletű 6 α -metoxi-penicillin-származékok, valamint szervesen vagy szerves bázisokkal alkotott sóik előállítására – a képletben

A fenil- vagy p-hidroxi-fenil-csoportot jelent,

R jelentése ciklopropil-csoport,

(a) általános képletű csoport, amelyben R₁ jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú 1-4 szénatomos alkilcsoport, hidroxilcsoporttal szubsztituált 5-7 szénatomos cikloalkil-csoport, adott esetben hidroxilcsoporttal szubsztituált 3-piridilcsoport, 2-furil-metil-, 3-piridil-metil- vagy szulfamoil-2-tienil-metil-, 3-piridil-metil- vagy szulfamoil-2-tienil-metil-csoport,

(b) általános képletű csoport, amelyben n értéke 0 vagy 1, R₂ és R₃ egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, metil-szulfonil-, vagy aminoszulfonil-csoport,

(c) általános képletű csoport, amelyben m értéke 2, 3 vagy 4 vagy

(d) képletű csoport –

azzal jelemezve, hogy egy II általános képletű vegyületet – A a fenti jelentésű – adott esetben a reakcióelegyben előállított III vagy IIIa általános képletű pirimidin-származékkal – R, a fenti jelentésű B-NCO csoportot vagy NHCOOH képletű csoport reakcióképes származékát, előnyösen -NHCOCI, -NHCOBr vagy -NH-COO-C₆H₄-p-NO₂- csoportot jelent – vagy a III általános képletű pirimidinek olyan elegyével, amelyek képletében B részben az egyik részben a másik fent megadott jelentésű, oldószerben 2,0 és 9,0 pH-érték között, valamint –20 és +50°C között reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott I, illetve I' általános képletű vegyületet szervesen vagy szerves bázissal fiziológiailag elviselhető sójává alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan I, illetve I' általános képletű 6 α -metoxi-penicillin vagy sója előállítására, amelynek képletében R p-amino-szulfonil-anilino-, p-metil-szulfonil-anilino-, m-hidroxil-p-amino-szulfonil-anilino-, p-(4',5'-dihidro-imidazol-2'-il)-amino-szulfonil-anilino-, p-(3',4',5',6'-tetrahidro-pirimidin-2'-il)-amino-szulfonil-anilino-, p-(4',5',6',7'-tetrahidro-1,3-diazepin-2'-il)-amino-szulfonil-anilino-, p-(4',5'-dihidro-tiazol-2'-il)-amino-szulfonil-anilino-, p-hidroxi-benzil-amino-, p-amino-szulfonil-benzil-amino-, izopropil-amino-, 4'-hidroxil-ciklohexil-amino-, 5'-amino-szulfonil-2'-tienil-amin-amino-, 2'-furil-metil-amino-, 3'-piridin-metil-amino- vagy 4'-hidroxil-3'-piridil-amino-csoportot jelent, és A az 1. igénypontban megadott jelentésű, azzal jelemezve, hogy egy II általános képletű vegyülettel – ebben a képletben A jelentése a fenti – olyan III, illetve IIIa általános képletű pirimidin-származékkal reagáltatunk, amelynek képletében R az itt megadott jelentésű.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás olyan I, illetve I' általános képletű 6-metoxi-penicillin előállítására, amelynek konfigurációja D-R, azzal jelemezve, hogy megfelelő konfigurációjú kiindulási

vegyületeket reagáltatunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6β- D-α-(3-/4-hidroxi-2-p-/4',5',6',7'-tetrahydro-1,3-diazepin-2'-il/-amino-szulfonil-anilino)-pirimidint olyan II általános képletű vegyülettel reagáltatunk, amelynek képletében A p-hidroxi-fenil-csoport.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás 6β- D-α-(3-/4-hidroxi-2-p-szulfamoi/-anilino-5-pirimidinil/- ureido)- /p-hidroxi-fenil/-acetil-amino -6α-metoxi-penicillánsav vagy nátriumsója előállítására azzal jellem ez ve, hogy olyan II általános képletű vegyületet, amelynek képletében A p-hidroxi-fenil-csoport, 1-hidro-5-/4-szulfanil-amido/-oxazolo(5,4-d)pirimidin-2-onnal reagáltatunk.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás azzal jellem ez ve, hogy a II általános képletű vegyületet vagy szerves bázissal alkotott sóját a III általános képletű vegyülettel (a) vízben vagy vízzel elegyedő oldószerben víz jelenlétében 6,5-8,0 pH-értéken vagy

(a) vízmentes oldószerben vagy

(c) víz és vízzel nem elegyedő oldószer keverékében 6,5-8,0 pH-értéken.

reagáltatjuk, vagy

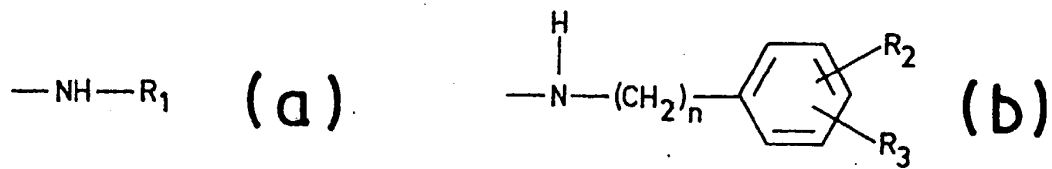
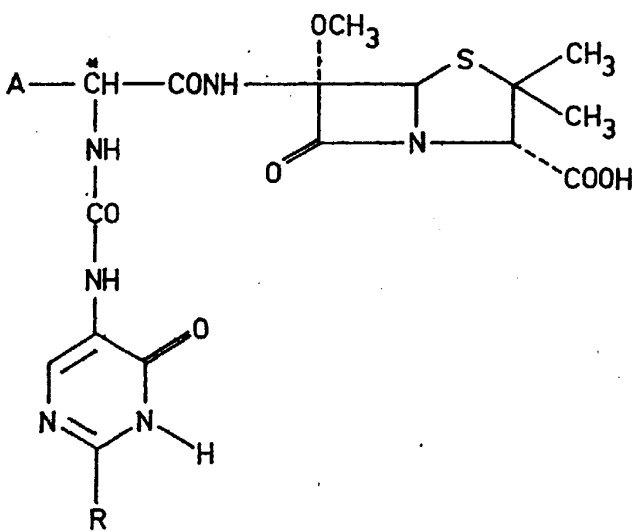
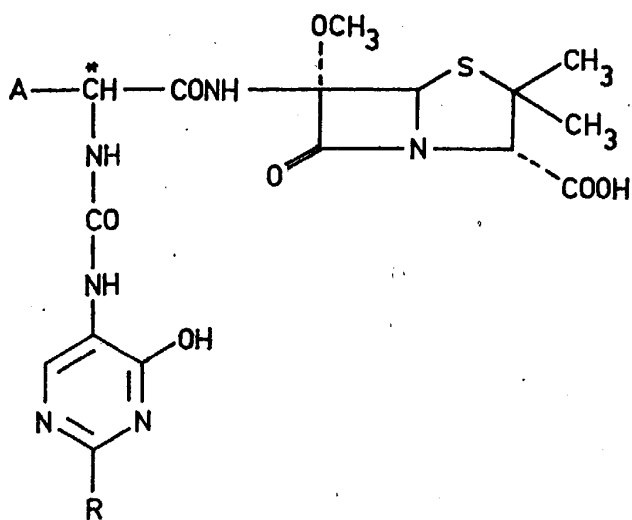
az olyan II általános képletű vegyületet, amelyben a karboxilcsoport hidrogénatomja szililcsoporttal vagy más könnyen lehasítható védőcsoporttal helyettesített, a III általános képletű vegyülettel vízmentesen és hidroxilcsoporttól mentes, illetve aprotikus oldószerben adott esetben bázis jelenlétében reagáltatjuk.

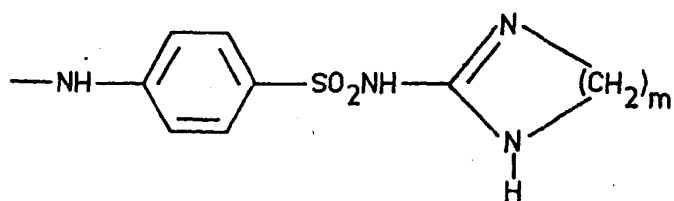
7. Eljárás hatóanyagként I általános képletű 6α-metoxi-penicillin-származékot vagy szerves bázissal alkotott sóját - A és R az 1. igénypontban megadott - tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellem ez ve, hogy az 1-6 igénypontok bármelyike szerinti eljárással előállított hatóanyagot a gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt kikészítjük.

2 db rajz

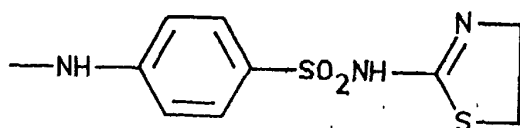
Kiadja: Országos Találmányi Hivatal
Felelős kiadó: Himer Zoltán o.v.

KÓDEX

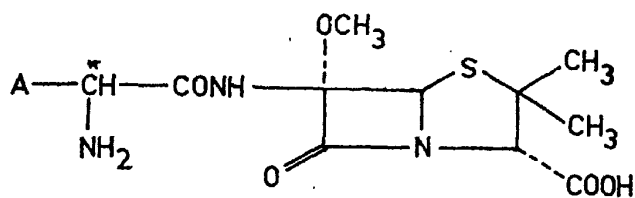




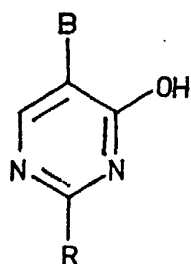
(c)



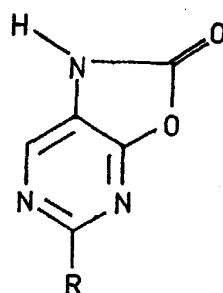
(d)



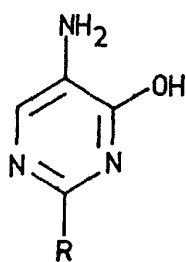
II



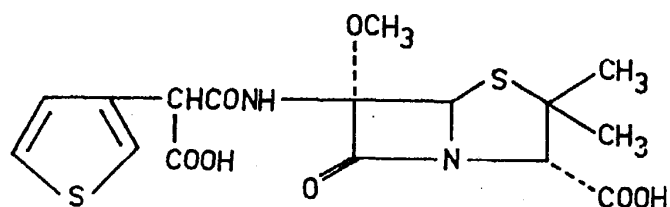
III



IIIa



IV



V