

50.853/SZE

**KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY**

52471-3

K I V O N A T

Eljárás halogénatommal helyettesített nitrogén-tartalmu
heterociklusos vegyületek előállítására

Eli Lilly and Company, INDIANAPOLIS, Indiana,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1990. 01. 22.

Elsőbbsége: 1989.01. 23. (07/300,633),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya eljárás a gyűrűtag-nitrogén-
atom melletti szénatomon klór- vagy brómatommal helyette-
sített nitrogén-tartalmu heterociklusos vegyületek elő-
állítására, mely abban áll, hogy valamely, a gyűrűtag-
-nitrogénatom melletti szénatomján hidroxiosoporttal
helyettesített nitrogén-tartalmu heterociklusos kiindu-
lási vegyületet valamely (I) általános képletű - ahol Q
jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos al-
kil- vagy 1-4 szénatomos alkoxiosoport_x és X jelentése
klór- vagy brómatom - trifenil-foszfit-halogén komplex
kinetikus alakjával reagáltatnak.



229/90

52471--

50.853/SZE

S.B.G. & K.
Budapesti Nemzetközi Ügyvédi
és Szabadalmi Iroda
1081 Budapest, Deák tér 10.
Telefon: 153-3733, 131-4200

KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

A

102712

N5EO5

COFB 39/00

COFD 521/00

COIF 9/145

Eljárás halogénatommal helyettesített nitrogén tartalmu
heterociklusos vegyületek előállítására

Eli Lilly and Company, INDIANAPOLIS, Indiana,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

Feltaláló:

WRIGHT Ian Glaisby, GREENWOOD,

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1990. 01. 22.

Elsőbbsége: 1989. 01. 23. (07/300,633),

AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A találmány tárgya eljárás nitrogén-tartalmu heterociklusos vegyületek halogénezésére.

A multban a 4-klór-kinazolin és a helyettesített 4-klór-kinazolinok szintézisének legjobb módja az volt, hogy a 4-hidroxi-kinazolint foszfor-oxi-kloridban foszfor-pentakloriddal visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett forralták [W.L.F. Armarego, J. Appl. Chem., 11. köt. 70. oldal (1961)]. A 4-klór-kinazolin izolálásához arra volt szükség, hogy azt nagy mennyiségű, reakcióképes foszfor-halogenid vegyületből különítsék el. Ez nehéz, veszélyes és kellemetlen volt, mert a 4-klór-kinazolin instabilis, mutagén vegyület és rossz szagu.

Dreikornnak és munkatársainak 07/150.102 sz. északamerikai egyesült államokbeli szabadalmi bejelentése új kinazolin gombaölőszereket, rovarirtószereket és miticideket ír le. Ezek között például a 4-(2-[4-(terc-butil)-fenil]-etoxil)-kinazolint. Ez a vegyület 4-klór-kinazolin 4-(terc-butil)-benzol-etanollal végzett kondenzálásával állítható elő. Olyan 4-klór-kinazolin előállítási eljárás volt kívánatos, amelynél nincs szükség a 4-klór-kinazolin izolálására mielőtt azt 4-(terc-butil)-benzol-etanollal reagáltatnánk. A 4-klór-kinazolin ismert előállításánál az izolálásra szükség van, mert egyébként a 4-(terc-butil)-benzol-etanol szívesen reagál a 4-klór-kinazolin elő-

állítására után megmaradt reakcióképes foszfor-halogenidek fölöslegével.

A jelen találmány új eljárást szolgáltat a 4-klór-kinazolin, és egyéb halogénezett, nitrogén-tartalmu heterociklusos vegyületek előállítására. Ennek az eljárásnak egyik előnye az, hogy az előállított 4-klór-kinazolin nem kell izolálni, mielőtt azt például valamely alkohollal reagáltatjuk az előbbieken hivatkozott Dreikorn és mások találmányában leírt egyik vegyület előállítása céljából.

Közelebbről, a jelen találmány tárgya eljárás a gyűrűtag nitrogénatom melletti szénatomon klór- vagy brómatommal helyettesített nitrogén-tartalmu heterociklusos vegyületek előállítására, mely abban áll, hogy valamely gyűrű-nitrogénatom melletti szénatomján hidroxicsoporttal helyettesített nitrogén-tartalmu heterociklusos kiindulási vegyületet valamely (I) általános képletű - ahol Q jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxycsoport, és X jelentése klór- vagy brómatom - trifenil-foszfít-halogénkomplex kinetikus alakjával reagáltatunk.

A jelen találmány gyakorlata során felhasznált trifenil-foszfít-halogénkomplexet a 4 230 644 számú északamerikai egyesült államokbeli szabadalom írja le. Leírja a szabadalom e vegyületek felhasználását alkoh-

lok alkil-halidokká és amidok imino-kloridokká alakítására. A korábbi gyakorlat nem javasolta e halogéntartalmú vegyületek felhasználását nitrogén-tartalmú heterociklusos vegyületek halogénezésére.

Az (I) általános képletű trifenil-foszfít-halogén reagenst úgy állítjuk elő, hogy klórt vagy brómot egy lényegében vízmentes, iners szerves oldószerben, mint valamely szénhidrogénben vagy halogénezett szénhidrogénben, 30°C alatti, előnyösen -15°C és 0°C hőmérsékleten alkalmas trifenil-foszfittal reagáltatjuk. A trifenil-foszfít-halogén reagens instabilis, és állás közben kevésbé reakcióképes "termodinamikai" formává alakul át. A "kinetikus" forma oldatban stabilizálható oly módon, hogy a reakcióelegyhez 1 mól tercier-amin bázist, mint piridint adunk, és alacsonyabb hőmérsékleten, például kb. -15°C alatti hőfokon dolgozunk.

Abból a célból, hogy minimálisra csökkentsük a kevésbé reakcióképes termodinamikai formába történő egyensúly-kialakulást, a halogénező reagensek közvetlenül felhasználásuk előtt állíthatók elő vagy pedig előnyösen a hidroxiosoporttal helyettesített nitrogén-tartalmú heterociklusos vegyület jelenlétében állíthatók elő, úgy, hogy azonnali a reakció. A halogént tipikusan a trifenil-foszfít, piridin és hidroxiosoporttal helyettesített nitrogén-

-tartalmu heterociklusos vegyület alkalmas oldószerben lévő elegyéhez adjuk.

Előnyösen 1-1,3 ekvivalensnyi (I) általános képletű halogénező reagenst használunk egy ekvivalensnyi hidroxicsoporttal helyettesített kiindulási anyagra. A halogénezett nitrogén-tartalmu heterociklusos vegyület előállítását követően a halogénező reagens fölöslegét kis mennyiségű víznek a reakcióelegyhez történő hozzáadásával gyengíthetjük. Ezután valamely alkohol vagy amin kondenzálható a halogénezett vegyülettel, izolálás nélkül.

A találmány szerinti eljárással például a következő nitrogén-tartalmu heterociklusos kiindulási anyagok halogénezhetők:

4-hidroxi-kinazolin,
2-hidroxi-kinazolin,
2-hidroxi-pirrol,
4-hidroxi-imidazol,
3-hidroxi-pirazol,
2-hidroxi-piridin,
2-hidroxi-pirazin,
2-hidroxi-pirimidin,
4-hidroxi-pirimidin,
3-hidroxi-piridazin,
3-hidroxi-indolizin,

5-hidroxi-indolizin,
1-hidroxi-izoindol,
3-hidroxi-izoindol,
2-hidroxi-indol,
6-hidroxi-purin,
3-hidroxi-izokinolin,
1-hidroxi-izokinolin,
2-hidroxi-kinolin,
4-hidroxi-ftalizin,
1-hidroxi-ftalazin,
7-hidroxi-1,8-naftiridin,
2-hidroxi-1,8-naftiridin,
3-hidroxi-cinnolin,
4-hidroxi-pteridin,
6-hidroxi-fenantridin,
3-hidroxi-izotiazol,
3-hidroxi-izoxazol,
4-hidroxi-tieno [2,3-d] pirimidin,
4-hidroxi-tieno [3,2-d] pirimidin,
4-hidroxi-furo [2,3-D] pirimidin,
4-hidroxi-furo [3,2-d] pirimidin.

Különösen előnyös hidroxicsoporttal helyettesített nitrogén-tartalmu heterociklusos kiindulási anyagok a (II) általános képletű 4-hidroxi-kinazolinok, ahol

$R^1 - R^4$ szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-4 szénatomos, elágazó láncú alkilcsoport, 1-4 szénatomos halogénezett alkilcsoport, 1-4 szénatomos halogénezett alkoxycsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, 1-4 szénatomos halogénezett alkil-tio-csoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport vagy nitrocsoport, az $R^1 - R^4$ szubsztituensek közül legalább kettőnek a jelentése hidrogénatom, és Z' jelentése hidrogénatom, klóratom, metil- vagy metoxycsoport.

A találmány másik előnyös tárgya a (III) általános képletű vegyület - ahol

$R^1 - R^4$ szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, elágazó szénláncú 3-4 szénatomos alkilcsoport, halogénezett 1-4 szénatomos alkilcsoport, halogénezett 1-4 szénatomos alkoxycsoport, 1-4 szénatomos alkoxycsoport, halogénezett 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport vagy nitrocsoport, és $R^1 - R^4$ szubsztituensek közül legalább kettőnek a jelentése hidrogénatom,

Y jelentése alkoxi-, O-W-aril- vagy NR^7 -W-arilcsoport,

- Z jelentése hidrogénatom, klóratom, metoxi-, metil-, CCl_3 -csoport vagy $-\text{NR}^7$ -W-arilcsoport, azzal a megkötéssel, hogy Z jelentése csak akkor lehet $-\text{NR}^7$ -W-arilcsoport, ha Y jelentése $-\text{NR}^7$ -W-arilcsoport,
- R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- W jelentése 2-8 szénatomos alkilénlánc, amely adott esetben oxigénatomot, kénatomot, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ vagy NR^7 csoportot tartalmaz vagy magába foglal egy telített vagy telítetlen, 3-7 szénatomos karbociklusos gyűrűt vagy 1-3 szénatomos alkil-, 2-4 szénatomos alkenil-, fenil-, 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport, halogénatom vagy acetilcsoport, és
- Ar jelentése imidazolil-, indolilcsoport, adott esetben metilcsoporttal vagy klóratommal helyettesített tienilcsoport, tiazolil-, 1-3 benzodioxolil-, fluorenil-, ciklopentil-, 1-metil-ciklopentil-, ciklohexil-(hexahidro-fenil), ciklohexenil-(tetrahidro-fenil), naftil-, dihidronaftil-, tetrahidronaftil-, dekahidronaftil-, piridilcsoport vagy valamely olyan (IV) általános képletű csoport, amelyben

$R^{10} - R^{14}$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, jódatom, 1-10 szénatomos alkil-csoport, 3-6 szénatomos, elágazó láncú alkil-, 1-4 szénatomos halogénezett alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxics csoport, 1-4 szénatomos halogénezett alkoxics csoport, fenoxics csoport, helyettesített fenoxics csoport, fenil-, helyettesített fenil-, fenil-tio-, helyettesített fenil-tio-csoport, nitrocs csoport, acetoxi-, cianocsoport, $SiR^{15}R^{16}R^{17}$ -csoport, $OSiR^{15}R^{16}R^{17}$ -csoport, ahol R^{15} , R^{16} és R^{17} jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil-, 3-4 szénatomos elágazó láncú alkilcsoport, fenilcsoport vagy helyettesített fenilcsoport, és $R^{10} - R^{14}$ szubsztituensek közül legalább kettőnek a jelentése hidrogénatom,

Alk jelentése 2-18 szénatomos telített vagy telítetlen egyenes vagy elágazó szénhidrogén lánc, amely adott esetben halogénatommal, 1-4 szénatomos, halogénezett alkoxics csoport, 3-8 szénatomos cikloalkil-, hidroxil- vagy 1-4 szénatomos acilcsoport - vagy valamely (I) általános képletű vegyület savaddíciósója előállítására, mely abban áll, hogy

a) valamely (II) általános képletű - ahol

Z' jelentése hidrogénatom, klóratom, metil- vagy metoxil-

oszoport, és R^1 , R^2 , R^3 , valamint R^4 szubsztituensek jelentése a fenti - 4-hidroxi-kinazolint 1-1,3 ekvivalensnyi mennyiségű (I) általános képletű - ahol Q jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxicszoport, és X' jelentése klór- vagy bróm-atom - halogénezőszerszerrel iners oldószerben, 30°C alatti hőmérsékleten reagáltatunk, és

b) az a) lépésben előállított 4-klór-kinazolin termékét valamely HO-Alk (Va) vagy HO-W-Ar (Vb) általános képletű - ahol Alk, W és Ar jelentése a fentiekben megadott - alkohollal vagy valamely (VI) általános képletű - ahol R^7 , W és Ar jelentése az előzőekben megadott - aminnal reagáltatjuk.

Példa

4-{2-[4-terc-Butil]-fenil}-etoxil-kinazolin

54 liter metilén-kloridhoz és 1,8 liter piridinhez 6,5 kg hidroxi-kinazolint adunk, és az elegyet -5° és 10°C közötti hőmérsékletre hűtjük. Ehhez az elegyhez 15,7 kg trifenil-foszfítot adunk. Ezután 3,67 kg klórgázt buborékoltatunk a reakcióelegybe 3 óra alatt, mialatt az elegy hőmérsékletét 0° és 10°C között tartjuk, a 4-klór-kinazolin-hidroklorid előállítására céljából. A reakcióelegy további, 1 órán át történő keverése után 105 ml vizet adunk hozzá a halogénezőszerszer legyengítésére.

Ezután 9,7 kg 4-(terc-butil)-benzoletanolt adunk hozzá 15 perc alatt, mialatt az elegyet 10-20°C hőmérsékleten tartjuk. A reakcióelegyet reflux-hőmérsékletre (40-45°C) melegítjük és visszafolyatós hűtő alkalmazása mellett 3 órán át forraljuk. A térfogat minimálisra csökkentése céljából vákuumdesztilláljuk az elegyet, majd 56 liter toluolt adunk hozzá. A reakcióelegyet ismét vákuumdesztilláljuk, 56 liter heptánt adunk hozzá, és 30-35°C-ra hűtjük. A kívánt termék hidrokloridját szűréssel elkülönítjük és toluol/heptán eleggyel mossuk.

A bázist úgy kapjuk meg, hogy a sósavas só nedves szűrőpogácsájához 58 liter acetont és 6,5 liter trietil-amint adunk. A reakcióelegy 25-30°C-ra melegítése után azt 45 liter térfogatra vákuumdesztilláljuk, majd 70 liter vizet adunk hozzá. Az elegyet 45 percig 5-10°C-on hűtjük, majd a címben nevezett vegyületet szűréssel elkülönítjük. Kitermelés: 11,5 kg (85 %).

A fentiekben "helyettesített fenil"-, "helyettesített fenoxi"-, és helyettesített fenil-tio"-csoport alatt olyan csoportokat értünk, amelyek 1-3 következő csoporttal vannak szubsztituálva:
fluoratom, klóratom, brómatom, jódatom, 1-10 szénatomos alkilcsoport, 3-6 szénatomos, elágazó szénláncu alkil-

csoport, 1-4 szénatomos, halogénezett alkilcsoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, 1-4 szénatomos, halogénezett alkoxicssoport, fenoxi-, fenil-, nitro-, ciano-, 1-4 szénatomos alkanoiloxi- vagy benziloxi-csoport.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás a gyűrűtag-nitrogénatom melletti szénatomon klór- vagy brómatommal helyettesített nitrogén-tartalmu heterociklusos vegyületek előállítására, azzal j e l l e m e z v e , hogy valamely, a gyűrűtag-nitrogénatom melletti szénatomján hidroxicsoporttal helyettesített nitrogén-tartalmu, heterociklusos kiindulási vegyületet valamely (I) általános képletű - ahol Q jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport, és X jelentése klór- vagy brómatom - trifenil-foszfit-halogén komplex kinetikus formájával reagáltatunk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a trifenil-foszfit-halogén komplexet a hidroxicsoporttal helyettesített heterociklusos kiindulási anyag jelenlétében állítjuk elő.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót tercier amin bázis jelenlétében hajtjuk végre.
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 1 mól hidroxicsoporttal helyettesített kiindulási anyagra 1-1,3 mól ekvivalens trifenil-foszfit-halogén komplexet használunk.
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy nitrogén-tartalmu heterociklusos kiindulási

anyagként adott esetben szubsztituált 4-hidroxi-kinazolin-t használunk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy adott esetben szubsztituált 4-hidroxi-kinazolin kiindulási anyagként olyan (II) általános képletű vegyületet használunk, ahol $R^1 - R^4$ szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-4 szénatomos, elágazó szénláncu elágazó láncu alkilcsoport, 1-4 szénatomos halogénezett alkilcsoport, 1-4 szénatomos halogénezett alkoxi-csoport, 1-4 szénatomos alkoxicssoport, 1-4 szénatomos halogénezett alkil-tio-csoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport vagy nitrocsoport, és az $R^1 - R^4$ szubsztituensek közül legalább kettőnek a jelentése hidrogénatom, és Z' jelentése hidrogénatom, klóratom, metil- vagy metoxicssoport.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy kiindulási anyagként 4-hidroxi-kinazolint használunk.

8. Eljárás a (III) általános képletű - ahol $R^1 - R^4$ jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 3-4 szénatomos elágazó láncu alkilcsoport, 1-4 szénatomos halogénezett alkilcsoport, 1-4 szénatomos

- halogénezett alkoxicsoport, 1-4 szénatomos alkoxi-
 csoport, 1-4 szénatomos halogénezett alkil-tio-
 csoport, 1-4 szénatomos alkil-tio-csoport vagy
 nitrocsoport, és az $R^1 - R^4$ szubsztituensek közül
 legalább kettőnek a jelentése hidrogénatom,
 Y jelentése alkoxi-, O-W-aril- vagy NR^7 -W-aril-
 csoport,
- Z jelentése hidrogénatom, klóratom, metoxi-, metil-,
 triklór-metil- vagy $-NR^7$ -W-arilcsoport, azzal a
 megkötéssel, hogy Z jelentése csak akkor lehet
 $-NR^7$ -W-arilcsoport, ha Y jelentése $-NR^7$ -W-aril-
 csoport,
- R^7 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-
 csoport,
- W jelentése 2-8 szénatomos alkilénecsopot, amely
 adott esetben oxigénatomot, kénatomot, SO-csoport-
 tot, SO_2 -csoportot vagy NR^7 -csoportot tartalmaz
 vagy 3-7 szénatomos, telített vagy telítetlen
 karbociklusos csoportot foglal magába, vagy 1-3
 szénatomos alkilcsopottal, 2-4 szénatomos al-
 kenilcsopottal, fenilcsopottal, 3-8 szénatomos
 cikloalkilcsopottal, halogénatommal vagy acetil-
 csoporttal van szubsztituálva; és

Ar jelentése imidazolil-, indolil-, adott esetben CH_3 -osporttal vagy klóratommal helyettesített tienilosport, tiazolilosport, 1-3 benzodioxolil-osport, fluorenilosport, ciklopentilosport, 1-metil-ciklopentilosport, ciklohexil-(hexahidro-fenil)-osport, ciklohexenil-(tetrahidrofenil)-osport, naftilosport, dihidronaftilosport, tetrahidronaftilosport, dekahidronaftilosport, piridilosport vagy valamely (IV) általános kép-
letű osport, ahol $\text{R}^{10} - \text{R}^{14}$ szubsztituensek jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, jódatom, 1-10 szénatomos alkil-, 3-6 szénatomos, elágazó láncú alkilosport, 1-4 szénatomos halogénezett alkilosport, 1-4 szénatomos alkoxicosport, 1-4 szénatomos halogénezett alkoxicosport, fenoxi-osport, szubsztituált fenoxicosport, fenilosport, szubsztituált fenilosport, fenil-tio-osport, szubsztituált fenil-tio-osport, nitroosport, acetoxicosport, nitrilosport, $\text{SiR}^{15}\text{R}^{16}\text{R}^{17}$ -osport, $\text{OSiR}^{15}\text{R}^{16}\text{R}^{17}$ -osport, ahol R^{15} , R^{16} és R^{17} jelentése egymástól függetlenül 1-4 szénatomos alkil-, 3-4 szénatomos elágazó láncú alkilosport, fenilosport vagy szubsztituált fenilosport, és

az $R^{10} - R^{14}$ szubsztituensek közül legalább kettőnek a jelentése hidrogénatom, Alk jelentése 2-18 szénatomos telített vagy telítetlen, egyenes vagy elágazó szénláncu szénhidrogénsoport, amely adott esetben halogénatommal, 1-4 szénatomos halogénezett alkoxicsoporttal, 3-8 szénatomos cikloalkilsoporttal, hidroxicsoporttal vagy 1-4 szénatomos acilsoporttal lehet helyettesített -

savaddíciós sója vagy valamely (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy

- a) valamely (II) általános képletű - ahol Z' jelentése hidrogénatom, klóratom, metilsoport vagy metoxicsoport, és R^1, R^2, R^3 és R^4 jelentése a fentiekben megadott - 4-hidroxi-kinazolint 1-1,3 ekvivalensnyi mennyiségű (I) általános képletű - ahol Q jelentése hidrogénatom, halogénatom, 1-4 szénatomos alkilsoport vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport, és X' jelentése klór- vagy brómatom - halogénező reagenssel valamely iners oldószerben, 30°C alatti hőmérsékleten reagáltatunk, és
- b) az a) lépésben előállított 4-klór-kinazolin izolálás nélkül valamely (Va) vagy (Vb) általános képletű - ahol Alk jelentése alkilsoport, Ar jelentése arilsoport és W jelentése a fentiekben megadott - alkohollal vagy

valamely (VI) általános képletű - ahol R^7 és W jelentése a fentiekben megadott és Ar jelentése arilosoport - aminnal reagáltatjuk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű kiindulási anyagként 4-hidroxi-kinazolint használunk.

10. A 9. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a b) lépésben a 4-klór-kinazolint 4-(terc-butil)-benzoletanolal reagáltatjuk.

1 oldal
[Handwritten signature]

A meghatalmazott

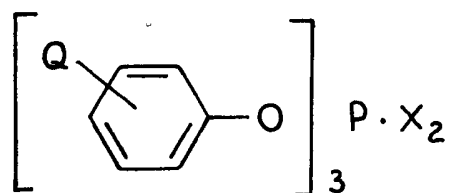
SBC & K.
Budapesti Nemzetközi Ügyvédi
és Szabadalmi Iroda
1081 Budapest, Desseingáz utca 16
Telefon: 153-3733, 131-4200
[Handwritten signature]

229/90

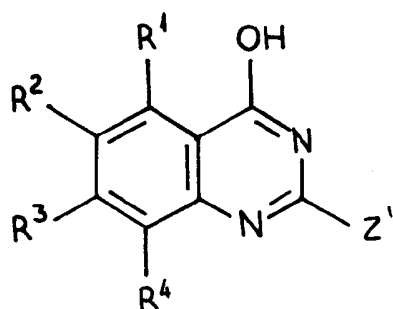
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

10272

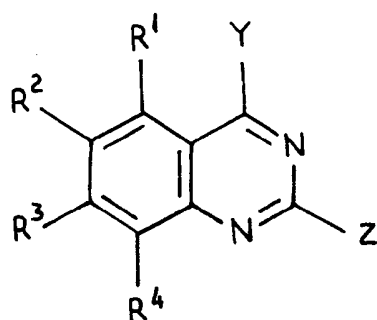
52471-- 1/1



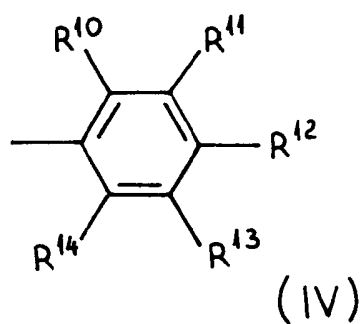
(I)



(II)



(III)



HO-Alk

(Va)

HO-W-Ar

(Vb)

HNR⁷-W-Ar

(VI)