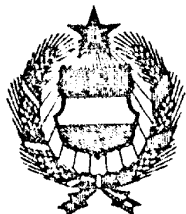


SZABADALMI LEÍRÁS

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

(11)

192 086

B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 C 101/12,
C 07 C 101/16,
C 07 C 101/24
C 07 C 101/28,
C 07 C 101/30

A bejelentés napja: (22) 84. 12. 05. (21) 4526/84.

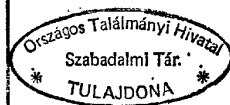
A bejelentés elsőbbsége: (33) Amerikai Egyesült Államok

(32) 83. 12. 06., 84. 11. 09.

(31) 558 643, 669 342

A közzététel napja: (42) 85. 08. 28.

Megjelent: (45) 1988. 1. 15.



(72)

SEILER Nikolaus, biokémikus, Strasbourg (FR)

(73)

Merrill Dow Pharmaceuticals Inc. Cincinnati,
Ohio (US)

(54)

Eljárás D-aminosav-oxidáz szubsztrátumok előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű D-aminosav származékok – ahol

R jelentése hidrogénatom, vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R₁ jelentése

- adott esetben egy vagy két 1–4 szénatomos alkoxi-, trihalogén-metil-, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil-, vagy dimetil-amino-csoporttal helyettesített fenil- vagy naftil-(1–4 szénatomos) alkil- illetve 2–5 szénatomos alkenilcsoport, ahol az alkil- illetve alkenilcsoport még egy helyen halogénatommal lehet helyettesítve,
- adott esetben egy vagy két hidroxil-csoporttal helyettesített, adott esetben részben telített fenil- vagy naftilcsoport

– és gyógyászati lag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására.

Az eljárás során

- a) egy D-aminosav-származékot N-alkileznek,
- b) egy D-aminosavat vagy egy észterét redukálószer jelenlétében alkilezik, vagy

- c) egy primer amint α-ketosavval reagíltatnak.

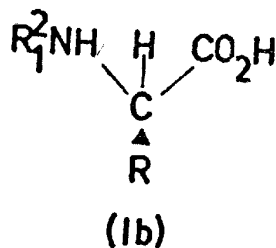
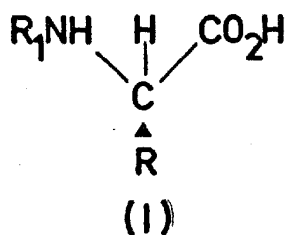
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új D-aminosav származékok – ahol

R jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R₁ jelentése

- adott esetben egy vagy két 1–4 szénatomos alkoxi-, trihalogén-metil-, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkil- vagy dimetil-amino-csoporttal helyettesített fenil- vagy naftil-(1–4 szénatomos) alkil- illetve 2–5 szénatomos alkenil-csoport, ahol az alkil- illetve alkenilcsoport még egy helyen halogénatommal lehet helyettesítve,
- adott esetben egy vagy két hidroxilcsoporttal helyettesített, adott esetben részben telített fenil- vagy naftil-csoport,
- és gyógyászati lag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására.

Az (I) általános képletű D-aminosav származékok gyógyászati lag aktívak és a D-aminosav oxidáz enzim szubsztrátumai.



A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű D-aminosav származékok egyetlen kivétellel mindig D-enantiomorf alakban léteznek: az egyetlen kivétel a glicin, ahol természetesen nincs asszimmetriacentrum.

Ahhoz, hogy a D-aminosav oxidáz enzim megfelelő szubsztrátumát kapjuk, az α -amino nitrogénnek szekunder amin formában kell lennie: ebből képződik a folyamatban létrejövő terápiás szerv aktív primer aminja. Az α -amino nitrogén terciér amin nem lehet. Mindezt az 1. reakcióvázlat szemlélteti.

Lényegében a találmány oltalmi körébe olyan vegyületek tartoznak, amelyek

- valamilyen primer amino terápiás csoportból vagy annak aktív származékából és
- valamilyen (IA) általános képletű D-aminosav csoportból vagy annak aktív származékából állnak, s ezek a vegyületek a D-aminosav oxidáz enzimmal érintkezve in vivo enzimatis hasadásra képesek.

A D-aminosav oxidáz esetében az ilyen hasadás hozza létre a primer amin tartalmazó terápiás szert, amely aztán a legtöbb esetben erőteljesebben képes hatni arra a betegségre vagy azokra a betegségekre, amely(ek)re a gyógyszer használatos. Például a glicin aktív származékai és az antidepresszáns hatású (E)-2-(3-trifluor-metil-fenil)-3-fluoro-allil-amin közti reakcióval létrehozott N-(E)-3-fluoro-2-(3-trifluor-metil-fenil)-2-propenilglicin annak a ténynek folytán fejt ki antidepresszáns hatást emlősökben, hogy a D-aminosav oxidáz enzim szubsztrátuma.

A találmány oltalmi körébe magától értetődően nagyon különböző vegyületek D-aminosav szubsztrátumai tartoznak, amely vegyületek igen széles körű terápiás hatást mutatnak. Általában az (I) általános képletű vegyületek jobb, de hasonló gyógyászati aktivitást mutatnak, mint ami az aminocsoportot viselő gyógyhatású szerek esetében önmagában ismert.

Általánosságban az (I) általános képletű D-aminosav származékok közül előnyösen alkalmazhatók a glicin-(R jelentése hidrogénatom) és alanin-(R jelentése $-\text{CH}_3$ csoport)-származékok.

Az R_1 -el szubsztituált $-\text{NH}_2$ csoportot tartalmazó gyógyhatású szerek például vérnyomáscsökkentő, értágító dopamin agonista, anorektális, migrén-ellenes, antidepresszív, antibakteriális, gombaellenes, vírusellenes, protozoa-ellenes, vizelethajtó, epilepszia-ellenes, citotoxikus, szorongásoldó, centrálisan ható vérnyomáscsökkentő, vérnyomáscsökkentő szerként használatos ACE (Angiotenzin átalakító enzim) inhibitor hatásokat mutathatnak.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyös anorektális hatású vegyületek az (Ib) általános képletű D-aminosav oxidáz szubsztrátumok, ahol R jelentése az (I) általános képletnél megadott, R_1 pedig az alábbiakban felsorolt vegyületek dezamino maradékait jelentheti:

α -metil-4-(trifluor-metil)-fenetil-amin,
 α -metil-3-(trifluor-metil)-fenetil-amin,
 β,β -difluor-amfetamin.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyös centrális hatásúak és a magas vérnyomás kezelésére használatosak azok a D-aminosav oxidáz szubsztrátumok, ahol az R_1 terápiás szerek az α -metil-dopamin dez-amino maradékai.

A mentális depresszió kezelésére használt terápiás szerek igen nagy vegyületcsoportot képviselnek. Ezek az általánosan antidepresszánsnak nevezett vegyületek

lehetnek

- 1) inhibitorok, mégpedig irreverzibilis és kompetitív inhibitorok,
- 2) olyanok, amelyek beavatkoznak a norepineprin vagy a szerotonin idegsejten keresztüli felvételébe, és
- 3) egy vegyes csoport, amelyik nem tartozik az előző csoportok egyikéhez sem.

A diuretikumok területén az (I) általános képletű vegyületben R_1 különféle diuretikumok dezamino maradékait jelentheti, feltéve, hogy a diuretikum nem tartalmaz egy aril vagy aromás heterociklusos gyűrűvel szomszédos primer amin csoportot, vagy a primer aminnal szomszédos valamilyen α -karbonsavat vagy észtert. Így a dopamin származékok és a hasonló hatású vegyületek egyéb tulajdonságaik mellett diuretikus hatást fejtenek ki a vese értágítás és nátrium kiürülés következtében.

Ennek megfelelően ezek dezamino maradékai hasznos szubsztrátumokat jelentenek a találmány szerinti eljárás gyakorlatában.

Általában a találmány szerinti eljárás vegyületeit az irodalomban ismert analóg kémiai eljárások alkalmazásával állítjuk elő. Ilyen eljárások lehetnek az

- aminszármazékok N-alkilezése,
- a D-aminosavnak, valamint észtereinek redukív alkilezése és
- a primer amin redukív alkilezése.

Természetesen nemcsak ezek az eljárások alkalmazhatók, de ezek az előnyös szintetikus eljárások az (I) általános képletű vegyületek előállítására. Az, hogy az eljárások közül melyiket választjuk, a szakember számára kézenfekvő módon a szokásos paraméterektől, valamint attól függ, hogy a vegyületek közül melyik áll rendelkezésre.

Az aminszármazékok N-alkilezését a C reakcióvázlattal szemléltethetjük, amelynél R és R_1 jelentése az előzőekben megadott: X valamely lehasítható csoport így halogénatom, például klór-, bróm- vagy jódatom; R_4 jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport; R_7 jelentése hidrogénatom vagy egy N-védőcsoport, így például

$\text{C}_6\text{H}_5\text{C}-$, $\text{R}_6\text{OC}-$ vagy $\text{C}_6\text{H}_5\text{OC}-$ csoport, ahol R_6 jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport.

Ha R_7 jelentése hidrogénatom, az előző reakciót valamilyen inert oldószerben, így például dimetoxietánban, dimetil-formamidban, dimetil-szulfidban, tetrahydrofuránban hajthatjuk végre. Ekvivalensnyi mennyiségű valamilyen (VIII) általános képletű megfelelő sav-származékot reagáltatunk a (VII) általános képletű N-védett aminnal egy ektivalens mennyiségű valamilyen bázis, így például trietil-amin jelenlétében, 1–24 óra alatt, körülbelül -70 és 100°C közötti hőmérsékleten.

A kapott N-alkilezett-D-aminosav észter származékokat szilikagél oszlopkromatográfiával vagy átkristályosítással tisztíthatjuk. A kívánt (I) általános képletű D-aminosav szubsztrátumokat az előzőekben leírt módon, a megfelelő (IX) általános képletű észterek hasításával kaphatjuk meg.

A D-aminosavnak és észtereinek redukív alkilezését a D. reakcióvázlattal szemléltetjük.

A reakcióban R, R_1 , R_4 jelentése az előzőekben megadott és a

60 R''

R' C-

csoport az R₁ csoporttal ekvivalens csoportot jelent. Így a fenti reakcióvázlatban a (X) általános képletű keton a dezaninocsoportot viselő terápiás szer megfelelő keto-származékát jelenti.

A redukzív alkilezést az irodalomból (R.F. Borsch és társai, JACS 93. 2897 (1971) ismert módon hajtjuk végre.

Ennek megfelelően a (X) általános képletű karbonil-származékot és a (III) általános képletű D-aminosavat, vagy annak észter-származékát valamilyen redukálószer, például hidrogén és egy megfelelő katalizátor jelenlétében reagáltatjuk. Alkalmos katalizátor lehet például a csontszénes palládium, platina-oxid, nátrium-bórhidrid (BH₄Na), nátrium-ciano-bórhidrid (BH₃NaCN). Ha bórhidrideket használunk katalizátorként, fontos, hogy a reakcióelegy pH-ját körülbelül pH = 6–8 közötti értéken tartsuk. A redukzív alkilezés egy lépéses reakció. Így a (XI) általános képletű hipotetikus imin intermediert sosem izoláljuk, hanem rögtön a (XII) általános képletű megfelelő aminhoz jutunk. A (XII) általános képletű vegyület, vagy a vele ekvivalens szerkezetű (IV) általános képletű vegyület dezészterezését az előzőekben leírtak szerint végezzük.

A primer amin redukzív alkilezését az E. reakcióvázlat szerint végezhetjük, mely reakciónál az R, R₁ és R₄ jelentése a fenti.

Általánosságban a reakciót ugyanolyan körülmények között hajtjuk végre, mint a D. reakcióvázlat esetében. A (IVa) általános képletű aminosav származékokat egy racém keverék formájában kapjuk és a (IVa) képletű aminosav származékokat ismert módon (IV) képletű megfelelő D-aminosav származék D-enantiomerjévé rezolválhatjuk. A (IV) általános képletű vegyületek dezészterezését az előzőekben leírt módon hajtjuk végre. Eljárhatunk úgy is, hogy a (IVa) általános képletű racém aminosav származékokat dezészterezzük, ekkor megkapjuk az (I) általános képletű racém aminosav oxidáz szubsztátumokat, amelyeket aztán rezolválva, megkapjuk a kívánt (I) általános képletű D-aminosav oxidáz szubsztátumokat.

Az alább következő példák a találmány szerinti eljárást szemléltetik.

1. Példa

N-(3,4-dihidroxi-fenil)glicin

1,12 g N-terc-butoxikarbonil-β-3,4-dimetoxi-fenil-amin oldatát, amelyet β-3,4-dimetoxi-fenil-amin és di-terc-butil-dikarbonát 15 ml tetrahydrofuranban való reagáltatásával nyerünk, lassan hideg (körülbelül –70°C hőmérsékletű) litium-diizopropil-aminhoz – amelyet 15 ml tetrahydrofuranban 0,40 g diizopropil-amin és 2,7 ml 1,5 M n-butil-litium reagáltatásával kaptunk – adjuk. 30 perc után 0,72 g terc-butil-bróm-acetát 5 ml tetrahydrofuranban készült oldatát adjuk hozzá, a hűtőfürdőt eltávolítjuk és a reakcióelegyet egy éjszakán át keverjük. Ezután az oldószert elpárologtatjuk és a terméket extrakcióval izolálva 1,10 g világos narancssárga olajat kapunk. Oszlopkromatográfiával való tisztítás után (szilikagél, 40%-os éteres petroleter eluens) 0,66 g, gyakorlatilag tiszta védett aminosavat kapunk szintelen olaj formájában.

Ennek a terméknek egy részét, 0,50 g-ot, 20 ml 47%-os vizes hidrogén-bromidban 5 óra hosszat for-

raljuk visszafolyatós hűtő alatt, majd szárazra pároljuk. A kapott 0,29 g szilárd maradékot 5 ml etanolban oldjuk és 0,18 g, feleslegben vett propilén-oxiddal kezeljük, a kapott csapadékot összegyűjtjük, szárítjuk. Így 0,20 g N-(3,4-dihidroxi-fenil)-glicint kapunk, szürkés por formájában. Olvadáspont: 245–256°C (bomlik).

2. Példa

N-(E)-3-fluor-2-(3-trifluor-metil-fenil)-2-propenil glicin

0,96 (E) N-terc-butoxi-karbonil-2-(trifluor-metil-fenil)-3-fluor-allil-amin – amelyet (E)-2-(3-trifluor-metil-fenil)-3-fluor-allil-amin és di-terc-butil-dikarbonát szokásos reagáltatásával kapunk – 20 ml dimetil-formamidban (DMF) oldunk, majd körülbelül –10°C hőmérsékletre hűtünk. 0,14 g nátrium-hidrid ásványolajban készült (körülbelül 55% NaH) diszperzióját adjuk a reakcióelegyhez és 20 perces keverés után 0,55 g terc-butil-bróm-acetát 1 ml dimetil-formamidban készült oldatát adjuk hozzá cseppenként. A keverést további 1 óra hosszat folytatjuk –10°C hőmérsékleten, majd vizet adunk a reakcióelegyhez, végül a terméket éteres extrakcióval izoláljuk. A nyers terméket szilikageles oszlopkromatográfiával, 20%-os éteres petroleter eluens felhasználásával tisztítjuk, ami után 0,63 g védett aminosavat kapunk szintelen olaj formájában. Kitermelés. 48%.

Ezt az anyagot 20 ml trifluor-ecetsavban oldjuk, szobahőmérsékleten, majd 1 óra elteltével szárazra pároljuk. A maradékot 5 ml metanolban feloldjuk, majd 1 ml propilén-oxiddal kezeljük –20°C hőmérsékleten, egy éjszakán keresztül. A kapott csapadékot összegyűjtjük, majd szárítás után szintelen tiszta kristályok alakjában megkapjuk a kívánt glicin származékot. Kitermelés: 0,12 g, 30%. Olvadáspont: 199–201°C (bomlik).

3. Példa

N-(1,2,3,4-tetrahidro-6,7-dihidroxi-2-naftil)-glicin

2,06 g 6,7-dimetoxi-2-(1,2,3,4-tetrahidro)-naftalinon és 1,3 g terc-butil-glicinát 20 ml vízmentes tetrahydrofuranban készült oldatát szobahőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük 4A pórusméretű molekulaszűrővel, 0,6 g nátrium-ciano-bórhidridet adunk hozzá két 0,3 g-os részletben, 6 óránként. Ezután a reakcióelegyet szűrjük, a szűrletet pedig vákuumban bepároljuk. A maradékot 50 ml dietil-éterben oldjuk. A szerves fázist vízzel, sósvízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, ekkor N-terc-butil-oxi-karbonil-metil-6,7-dimetoxi-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-naftalint kapunk. Ezt 5 óra hosszat forraljuk 47%-os vizes hidrogén-bromidban, visszafolyatós hűtő alatt. A vákuumban való bepárlás után kapott szilárd maradékot etanolban feloldjuk, feleslegben vett propilén-oxiddal kezeljük, ekkor megkapjuk a kívánt cím szerinti vegyületet.

4. Példa

N-3-(3-trifluor-metil-fenil)-2-propil-alanin

1,9 g 1-metil-2-(3-trifluor-metil-fenil)-etil-amin 2,09 g (S)-terc-butil-2-bróm-propionát és 1,4 ml trietil-amin 20 ml dimetil-formamiddal készült elegyét szobahőmérsékleten 16 óra hosszat keverjük. Az oldatot ezután vákuumban bepároljuk és a maradékot 50 ml

dietyl-éterrel extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd sósvízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografáljuk, így N-3-(3-trifluor-metil-fenil)-2-propil-alanin (R)-terc-butyl-észter kapunk, amely a kívánt terméké hidrolizálható.

A már ismertett eljárásokkal az alábbi (I) képletű D-aminosav-származékok is előállíthatók:

- 5) N-2-(3,4-dihidroxi-fenil)etil-glicin hidrobrmqid (o.p.: 179°C),
- 6) N-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etil-alanin (o.p. 264°C,
- 7) N-(1,2,3,4-tetrahydro-6,7-dihidroxi-2-naftil)glicin monohidrát (o.p.: 115°C),
- 8) N-2-(4-(dimetil-amino)-2-metil-fenil)-1-metil-glicin dihidroklorid (o.p.: 216°C),
- 9) n-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-fluor-2-propenil-glicin (E), (o.p.: 188°C),
- 10) N-2-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-fluor-2-propenil-alanin (o.p.: 191°C),
- 11) N-3-fluor-2-(3-metoxi-fenil)-2-propenil-L-norleucin (Z), (o.p.: 168°C) és
- 12) N-3-fluor-2-(3-metoxi-fenil)-2-propenil-glicin (Z), (o.p.: 190°C).

Azt, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek megfelelő szubsztátumai-e a D-aminosav oxidáznak, egyszerű in vitro vizsgálatokkal, szokásos laboratóriumi módszerek alkalmazásával valószínűsítettük. Az in vitro vizsgálatokhoz közönséges disznóvese D-aminosav oxidázt használtunk. A vegyületeket az enzimatis reakciókhoz szükséges optimális körülmények között inkubáltuk, majd vagy a hidrogén-peroxid képződést, vagy a várt primer amin képződést határoztuk meg a szubsztátum koncentráció, inkubációs idő stb. függvényében.

Általánosságban a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek beadási módját és dózisát az aminos-csoportot tartalmazó terápiás szerek esetében szokásos kiértékelő módszerekkel határoztuk meg.

Az enzimhatást az alábbi adatok jelzik in vitro vizsgálatoknál (pH = 8,3) az 5) – 12) vegyületeknek, mint szubsztátumnak alkalmazása esetén, közönséges disznóvese D-aminosav-oxidáz alkalmazásával (14 egység/mg fehérje: Sigma Chemical Co., St. Louis):

- | | |
|----------------------------|--|
| 5) $K_M = 3 \text{ mM}$ | $V_{\max} = 10 \text{ umol/mg fehérje/h}$ |
| 6) $K_M = 2,5 \text{ mM}$ | $V_{\max} = 17 \text{ umol/mg fehérje/h}$
(a D-enantiomerre számítva) |
| 7) $K_M = 10 \text{ mM}$ | $V_{\max} = 17 \text{ umol/mg fehérje/h}$ |
| 8) $K_M = 2 \text{ mM}$ | $V_{\max} = 2 \text{ umol/mg fehérje/h}$ |
| 9) $K_M = 3 \text{ mM}$ | $V_{\max} = 17 \text{ umol/mg fehérje/h}$ |
| 10) $K_M = 0,5 \text{ mM}$ | $V_{\max} = 7 \text{ umol/mg fehérje/h}$ |
| 11) $K_M = 0,6 \text{ mM}$ | |
| 12) $K_M = 0,6 \text{ mM}$ | |

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű D-aminosav oxidáz szubsztátumok – ahol

R jelentése hidrogénatom, vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R₁ jelentése

– adott esetben egy vagy két 1–4 szénatomos alkoxi-, trihalogén-metil-, hidroxi-, 1–4 szénatomos alkil- vagy dimetil-amino csoporttal helyettesített fenil- vagy naftil-(1–4 szénatomos) al-

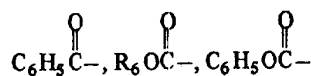
kil- illetve 2–5 szénatomos alkenil-csoport, ahol az alkil- illetve alkenilcsoport még egy helyen halogénatommal lehet helyettesítve, vagy – adott esetben egy vagy két hidroxicsoporttal helyettesített, adott esetben részben telített fenil- vagy naftilcsoport,

– és gyógyászati alkalmazható savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy

10 a) valamilyen R₁NHR₇ általános képletű vegyületet – ahol R₇ jelentése hidrogénatom,

15

20



25

30



35

40

45

50

55

csoport, ahol R₆ jelentése 1–4 szénatomos alkil-csoport – egy (VIII) általános képletű D-aminosav származékkal – ahol X jelentése lehasítható csoport, így halogénatom, R₄ jelentése hidrogénatom vagy egy 1–4 szénatomos egyenes vagy elágazó láncú alkil-csoport – N-alkilezzük valamilyen bázis jelenlétében, 1–24 óráig, – 70 és 100°C közötti hőmérsékleten, majd kívánt esetben eltávolítjuk az észter és amin védőcsoportokat, vagy

b) egy (X) általános képletű karbonil-származékot – melynél a

csoport jelentése az R₁-gyel megegyező – és egy (III) általános képletű D-aminosavat – melynél R és R₄ jelentése a fenti – vagy annak észter-származékát redukálószer, előnyösen hidrogén, és egy megfelelő katalizátor jelenlétében reagáltatunk és adott esetben az észtercsoportot eltávolítjuk, vagy

c) egy R₁NH₂ általános képletű vegyületet a b) eljárás szerint egy (XIV) általános képletű vegyülettel reagáltatunk – melyeknél R₁, R és R₄ jelentése a fenti –, majd a kapott racém keveréket ismert módon a megfelelő D-aminosav-származék D-enantiomerjévé rezolváljuk és adott esetben az észtercsoportot eltávolítjuk.

(Elsőbbsége: 1983. 12. 06.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és R₁ jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

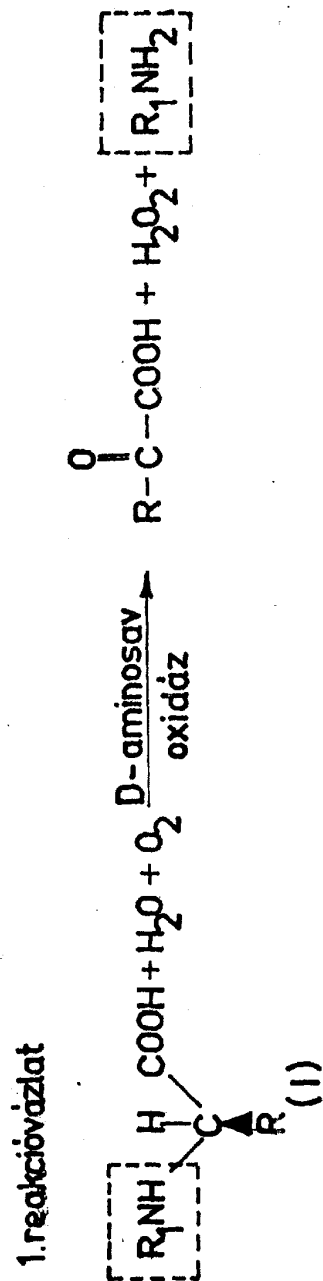
(Elsőbbsége: 1983. 12. 06.)

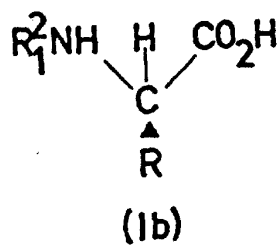
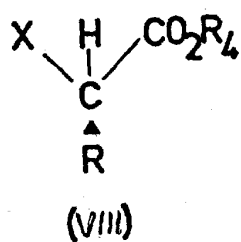
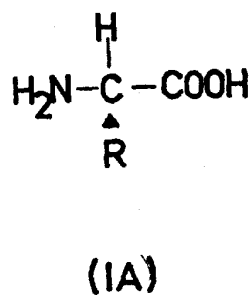
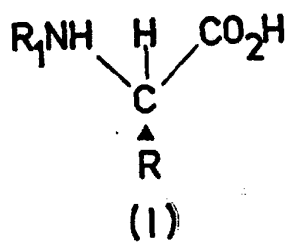
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R jelentése hidrogénatom és R₁ jelentése az 1. igénypontban megadott, azzal jellemezve, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1984. 11. 09.)

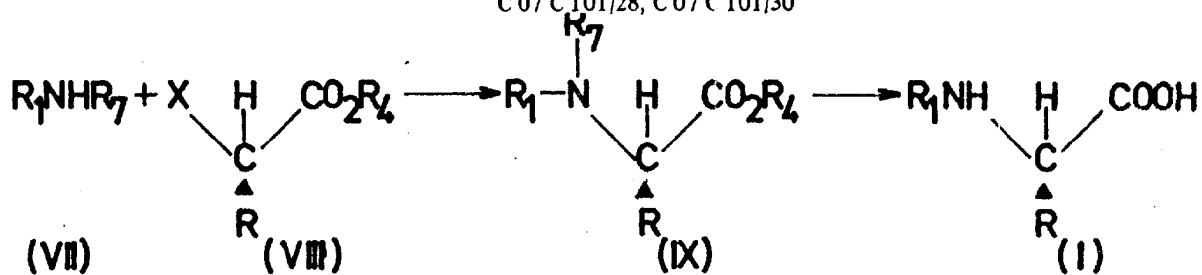
Országos Találmányi Hivatal
Fk.: Himer Zoltán

Kódex

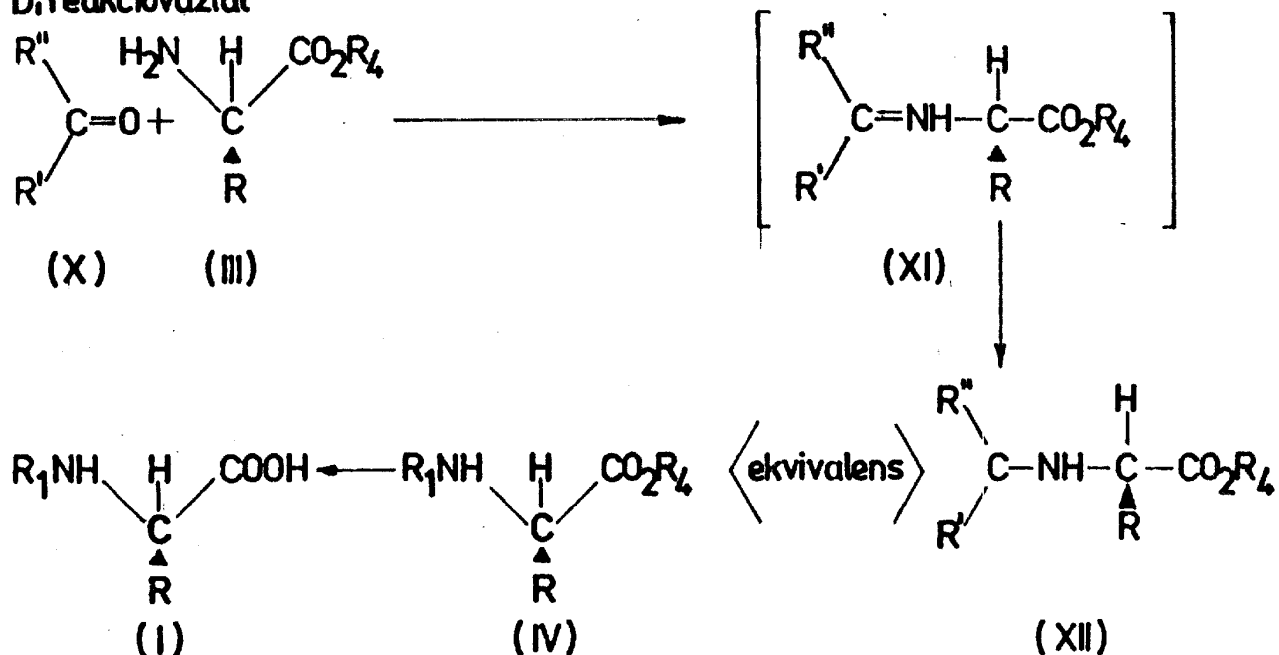




C, reakcióvázlat



D, reakcióvázlat



E, reakcióvázlat

