

(19) HU

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁL MÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)



195812

Bejelentés napja: (22) 1986.01.17. (21) (250/86)

Elsőbbsége: (33) DE: (32) 1985.01.19.  
(31) (P 35 01 696.5)

Közzététel napja: (41) (42) 1986.11.28.

Megjelent: (45) 1989.03.15.

Nemzetközi  
osztályozás:  
(51) NSZO,  
C 07 D 471/04  
A 61 K 31/33

Feltalálók: (72)  
dr. Meyer Horst, dr. Wehinger Egbert, Kazda Stanislaw  
Wuppertal, dr. Garthoff Bernward, Hilden, DE

Szabadalmas: (71)  
Bayer AG., Leverkusen, DE

## (54) ELJÁRÁS ÚJ PIRIDO[2,3-d]PIRIMIDIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZ EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1  
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű pirido-pirimidin-származékok - a képletben

R<sup>1</sup> jelentése naftil-, tienil-, furil-, piridil- vagy benzooxadiazolil-csoport vagy adott esetben egyszeresen, kétszeresen, háromszorosan, négyszeresen vagy ötszörösen, azonosan vagy különbözően 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal, halogénatommal, trihalogén-metil-, nitro-, ciano- vagy S-benzil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy halogénezett piridilcsoport,  
R<sup>2</sup> jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy OR<sup>3</sup> általános képletű csoport - ahol  
R<sup>3</sup> jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, amelyet adott esetben oxigénatom szakíthat meg és/vagy amely adott esetben háromszorosan halogénatommal, vagy egyszeresen 1-4 szénatomos acilcsoporttal vagy (1-4 szénatomos alkil)-benzil-ami-

2

no-csoporttal lehet helyettesítve, vagy 2-5 szénatomos alkenilcsoport

R<sup>3</sup> jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy (1-4 szénatomos acil)-oxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport és

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> jelentése azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport és az R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup>, valamint az R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> szubsztituensek a nitrogénatommal pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy (1-4 szénatomos alkil)-piperazinil-csoportot képeznek -

előállítására.

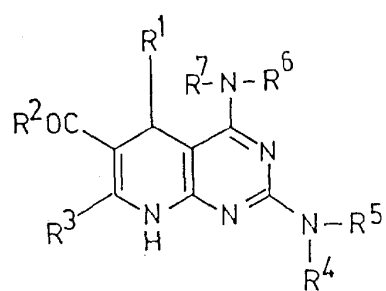
A találmány szerint

20 A) a (II) általános képletű ilidén-béta-dikarbonil-származékot a (III) általános képletű 6-amino-pirimidin-származékkal reagáltatják szerves oldószer jelenlétében 20-150 °C hőmérsékleten, vagy

25 B) a (IV) általános képletű aldehidet az (V) általános képletű béta-dikarbonil-vegyülettel és a (III) általános képletű 6-amino-pirimidin-származékkal reagáltatják, adott esetben inert szerves oldószer jelenlétében 20-150 °C hőmérsékleten.

30 A találmány szerinti vegyületek vérkeringést befolyásoló hatásúak.

195812



A találmány tárgya eljárás új pirido-pirimidinszármazékok, valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. Ezek a vegyületek vérkeringés-befolyásoló hatásúak.

Ismert, hogy az 1,2,3,7-tetrahidro-piridin-származékokat úgy állítják elő, hogy egy aldehidnek és egy béta-dikarbonil-vegyületnek az ekvimoláris mennyiségét a 2,2'-metilén-diimidazolin hidrokloridsójával reagáltatják (H. Meyer, Liebig's Ann. Chem. 1981. 1523).

A találmány szerinti vegyületeket az (I) általános képlet ábrázolja. Ebben a képletben

$R^1$  jelentése naftil-, tienil-, furil-, piridil- vagy benzooxadiazolil-csoport vagy adott esetben egyszeresen, kétszeresen, háromszorosan, négyszeresen vagy ötszörösen, azonosan vagy különbözően 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi-csoporttal, halogénatommal, trihalogén-metil-, nitro-, ciano- vagy S-benzil-csoporttal helyettesített fenilcsoport, vagy halogénezett piridilcsoport,

$R^2$  jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy  $OR^a$  általános képletű csoport - ahol

$R^a$  jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, amelyet adott esetben oxigénatom szakíthat meg és/vagy amely adott esetben háromszorosan halogénatommal, vagy egyszeresen 1-4 szénatomos acilcsoporttal vagy (1-4 szénatomos alkil)-benzil-amino-csoporttal lehet helyettesítve, vagy 2-5 szénatomos alkenilcsoport

$R^3$  jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy (1-4 szénatomos acil)-oxi-(1-4 szénatomos alkil)-csoport és

$R^4, R^5, R^6$  és  $R^7$  jelentése azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport és az  $R^4$  és  $R^5$ , valamint az  $R^6$  és  $R^7$  szubsztituensek a nitrogénatommal pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy (1-4 szénatomos alkil)-piperazinil-csoportot képeznek.

A találmány szerinti (I) általános képletű pirido-pirimidin-származékokat úgy állítjuk elő, hogy

A) a (II) általános képletű ilidén- $\beta$ -dikarbonil-vegyületet - a képletben  $R^1, R^2$  és  $R^3$  jelentése a már megadott - a (III) általános képletű 6-amino-pirimidinnel - a képlet-

ben  $R^4, R^5, R^6$  és  $R^7$  jelentése a már megadott - reagáltatjuk szerves oldószer jelenlétében, vagy

B) A (IV) általános képletű aldehidet -  $R^1$  jelentése a már megadott - az (V) általános képletű  $\beta$ -dikarbonil-vegyülettel - a képletben  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a már megadott és a (III) általános képletű 6-amino-pirimidinnel - a képletben  $R^4, R^5, R^6$  és  $R^7$  jelentése a már megadott - reagáltatjuk adott esetben szerves oldószer jelenlétében.

A találmány szerinti (I) általános képletű pirido-pirimidin-származékok - a képletben  $R^1-R^7$  jelentése a már megadott - újak és értékes farmakológiai hatásúak. A vegyületek befolyásolják a vérkeringést, renális értágító és diuretikus hatásúak és így alkalmazhatók vérnyomáscsökkentő szerként, értágítóként és diuretikumokként különböző vérkeringési zavarok és a szervezet elektrolit-háztartásának a problémái esetén, így tehát gazdagítják a gyógyszerek választékát.

A találmány szerinti vegyületek bázikus csoporttal rendelkeznek és így előállítási módjuktól függően sóik alakjában is kiválhatnak. Mind a szabad bázisok, mind a sók a találmányunk oltalmi körébe tartoznak.

Az alkalmazott kiindulási anyagoktól függően a találmány szerinti vegyületek szintézise a következő reakcióvázlatok szerint mehet végbe.

A reakcióvázlatokban példaként a 2,4-diamino-7-metil-5-(2-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-izobutil-észter és a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-[3-(trifluor-metil)-fenil]-5,8-dihidropirido-[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-etil-észter előállítását mutatjuk be. A reakciókat az A) és B) reakcióvázlat szemlélteti.

#### A eljárás

Az A) eljárás szerint a (II) általános képletű ilidén- $\beta$ -dikarbonil-vegyületet a (III) általános képletű 6-amino-pirimidin-származékokkal reagáltatjuk.

A kiindulási vegyületeként alkalmazott (III) általános képletű 6-amino-pirimidin-származékok - a képletben  $R^4-R^7$  jelentése a már megadott - az irodalomból ismertek vagy az irodalomból ismert módszerekkel állíthatók elő [például Chem. Pharm. 19. 1526 (1971)].

Példaként megemlíjtük a következő vegyületeket: 2,4,6-triamino-pirimidin, 6-amino-2,4-bisz-(diethyl-amino)-pirimidin, 6-amino-2,4-bisz-(dibutyl-amino)-pirimidin.

Az eljárásban hígítószerként előnyösen szerves oldószereket alkalmazunk. Ilyenek például az alkoholok - így a metanol, az etanol és az izopropanol-, vagy az éterek - így a dioxán, a tetrahidrofuran, a glikol-monometil-éter és a glikol-dimetil-éter -, vagy a dimetilformamid, a dimetilszulfoxid, az ace-

tonitril, a piridin vagy a hexametil-foszforsav-triamid vagy a jégecet.

A reakcióhőmérséklet széles tartományban változhat. Általában 20 °C és 150 °C, előnyösen 20 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten, különösen az alkalmazott oldószer forráspontján dolgozunk.

A reakciót lefolytathatjuk normál nyomáson, de dolgozhatunk megemelt nyomáson is. Általában normál nyomáson dolgozunk.

A találmány szerinti eljárás végrehajtása során 1 mól ilidén-vegyületre számítva 1 mól 6-amino-pirimidin-származékot alkalmazunk megfelelő oldószerben. A találmány szerinti vegyületek izolálását és tisztítását előnyösen úgy végezzük, hogy az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a visszamaradó anyagot megfelelő oldószerből átkristályosítjuk vagy ismert tisztítási módszerrel, így például oszlopkromatográfiásan megfelelő hordozóanyagon tisztítjuk.

#### B eljárás

A B eljárás szerint a (IV) általános képletű aldehidet az (V) általános képletű  $\beta$ -dikarbonil-vegyülettel és egy (III) általános képletű 6-amino-pirimidin-származékkal reagáltatjuk.

A (IV), (V) és (III) általános képletekben az  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  és  $R^7$  szubsztituensek jelentése a már megadott.

A kiindulási vegyületeként alkalmazott (IV) általános képletű aldehidek az irodalomból ismertek és az irodalomból ismert eljárásokkal állíthatók elő. [Például Mosetting, Org. Reactions VIII, 218 (1954)].

Példaként megemlíthetjük a következő vegyületeket: benzaldehid, vagy  $\beta$ -naftil-aldehid, 2-, 3- vagy 4-metil-benzaldehid, 2- vagy 4-n-butil-benzaldehid, 2-, 3- vagy 4-izopropil-benzaldehid, 2-, 3- vagy 4-metoxi-benzaldehid, 2-, 3- vagy 4-klór(bróm)-fluor-benzaldehid, 2-, 3- vagy 4-(trifluor-metil)-benzaldehyd, 2-, 3- vagy 4-nitro-benzaldehid, 2-, 3- vagy 4-ciano-benzaldehid, 2,3-, 2,4- vagy 2,6-diklór-benzaldehid, 2-fluor-3-klór-benzaldehid, 2,3,4,5,6-pentafluor-benzaldehid, 2,4-dimetil-benzaldehid, 2,4- vagy 2,6-dinitro-benzaldehid, 2-klór-6-nitro-benzaldehid, 4-klór-2-nitro-benzaldehid, 2-nitro-4-metoxi-benzaldehid, 2-nitro-4-ciano-benzaldehid, 2-klór-4-ciano-benzaldehid, 4-ciano-2-metil-benzaldehid, 3-metil-4-(trifluor-metil)-benzaldehyd, 3-klór-2-(trifluor-metil)-benzaldehyd, tiofén-2-aldehyd, furán-2-aldehyd.

A találmány szerint alkalmazott (V) általános képletű  $\beta$ -dikarbonil-vegyületek az irodalomból ismertek vagy az irodalomból ismert módszerekkel állíthatók elő [például D. Borrmann, „Umsetzung von Diketen mit Alkoholen, Phenolen und Mercaptanen”, Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Vol. VII/e,

230 (1968); Y. Oikawa, K. Sugano és O. Yonemitsu, J. Org. Chem. 43, 2087 (1978)].

Példaként megemlíthetjük a következő vegyületeket: acetil-aceton, acetecetsav-metil-észter, acetecetsav-{2-[N-benzil-N-(metil-amino)]-etil}-észter, acetecetsav-(2-acetoxi-etil)-észter.

A kiindulási vegyületeként alkalmazott (III) általános képletű 6-amino-pirimidin-származékokat az A eljárásnál már ismertettük.

Hígítószerként előnyösen szerves oldószereket alkalmazunk. Ilyenek például az alkoholok - így a metanol, az etanol és az izopropanol-, az éterek - így a dioxán, a tetrahydrofurán, a glikol-monometil-éter és a glikol-dimetil-éter-, a dimetil-formamid, a dimetil-szulfoxid, az acetonitril, a piridin, a hexametil-foszforsav-triamid és a jégecet.

A reakcióhőmérsékletek széles határokon belül változhatnak. Általában 20 °C és 150 °C, előnyösen 20 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten, különösen az alkalmazott oldószer forráspontján dolgozunk.

A reakciót lefolytathatjuk normál nyomáson, de megemelt nyomáson is dolgozhatunk. Általában normál nyomáson dolgozunk.

A találmány szerinti eljárásban 1 mól aldehidet 1 mól  $\beta$ -dikarbonil-vegyülettel és 1 mól 6-amino-pirimidin-származékkal reagáltatunk megfelelő oldószerben. A találmány szerinti vegyületek izolálását és tisztítását úgy végezzük, hogy az oldószert vákuumban ledesztilláljuk és a visszamaradó anyagot megfelelő oldószerből átkristályosítjuk vagy más ismert tisztítási módszerrel, például megfelelő hordozóanyagon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk.

Az előzőekben megadott előállítási eljárások csak a találmányunkat szemléltetik, a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítását nem korlátozzuk ezekre az eljárásokra, hanem találmányunk magában foglalja ezeknek az előállítási eljárásoknak a különböző változtatásait is.

A találmány szerinti vegyületek a kiindulási vegyülettől függően sztereoizomer alakokban fordulhatnak elő, amelyek vagy mint kép és tükörkép (enantiomerek) vagy mint nem kép és tükörkép (diasztereomerek) viselkednek. Találmányunk magában foglalja mind az antipódokra, mind a racém alakokat és a diasztereomer elegyeket is. A racém alakokat ugyanúgy mint a diasztereomereket ismert módon sztereoizomerikai szempontból egységes alkotórészekre lehet választani (például E. L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknek a képletében a szubsztituensek jelentése a következő:

$R^1$  jelentése fenil- vagy naftil-csoport, vagy tienil-, furil-, piridil-, halogénezett piridil-

- vagy benzoxadiazolil-csoport és fenilcsoport egyszeresen, kétszeresen, háromszorosan, négyszeresen vagy ötszörösen, azonosan vagy különbözően a következő szubsztituensekkel lehetnek helyettesítve; egyenes vagy elágazó szénláncú, legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, fluor-, klór- vagy bromatom, trifluor-metil-, tio-benzil-csoport,
- R<sup>2</sup> jelentése legfeljebb 4 szénatomos alkil- vagy alkilén-csoport vagy
- OR<sup>8</sup> általános képletű csoport - ahol
- R<sup>8</sup> jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben a láncában egy oxigénatomot tartalmazhat és/vagy adott esetben halogénatommal, acetoxi-csoporttal lehet helyettesítve,
- R<sup>3</sup> jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben acetoxi-csoporttal lehet helyettesítve, és
- R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> jelentése azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó szénláncú legfeljebb 4 szénatomos alkilcsoport, és az R<sup>4</sup> és R<sup>5</sup>, valamint az R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> szubsztituensek a nitrogénatommal együtt pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy (1-4 szénatomos alkil)-piperazinil-csoportot alkotnak.

Az előállítási példákban bemutatott vegyületeken kívül megemlítjük még a következő hatóanyagokat:

2,4-diamino-7-propil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d] pirimidin-6-karbonsav-etil-észter, 2,4-bisz-(dibutil-amino)-7-metil-5-(2,3-diklór-fenil)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d] pirimidin-6-karbonsav-etil-észter, 2,4-bisz-(dibutil-amino)-7-etil-5-(2-/trifluor-metil/-fenil)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d] pirimidin-6-karbonsav-ciklopentil-észter, 2,4-bisz-(dibutil-amino)-7-propil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d] pirimidin-6-karbonsav-decil-észter, 2,4-dipiperidino-7-metil-5-(2-nitro-fenil)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d] pirimidin-6-karbonsav-izobutil-észter, 2-morfolino-4-piperidino-7-metil-5-(2-ciano-fenil)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d] pirimidin-6-karbonsav-izopropil-észter,

2-morfolino-4-(dimetil-amino)-7-metil-5-(2,1,3-benzoxadiazolil-4-)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észter, 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(3-/trifluor-metil/-fenil)-5,8-dihidro-pirido[2,3-d] pirimidin-6-karbonsav-dimetil-amid.

A találmány szerinti vegyületek meglepő módon különleges hatással rendelkeznek a renális tartományban.

Altatott kutyákon mesterséges lélegeztetés közben az említett vegyületek specifikus renális értágító hatást fejtenek ki, amely a véráramlásnak az A. renalis-ban való megnövekedésében jut kifejezésre. Ennek a hatásnak a bemutatásához a vese artériákat szabaddá tettük és megszabadítottuk a körülvevő szövetektől. Ezután elektromágneses „Flow”-mérőfejet helyeztünk fel. A veseartériákban fellépő szelektív áramlásnövekedést a találmány szerinti vegyületeknek 0,03 mg/kg mennyiségben való adagolásától kezdve figyeltük. Csak magasabb adagolási mennyiségeknél, mintegy 1 mg/kg mennyiségtől kezdődően léptek fel hatások az általános véráramlásra.

A találmány szerinti vegyületek ennek megfelelően diuretikus hatásúak, ezt a hatást patkányokon orális adagolás útján határoztuk meg. Ehhez éber patkányokat 10-30 ml vízzel, illetve 0,9%-os konyhasó oldattal terhel-tünk kg testsúlyonként, tilóz-szuszenzióban felvett szilárd anyaggal orálisan kezeltünk, majd a vizeletet 6 órán át anyagcserekalitká-ban tartottuk. A találmány szerinti vegyületek 3 mg/kg p.o. adagolástól kezdve növelik a vizelet mennyiségét, és az ezidő alatti összesen kivált nátrium- és klorid-elektrolit mennyiségét. A renális káliumkiválás a kezeletlen kontrollhoz képest csak alig nőtt.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények adagolási egységeiben lehetnek jelen. Ezek olyan egyes tablettákat, drazsákat, kapszulákat, pirulákat, kúpokat vagy ampul-lákat jelentenek, amelyeknek a hatóanyagtar-talma az egyszeri adagnak a törtrésze vagy többszöröse. Az adagolási egységek lehetnek például az egységnyi adagnak egyszeresei, kétszeresei, háromszorosai vagy négyszeresei, vagy pedig tartalmazhatják annak felét, harmadát vagy negyedét. Egy egységnyi adag előnyösen olyan mennyiségű hatóanya-got tartalmaz, amelyet egy adagoláshoz adunk be és általában a napi adagnak teljes men-nyiségét, felét, harmadát vagy negyedét tar-talmazza.

A nemtoxikus, inert gyógyászati anya-gok szilárd, félszilárd vagy folyékony hígító-szerek, töltőanyagok és formálási segédanya-gok.

Előnyös gyógyászati készítmények a tabletták, a drazsák, a kapszulák, a pirulák, a granulátumok, a kúpok, az oldatok, a szuszpenziók és az emulziók.

A tabletták, a drazsák, a kapszulák, a pirulák és a granulátumok a hatóanyagot

vagy a hatóanyagokat a szokásos hordozóanyagok, így (a) töltőanyagok, például keményítő, tejcukor, nyerscukor, glükóz, mannit vagy kovássav, (b) kötőanyagok, például karboxi-metil-cellulóz, alginátok, zselatin, polivinil-pirrolidon, (c) nedvességet megtartó szerek, például glicerin, (d) szétesést elősegítő anyagok, például agar-agar, kalcium-karbonát és nátrium-hidrogén-karbonát, (e) oldódást elősegítő anyagok, például paraffin és (f) reszorpciót gyorsító anyagok, például kvaterner ammónium-vegyületek, (g) nedvesítő szerek, például cetilalkohol, glicerin-monosztearát, (h) adszorpciós szerek, például kaolin és bentonit, valamint (i) síkosító anyagok, például talkum-, kalcium- vagy magnéziumsztearát és szilárd polietilén-glikolok vagy az (a) - (i) alatt felsorolt komponensek keveréke mellett tartalmazzák.

A tablettákat, a drázsákat, a kapszulákat, a pirulákat és a granulátumokat a szokásos, adott esetben opakizálószerrel is tartalmazó bevonatokkal láthatjuk el és úgy készíthetjük el, hogy azok a hatóanyagot vagy a hatóanyagokat előnyösen a gyomor-béltraktus meghatározott részében, adott esetben késleltetetten adják le, ennek során beágyazóanyagként például polimer anyagokat és viaszokat alkalmazhatunk.

A hatóanyagot vagy a hatóanyagokat adott esetben egy vagy több már megadott hordozóanyaggal mikrokapszulázott formában is elkészíthetjük.

A kúpok a hatóanyag vagy a hatóanyagok mellett a szokásos vízoldható vagy vízoldhatatlan anyagokat tartalmazzák. Ilyenek például a polietilén-glikolok, a zsírok, például a kakaózsír és a magasabb szénatomszámú észterek (például a 14 szénatomos alkoholoknak a 16 szénatomos zsírsavakkal képezett észterei) vagy ezeknek keverékei.

Az oldatok és az emulziók a hatóanyag vagy a hatóanyagok mellett a szokásos hordozóanyagokat, így oldószereket, oldódást elősegítő anyagokat és emulgeátorokat, például vizet, etil-alkoholt, izopropil-alkoholt, etil-karbonátot, etil-acetátot, benzil-alkoholt, benzil-benzoátot, propilén-glikolt, 1,3-butilén-glikolt, dimetil-formamidot, olajakat, különösen gyapopotmagolajat, földimogyoróolajat, kukoricacsíraolajat, olívaolajat, ricinusolajat és szezámolajat, glicerint, glicerin-formált, tetrahidrofurfuril-alkoholt, polietilén-glikolokat, szorbitánok zsírsav-észtereit, vagy ezek keverékeit tartalmazhatják.

Parenterális alkalmazás esetén az oldatokat és az emulziókat steril vagy vörizotóniás formában is elkészíthetjük.

A szuszpenziók a hatóanyag vagy a hatóanyagok mellett a szokásos hordozóanyagokat, így folyékony hígítószerkeket, például vi-

zet, etil-alkoholt, propilén-glikolt, szuszpendálószerkeket, például etoxilezett izosztearil-alkoholokat, polioxi-etilén-szorbit- és szorbitán-észtereket, mikrokristályos cellulózt, alumínium-metán-hidroxidot, bentonitot, agar-agart és tragantot vagy ezek keverékét tartalmazhatják.

Az említett készítmények tartalmazhatnak még színezékeket, konzerválószerkeket, valamint az ízt és az illatot javító adalékanyagokat, például borsmentaolajat és eukaliptuszolajat, valamint édesítőanyagokat, például szacharint.

Az említett készítményekben a gyógyszeriatilag hatásos vegyület mintegy 0,1-99,5 súly%, előnyösen mintegy 0,5-95 súly% mennyiségben van jelen a keverék összsúlyára vonatkoztatva.

A felsorolt gyógyszeriatilag készítmények a találmány szerinti vegyületeken kívül más gyógyszeriatilag hatóanyagokat is tartalmazhatnak.

A gyógyszeriatilag készítményeket ismert módon állítjuk elő, például a hatóanyagoknak a hordozóanyagokkal való összekeverése útján.

A találmányunk szerinti készítményeket alkalmazhatjuk mind a humán- mind az állatgyógyászatban a megbetegedések megelőzésére, ennek jobbátételére és/vagy meggyógyítására.

A hatóanyagokat vagy a gyógyszeriatilag készítményeket alkalmazhatjuk orálisan, parenterálisan, intraperitoneálisan és/vagy rektálisan, előnyösen orálisan alkalmazzuk.

Általában előnyös, ha a találmány szerinti vegyületeket intravénás alkalmazás esetén mintegy 0,01-20, előnyösen 0,1-10,0 mg/kg testsúly mennyiségben adagoljuk 24 óra alatt, 1-6 adagolásra elosztva. Orális alkalmazás esetén a hatóanyag mennyisége előnyösen 0,05-50 mg/kg, különösen 0,1-20 mg/kg testsúly és az adagolást az étkezés előtt és/vagy alatt és/vagy után végezzük. Egy egységnyi adag a hatóanyagot vagy a hatóanyagokat előnyösen mintegy 0,01-10,0 mg/kg testsúly mennyiségben tartalmazza. Szükséges lehet azonban az előzőekben megadott adagolási mennyiségektől eltérni, mégpedig a kezelt beteg testsúlyától, a megbetegedés súlyosságától, a készítmény formájától és a készítmény alkalmazási módjától, valamint az adagolás időtartamától függően. Így tehát egyes esetekben elegendő lehet a fentiekben megadott mennyiségű hatóanyagnál kevesebb hatóanyaggal is eredményt elérni, míg más esetekben ezt a mennyiséget túl kell lépni. A mindenkor szükséges optimális adagolás és alkalmazási mód meghatározása a szakember feladata.

## Előállítási példák

## 1. példa

2,4-Diamino-7-metil-5-fenil-5,8-dihidropirido-[2,3-d] pirimidin-6-karbonsav-etil-észter [(1) képletű vegyület] előállítása.

2,2 g (10 mól) 2-benzilidén-acetecetsav-etil-észtert 1,3 g (10 mól) 2,4,6-triamino-pirimidinnel 25 ml jégecetben 10 órán át visszafolyatás közben forralunk. A kapott reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, a kiváló terméket leszívjuk és acetonitrilből acetát formájában átkristályosítjuk. Op.: 145 °C, kitermelés: 2,8 g (73%).

## 2. példa

(2) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtak szerint 2-(2-klór-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(2-klór-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d] pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert acetát formájában, op.: 150 °C (acetonitril), kitermelés: 60%.

## 3. példa

(3) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtak szerint 2-[2-(trifluor-metil)-benzilidén]-acetecetsav-etil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-[2-(trifluor-metil)-fenil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert acetát alakjában, op.: 160 °C, kitermelés: 58%.

## 4. példa

(4) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtak szerint 2-(3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-metil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-metil-észtert acetátja formájában, op.: 250 °C (acetonitril), kitermelés: 73%.

## 5. példa

(5) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtak szerint 2-(3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk és így

kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-[2-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 230 °C (etanol), kitermelés: 78%.

## 6. példa

(6) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtak szerint 2-(3-klór-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(3-klór-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert acetátjaként, op.: 136 °C (acetonitril), kitermelés: 59%.

## 7. példa

(7) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtak szerint 2-(2,3-diklór-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(2,3-diklór-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert acetátjaként, op.: 177 °C (etanol), kitermelés: 70%.

## 8. példa

(8) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtak szerint 2-[3-(trifluor-metil)-benzilidén]-acetecetsav-etil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-[3-(trifluor-metil)-fenil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert diacetátja formájában, op.: 123 °C (etanol), kitermelés: 61%.

## 9. példa

(9) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtak szerint 2-(2-klór-5-nitro-benzilidén)-acetecetsav-metil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(2-klór-5-nitro-fenil)-fenil]-5,8-dihidropirido-[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert acetátjaként, op.: 282 °C (etanol), kitermelés: 55%.

## 10. példa

(10) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(3-ciano-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert

2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jég-  
ecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-  
-5-(3-ciano-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-  
-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert acetátja-  
ként, op.: 170 °C (acetonitril), kitermelés:  
61%.

#### 11. példa

(11) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon  
2-(2-nitro-benzilidén)-acetecetsav-metil-ész-  
tert 2,4,6-triamino-pirimidinben reagáltatunk  
jégecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-  
-metil-5-(2-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-  
-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert acetát-  
ja formájában, op.: 164 °C (etanol) kiterme-  
lés: 65%.

#### 12. példa

(12) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon  
2-(2-nitro-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert  
2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jég-  
ecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-  
-5-(2-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3--d]-  
-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert acetátja-  
ként, op.: 196 °C (etanol), kitermelés: 67%.

#### 13. példa

(13) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon  
állítjuk elő 2-(3-nitro-benzilidén)-acetecet-  
sav-hexil-észtert és 2,4,6-triamino-pirimidin  
jégecetben lefolytatott reakciójával a 2,4-di-  
amino-7-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropi-  
rido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-hexil-ész-  
tert diacetátja formájában, op.: 132 °C (etil-  
acetát), kitermelés: 59%.

#### 14. példa

(14) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon  
2-(3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-decil-ész-  
tert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk  
jégecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-  
-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-  
-d]-pirimidin-6-karbonsav-decil-észtert ace-  
tátjaként, op.: 103 °C (etilacetát), kiterme-  
lés: 56%.

#### 15. példa

(15) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon  
2-(4-klór-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert  
2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jég-  
ecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-  
-5-(4-klór-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pi-  
rimidin-6-karbonsav-etil-észtert' félacetátja-  
ként, op.: 128 °C (izopropanol), kitermelés:  
75%.

#### 16. példa

(16) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon  
2-(2-benzil-tio-fenil)-acetecetsav-metil-ész-  
tert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk  
jégecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-  
-metil-5-(2-benzil-tio-fenil)-5,8-dihidropiri-  
do[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-metil-észtert  
acetátja formájában, op.: 139 °C (metanol),  
kitermelés: 50%.

#### 17. példa

(17) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon  
2-[2-(trifluor-metil)-benzilidén]-acetecetsav-  
-(2,2,2-trifluor-etil)-észtert 2,4,6-triamino-  
-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így  
kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-[2-(trifluor-  
-metil)-fenil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimi-  
din-6-karbonsav-(2,2,2-trifluor-etil)-észtert  
acetátjaként, op.: 145 °C (etanol), kitermelés:  
52%.

#### 18. példa

(18) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon  
2-(3-nitro-benzilidén)-acetil-acetont 2,4,6-tri-  
amino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben  
és így kapjuk a 6-acetil-2,4-diamino-7-metil-  
-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pi-  
rimidint acetátjaként, op.: 260 °C (etanol),  
kitermelés: 73%.

#### 19. példa

(19) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon  
2-(2-cianó-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert  
2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jég-

ecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(2-ciano-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert acetátjaként, op.: 208 °C (etanol), kitermelés: 59%.

5

## 20. példa

(20) képletű vegyület előállítása

Az 1. példával analóg módon 2-(4-metoxi-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(4-metoxi-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 98 °C (etil-acetát), kitermelés: 75%.

10

## 21. példa

(21) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-izobutil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-izobutil-észtert, op.: 130 °C, kitermelés: 78%.

20

## 22. példa

(22) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(2-ciano-benzilidén)-acetecetsav-metil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(2-ciano-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-izobutil-észtert félacetátjaként, op.: 170 °C, (metanol), kitermelés: 55%.

25

30

## 23. példa

(23) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-acetil-3-(2-furil)-akrilsav-etil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(furil-2)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-izobutil-észtert acetátjaként, op.: 106 °C (acetonitril) kitermelés: 57%.

35

40

45

## 24. példa

(24) képletű vegyület előállítása

Az 1. példával analóg módon 2-acetil-3-(piridil)-3-akrilsav-etil-észtert, 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és

50

55

60

65

így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(piridil-3)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 224 °C (metanol), kitermelés: 63%.

## 25. példa

(25) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(2,3-diklór-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(2,3-diklór-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-metil-észtert acetátjaként, op.: 160 °C (etanol), kitermelés: 72%.

## 26. példa

(26) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-allil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-alkil-észtert, op.: 188 °C (etil-acetát), kitermelés: 64%.

## 27. példa

(27) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(3,4,5-trimetoxi-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 126 °C (etil-acetát), kitermelés: 69%.

## 28. példa

(28) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-acetil-3-(naftil-1)-akrilsav-etil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(naftil-1)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert félacetátjaként, op.: 209 °C (metanol), kitermelés: 35%.

## 29. példa

(29) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(3,4-diklór-benzilidén)-acetecetsav-etil-ész-

tert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégcetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(3,4-diklór-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 244 °C (etanol), kitermelés: 76%.

### 30. példa

#### (30) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(2,4-diklór-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégcetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(2,4-diklór-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert diacetátjaként, op.: 148 °C (etanol), kitermelés: 72%.

### 31. példa

#### (31) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-acetil-3-(tienil-2)-akrilsav-etil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégcetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(tienil-2)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert diacetátjaként, op.: 126 °C (metanol), kitermelés: 51%.

### 32. példa

#### (32) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(2,3,4,5,6-pentafluor-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégcetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(pentafluor-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert triacetátjaként, op.: 162 °C (ecet-sav), kitermelés: 37%.

### 33. példa

#### (33) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(3,4,5-trimetoxi-benzilidén)-acetecetsav-metil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégcetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-metil-észtert acetátjaként, op.: 168 °C (víz), kitermelés: 72%.

### 34. példa

#### (34) képletű vegyület előállítása

5 Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-acetil-3-(naftil-1)-akrilsav-metil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégcetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(naftil-1)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-metil-észtert acetátjaként, op.: 210 °C (etil-acetát/metanol), kitermelés: 36%.

### 35. példa

#### (35) képletű vegyület előállítása

20 Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(2-fluor-benzilidén)-acetecetsav-metil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégcetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(2-fluor-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-metil-észtert, op.: 208 °C (izopropanol), kitermelés: 76%.

### 36. példa

#### (36) képletű vegyület előállítása

30 Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(2,4-diklór-benzilidén)-acetecetsav-metil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégcetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(2,4-diklór-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-metil-észtert acetátjaként, op.: 150 °C (etanol), kitermelés: 71%.

### 37. példa

#### (37) képletű vegyület előállítása

45 Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(2-klór-benzilidén)-acetil-acetont 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégcetben és így kapjuk a 6-acetil-2,4-diamino-7-metil-5-(2-klór-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidint, op.: 254 °C (etil-acetát), kitermelés: 70%.

### 38. példa

#### (38) képletű vegyület előállítása

60 Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(2-klór-benzilidén)-acetecetsav-(2,2,2-tri-

fluor-etil)-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(2-klór-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-(2,2,2-trifluor-etil)-észtert diacetátjaként, op.: 146 °C, kitermelés: 53%.

#### 39. példa

(39) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-acetil-3-(2,1,3-benzoxadiazolil-4)-akrilsav-metil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(2,1,3-benzoxadiazolil-4)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-metil-észtert, op.: 268 °C (etanol), kitermelés: 51%.

#### 40. példa

(40) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-(2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil)-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-diamino-7-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-(2-(N-benzil-N-metil-amino)-etil)-észtert, op.: 162 °C (etil-acetát), kitermelés: 53%.

#### 41. példa

(41) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 4-acetoxi-2-(3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 2,4,6-triamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 7-(acetoxi-metil)-2,4-diamino-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 219 °C, kitermelés: 65%.

#### 42. példa

(42) képletű vegyület előállítása

Az 1. példával analóg módon 2-(3-klór-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 2-(dimetil-amino)-4,6-diamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 4-amino-2-(dimetil-amino)-7-metil-5-(3-klór-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 214 °C (etanol), kitermelés: 55%.

#### 43. példa

(43) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-[2-(trifluor-metil)-benzilidén]-acetecetsav-etil-észtert 2-(dimetil-amino)-4,6-diamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 4-amino-2-(dimetil-amino)-7-metil-5-[2-(trifluor-metil)-fenil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 210 °C (etanol), kitermelés: 61%.

#### 44. példa

(44) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 2-pirrolidino-4,6-diamino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 4-amino-2-pirrolidino-7-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert diacetátjaként, op.: 243 °C (izopropanol), kitermelés: 59%.

#### 45. példa

(45) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 6-amino-2,4-bisz-(dimetil-amino)-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-bisz-(dimetil-amino)-7-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 149 °C (izopropanol), kitermelés: 55%.

#### 46. példa

(46) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 6-amino-2,4-dipiperidino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-dipiperidino-7-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido-[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 169 °C (etanol/víz), kitermelés: 45%.

#### 47. példa

(47) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert

6-amino-2,4-bisz-[N-4(metil-piperazinil-1)]-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-bisz-[N-4-(metil-piperazinil-1)]-7-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 140 °C (metanol), kitermelés: 43%.

#### 48. példa

(48) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 190 °C (etanol), kitermelés: 67%.

#### 49. példa

(49) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-[2-(trifluor-metil)-benzilidén]-acetecetsav-etil-észtert 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidinnel reagáltatunk jégecetben és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-[2-(trifluor-metil)-fenil]-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 214 °C (izopropanol), kitermelés: 66%.

#### 50. példa

(50) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(2-ciano-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidinnel reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(2-ciano-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 248 °C (izopropanol), kitermelés: 75%.

#### 51. példa

(51) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(2-nitro-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidinnel reagáltatunk etanolban és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(2-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 201 °C (izopropanol), kitermelés: 65%.

#### 52. példa

(52) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 2,6-diamino-4-morfolino-pirimidinnel reagáltatunk etanolban és így kapjuk a 2-amino-4-morfolino-7-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 208 °C, (etanol), kitermelés: 79%.

#### 53. példa

(53) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 6-amino-2-morfolino-4-[N-4-(metil-piperazinil-1)]-pirimidinnel reagáltatunk etanolban és így kapjuk a 2-morfolino-4-[N-4-(metil-piperazinil-1)]-7-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 218 °C (etanol), kitermelés: 77%.

#### 54. példa

(54) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-izopropil-észtert 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidinnel reagáltatunk etanolban és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-izopropil-észtert, op.: 229 °C (etanol) kitermelés: 84%.

#### 55. példa

(55) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(2-klór-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 6-amino-2,4-morfolino-pirimidinnel reagáltatunk etanolban és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(2-klór-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 241 °C (etanol) kitermelés 84%.

#### 56. példa

(56) képletű vegyület előállítás

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(2,3-diklór-benzilidén)-acetecetsav-metil-

-észtert 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidinnel reagáltatunk etanolban és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(2,3-diklór-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d] pirimidin-6-karbonsav-metil-észtert, op.: 188 °C (etanol), kitermelés: 85%.

#### 57. példa

(57) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(2-ciano-benzilidén)-acetecetsav-metil-észtert 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidinnel reagáltatunk etanolban és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(2-ciano-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-metil-észtert, op.: 221 °C (etanol), kitermelés: 69%.

#### 58. példa

(58) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-metil-észtert 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidinnel reagáltatunk etanolban és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-metil-észtert, op.: 165 °C (etanol), kitermelés: 86%.

#### 59. példa

(59) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(4-klór-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidinnel reagáltatunk etanolban és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(4-klór-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d] pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 128 °C (izopropanol), kitermelés: 65%.

#### 60. példa

(60) képletű vegyület előállítása

Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-benzilidén-acetecetsav-etil-észtert 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidinnel reagáltatunk etanolban és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-fenil-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 178 °C (etanol), kitermelés: 82%.

#### 61. példa

(61) képletű vegyület előállítása

5 Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(3-nitro-benzilidén)-acetecetsav-(2-metoxi-etil)-észtert 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidinnel reagáltatunk etanolban és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d] pirimidin-6-karbonsav-(2-metoxi-etil)-észtert, op.: 172 °C (etanol), kitermelés: 93%.

#### 62. példa

(62) képletű vegyület előállítása

15 Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(4-nitro-benzilidén)-acetecetsav-metil-észtert 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidinnel reagáltatunk etanolban és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(4-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d] pirimidin-6-karbonsav-metil-észtert, op.: 236 °C (etanol), kitermelés: 81%.

#### 63. példa

(63) képletű vegyület előállítása

20 Az 1. példában leírtakkal analóg módon 2-(2-metil-benzilidén)-acetecetsav-etil-észtert 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidinnel reagáltatunk etanolban és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(2-metil-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 234 °C (etanol), kitermelés: 79%.

#### 64. példa

35 2,4-Dimorfolino-7-metil-5-(3-ciano-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]-pirimidin-6-karbonsav-etil-észter [(64) képletű vegyület] előállítása

50 0,8 g (6 mmól) 3-ciano-benzaldehidet, 0,8 g (6 mmól) acetecetsav-etil-észtert és 1,6 g (6 mmól) 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidint 20 ml etanolban 15 órán át visszafolyatás közben forralunk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, a kiváló terméket leszívjuk és kevés etanolból átkristályosítjuk, op.: 210 °C, kitermelés: 1,8 g (61%).

60

## 65. példa

(65) képletű vegyület előállítása

A 64. példában leírtakkal analóg módon  $\alpha$ -naftil-aldehidet, acetecetsav-etil-észtert és 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidint etanolban reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(naftil-1)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 198 °C (etil-acetát), kitermelés: 58%.

## 66. példa

(66) képletű vegyület előállítása

A 64. példában leírtakkal analóg módon pentafluor-benzaldehidet, acetecetsav-etil-észtert és 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidint etanolban reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(pentafluor-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 195 °C (etanol), kitermelés: 65%.

## 67. példa

(67) képletű vegyület előállítása

A 64. példában leírtakkal analóg módon 2-metoxi-benzaldehidet, acetecetsav-etil-észtert és 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidint etanolban reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(2-metoxi-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 188 °C (etanol), kitermelés: 81%.

## 68. példa

(68) képletű vegyület előállítása

A 64. példában leírtakkal analóg módon 3-nitro-benzaldehidet, acetecetsav-izobutil-észtert és 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidint etanolban reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-izobutil-észtert, op.: 214 °C (etanol), kitermelés: 66%.

## 69. példa

(69) képletű vegyület előállítása

A 64. példában leírtakkal analóg módon 2,3-dimetoxi-benzaldehidet, acetecetsav-etil-észtert és 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidint etanolban reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(2,3-dimetoxi-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-

-etil-észtert, op.: 194 °C (etanol), kitermelés: 57%.

## 70. példa

(70) képletű vegyület előállítása

A 64. példában leírtakkal analóg módon 3-nitro-benzaldehidet, propionil-ecetsav-metil-észtert és 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidint etanolban reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(3-nitro-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-metil-észtert, op.: 225 °C (kloroform/etil-acetát), kitermelés: 51%.

## 71. példa

(71) képletű vegyület előállítása

A 64. példában leírtakkal analóg módon 2,3-diklór-benzaldehidet, 4-acetoxi-acetecetsav-etil-észtert és 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidint etanolban reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-acetoxi-metil-5-(2,3-diklór-fenil)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 161 °C (kloroform/etil-acetát), kitermelés: 47%.

## 72. példa

(72) képletű vegyület előállítása

A 64. példában leírtakkal analóg módon piridin-2-aldehidet, acetecetsav-etil-észtert és 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidint etanolban reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(piridil-2)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 226 °C (etanol/dimetil-formamid), kitermelés: 53%.

## 73. példa

(73) képletű vegyület előállítása

A 64. példában leírtakkal analóg módon piridin-3-aldehidet, acetecetsav-etil-észtert és 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidint etanolban reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(piridil-3)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 229 °C (etanol), kitermelés: 56%.

## 74. példa

(74) képletű vegyület előállítása

A 64. példában leírtakkal analóg módon 2-klór-piridin-3-aldehidet, acetecetsav-etil-

-észtert és 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidint etanolban reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(2-klór-piridil-3)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 185 °C (etil-acetát), kitermelés: 62%.

## 75. példa

(75) képletű vegyület előállítása

A 64. példában leírtakkal analóg módon piridin-3-aldehidet, acetecetsav-(2-acetoxi-etil)-észtert és 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidint izopropanolban reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(piridil-3)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-(2-acetoxi-etil)-észtert, op.: 170 °C (etanol), kitermelés: 595%.

## 76. példa

(76) képletű vegyület előállítása

A 64. példában leírtakkal analóg módon piridin-4-aldehidet, acetecetsav-etil-észtert és 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidint etanolban reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(piridil-4)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 209 °C (toluol), kitermelés: 53%.

## 77. példa

(77) képletű vegyület előállítása

A 64. példában leírtakkal analóg módon 2,1,3-benzoxadiazol-4-aldehidet, acetecetsav-etil-észtert és 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidint etanolban reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(2,1,3-benzoxadiazolil-4)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 234 °C (etil-acetát), kitermelés: 49%.

## 78. példa

(78) képletű vegyület előállítása

A 64. példában leírtakkal analóg módon furén-2-aldehidet, acetecetsav-etil-észtert és 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidint etanolban reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(fural-2)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 172 °C (toluol), kitermelés: 56%.

## 79. példa

(79) képletű vegyület előállítása

5 A 64. példában leírtakkal analóg módon tiofén-2-aldehidet, acetecetsav-etil-észtert és 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidint etanolban reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(tienil-2)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 205 °C (etil-acetát), kitermelés: 43%.

## 80. példa

(80) képletű vegyület előállítása

15 A 64. példában leírtakkal analóg módon tiofén-3-aldehidet, acetecetsav-etil-észtert és 6-amino-2,4-dimorfolino-pirimidint etanolban reagáltatunk és így kapjuk a 2,4-dimorfolino-7-metil-5-(tienil-3)-5,8-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-6-karbonsav-etil-észtert, op.: 208 °C (etanol), kitermelés: 69%.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

- 30 1. Eljárás az (I) általános képletű piri-  
do-pirimidin-származékok - a képletben  
R<sup>1</sup> jelentése naftil-, tienil-, fu-  
ril-, piridil- vagy benzooxadi-  
zolil-csoport vagy adott eset-  
ben azonosan vagy különböző-  
en 1-4 szénatomos alkil-, 1-4  
szénatomos alkoxi-csoporttal,  
halogénatommal, trihalogén-me-  
til-, nitro-, ciano- vagy S-  
-benzil-csoporttal helyettesí-  
tett fenilcsoport, vagy halogé-  
nezett piridilcsoport,  
40 R<sup>2</sup> jelentése 1-4 szénatomos alkil-  
csoport vagy OR<sup>8</sup> általános  
képletű csoport - ahol  
45 R<sup>8</sup> jelentése 1-10 szénatomos  
alkilcsoport, amelyet adott  
esetben oxigénatom szakíthat  
meg és/vagy amely adott eset-  
ben háromszorosan halogén-  
atommal, vagy egyszeresen 1-4  
szénatomos acilcsoporttal vagy  
(1-4 szénatomos alkil)-benzil-  
-amino-csoporttal lehet helyet-  
tesítve, vagy 2-5 szénatomos  
55 alkenil-csoport  
R<sup>3</sup> jelentése 1-4 szénatomos alkil-  
csoport vagy (1-4 szénatomos  
acil)-oxi-(1-4 szénatomos al-  
kil)-csoport és  
60

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> jelentése azonos vagy különböző és jelentésük hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport és az R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup>, valamint az R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> szubsztituensek a nitrogénatommal pirrolidino-, piperidino-, morfolino- vagy (1-4 szénatomos alkil)-piperazinil-csoportot képeznek -

előállítására, azzal jellemezve, hogy

A) egy (II) általános képletű ilidén-béta-dikarbonil-származékot - a képletben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése a tárgyi körben megadott - egy (III) általános képletű 6-amino-pirimidin-származékkal - a képletben R<sup>4</sup> -R<sup>7</sup> jelentése a tárgyi körben megadott - reagáltatunk szerves oldószer jelenlétében 20-150 °C hőmérsékleten, vagy

B) egy (IV) általános képletű aldehidet - a képletben R<sup>1</sup> jelentése a tárgyi körben megadott - egy (V) általános képletű béta-dikarbonil-vegyülettel - a képletben R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése a tárgyi körben megadott - és egy (III) általános képletű 6-amino-pirimidin-származékkal - a képletben R<sup>4</sup> -R<sup>7</sup> jelentése a tárgyi körben megadott - reagáltatunk, adott esetben inert szerves oldószer jelenlétében 20-150 °C hőmérsékleten.

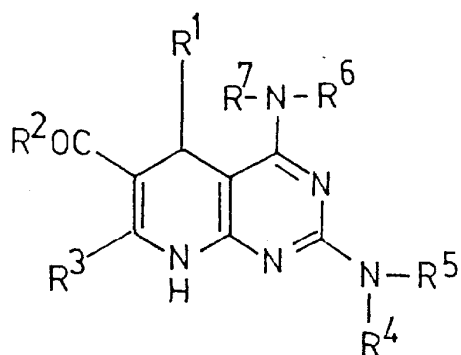
2. Eljárás vérkeringést befolyásoló hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamilyen 1. igénypont

A) vagy B) eljárása szerint előállított (I) általános képletű vegyületet - a képletben R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> és R<sup>7</sup> jelentése a már megadott - a gyógyszergyártásban szokásos segédanyagokkal gyógyszerkészítményekké alakítunk.

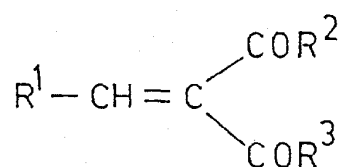
25 lap rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

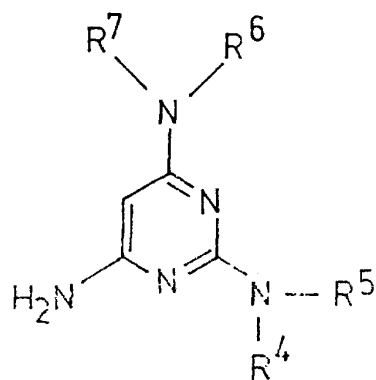
89.921.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató



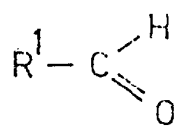
( I )



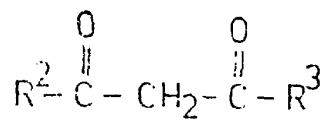
( II )



( III )

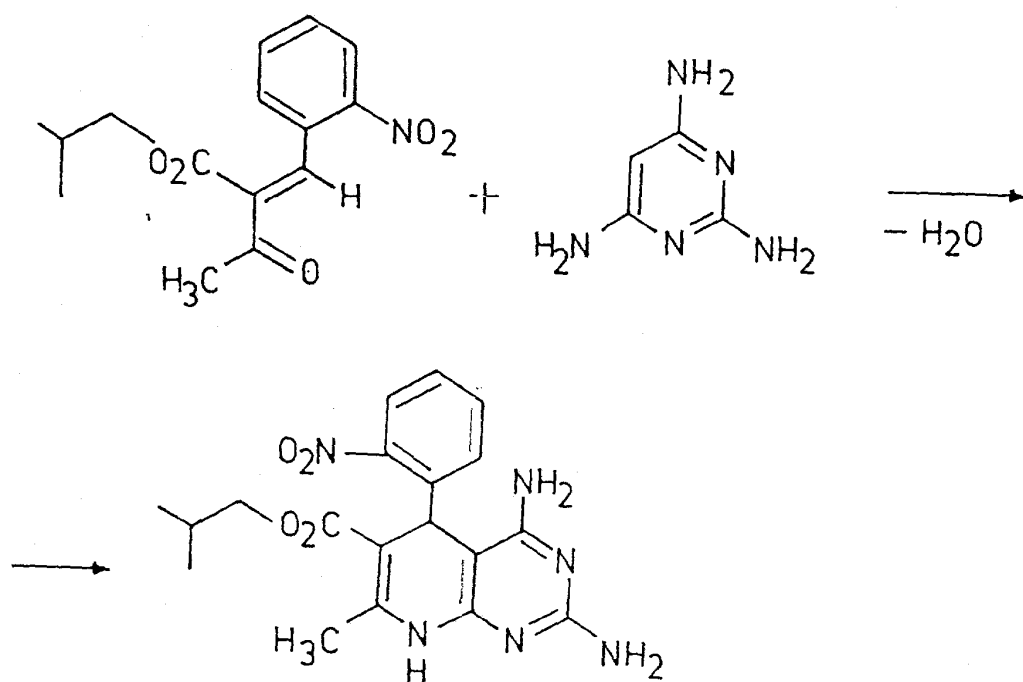


( IV )

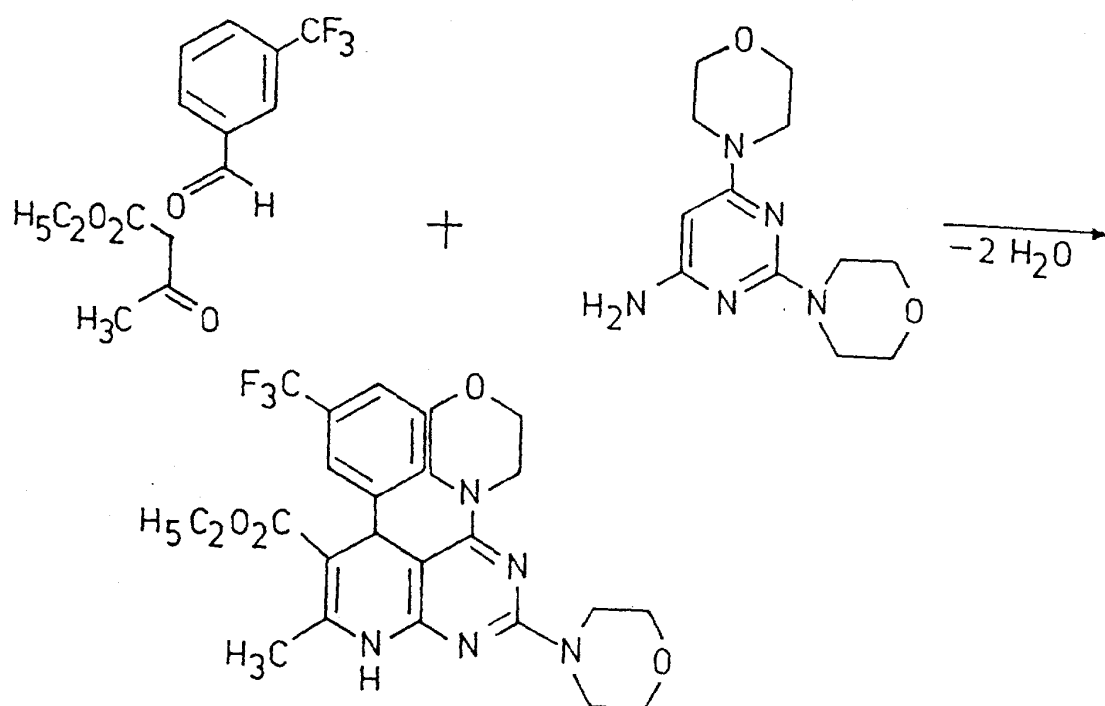


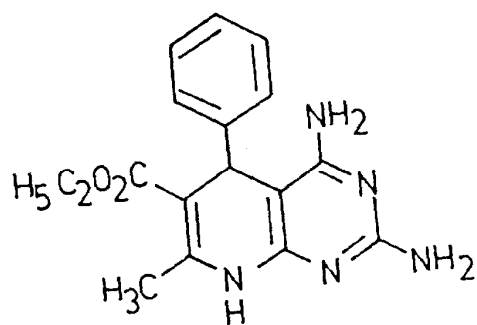
( V )

A, reakcióvázlat

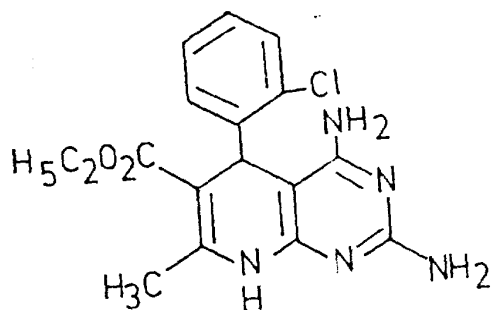


B, reakcióvázlat

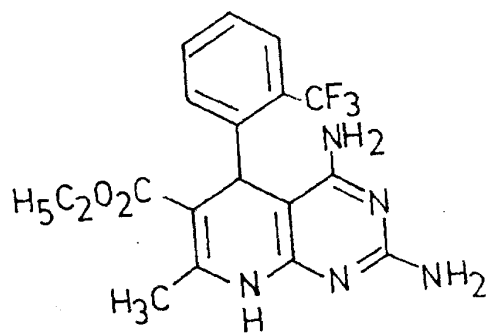




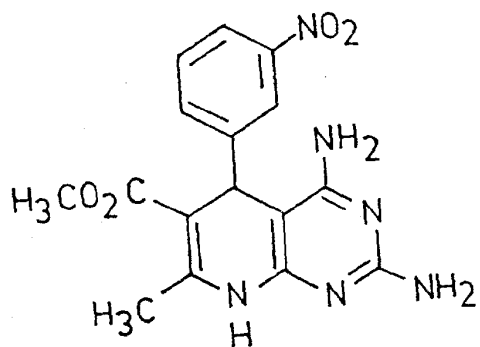
( 1 )



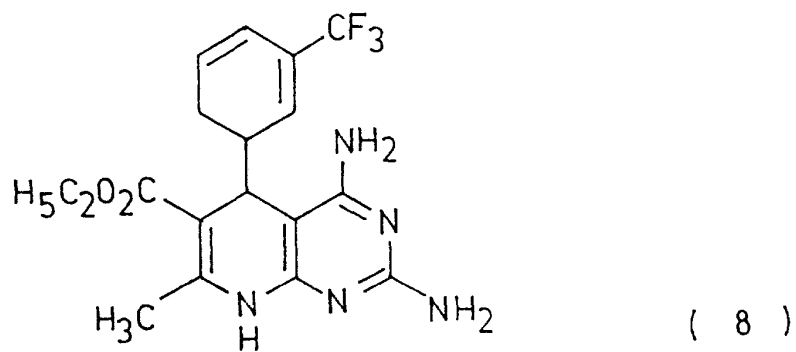
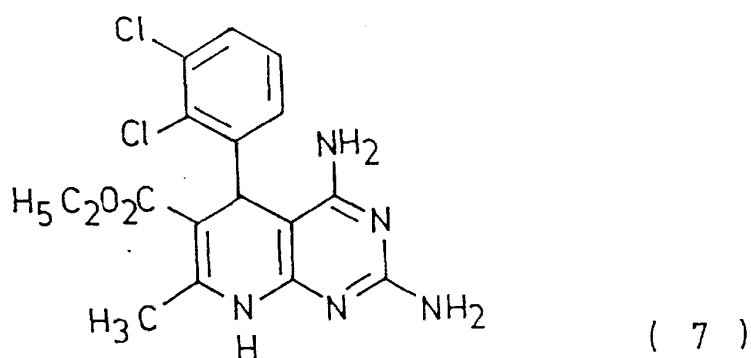
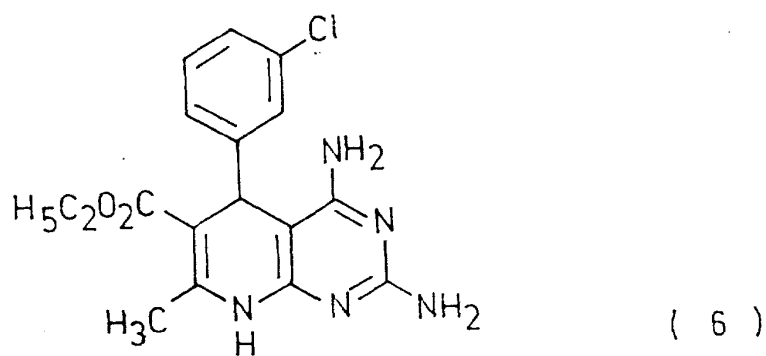
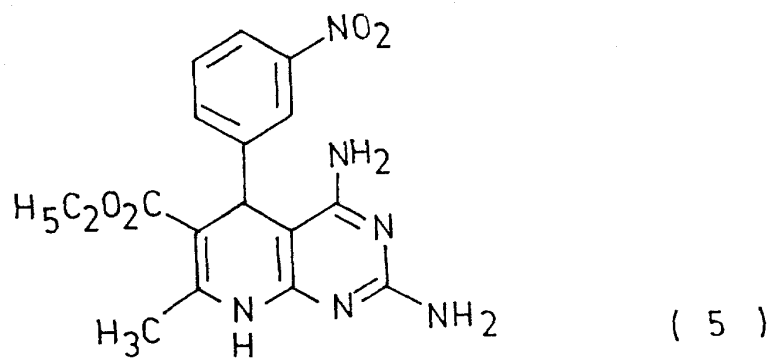
( 2 )

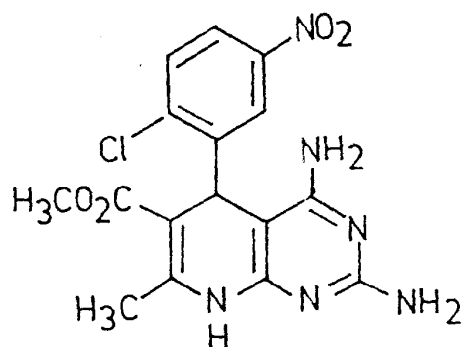


( 3 )

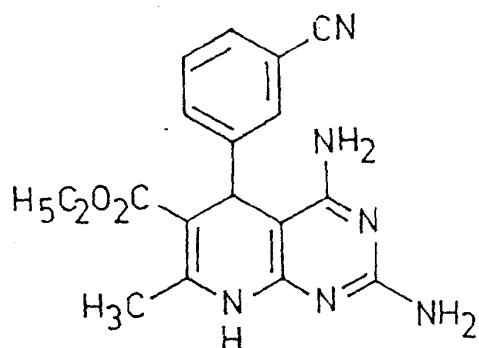


( 4 )

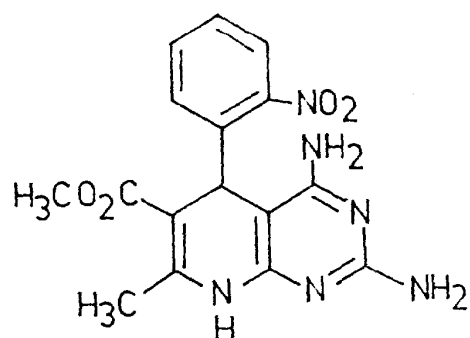




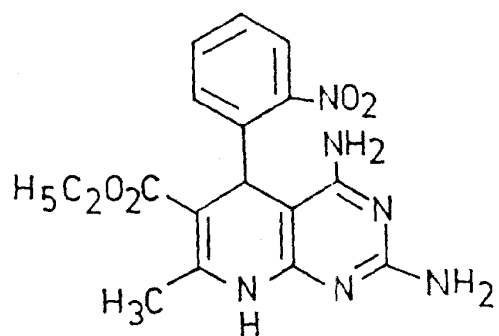
( 9 )



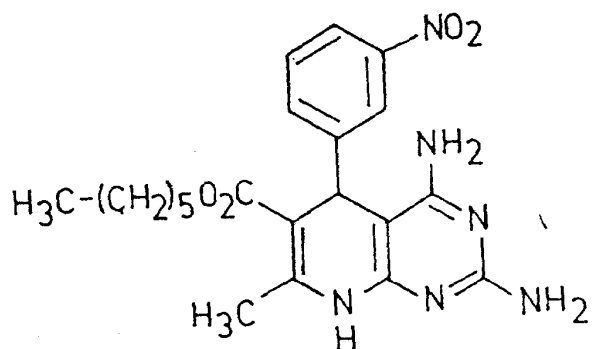
( 10 )



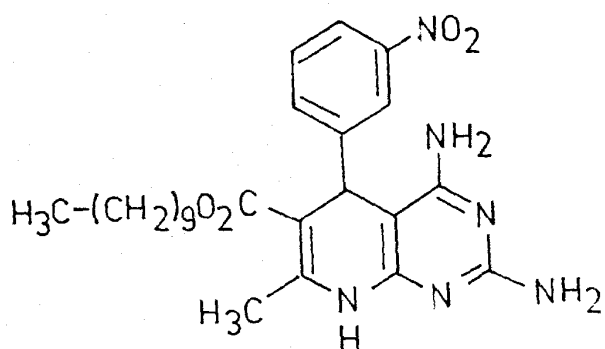
( 11 )



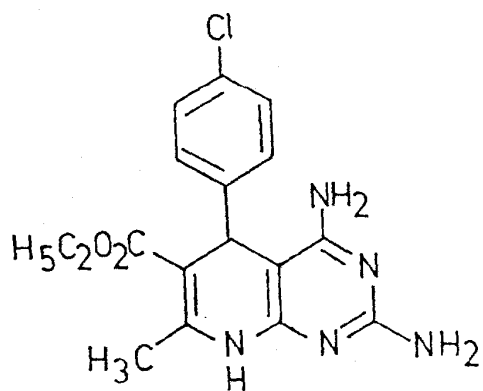
( 12 )



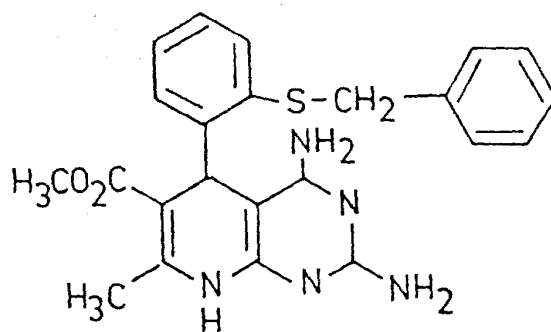
( 13 )



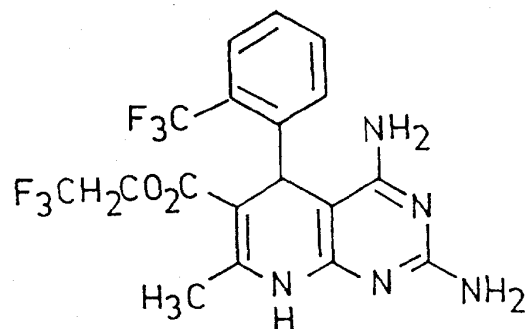
( 14 )



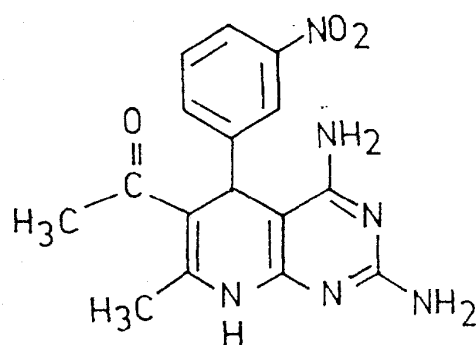
( 15 )



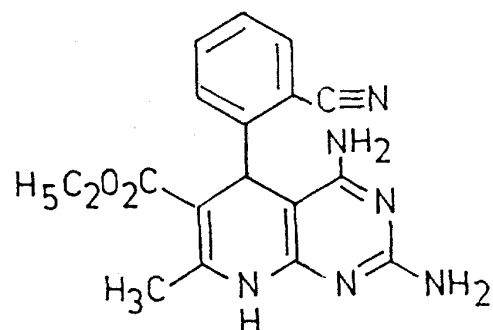
( 16 )



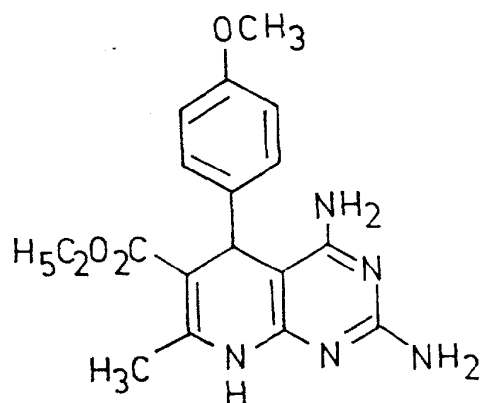
( 17 )



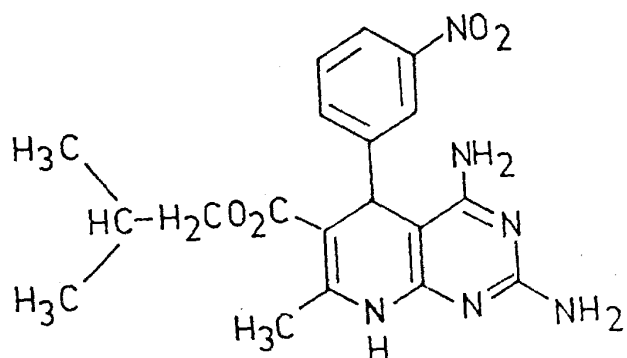
( 18 )



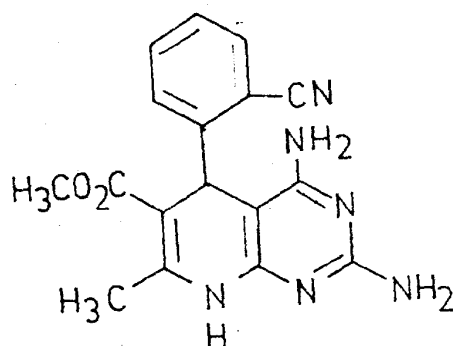
(19 )



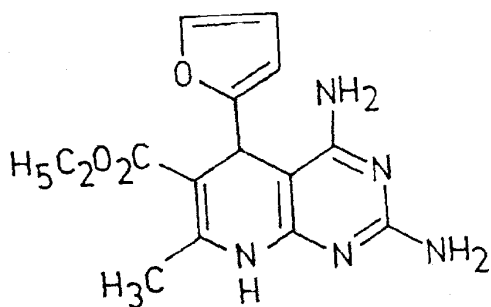
( 20 )



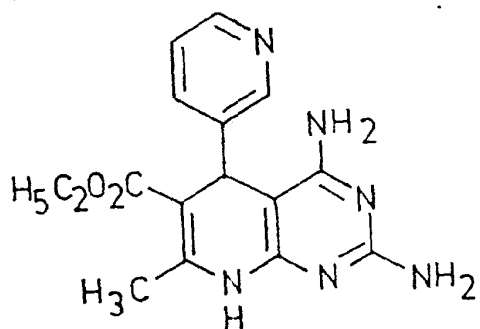
( 21 )



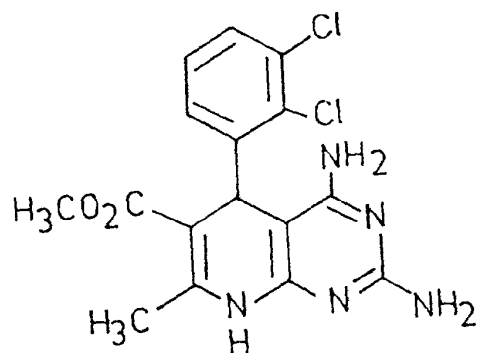
( 22 )



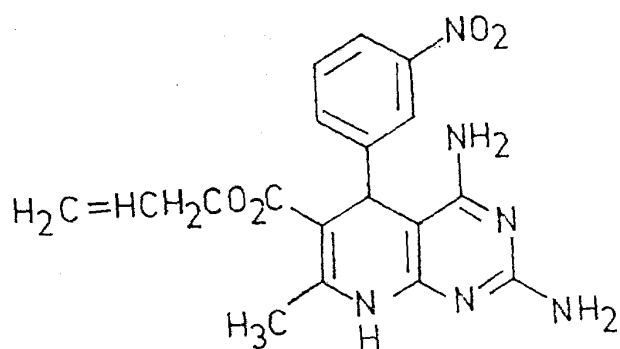
( 23 )



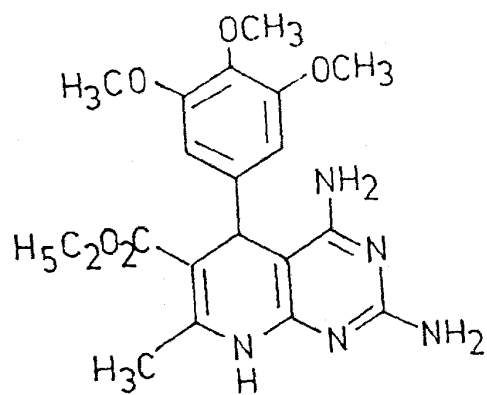
( 24 )



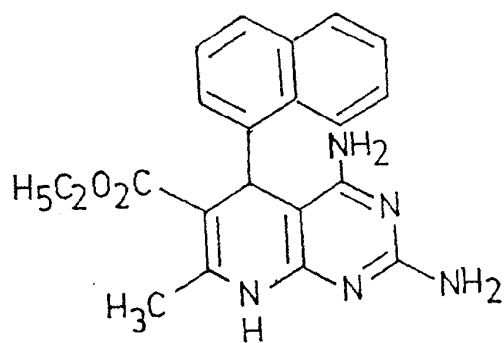
( 25 )



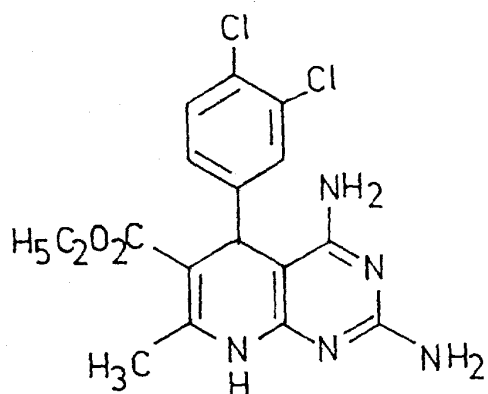
( 26 )



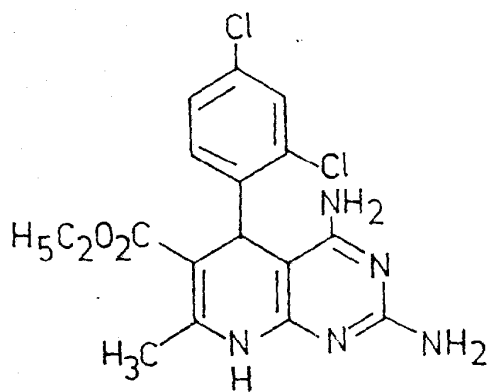
( 27 )



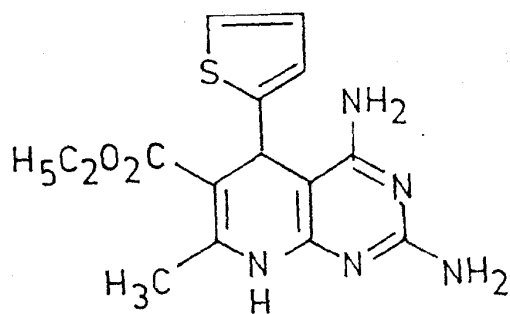
( 28 )



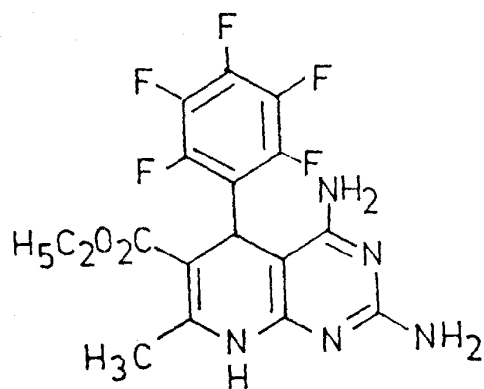
( 29 )



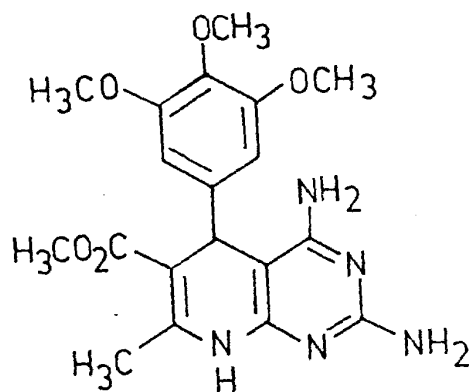
( 30 )



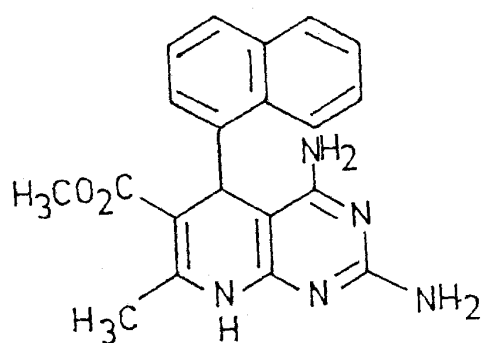
( 31 )



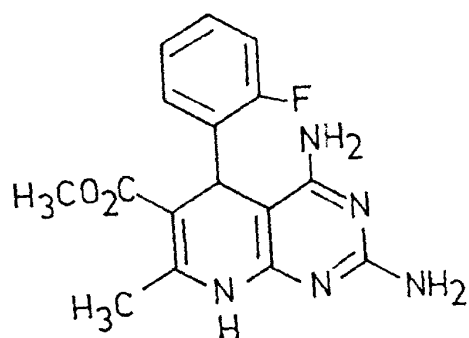
( 32 )



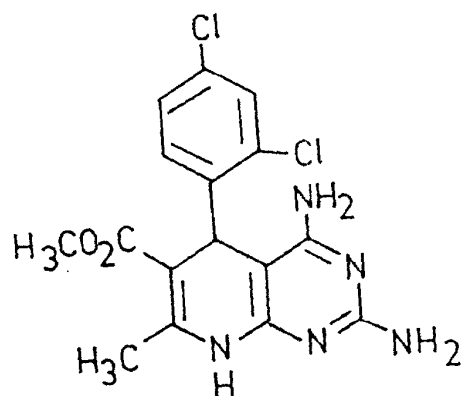
( 33 )



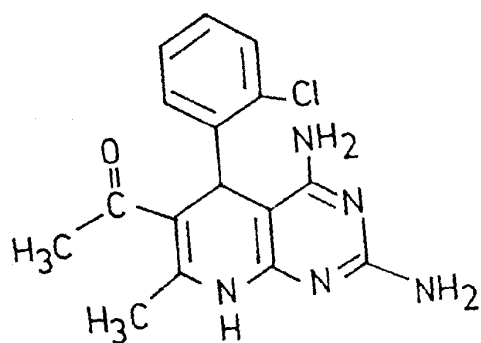
( 34 )



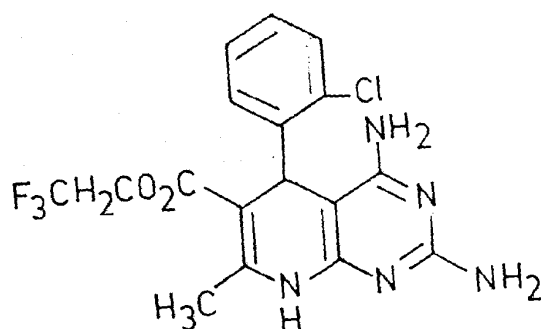
( 35 )



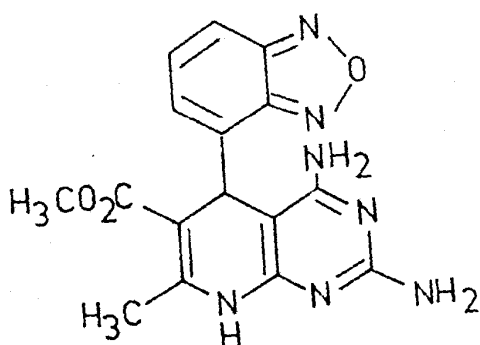
( 36 )



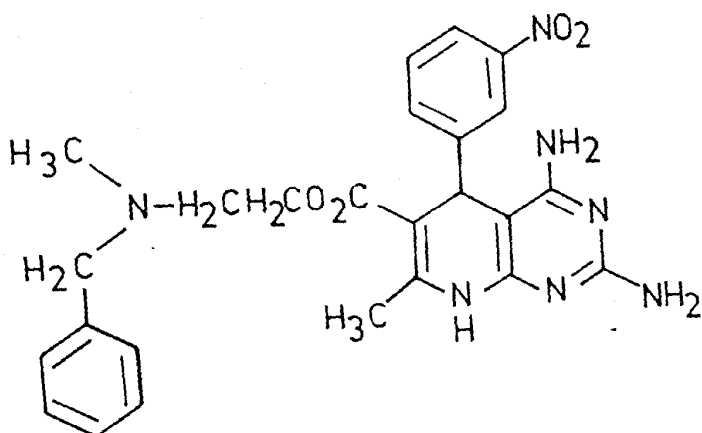
( 37 )



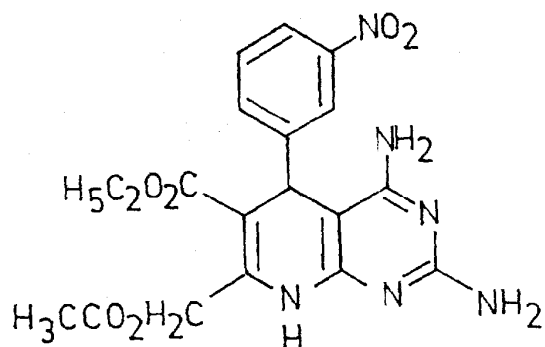
( 38 )



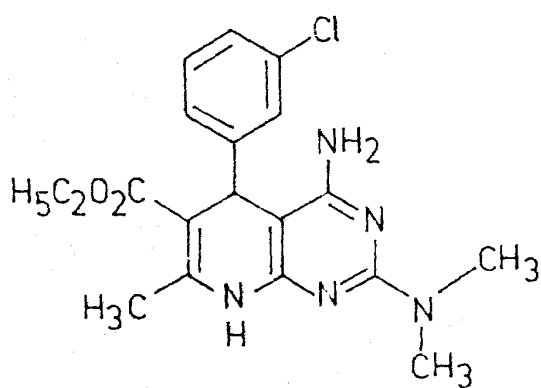
( 39 )



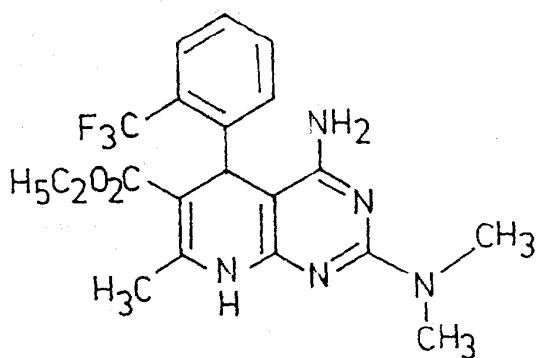
( 40 )



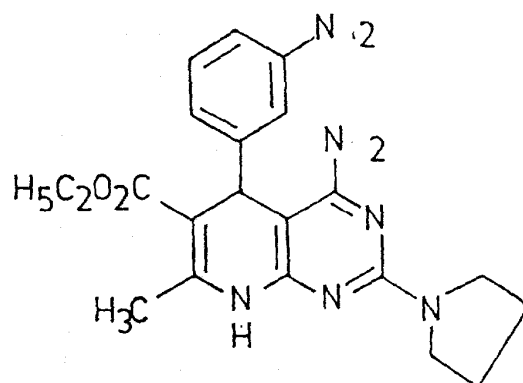
( 41 )



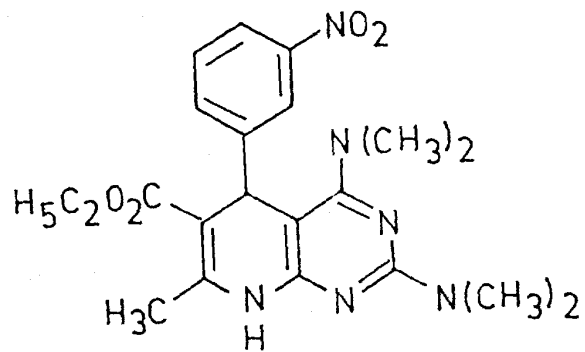
( 42 )



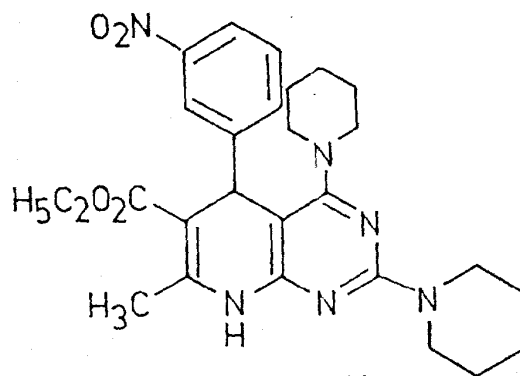
( 43 )



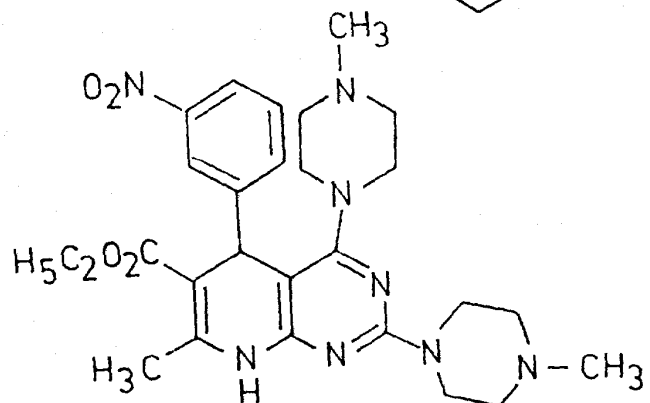
( 44 )



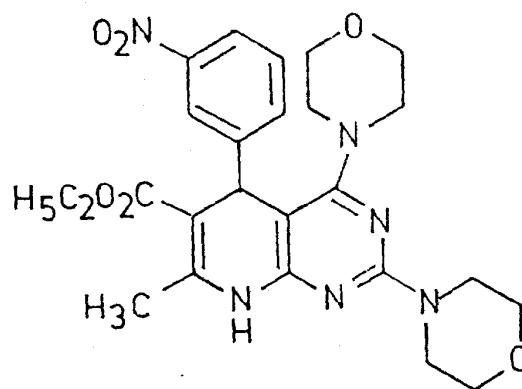
( 45 )



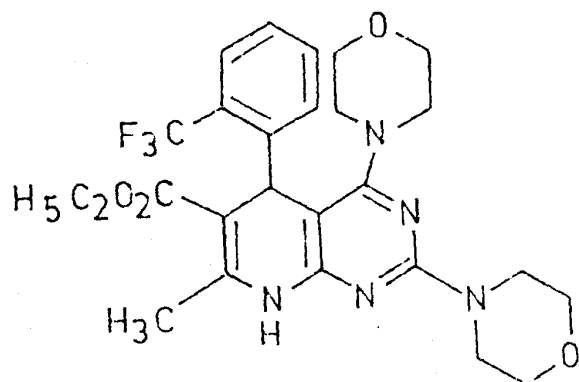
( 46 )



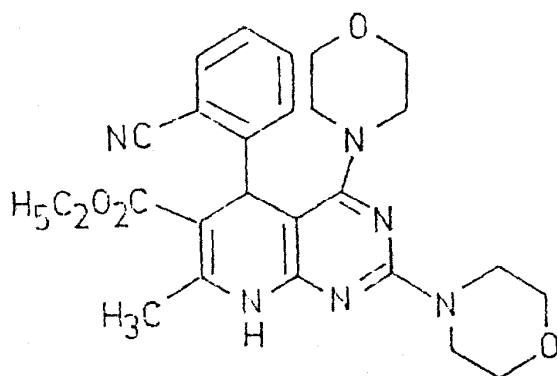
( 47 )



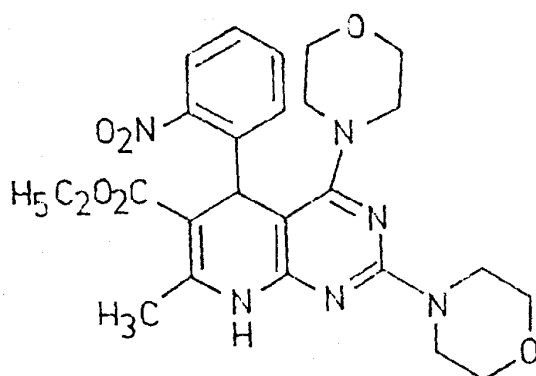
( 48 )



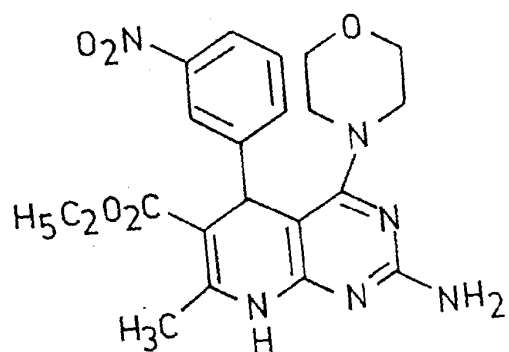
( 49 )



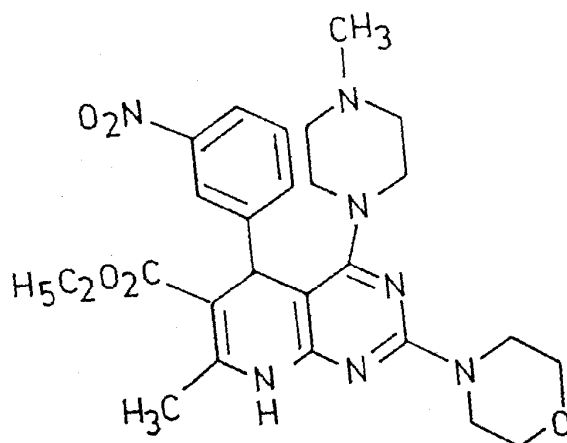
( 50 )



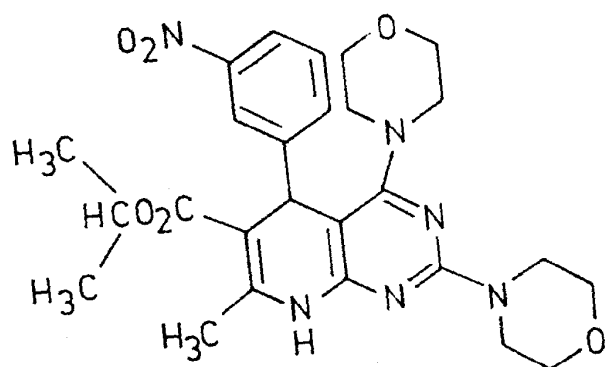
( 51 )



( 52 )



( 53 )



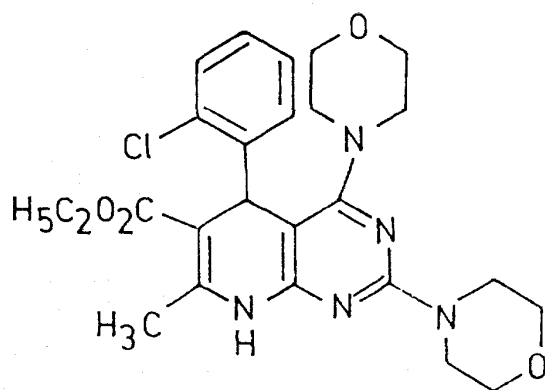
( 54 )

195812

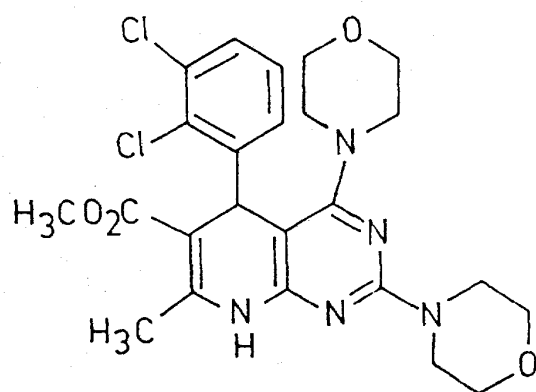
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 471/04

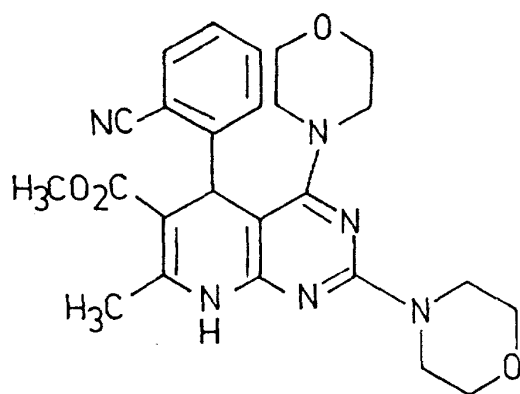
A 61 K 31/33



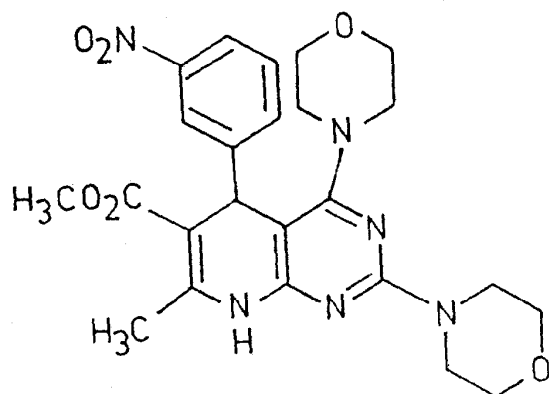
( 55 )



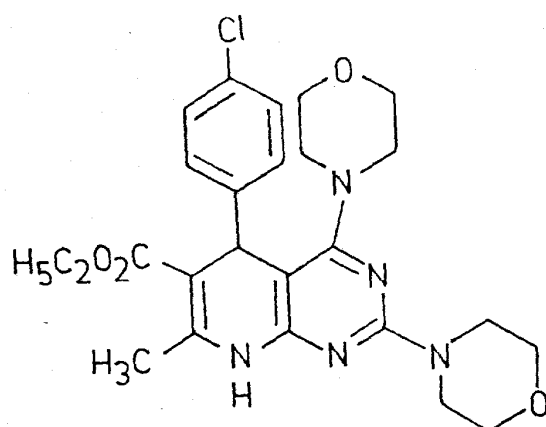
( 56 )



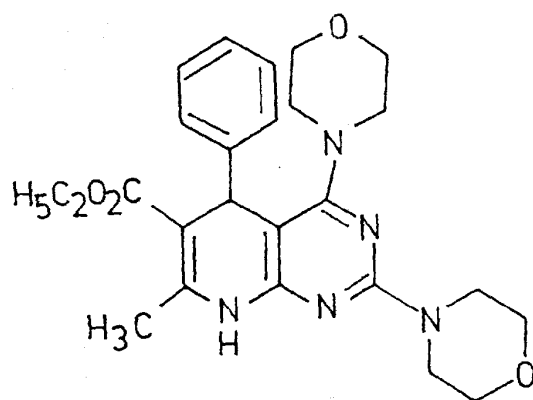
( 57 )



( 58 )



( 59 )



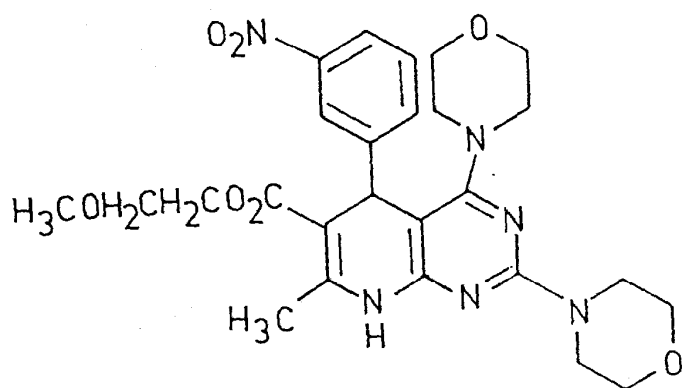
( 60 )

195812

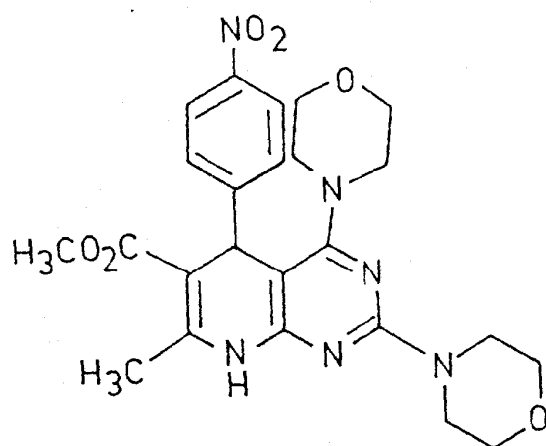
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 471/04

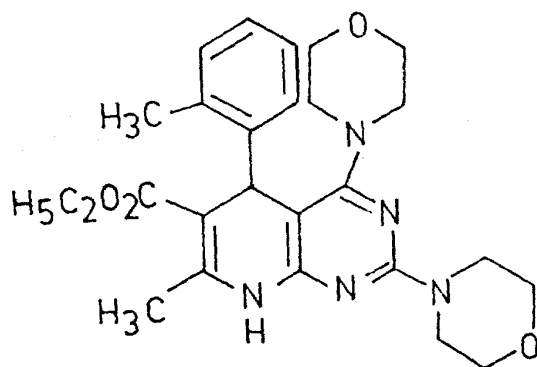
A 61 K 31/33



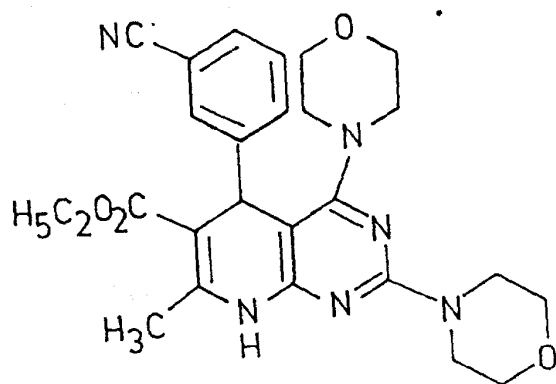
( 61 )



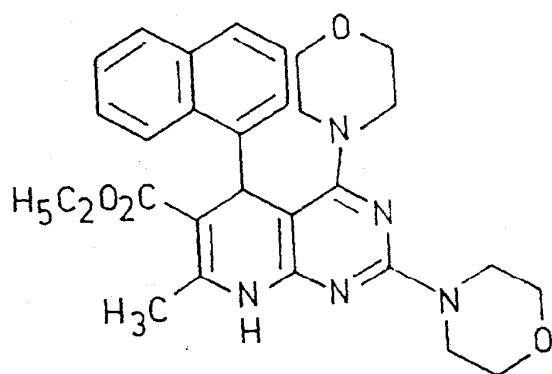
( 62 )



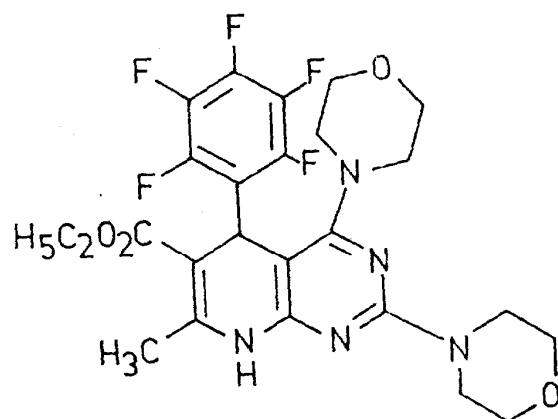
( 63 )



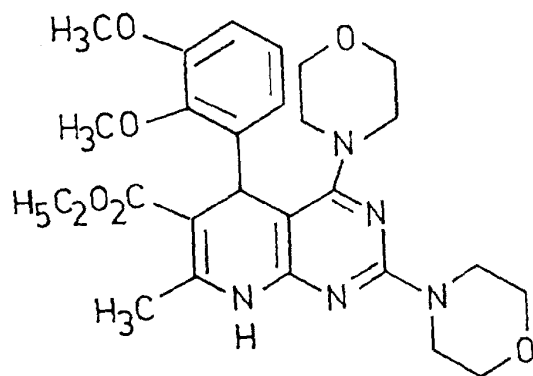
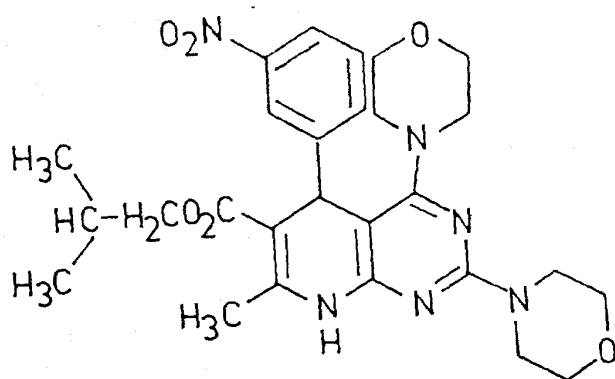
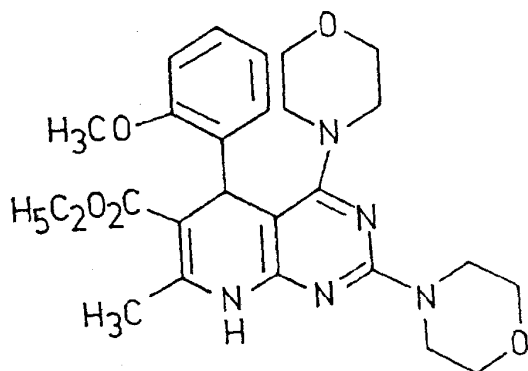
( 64 )

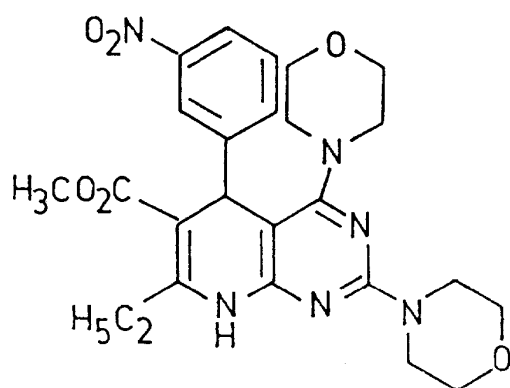


( 65 )

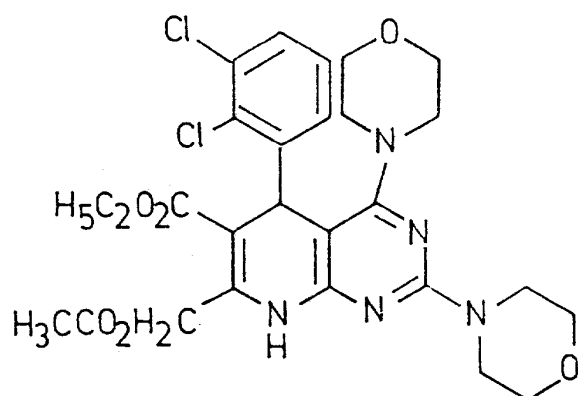


( 66 )

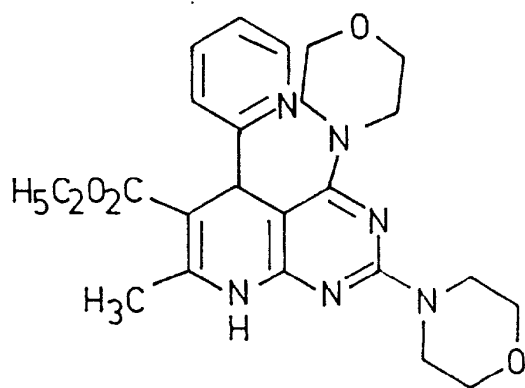




( 70 )



( 71 )



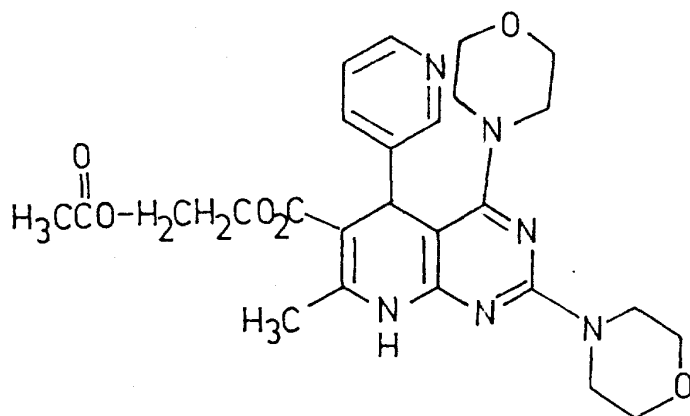
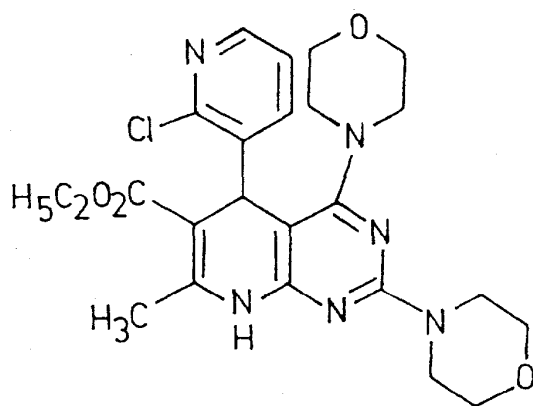
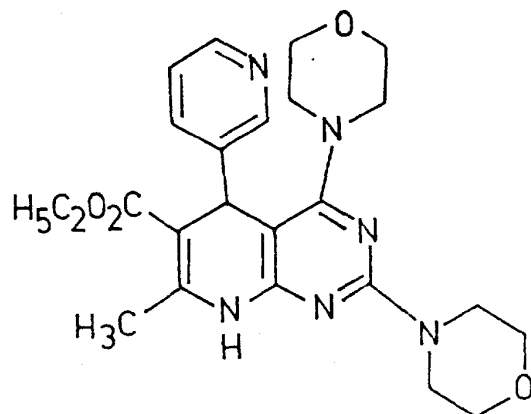
( 72 )

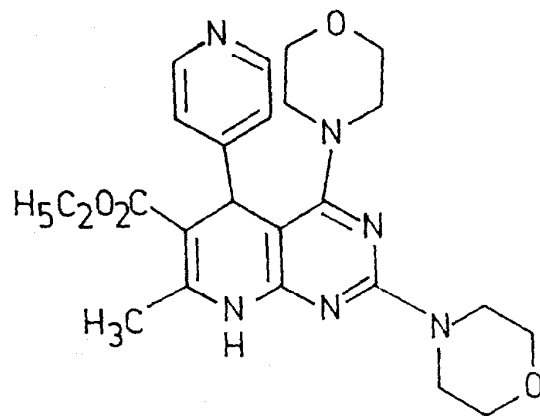
195812

Nemzetközi osztályozás:

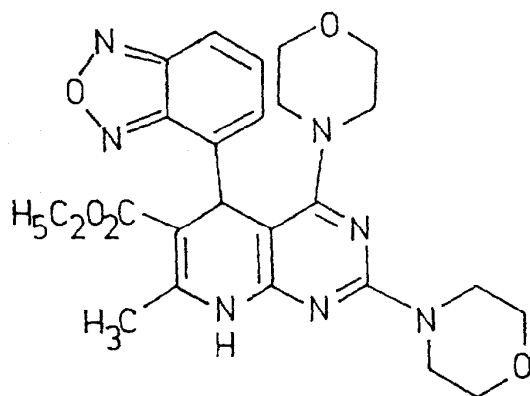
C 07 D 471/04

A 61 K 31/33

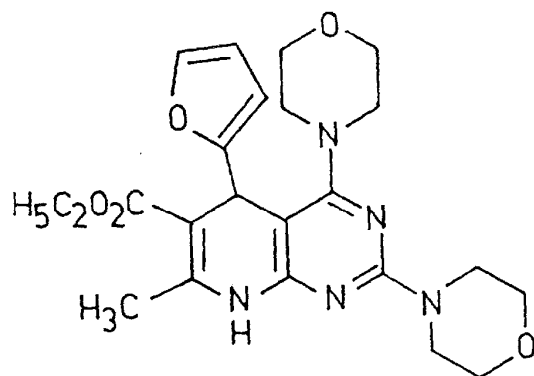




( 76 )



( 77 )



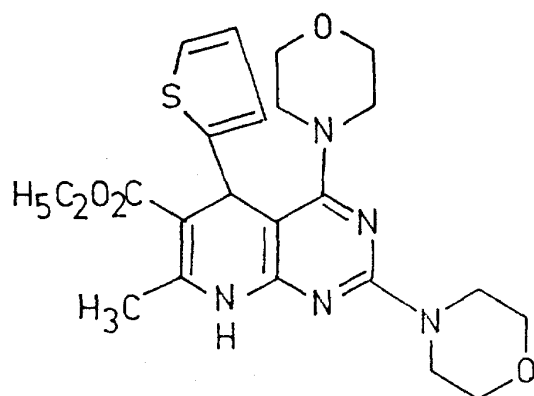
( 78 )

195812

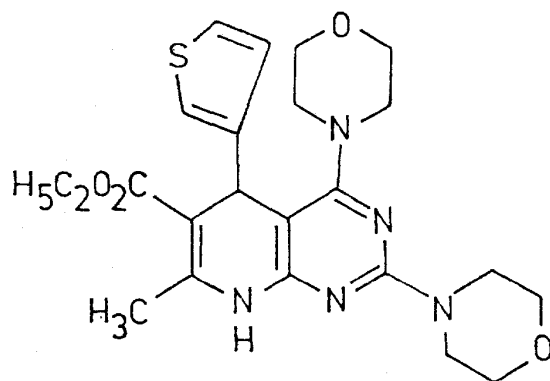
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 471/04

A 61 K 31/33



( 79 )



( 80 )