

P02 02 701

SZUBSZTITUÁLT BENZILTIAZOLIDIN-2,4-DION-**SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET**

TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

K I V O N A T KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát új (1) általános képletű szubsztituált benziltiazolidin-2,4-dion-származékok - a képletben

A jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált fenoxicsoport vagy adott esetben szubsztituált benziloxicsoport -

és gyógyászatilag elfogadható sóik és hidrátjaik képezik, amelyek ligandumként a humán peroxiszóma proliferátor-aktivált receptorhoz (PPAR) kötődve aktiválják azt, és vércukor-csökkentő hatással és lipidcsökkentő hatással rendelkeznek.

PK

SZUBSZTITUÁLT BENZILTIAZOLIDIN-2,4-DION-**-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET
TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgyát anyagcserebetegségek, például cukorbetegség és hiperlipidémia megelőzésére és/vagy gyógyítására alkalmas szubsztituált benziltiazolidin-2,4-dion-származékok, mint peroxiszoma proliferátor-aktivált receptor (amely magi receptor, rövidítése PPAR) agonisták és főleg mint humán PPAR agonisták, és ezek addíciós sói, az előállításukra szolgáló eljárások, és a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények képezik.

A peroxiszoma proliferátor-aktivált receptor (PPAR) egy ligandumfüggő transzkripciós faktor, ami a szteroid receptorhoz, retinoid receptorhoz, tiroid receptorhoz, stb. hasonlóan a magi receptor alcsaládba tartozik, és ezidáig emberből és különféle állatfajokból három izoformját [α -típusú, β - (vagy δ -) típusú és γ -típusú] izolálták, amelyek hisztológiai megoszlása eltérő [Proc. Natl. Acad. Sci. 89, 4653 (1992)]. Ezek közül a PPAR α - amely a májban, vesében, stb. oszlik meg, nagy zsírsavlebontó kapacitással rendelkezik, és különösen nagy mennyiségben expresszálódik a májban [Endocrinology 137, 354 (1995)] - pozitívan vagy negatívan szabályozza a zsírsavak anyagcseréjével és intracelluláris transzportjával kapcsolatos gének expresszió-



ját (például acil-CoA szintetáz enzim, zsírsavkötő protein és lipoprotein lipáz) és a semleges lipidek és a koleszterin anyagcseréjével kapcsolatos apolipoprotein (AI, AII, CIII) gének expresszióját. A PPAR β a szövetekben vagy organizmusokban mindenhol expresszálódik, beleértve az idegsejteket is. A PPAR β fiziológias jelentősége jelenleg még nem világos. A PPAR γ nagymértékben expresszálódik a zsírsejtekben, és a zsírsejtek differenciálódásában vesz részt [J. Lipid Res. 37, 907 (1996)]. Így módon a PPAR mindegyik izoformja specifikus funkciót tölt be egy adott szervezetben vagy szövetben.

Ezenkívül leírták azt is, hogy az olyan egérben, amelyből hiányzik a PPAR α gén, hipertrigliceridémia alakul ki az öregség során, és elhízik, főleg a fehér zsírszövetek megnövekedésével [J. Biol. Chem. 273, 29577 (1998)], ezért a PPAR α aktiválása és a vér lipid (koleszterin és triglicerid) tartalmát csökkentő hatás között nagy valószínűséggel összefüggés van.

Másrészről ismert, hogy a fibrátokat és sztatinokat széles körben alkalmazták már ezidáig is gyógyászati szerként hiperlipidémia kezelésére. Azonban a fibrátok csak gyenge koleszterincsökkentő hatással rendelkeznek, míg a sztatinok gyenge zsírsav- és triglicerid-csökkentő hatást mutatnak. Ezenkívül, a fibrátokat tekintve különféle káros hatásokat, például gyomor-bél-rendszeri sérülést, antémát, fejfájást, májrendellenességet, veserendellenességet és epekövet is leírtak. Ezt azzal magyarázták, hogy a fibrátok széles körű farmakológiai funkciót mutatnak.

Másrészről bebizonyították, hogy a tiazolidin-2,4-dion vegyületek sorába tartozó troglitazon, pioglitazon és roziglitazon



- amelyeket II-es típusú cukorbetegség (nem-inzulinfüggő cukorbetegség) kezelésére alkalmaznak, és vércukorcsökkentő hatással, hiperinzulinémiát javító hatással, stb. rendelkeznek - fő intracelluláris célproteinje a PPAR γ , és ezek a szerek fokozzák a PPAR γ transzaktiválását [Endocrinology 137, 4189 (1996); Cell. 83, 803 (1995); Cell. 83, 813 (1995)]. Ezért az olyan PPAR γ aktivátor (agonista), amely képes fokozni a PPAR γ transzaktiválását, cukorbetegség elleni szerként fontos lehet.

Mint említettük, ha a PPAR-nek nevezett transzkripciós faktor zsírsejtekre és a glükóz metabolizmus és lipid metabolizmus szabályozó mechanizmusára kifejtett szerepét vizsgáljuk, egy olyan vegyület, amely közvetlenül, ligandumként kötődik a PPAR-hez, különösen a humán PPAR-hez, és képes a humán PPAR-t aktiválni, várhatólag olyan vegyületként alkalmazható gyógyászatban, amely vércukorcsökkentő hatást és/vagy vér lipid (mind koleszterin-, mind természetes lipid) csökkentő hatást mutat, nagyon specifikus mechanizmusa következtében.

A PPAR α -hoz ligandumként affinitást mutató vegyületek közül az LTG₄ (az arachidonsav metabolitja) mellett ismert már a HETE (hidroxieikozatetraénsav), amely citokrom P-450-nel történő oxidáció útján keletkezik, és a HEPE (hidroxieikozapentaénsav) csoportba tartozó eikozanoidokat, közelebbről a 8-HETE és a 8-HEPE, stb. [Proc. Natl. Acad. Sci. 94, 312 (1997)]. Azonban ezek az endogén telítetlen zsírsav-származékok metabolikusan és kémiaiilag instabilak, és nem alkalmazhatók gyógyszerként.

Ezenkívül a troglitazonnal esetenként komoly májkárosító hatást tapasztaltak, ezért hatékony és biztonságosan alkalmaz-

ható gyógyszer kifejlesztésére van szükség a II-es típusú cukorbetegség kezelésére.

A találmány szerinti szubsztituált benziltiazolidin-2,4-dion-származékokhoz hasonló szerkezetű tiazolidin-2,4-dion-származékokat ismertetnek az alábbi szabadalmi publikációkban: JP Sho 55-22636, Sho 60-51189, Sho 61-85372, Sho 61-286376, Hei 1-131169, Hei 2-83384, Hei 5-213913, Hei 8-333355, Hei 9-48771 és Hei 9-169746, EP A 0441605, WO 92/07839 stb.. Azonban a fenti tiazolidin-2,4-dion-származékok szerkezetileg mind különböznek a találmány szerinti vegyületektől.

PPAR α -ra kifejtett agonista hatást például a WO 97/25042, WO 97/36579 számú szabadalmi publikációkban írtak le, azonban ezek a vegyületek is a találmány szerinti vegyületektől eltérő szerkezettel rendelkeznek, és a PPAR α transzaktiváló funkció sem elég erős.

Mind a hiperlipidémia, mind a cukorbetegség rizikófaktorok az arteroszklerózisban, és az arteroszklerózis megelőzése szempontjából, különösen a szívkoszorúér elmeszesedés szempontjából szükség lenne hatékony és nagy biztonsággal alkalmazható gyógyszerek kifejlesztésére.

A találmányt az alábbiakban foglaljuk össze.

A humán PPAR lipid matabolizmusra kifejtett specifikus szerepének tanulmányozása, és a cukorbetegség és a hiperlipidémia elleni, nagy hatékonyságú és biztonságos terápiás szerként ható, szerkezetileg új vegyületek kutatása során azt találtuk, hogy az (1) általános képletű új szubsztituált benziltiazolidin-2,4-dion-származékok kiváló transzaktiváló hatást fejtenek ki a humán PPAR-re, és vércukorcsökkentő hatást és li-

pidcsökkentő hatást mutatnak, a találmány ezen a felismerésen alapul.

A találmány tárgyát tehát (1) általános képletű szubsztituált benziltiazolidin-2-dion-származékok - a képletben

A jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált fenoxicsoport vagy adott esetben szubsztituált benziloxicsoport -

valamint gyógyászatilag elfogadható sók és hidrátjaik képezik.

A találmány szerinti (1) általános képletű vegyületek sója szokásos fémsó, például alkálifémsó (így például nátrium-, káliumsó, stb.), alkáliföldfém-só (például kalcium-, magnézium-só, stb.), alumíniumsó vagy bármely egyéb gyógyászatilag elfogadható só lehet.

Ezenkívül, a találmány szerinti (1) általános képletű vegyületek a tiazolidin-2,4-dion-gyűrűnek köszönhetően optikai izomer formában is előfordulhatnak, az összes ilyen izomerek és ezek elegyei is találmány tárgykörébe tartoznak.

Ezenkívül, az (1) általános képletű vegyületek különféle tautomerek formájában is létezhetnek. Ezek például az 1. ábrán látható képletekkel jellemezhetők, ahol A jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált fenoxicsoport vagy adott esetben szubsztituált benziloxicsoport. A találmány tárgykörébe tartoznak az (1) általános képletű vegyületek összes ilyen izomerjei és ezek elegyei is.

Az (1) általános képletben az adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált fenoxicsoport vagy adott esetben szubsztituált benziloxicsoport szubsztituenseire példaként említhető az 1-4 szénatomos rövid szénláncú alkilcso-

port, 1-3 szénatomos rövid szénláncú alkoxicsoport és halogénatom.

A találmány értelmében az (1) általános képletű vegyületet például az 1. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatjuk elő.

Közelebbről, az (1) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a (2) képletű vegyületet (amely a JP Hei 8-333355 számú szabadalmi publikációból ismert) egy (3) általános képletű vegyülettel - a képletben A jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált fenoxicsoport vagy adott esetben szubsztituált benziloxicsoport - reagáltatjuk (1. reakció).

A fenti reakciót a karboxilcsoport változatlanul hagyása mellett, vagy reakcióképes származékká történő átalakításával végezhetjük.

A karboxilcsoport reakcióképes származékaként sav-kloridot, sav-bromidot, sav-anhidridet, karbonilimidazolt vagy hasonlót alkalmazhatunk. Abban az esetben, ha a reakciót egy reakcióképes származékkal végezzük, a reagáltatást oldószerben, például metilén-kloridban, kloroformban, dioxánban vagy N,N-dimetilformamidban játszathatjuk le bázis, például alkálifém-hidrid, például nátrium-hidrid, alkálifém-hidroxid, például nátrium-hidroxid, alkálifém-karbonát, például kálium-karbonát vagy szerves bázis, például piridin vagy trietil-amin jelenlétében, vagy ezek nélkül.

Ha a reakciót a karboxilcsoport változatlanul hagyása mellett játszathatjuk le, a reakciót oldószerben, például metilén-kloridban, kloroformban, dioxánban vagy N,N-dimetilformamidban játszathatjuk le, kondenzálószer jelenlétében, bázis je-

lennélében vagy anélkül, és adalékanyag jelenlétében vagy anélkül.

Kondenzálószerként például diciklohexilkarbodiimid, 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilkarbodiimid—hidroklorid, dietil-cianofoszfát, difenilfoszforsav-azid, karbonildiimidazol vagy hasonló alkalmazható. Bázisként például alkálifém-hidroxidot, így például nátrium-hidroxidot, alkálifém-karbonátot, például kálium-karbonátot vagy szerves bázist, például piridint vagy trietil-amint alkalmazhatunk. Adalékanyagként említhető az N-hidroxibenzotriazol, N-hidroxiszukcinimid, 3,4-dihidro-3-hidrox-4-oxo-1,2,3-benzotriazin vagy hasonló. A reakciót -20 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten játszathatjuk le.

A találmány szerinti új vegyületeket például orálisan, tabletta, kapszula, granula, por, inhalálószer, szirup vagy hasonló formájában, vagy parenterálisan, injekció, kúp vagy hasonló formájában adagolhatjuk.

A találmány legelőnyösebb kiviteli módját az alábbiakban ismertetjük. A következőkben a találmányt példákkal szemlélítjük, a korlátozás szándéka nélkül.

1. példa

N-[(4-Benziloxifenil)metil]-5-[(2,4-dioxotiazolidin-5-il)-metil]-2-metoxibenzamid

422 mg (1,50 mmol) 5-[(2,4-dioxotiazolidin-5-il)metil]-2-metoxibenzoesavat, 0,523 ml (3,75 mmol) trietil-amint és 5 ml metilén-kloridot összekeverünk, és jeges hűtés és keverés közben hozzáadunk 0,158 ml (1,50 mmol) etil-klórkarbonátot. A reakcióelegyet jeges hűtés közben 10 percen keresztül keverjük,

majd hozzáadunk 319 mg (1,50 mmol) 4-(benziloxi)benzil-amint 2 ml metilén-kloridban oldva. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, majd egy éjszakán keresztül állni hagyjuk. Vizes mosás után a reakcióelegyet vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, és koncentrálnak. A maradékot 40 ml vízben oldjuk, 10%-os sósavoldattal megsavanyítjuk, és 30 percen keresztül keverjük. A kicsapódott kristályokat szűréssel összegyűjtjük, szárítjuk, majd etanol és víz elegyéből átkristályosítjuk. 549 mg (77%) cím szerinti vegyületet kapunk színtelen por formájában.

Olvadáspont: 131,0-132,5 °C;

Tömeganalízis (m/z): 476 (M⁺);

Elemanalízis eredmények a C₂₆H₂₄N₂O₅S összegképlet alapján:

számított: C = 65,53%, H = 5,08%, N = 5,88%;

talált: C = 65,68%, H = 5,08%, N = 5,91%.

2. és 3. példa

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő az alábbi vegyületeket is.

2. példa

**N-[(Bifenil-4-il)metil]-5-[(2,4-dioxotiazolidin-5-il)metil]-
-2-metoxibenzamid**

Olvadáspont: 170,5-172,0 °C;

Tömeganalízis (m/z): 446 (M⁺);

Elemanalízis eredmények a C₂₅H₂₂N₂O₄S összegképlet alapján:

számított: C = 67,25%, H = 4,97%, N = 6,27%;

talált: C = 67,29%, H = 4,99%, N = 6,21%.

3. példa

N-[(4-Fenoxifenil)metil]-5-[(2,4-dioxotiazolidin-5-il)metil]-2-metoxibenzamid

Olvadáspont: 87,0-89,0 °C;

Tömeganalízis (m/z): 462 (M⁺);

Elemanalízis eredmények a C₂₅H₂₂N₂O₅S·1/5H₂O összegképlet alapján:

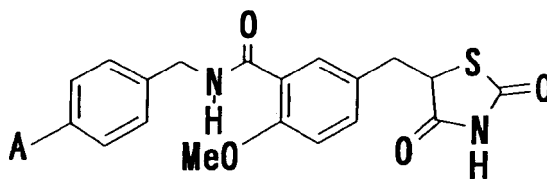
számított: C = 64,42%, H = 4,84%, N = 6,01%;

talált: C = 64,17%, H = 4,81%, N = 6,03%.

4-13. példa

Az 1. példában leírtak szerint eljárva állítjuk elő az 1. táblázatban ismertetett vegyületeket is.

1. táblázat



Példa száma	A	Olvadáspont (°C)	Tömeganalízis (m/z)	Általános képlet	Elemenálízis (%)
4.	4-OPh(2-OMe)	amorf	492 (M ⁺)	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₆ S	Szám.: C=63,40, H=4,91, N=5,69 Tal.: C=63,05, H=4,95, N=5,57
5.	4-OPh(3-OMe)	amorf	492 (M ⁺)	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₆ S	Szám.: C=63,40, H=4,91, N=5,69 Tal.: C=63,13, H=4,95, N=5,54
6.	4-OPh(4-OMe)	amorf	492 (M ⁺)	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₆ S	Szám.: C=63,40, H=4,91, N=5,69 Tal.: C=63,05, H=4,99, N=5,54
7.	4-OPh(3-Me)	154,0-156,0	476 (M ⁺)	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₅ S	Szám.: C=65,53, H=5,08, N=5,88 Tal.: C=65,29, H=5,16, N=5,79
8.	4-OPh(3-Me)	146,0-147,0	476 (M ⁺)	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₅ S	Szám.: C=65,53, H=5,08, N=5,88 Tal.: C=65,20, H=5,10, N=5,87
9.	4-Ph(4-Cl)	200,0-202,0	480 (M ⁺)	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₂ O ₄ S ·1/4H ₂ O	Szám.: C=61,85, H=4,46, N=5,77 Tal.: C=61,92, H=4,35, N=5,74
10.	4-Ph(4-OMe)	201,0-202,0	476 (M ⁺)	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₅ S ·1/4H ₂ O	Szám.: C=64,92, H=5,13, N=5,82 Tal.: C=65,02, H=5,12, N=5,81
11.	4-OCH ₂ Ph(4-Cl)	158,0-160,0	510 (M ⁺)	C ₂₆ H ₂₃ ClN ₂ O ₅ S	Szám.: C=61,11, H=4,54, N=5,48 Tal.: C=61,22, H=4,53, N=5,46
12.	4-OCH ₂ Ph(4-Me)	181,0-183,0	490 (M ⁺)	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₅ S ·1/4H ₂ O	Szám.: C=65,50, H=5,39, N=5,66 Tal.: C=65,37, H=5,28, N=5,57
13.	4-Ph(4-Me)	190,0-192,0	460 (M ⁺)	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₄ S	Szám.: C=67,81, H=5,25, N=6,08 Tal.: C=67,56, H=5,22, N=6,02

Biológiai aktivitás

1. hatástani példa

Peroxiszóma proliferátor-aktivált α - és γ -receptor transzaktiválásának vizsgálata

Zsírsav-mentes 10% magzati borjúsérumot, receptor plazmidot és annak riporter plazmidját (STRATAGENE Corp.) - amely az élesztő transzkripció faktor DNS-kötő doménjének a humán típusú PPAR α és γ ligandum-kötő doménjével fúzionált proteint expresszál [Biochemistry 32, 5598 (1993)] - és belső standardként β -galaktozidáz plazmidot (Promega Corp.) tartalmazó Ham-féle F-12 közegben tenyésztett CHO sejteket kotranszfektálunk lipofektaminnal sérummentes állapotban. Ezután a tesztvegyületet és a kontrollvegyületet (troglitazont és pioglitazont a PPAR γ kontrolljaként és (8S)-HETE-t a PPAR α kontrolljaként) DMSO-ban oldjuk, és zsírsav-mentes 10% magzati borjúsérumot tartalmazó Ham-féle F-12 közeggel hígítjuk, hogy a DMSO végkoncentrációja a tenyészetben 0,01% legyen. 24 óra elteltével mérjük a CAT aktivitást és a β -galaktozidáz aktivitást.

Az eredményeket a 2. táblázatban közöljük. Ezekből az eredményekből látható, hogy a találmány szerinti vegyületek erős transzaktiváló hatást fejtenek ki a humán peroxiszóma proliferátor-aktivált α - és γ -receptorra.

2. táblázat

Példa száma	Transzaktiváló hatás	
	PPAR α	PPAR γ
	EC ₅₀ (μ mol/l)	EC ₅₀ (μ mol/l)
1.	0,44	-
2.	0,63	6,8
3.	0,24	0,24
Troglitazon	-	1,15
Pioglitazon	-	0,72
(8S)-HETE	1,3	-

Ipari alkalmazhatóság

A fenti eredményekből látható, hogy a találmány szerinti szubsztituált benziltiazolidin-2,4-dion-származékok, amelyek új vegyületek, kiváló humán PPAR transzaktiváló hatással rendelkeznek.

Abból a tényből, hogy a találmány szerinti vegyületek humán PPAR-re agonista aktivitást fejtenek ki, várható, hogy ezek a vegyületek gyógyászati szerként cukorbetegség és/vagy hiperlipidémia kezelésére alkalmazhatók.

Szabadalmi igénypontok

1. (1) általános képletű szubsztituált benziltiazolidin-2,4-dion származékok - a képletben

A jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált fenoxicsoport vagy adott esetben szubsztituált benziloxicsoport -

valamint gyógyászatilag elfogadható sóik és hidrátjaik.

2. Az 1. igénypont szerinti szubsztituált benziltiazolidin-2,4-dion-származékok, gyógyászatilag elfogadható sóik és hidrátjaik, amelyekben A jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport.

3. Az 1. igénypont szerinti szubsztituált benziltiazolidin-2,4-dion-származékok, gyógyászatilag elfogadható sóik és hidrátjaik, amelyekben A jelentése adott esetben szubsztituált fenoxicsoport.

4. Az 1. igénypont szerinti szubsztituált benziltiazolidin-2,4-dion-származékok, gyógyászatilag elfogadható sóik és hidrátjaik, amelyekben A jelentése adott esetben szubsztituált benziloxicsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül az N-[(4-benziloxifenil)metil]-5-[(2,4-dioxotiazolidin-5-il)metil]-2-metoxibenzamid és gyógyászatilag elfogadható sói és hidrátjai.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül az N-[(4-fenoxifenil)metil]-5-[(2,4-dioxotiazolidin-5-il)metil]-2-metoxibenzamid és gyógyászatilag elfogadható sói és hidrátjai.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek közül az N-[(bifenil-4-il)metil]-5-[(2,4-dioxotiazolidin-5-il)metil]-2-metoxibenz-



amid és gyógyászatilag elfogadható sói és hidratjai.

8. Vércukorcsökkentő gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként legalább egy (1) általános képletű szubsztituált benziltiazolidin-2,4-dion-származékot - a képletben

A jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált fenoxicsoport vagy adott esetben szubsztituált benziloxicsoport -

vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját vagy hidratját tartalmazza.

9. Lipidcsökkentő gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként legalább egy (1) általános képletű szubsztituált benziltiazolidin-2,4-dion-származékot - a képletben

A jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált fenoxicsoport vagy adott esetben szubsztituált benziloxicsoport -

vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját vagy hidratját tartalmazza.

10. Humán peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor (PPAR) agonista szer, amely hatóanyagként legalább egy (1) általános képletű szubsztituált benziltiazolidin-2,4-dion-származékot - a képletben

A jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált fenoxicsoport vagy adott esetben szubsztituált benziloxicsoport -

vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját vagy hidratját tartalmazza.

A meghatalmazott:

DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

dr. Kiss Ildikó

szabadalmi ügyvivő

Aktaszámunk: 96348-3301 SI

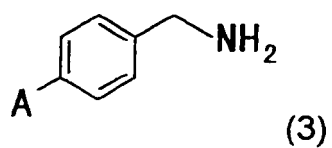
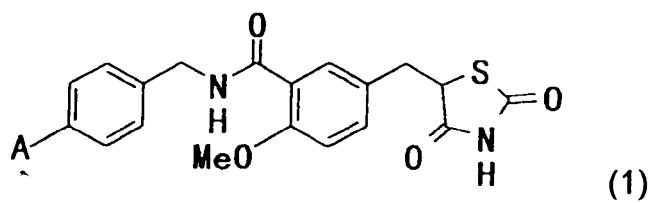
2 oldal nyitva

2002. 10. 02. PK

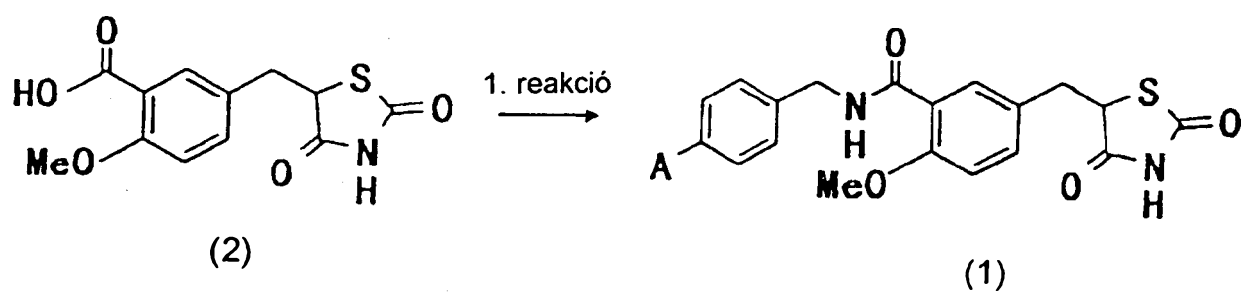
P02 02 701

1/2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



1. reakcióvázlat



1. ábra

