

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

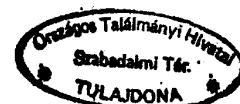
SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
193827 B

(22) A bejelentése napja: 85.10.11. (21) 3957/85
(33) FR:
(32) 84.10.12.
(31) 84 15.658

(51) Int.Cl.₄
C 07 D 491/048
C 07 D 495/04
A 61 K 31/40

(41)(42) A közzététel napja: 1986.11.28.
(45) Megjelent: 1989.07.24.



(72) Feltalálók:
FESTAL Didier, Ecully, DESCOURS Denis,
Villeurbanne, DEPIN Jean-Claude, QUEN-
TIN Yvette, Lyon FR

(73) Szabadalmas:
Lipha, Lyonnaise Industrielle Pharmaceutique,
Lyon, FR

(54) ELJÁRÁS TIENO- ÉS FURO [2,3-c] PIRROL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás a hiperacidi-
tást csökkentő (II) általános képletű vegyü-
letek előállítására, a képletben

X_1 és X_2 jelentése oxigén- vagy kénatom,
 R_1 jelentése 1-8 szénatomos alkilcso-
port, 2-5 szénatomos alkinilcsoport
vagy összesen 3-8 szénatomos alkoxi-
-alkil-csoport, fenil- vagy benzilcso-
port;

R_2 jelentése hidrogénatom vagy 1-4
szénatomos alkilcsoportot jelent;
 $m = 2$ vagy 3 ;

ha $m = 2$, X_1 és X_2 kénatomot jelent,
U jelentése 3-amino-ciklobutén-1,2-
-dion-4-il-amino-csoport vagy N-
-(amino-szulfonil)-amidinocsoport

(III), (IV) vagy (V) általános kép-
letű nitrogéntartalmú csoport;

m , X_1 és X_2 egyéb jelentései esetében azon-
ban

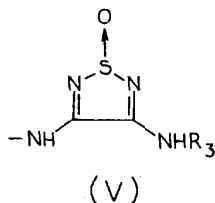
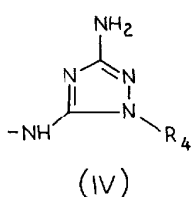
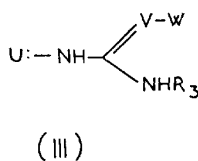
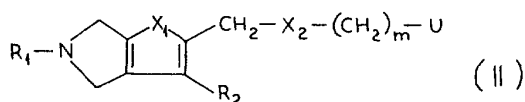
U csak (III) vagy (V) általános kép-
letű csoport lehet,
a csoportokban

V nitrogénatomot és W cianocsoportot
vagy

W cianocsoportot és V $-\text{CH}=\text{}$ csoportot
jelent,

R_3 hidrogénatomot, 1-4 szénatomos al-
kilcsoportot vagy 2-5 szénatomos
alkinilcsoportot és

R_4 1-3 szénatomos alkinilcsoportot je-
lent.



A találmány tárgya eljárás 5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol- és 5,6-dihidro-4H-furo[2,3-c]pirrol-származékok előállítására.

A számos állati szövetben előforduló hisztamin több fiziológias mechanizmusban vesz részt, például a gyomorsav-kiválasztásban. A hisztamin hatását a klasszikus antihisztaminokkal, mint pl. a prometazinnal blokkolható, H₁-típusú szöveti receptorokhoz és a fenti gyógyszerekkel szemben érzéketlen és például a gyomorsav-kiválasztásért felelős H₂-típusú receptorokhoz kötődve fejti ki.

Különböző vegyületeket ajánlottak már H₂-hisztamin-antagonista és így gyomorsav-kiválasztást gátló szereként, melyek gyógyszerkészítmények hatóanyagaként gyomorfekélyek és a gyomor savassága által okozott vagy súlyosbított betegségek kezelésére használhatók, így a cimetidint és a ranitidint.

Számos áttekintő munkát és monográfiát közöltek már az ilyen típusú vegyületcsoportról, amely továbbra is kutatások tárgyát képezi, hogy hatásosabb és a fekélybetegség kezelésére alkalmasabb új vegyületeket találjanak.

A közölt vegyületek kémiai szempontból való összehasonlítása azt mutatja, hogy általában aromás benzolgyűrűből vagy heterociklusos gyűrűből állnak, amely leggyakrabban heteroatomot, főleg kén- vagy oxigénatomot tartalmazó alifás lánc közvetítésével kapcsolódnak a szerves kémiából ismert nitrogéntartalmú csoportokhoz.

Úgy tűnik, hogy viszonylag kisszámú biciklusos kondenzált vegyületet tanulmányoztak, amelyek H₂-hisztamin-receptor antagonistá hatásuk alapján rendelkeznek fekélyellenes tulajdonságokkal.

A 4,238,487 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásból benzo-furán-származékok és a 779,775 számú szabadalmi leírásból imidazo-piridin-származékok ismertek.

A WO 84/00544 számú nemzetközi szabadalmi bejelentés sejtvédő és H₂-antihisztamin tulajdonságokkal rendelkező, tág értelemben definiált vegyületeket ír le, amelyek nitrogéntartalmú aromás vagy aliciklusos gyűrűhöz kapcsolódó, benzol- vagy 5-6 tagú heterociklusos magból álló biciklusos rendszerből származhatnak, beleértve így a furo- és tieno-piridin- és -izokinolin-származékokat. A leíró részben bemutatott reakcióvázlatok és szintézisek csak izokinolin- és furó- vagy tieno-piridin-származékokra vonatkoznak, és csak az izokinolin-származékokat írják le. A javasolt reakcióvázlatok vagy szintézisek egyike sem teszi lehetővé tieno- és furo[2,3-c]pirrol-származékok előállítását és egyikük sem vonatkozik ezekre a vegyületekre.

A 2,384,765 számú francia szabadalmi leírás tárgyát amino-szubsztituált furánszármazékok és a 2,391,209 számú francia szabadalmi leírását amino-alkil-tiofén-származékok képezik. E két szabadalmi leírásban közölt

vegyületek monociklusos dialkil-amino-alkil-furán- vagy -tiofén-szerkezetűek. Ezen gyógyszerként használható vegyületek a cimetidin-típusú klasszikus hatásmechanizmus szerint

5

fejti ki hatásukat. Ezenfelül az „1,2-diamino-ciklobutén-3,4-dion-származékok” című, 2,098,988 számú brit szabadalmi leírás tárgyát olyan vegyületek képezik, melyeknek szerkezetében egy ciklusos tiofén- vagy furángyűrű kapcsolódik össze az amino-ciklobutén-dion-végcsoporttal. E vegyületek, melyeknek antihisztamin hatásmechanizmusa a cimetidinéhez hasonlítható, többé-kevésbé azonos aktivitással rendelkeznek.

10

15

20

25

30

35

40

Azt találtuk, hogy biciklusos kondenzált rendszerek egyes származékai, mint az (Ia) 5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-, illetve az (Ib) 5,6-dihidro-4H-furo[2,3-c]pirrol-származékok, különösen jelentős gyomorszekréciót gátló és fekélyellenes tulajdonságokkal rendelkeznek és ebben a tekintetben messze felülmúlják a gyógyszerészetben szokásosan használt vegyületeket, mint pl. a cimetidint és ranitidint, vagy a WO 84/00544 számú, fentebb idézett szabadalmi bejelentésben előnyös vegyületekként leírt tetrahidroizokinolin-származékokat. A találmány szerinti vegyületeket és ezeket a különböző vegyületeket hasonló szerkezetük alapján összehasonlítotuk.

Az találtuk, hogy a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek H₂-hisztamin-receptorokat antagonistáló hatása erre az aktivitásra jellemző, kis mértékben reverzibilis típusú mechanizmus szerint megy végbe, ami a vegyületeknek figyelemreméltóan tartós szekréciógátló tulajdonságokat kölcsönöz.

A találmány szerinti (II) általános képletű vegyületekben

45

50

55

60

65

X₁ és X₂ jelentése oxigén- vagy kénatom,
R₁ jelentése 1-8 szénatomszámú, egyenes vagy elágazó láncú alkil-csoport, 2-5 szénatomos alkinil-, előnyösen propargilcsoport, összesen 5-8 szénatomszámú alkoxi-alkil-csoport vagy fenil-, vagy benzilcsoport;
R₂ hidrogénatomot, vagy egyenes vagy elágazó 1-4 szénatomos alkil-, előnyösen metilcsoportot jelent;
m értéke 2 vagy 3;
ha m értéke 2 és X₁ és X₂ kénatomot jelent,
U jelentése 3-amino-ciklobutén-1,2-dion-4-il-amino-csoport, N-(amino-szulfonil)-amidino-csoport, (III), (IV) vagy (V) általános képletű nitrogéntartalmú csoport,
m, X₁ és X₂ egyéb jelentései esetében U csak (III) vagy (V) általános képletű csoport lehet,

- a (III) általános képletű csoportban
V nitrogénatomot és W cianocsoportot vagy
V —CH= csoportot és W nitrocsoportot jelent és
R₃ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomszámú, egyenes vagy elágazó alkilcsoport, 2-5 szénatomos alkinil-, előnyösen propargilcsoport
A (IV) általános képletű csoportban
R₄ 1-3 szénatomos alkil-, előnyösen metilcsoportot jelent.
Az (V) általános képletű csoportban
R₃ a fentebb megadott jelentésű.

Megjegyzendő, hogy bár a fenti (III)-(V) általános képletekben a kettőskötések meghatározott helyzetben vannak, különböző egyéb tautomer formák is előfordulhatnak, és a találmány ezen tautomer formák előállítására is kiterjed.

A találmány szerinti jellemző vegyületek közül megemlítjük az alábbiakat:

- N-ciano-N'-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-N"-metil-guanidin;
-N-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-1-(metil-tio)-2-nitro-eténamin (intermedier);
-N-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-eténdiamin;
-N-ciano-N'-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-N"-izopropil-guanidin;
-N-ciano-N'-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-N"-metil-guanidin;
-N-ciano-N'-{2-[(5-izopropil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-N"-metil-guanidin;
-N-ciano-N'-{2-[(5-benzil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-N"-metil-guanidin;
-3-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -N-szulfamoil-propionamidin;
-N-ciano-N'-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-N"-etil-guanidin;
-N-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-1-metil-[1,2,4]-1H-triazol-3,5-diamin;
-N-ciano-N'-{2-[(5-fenil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-N"-metil-guanidin;
-N-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-[1,2,5]-tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid;
-N-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-eténdiamin;
-N-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-furo [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-eténdiamin;
-N-ciano-N'-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-furo [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-N"-metil-guanidin;

- N-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-furo [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-1-(metil-tio)-2-nitro-eténamin (intermedier);
-N-ciano-N'-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-N"-propargil-guanidin;*
-N-{2-[(5-pentil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-eténdiamin;
-N-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-3-metil-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-eténdiamin;
-N-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-N'-metil-[1,2,5] tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid;
-N-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-N'-propargil-[1,2,5] tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid;
-N-{2-[(5-n-propil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-[1,2,5] tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid;
-N-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-1-(metil-tio)-2-nitro-eténamin (intermedier);
-N-{2-[(5-pentil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-1-(metil-tio)-2-nitro-eténamin (intermedier);
-N-ciano-N'-{2-[(5-fenil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-S-metil-izotiokarbamid (intermedier);
-N-ciano-N'-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-S-metil-izotiokarbamid (intermedier);
-N-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metoxi] -etil}-[1,2,5] tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid;
-N-{2-[(5-n-butil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-[1,2,5] tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid;
-N-{2-[(5-izobutil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-[1,2,5] tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid;
-N-{2-[(5-n-hexil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-[1,2,5] tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid;
-N-{2-[(5-n-pentil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-[1,2,5] tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid;
-N-{3-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -propil}-[1,2,5] tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid
-N-{2-[(5-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-[1,2,5] tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid;
-3-amino-4-{2-[(5-n-propil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-amino}-ciklobutén-1,2-dion;
-N-{2-[(5-n-propil-5,6-dihidro-4H-furo [2,3-c] pirrol-2-il) -metil-tio] -etil}-[1,2,5] tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid;

A találmány szerinti vegyületek ásványi vagy szerves savakkal könnyen képeznek savadációs sókat; gyógyászatilag elfogadható, ásványi savakkal képezett adfúciós sóként megemlíthetők például a hidrokloridok, hidro-

bromidok, szulfátok, foszfátok, szulfonátok; a leginkább használatos szerves sók az acetátok, tartarátok, citrátok, kámforszulfonátok, maleátok, fumarátok, metánszulfonátok; a savaddíciós sók szintén a találmány körébe tartoznak.

Mint hogy gátolni tudják a gyomorsavkiválasztást, a találmány szerint vegyületek fekélyellenes tulajdonságokkal rendelkeznek; e különösen intenzív és tartós hatás felhasználásukat rendkívül fontossá teszi peptikus fekélyek és más hasonló kóros jelenségek kezelésére. Megjegyzendő, hogy a (II) általános képletű találmány szerinti vegyületek szekréciógátló és fekélyellenes hatásának tartama és intenzitása függ az X_1 és X_2 heteroatom természetétől, de nagy részben az R_1 szubsztituens természetétől is, és ebben a tekintetben a (II) általános képletű vegyületek közül különösen azok előnyösek, melyekben X_1 és X_2 kénatomot jelent és R_1 valamely fentebb meghatározott csoportot jelent, és a pirrolgyűrű nitrogénatomjához kötődve legalább 2 szénatomos alifás csoportot tartalmaznak.

A gyomorszekréció tanulmányozására széles körben használt eljáráshoz H. Shay és munkatársai szerint [Gastroenterology 5, 43 (1945)] lekötött gyomorkapus patkányt alkalmazunk: körülbelül 200 g-os, 72 órán át éhezett nőstény patkányok gyomorkapuját enyhe éter-anesztézia alatt lekötjük. 4 óra múlva az állatokat megöljük és gyomortartalmukból mintát veszünk a savasság meghatározása céljából. A vegyületeket közvetlenül a gyomorkapú elkötése után intraperitoneálisan fecskendezzük be. A gyomor savasságát 50%-kal csökkentő dózist (ED_{50}) minden vegyületre kiszámítjuk, összehasonlítva a kontroll csoporttal. Minden vegyületet mértanilag növekvő három dózisban vizsgálunk. Minden csoport 10 patkányból áll.

A gyomor savtermelésben szerepet játszó H_2 -hisztamin-receptorok blokkolását *in vitro* tengerimalac izolált szívpitvar-fülcséjén és *in vivo* altatott patkányon a gyomornedv hiperaciditási próbájával vizsgáljuk.

Tengerimalac izolált szívpitvar-fülcséje: 300-400 g súlyú albinó tengerimalacokat tarkóüttessel megölünk és elvéreztetünk. A mellkas felnyitása után a jobb fülcsét gyorsan kivágjuk és 32°C-on tartott, erősen oxigénezett (95% O_2 és 5% CO_2) 100 ml Krebs-oldatot (összetétele gramm per literben: NaCl 6,9; KCl 0,35; $CaCl_2$ 0,28; $MgSO_4$ 0,14; $NaHCO_3$ 2,09; KH_2PO_4 0,16; glükóz 2) tartalmazó szervtartóba tesszük.

A fülcsét izometrikus feszültségmérő eszközzel kötjük össze, 1 g feszítőerőt alkalmazva. A spontán lüktetéseket galvanométeres regisztrálókészülékkel regisztráljuk.

1 órás stabilizálódási idő után 5 percenként kumulatív hisztamin dózisokat adunk a szervfűrdőhöz, ami a szív H_2 -típusú hisztamin-receptorainak stimulálása által a lüktetések gyorsulásához vezet. A hisztamin hozzáadá-

sát addig folytatjuk, amíg a fülcse összehúzó-dási ritmusa már nem fokozódik tovább (maximális hatás). Ekkor felvesszük a ritmusváltást a fűrdő hisztamin-koncentrációjának függvényében ábrázoló görbét. Mosás és 30 perc szünet után a fűrdőhöz hozzáadjuk a H_2 -antagonista vegyületet (találmány szerinti vegyület vagy vonatkoztatási vegyület) és a kísérletet újra elvégezzük.

Minden vegyületet megvizsgálunk mértanilag növekvő 3 koncentrációban, amelyek — a H_2 -receptorok blokkolása esetén — jobbra eltolják a hisztamin-koncentráció/kronotrop hatásgörbét. Minden hatóanyagra meghatározzuk a pA_2 értéket, azaz a vizsgált vegyület azon koncentrációjának kologaritmusát, amelynél a hisztamin-koncentrációját meg kell kétszerezni egy adott kronotrop hatás eléréséhez. A számítást O. Arunlakshana és H.O. Schild [Brit. J. Pharmacol. 14, 48 (1959)] módszere szerint végezzük el. Minden vizsgált vegyülethez legalább 3 fülcsét használunk.

E módszer lehetővé teszi a gátlás természetének, azaz reverzibilis vagy irreverzibilis voltának megállapítását is. Az első esetben az antagonistát mindig leszorítható a receptorokról ismételt mosással, vagy nagyobb hisztamin-koncentráció alkalmazásával, ami párhuzamos, de szuperponálható hisztamin-koncentráció/kronotrop hatásgörbében mutatkozik meg.

Ezzel szemben a második esetben (kevésbé reverzibilis gátlás) a H_2 -antagonista nem távolítható el teljesen, sem mosással, sem a hisztamin-koncentráció növelésével, amit nem szuperponálható dózis (hatásgörbe jelez) a maximális kronotrop hatás egyre csökken, amikor a H_2 -antagonista koncentrációja nő).

Hisztamin-okozta hiperaciditás próbája altatott patkányon [Black és munkatársai, Nature 236, 385 (1972)]: etil-uretánnal altatott patkányok folyamatos hisztamin-perfúziót kapnak (25 μ g per kg per perc) a nyaki vénába. A gyomrot folyamatosan perfundáljuk 37°C-os fiziológiás konyhasóoldattal, 3 ml per perc ütemben.

A gyomorkapuba helyezett kanül összegyűjti a perfuzátumot, melynek savasságát folyamatosan mérjük. Minden vizsgálandó vegyületet intravénás úton alkalmazunk (patkányonként egyetlen dózist). A savasság gátlását a maximális hatás idején mérjük (ez az idő vegyületről vegyületre változik). Minden vizsgált dózishoz legalább 3 patkányt használunk. Minden találmány szerinti hatóanyagnál meghatározzuk a hisztamin-indukált savbőségét 50%-kal csökkentő dózist (ED_{50}). Ezenfelül a leghatásosabb vegyületeknél megmérjük az ED_{50} -nek megfelelő egyedi intravénás dózis hatásának tartamát.

A találmány szerinti vegyületek általában nagyon kevésbé mérgezőek. Például a 22. példa vegyülete patkányon vagy egérenél semmilyen mérgező hatást nem fejt ki az ED_{50} százszorosának megfelelő intravénás dózisban, az

altatott patkány hisztamin-okozta hiperaciditásának próbájában.

A következő 1-4. táblázat a találmány szerinti vegyületekre és a vonatkoztatási vegyületekre a fenti próbákban kapott aktivi-

5

tásokat tartalmazza. A táblázatokban az A vegyület N-metil-N'-[3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5-izokinolinil-oxi)-propil]-2-nitro-1,1-etén-diamin, melyet a WO 84/00544 számú nemzetközi szabadalmi bejelentésben előnyös vegyületeként írnak le.

1. táblázat

Patkány léköttöt pilorussal (Shay szerint)

Vegyület példaszáma	ED ₅₀ és 95% határok (mg per kg, ip.)	Relatív hatásosság	
		Cimetidin = 1	Ranitidin = 1
1.	19 (9-40)	2,2	0,75
3.	8 (4,4-14)	5,25	1,75
6.	>50		
8.	18 (7,5-43)	2,3	0,8
11.	8 (4-16)	5,2	1,75
13.	1,5 (0,9-2,4)	28	9,3
18.	15 (8,3-27)	2,8	0,9
19.	>50		
20.	20 (9,5-42)	2,1	0,7
21.	32 (18-58)	1,3	0,4
22.	0,5 (0,3-0,8)	84	28
28.	1 (0,3-3)	42	14
29.	0,9 (0,3-2,5)	46,7	15,5
30.	0,5 (0,2-1,2)	84	28
31.	3,6 (1,9-6,8)	11,7	3,9
33.	0,7 (0,3-1,6)	60	20
34.	11 (6-21)	3,8	1,3
Ranitidin	14 (6-32,2)	3	1
Cimetidin	42 (24,7-71,4)	1	0,3
A vegyület	>50		

2. táblázat

Tengerimalac izolált szívpitvar-fülcséje

Vegyület példaszáma	pA ₂ és 95% határok	Relatív hatásosság	
		Cimetidin = 1	Ranitidin = 1
1.	6,98 (6,70-7,27)	1,10	0,35
3.	7,11 (6,85-7,38)	1,48	0,47
6.	6,21 (5,97-6,46)	0,19	0,06
8.	6,89 (6,66-7,13)	0,89	0,28
11.	6,85 (6,64-7,06)	0,81	0,26
13.	7,68 (7,46-7,90)	5,50	1,74
18.	*7,05 (6,82-7,29)	1,29	0,41
19.	5,90 (5,67-6,14)	0,09	0,03
20.	7,37 (7,17-7,58)	2,69	0,85
21.	7,10 (6,87-7,34)	1,45	0,46
22.	*7,77 (7,53-8,02)	6,76	2,14
28.	*7,37 (7,08-7,67)	2,69	0,85
29.	*7,55 (7,29-7,81)	4,07	1,29
30.	*7,19 (6,95-7,44)	1,78	0,56
31.	*7,51 (7,26-7,77)	3,72	1,17
33.	*7,31 (7,01-7,62)	2,34	0,74
34.	7,20 (6,94-7,47)	1,82	0,58
Ranitidin	7,44 (7,12-7,76)	3,16	1
Cimetidin	6,94 (6,77-7,11)	1	0,32
A vegyület	5,88 (5,66-6,1)	0,087	0,028

*kevésbé reverzibilis gátlás

3. táblázat

Hisztamin-okozta gyomorsav-túltengés altatott patkánynál

Vegyület példaszáma	ED ₅₀ és 95% határok (mg per kg, iv.)	Relatív határosság	
		Cimetidin = 1	Ranitidin = 1
1.	0,6 (0,25-1,5)	0,7	0,15
3.	0,3 (0,1-0,9)	1,3	0,3
6.	>5		
8.	0,5 (0,18-1,4)	0,8	0,18
11.	0,4 (0,15-1)	1	0,22
13.	0,03 (0,02-0,05)	13,3	3
18.	0,5 (0,17-1;5)	0,8	0,18
19.	>5		
20.	0,1 (0,03-0,3)	4	0,9
21.	0,6 (0,3-1,2)	0,7	0,15
22.	0,05 (0,02-0,11)	8	1,8
28.	0,2 (0,08-0,5)	2	0,45
29.	0,1 (0,04-0,25)	4	0,9
30.	0,2 (0,07-0,6)	2	0,45
31.	0,15 (0,07-0,3)	2,7	0,6
33.	0,2 (0,08-0,5)	2	0,45
34.	0,25 (0,12-0,5)	1,6	0,36
Ranitidin	0,09 (0,05-0,17)	4,4	1
Cimetidin	0,4 (0,18-0,9)	1	0,22
A vegyület	>5		

4. táblázat

Hisztamin-okozta gyomorsavtúltengés altatott patkánynál

Vegyület példa- száma	n*	Hatás időtartama (perc ± S.D.)	Relatív határosság	
			Cimetidin = 1	Ranitidin = 1
1.	3	112±27	1,6	1,4
3.	4	90±20	1,3	1,2
8.	3	128±22	1,8	1,7
11.	3	88±24	1,2	1,1
13.	5	120±18	1,7	1,6
18.	3	>8 óra	>6,2	>6,7
20.	3	102±22	1,4	1,3
21.	3	76±20	1,1	1
22.	8	>8 óra	>6,2	>6,7
28.	4	>8 óra	>6,2	>6,7
29.	4	>8 óra	>6,2	>6,7
30.	3	>8 óra	>6,2	>6,7
31.	3	>8 óra	>6,2	>6,7
33.	3	>8 óra	>6,2	>6,7
34.	3	85±21	1,2	1,1
Ranitidin	5	71±13		
Cimetidin	7	77±10		

*n = próbák száma

A találmány körébe tartoznak a (II) általános képletű vegyületeket farmakológiailag elfogadható közömbös vagy fiziológiailag aktív vegyületekkel együtt tartalmazó gyógyszerkészítmények is. Ezek a gyógyszerek számos adagolási formában, mint pasztillák, kocsonyaszerű pirulák, kapszulák, porok,

6C szemcsék és hasonló formájában alkalmazhatók. E készítményekben a hatóanyagot egy vagy több közömbös hígítóval, mint laktózzal vagy keményítővel keverjük össze, ezenfelül a készítmények a hígítókon kívül más segédanyagokat, például sikosító szereket, mint talkumot vagy magnézium-sztearátot

tartalmazhatnak; kívánt esetben az orálisan alkalmazandó vizes szuszpenziók elixírek vagy szirupok a hatóanyagon kívül édesítő szereket és/vagy zamatosító szereket, adott esetben emulgeátorokat és/vagy szuszpendáló szereket, valamint hígítókat, mint vizet, etanolt, propilénlikolt és különféle hasonló keverékeket tartalmazhatnak.

Előnyösnek tartjuk az olyan gyógyszerkészítményeket, melyek orálisan adhatók és 5-500 mg hatóanyagot tartalmazó egységdózisokból állnak.

A következő példa ilyen készítményt mutat be:

Példa

Hatóanyag	10 mg
Tejcukor	100 mg
Búzakeményítő	30 mg
Talkum	6 mg
Polividonkötőanyag	3 mg
Magnézium-sztearát	1 mg

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben

R_1 és R_2 jelentése a fenti,
 X_1 és X_2 egyaránt kénatomot jelentenek,
 $m = 2$ és
 U jelentése 3-amino-ciklobutén-1,2-dion-4-il-amino-csoport,

úgy állítjuk elő, hogy S. Cohen és S.G. Cohen [J. Am. Chem. Soc. **88**, 1533-1536 (1966)] leírása szerint egy 3,4-dimetoxi-ciklobutén-1,2-diont [(3a) képletű vegyület] — melynek előállítását a fenti közlemény szintén leírja — (VI) általános képletű vegyülettel — ahol X_1 , X_2 , R_1 és R_2 jelentése a fenti — reagáltatunk, majd a kapott közbenső terméket NH_3 -val reagáltatjuk (e, eljárás).

Azok a (II) általános képletű vegyületek, amelyekben

R_1 és R_2 jelentése a fenti,
 X_1 és X_2 jelentése kénatom,
 $m = 2$,
 U jelentése N-(amino-szulfonil)-amidino-csoport,

szulfamid és egy (VII) általános képletű imino-éter — ahol R_1 és R_2 megadott — reagáltatása útján állíthatók elő (a, eljárás). A reakciót poláros oldószerben, előnyösen alkoholban, mint metanolban, közömbös atmoszféra alatt, szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben

$m = 2$ és
 U jelentése (III) általános képletű nitrogéntartalmú csoport, úgy állítjuk elő, hogy

egy (XII) általános képletűaminszarmazékot, ahol R_1 , R_2 , X_1 , X_2 és m jelentése a fenti, először egy (XI) általános képletű vegyülettel, ahol V -CH= csoportot és W nitrocsoportot vagy V nitrogénatomot és W cianocsoportot jelent, reagáltatunk, majd egy kapott intermediert (egy (VIII) általános képletű vegyületet) — ahol X_1 , X_2 , R_1 , R_2 , V és W meg-

adott — egy R_3NH_2 általános képletű aminnal — ahol R_3 jelentése megadott — reagáltatunk (b, eljárás); a reakció a használt vegyületekkel összeegyeztethető bármely oldószerben vagy hígítóban végrehajtható, de előnyösen eléggé poláros oldószert, mint etanolt, metanolt vagy acetonitrilt használunk és szobahőmérséklet és az oldószer visszafolyatási hőmérséklete közötti hőmérsékletet alkalmazunk.

Egy másik az f, eljárás szerint a (II) általános képletű vegyületeket — amelyekben $m = 2$,

U jelentése (III) általános képletű nitrogéntartalmú csoport és

X_1 és X_2 kénatomot jelent —

úgy állítjuk elő, hogy egy (IX) általános képletű halogénezett vegyületet vagy annak sóját — előnyösen hidrokloridját — , amelyben X halogén-, előnyösen klóratomot jelent és R_1 és R_2 jelentése a fenti,

egy (X) általános képletű tiollal reagáltatunk, ahol R_3 , V és W jelentése a megadott. A reakciót hidroxilcsoportot tartalmazó oldószerben, mint alkoholban, környezeti hőmérsékleten, bázis, mint alkálifém-hidrid, -alkoholát, -karbonát vagy -hidrogén-karbonát, de előnyösen *in situ* előállított nátrium-alkoholát jelenlétében hajtjuk végre, ha oldószerként alkoholt választottunk.

A (X) általános képletű tiolok a (XI) általános képletű vegyületből — ahol V és W jelentése a fenti — állíthatók elő 2 lépésben, a (XI) általános képletű vegyületet először egy R_3NH_2 általános képletű aminnal — ahol R_3 jelentése a fenti — reagáltatjuk J.S. Davidson [Chem. Ind. (London) **48**, 1964-1965 (1965)] leírása szerint és/vagy ha a =V-W lánc -NCN csoportot jelent, F.H.S. Curd és munkatársai (J. Chem. Soc. 1630-1636, (1984)) eljárás szerint nátrium-cian-amidból és R_3NCS általános képletű izotiocianáttól indulunk ki a kapott vegyületet azután a 2. lépésben ciszteamin-hidrokloriddal kezeljük vizes alkoholos közegben, bázikus vegyület, mint nátrium-hidroxid jelenlétében.

A (XI) általános képletű vegyületek, melyekben a =V-W lánc=N-CN vagy =CH-NO₂ csoportot jelent, ismertek és előállításukat R.J. Timmons és L.S. Wittenbrook (J. Org. Chem. **32**, 1566-1572 (1967)), illetve R. Gompfer és H. Schaeffer (Chem. Ber. **100**, 591-604 (1967)) írja le.

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben

$m = 2$ és

U jelentése (IV) általános képletű amino-triazolil-amino-csoport,

úgy állítjuk elő, hogy egy (XII) általános képletűaminszarmazékot, ahol X_1 és X_2 kénatomot jelent, $m = 2$ és R_1 és R_2 jelentése a fenti, először egy (XI) általános képletű vegyülettel — ahol V nitrogénatomot és W cianocsoportot jelent — , majd egy R_4NH-NH_2 általános képletű alkil-hidrazinnal reagáltatunk, ahol R_4 jelentése a fenti (d, eljárás); a reak-

ciót a használt vegyületekkel szemben közömbös, bármely oldószerben, mint például aromás szénhidrogénben, mint toluolban, xilolban, trimetil-benzolban végrehajthatjuk, környezeti hőmérsékleti és a használt oldószer visszafolyási hőmérséklete között.

Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyekben U jelentése (V) általános képletű amino-tiadiazolil-amino-csoportot a c, eljárás szerint úgy állítjuk elő, hogy egy (XII) általános képletű aminszármazékot, ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti, X_1 és X_2 jelentése oxigén- vagy kénatom, $m = 2$ vagy 3, először 3,4-dietoxi-1,2,5-tiadiazol-S-oxiddal [(2a) képletű vegyület], majd egy R_3NH_2 általános képletű aminnal — ahol R_3 jelentése a fenti — reagáltatunk S. Karady és munkatársai szerint (Heterocycles 16, 1561 (1981)).

A használt 3,4-dialkoxi-1,2,5-tiadiazol-S-oxidok ismert vegyületek, melyek S. Karady és munkatársai szerint (Heterocycles 16, 1561 (1981)) állíthatók elő.

Az e, eljárás során meghatározott (VI) általános képletű aminszármazékok az 1. reakcióvázlat szerint állíthatók elő. Eszerint első lépésben egy (XV) általános képletű észtert — ahol R jelentése 1-4 szénatomos alkil-, előnyösen metil- vagy etilcsoport — a megfelelő (XIII) általános képletű alkohollá redukálunk az észterfunkció redukálására alkalmas reagens, mint diborán vagy lítium-alumínium-hidrid segítségével, alkalmas oldószerben, mint éterben vagy tetrahidrofuránban (A kapott (XIII) általános képletű alkoholt — ahol R_1 és R_2 megadott — elvileg (XIV) általános képletű tiollal — ahol R_3 és m jelentése a megadott — is reagáltathatjuk egy, az oltalmi igényünkbe nem tatózó eljárás szerint; a (XIV) általános képletű vegyület S. Karady és munkatársai fent idézett közleménye alapján állítható elő 3,4-dialkoxi-1,2,5-tiadiazol-S-oxidot ciszteaminnal, majd R_3NH_2 általános képletű aminnal reagáltatva; a (XIII) általános képletű vegyületet a (XIV) általános képletű vegyülettel dehidratáló szer, előnyösen tömény hidrogén-klorid jelenlétében, 0°C körüli hőmérsékleten reagáltatjuk).

Az 1. reakcióvázlat szerint a (XIII) általános képletű alkoholt (IX) általános képletű halogeniddé alakítjuk át, melyet ciszteaminnal kezelünk a már említett körülmények között (v.ö. a (X) általános képletű tiolok alkilezésével); A (XIII) általános képletű alkoholt szokásosan használt reagens, mint tionil-kloriddal halogénezzük oldószerben, mint kloroformban vagy metilén-kloridban, 0°C visszafolyási hőmérséklet között, előnyösen környezeti hőmérsékleten.

Az a, eljárásnál alkalmazott (VII) általános képletű imino-étereket metanol és egy (XVII) általános képletű nitril — ahol R_1 és R_2 jelentése a fenti — reagáltatása útján állítjuk elő, imino-éterek előállításakor alkalmazott szokásos körülmények között (lásd például Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 8, 697 (1952)).

8

A (XVII) általános képletű vegyületek a 2. reakcióvázlat szerint állíthatók elő, (IX) általános képletű halogeniddel tiokarbamidot alkilezve, majd a közbenső izotiouróniumsót szokványos körülmények között hidrolizálva (lásd például Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie 9, 14 (1955)), és így (XVI) általános képletű tiolt kapunk, amelyet omega-halogénezett propionitrillel, előnyösen 3-klór-propionitrillel alkilezhetünk; az alkilezést poláros oldószerben, mint metanolban hajtjuk végre bázikus reagens, mint nátrium-metilát jelenlétében, 0°C és környezeti hőmérséklet között.

A (VIII) általános képletű intermedier vegyületeket valamely (XII) általános képletű amin — ahol $m = 2$ — és egy (XI) általános képletű vegyület reagáltatása útján állítjuk elő, a használt reagensekkel összeegyeztethető bármilyen oldó- vagy hígítószert, de előnyösen eléggé poláris vegyületben, mint acetónitrilben általában a választott oldószer visszafolyási hőmérsékletén.

A (XII) általános képletű aminszármazékokat — amelyekben

X_1 kénatomot,
 X_2 oxigénatomot jelent és
 $m = 2$ —

egy (IX) általános képletű halogenid etanol-aminnal való kondenzálása útján állítjuk elő; a reakciót előnyösen főlős mennyiségű etanol-aminban hajtjuk végre.

A (XII) általános képletű aminszármazékot, amelyekben

X_1 és X_2 egyaránt kénatomot jelent és
 $m = 3$,

egy (XVI) általános képletű tiol omega-halogénezett propil-aminnal, előnyösen 3-brom-propil-aminnal való alkilezése útján állítjuk elő lúgos közegben, vagy egy (XVII) általános képletű nitril redukálása útján a nitril-funkció redukálására használatos redukálószert, például lítium-alumínium-hidrid segítségével, alkalmas oldószerben, mint éterben vagy tetrahidrofuránban.

A (XII) általános képletű aminszármazékot, amelyekben

X_1 oxigénatomot,
 X_2 kénatomot jelent és
 $m = 2$,

egy (XIX) általános képletű észter redukálása útján állítjuk elő az észter-funkciót redukáló reagens segítségével, alkalmas oldószerben, majd a kapott (XVIII) általános képletű alkoholt ciszteaminnal reagáltatjuk, a 3. reakcióvázlat szerint.

A (XV) általános képletű alkil-tieno-pirrol-karboxilátok némelyikét már leírták; e vegyületek az ismert 3a. reakcióvázlat szerint állíthatók elő egy (XXI) általános képletű észterből kiindulva; az észterből klórmetilézés útján a (XX) általános képletű dihalogenid jön létre, amely azután a várt (XV) általános képletű észterre ciklizálható egy R_1NH_2 általános képletű aminnal való reagáltatás útján. J. Feijen

és H.Wynberg (Rex. Trav. Chim. Pays Bas **89**, 639 (1970)) eljárása szerint.

Klór-metiléző reagensként polioximetilén — hidrogénklorid-keverék használható (Cho Sone, Nippon Kagaku Zasshi **86**, 1331 — Chemical Abstracts **65**, 13637c), amely előnyösebb a toxikusnak tartott klór-metil-metil-éternél.

A (XIX) általános képletű észterek metil-(5-metil-2-furán-karboxilát)-ból kiindulva állíthatók elő a 4. reakcióvázlat szerint. E vázlatban a metil-3-klórmetil-2-metil-5-furán-karboxilát és a metil-2-brómmetil-3-klórmetil-5-furán-karboxilát ismert vegyületek és A.L. Mndzhoyan és munkatársai (Doklady Akad. Nauk. Armyan **25**, 277 (1957) — Ca **52**, 12835b), illetve M.Valenta és munkatársai (Collection Czech. Chem. Commun. **29**, 1577, 1964 — CA **61**, 6976g) írják le; az R_1NH_2 általános képletű aminnal történő ciklizáló reakciót előnyösen poláros protonmentes oldószerben, mint acetonitrilben, közömbös atmoszféra alatt, közel szobahőmérsékleten hajtjuk végre.

Azok a (XII) általános képletű aminszerű anyagok — amelyekben R_1 , R_2 , X_1 és X_2 , valamint m jelentése a fenti, azzal a megkötéssel, hogy ha X_1 oxigénatomot jelent, R_2 jelentése hidrogénatom továbbá, ha X_2 jelentése kénatom, m értéke 2 — előnyös köztitermék-ként használhatók a (II) általános képletű vegyületek előállításához.

A (XXII) általános képletű vegyületek — amelyekben

R_1 és R_2 jelentése a fenti és

Y jelentése -OH csoport, halogénatom, -SH csoport, -S(CH₂)₂CN csoport vagy (1) képletű csoport —,

az olyan (II) általános képletű vegyületek előállításának köztitermékei, ahol X_1 kénatomot jelent.

A (XXIII) általános képletű vegyületek, amelyekben

R_1 jelentése a fenti és

Z jelentése -COOCH₃ vagy -CH₂OH csoport,

az olyan (II) általános képletű vegyületek előállításának előnyös köztitermékei, ahol X_1 oxigénatomot jelent.

Az alábbi példák bemutatják a találmányt, anélkül, hogy oltalmi körét korlátoznák. Az olvadáspontokat Celsius-fokokban és forráspontoknál a nyomásértékeket Pa-ban adjuk meg.

1. példa

N-ciano-N'-[2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-N''-metil-guanidin (1 képlet)

Metanolos nátrium-metilát-oldathoz (előállítás: 0,9 g (0,039 grammatom) nátriumot 50 ml metanolban oldunk) 0-5°C közötti hőmérsékleten 40 ml metanolban oldott 5,6 g

(35 millimól) N-ciano-N'-[2-merkaptó-etil]-N''-metil-guanidint adunk. A keveréket 2 órán át 0°C-on keverjük, és ezen a hőmérsékleten 4,2 g (17,6 millimól) 2-(klór-metil)-5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-hidrokloridot adunk hozzá. A keverést környezeti hőmérsékleten 42 órán át folytatjuk, majd a keveréket bepároljuk, a maradékot elegendő mennyiségű kloroformban oldjuk, a kapott oldatot nátrium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mosuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, átszűrjük, az oldószeret lepároljuk, a maradékot diizopropil-éterben diszpergáljuk és leszivatjuk. Kitermelés = 3,3 g (58%).
Olvadáspont = 129-132°C. Izopropanolból átkristályosítva az olvadáspont = 142-143°C.
NMR (mágneses magrezonancia spektrum) (DMS-d₆):
1,3 (t, 3H) (CH₃CH₂-); 2,6-3,3 (m, 7H) (CH₃-CH₂N<, CH₃N<, -SCH₂-); 3,8-4,3 (m, 8H) (-CH₂S-, -N-CH₂-); 6,8-7,3 (m, 3H), (>NH, aromás H).
Elemanalízis C₁₄H₂₁N₅S₂-re: Molekulasúly (Ms) = 323,48

	C	H	N	S
Számított	51,98	6,54	21,65	19,83
Talált	52,02	6,55	21,81	19,53

2. példa

N-[2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-1-(metil-tio)-2-nitro-eténamin (2 képlet)

7,8 g (32 millimól) 2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin, 5,3 g (32 millimól) 2,2-bisz(metil-tio)-1-nitro-etén és 100 ml acetonitril keverékét 12 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Ezután a reakciókeveréket leszűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, a maradékot kevés etil-acetátban diszpergáljuk, leszivatjuk, a szilárd anyagot diizopropil-éterrel mossuk, majd megszáritjuk. Kitermelés = 7 g (61%).
Olvadáspont = 85-87°C. Átkristályosítás után (diizopropil-éter — izopropanol 1:1) az olvadáspont 93-94°C.

NMR (CDCl₃):
1,2 (t, 3H) (CH₃-CH₂-); 1,8 (s, 1H) (>NH); 2,4 (s, 3H) (CH₃S-); 2,6-3,1 (m, 4H) (-SCH₂-, CH₃CH₂N<); 3,33-4,1 (m, 8H) (-CH₂N<, -CH₂S-); 6,6 (s) és 6,75 (s, 2H) (=CH, aromás H).

Elemanalízis C₁₄H₂₁N₃O₂S₃-ra: Ms = 359,53

	C	H	N	S
Számított	46,77	5,89	11,69	26,75
Talált	46,52	5,90	11,85	26,45

3. példa

N-[2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etén-diamin (3 képlet)

5,3 g (14,7 millimól) 2. példa szerint kapott vegyületet 15 ml 33%-os etanolos metil-amin-oldatban oldunk és visszafolyatás közben 11 órán át forraljuk. Ezután a keveréket bepároljuk, a maradékot elegendő mennyi-

17

ségű etil-acetátban diszpergáljuk, leszívjuk és megszárítjuk. Kitermelés = 4,6 (92%). Olvadáspont = 96-101°C. Átkristályosítás után (etil-acetát — izopropanol 2:1) az olvadáspont 99-101°C.

NMR: (CDCl₃):

1,2 (t, 3H) (CH₃-CH₂-); 2,6-4,08 (m, 15H) (-CH₂-); 6,6-7,3 (m, 3H) (=CH,[>]NH); 10,1 (széles s, 1H) (>NH).

Elemzés C₁₄H₂₂N₄O₂S₂-re: Ms = 342,48

	C	H	N	S
Számított	49,09	6,48	16,36	18,73
Talált	49,09	6,39	16,19	18,90

4. példa

N-ciano-N'-[2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-N''-izopropil-guanidin (4 képlet)

Nátrium-metilát metanolos oldatát (előállítás: 1 g (0,0434 grammatom) nátrium 50 ml metanolban oldunk) lehűtjük 0-5°C-ra és elkeverjük 85 ml metanolban oldott 7,2 g (38,6 millimól) N-ciano-N'-izopropil-N''-(2-merkapto-etil)-guanidinnal. A keveréket 2 órán át 0-5°C-on keverjük, majd hozzáadunk 50 ml metanolban oldott 4,6 g (19,3 millimól) 2-(klór-metil)-5,6-dihidro-5-etil-4H-tieno[2,3-c]pirrol-hidrokloridot. Az elegyet 24 órán át környezeti hőmérsékleten továbbkeverjük, majd a maradékot elegendő mennyiségű kloroformban oldjuk, az oldatot nátrium-hidroxid-oldattal, majd vízzel mossuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, átszűrjük, az oldószert lepároljuk és a maradékot etil-acetátban diszpergáljuk, leszívjuk és megszárítjuk. Kitermelés = 26,8 g (47%). Olvadáspont = 92-95°C. Átkristályosítás után (diizopropil-éter — izopropanol 5:1) az olvadáspont 97-99°C.

Elemzés C₁₆H₂₅N₅S₂-re: Ms = 351,53

	C	H	N	S
Számított	54,66	7,17	19,93	18,42
Talált	54,40	7,24	20,16	18,31

5. példa

N-ciano-N'-[2-[(5-metil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-N''-metil-guanidin (5 képlet)

Olvadáspont = 145-147°C (izopropanol)

Elemzés C₁₃H₁₉N₅S₂-re: Ms = 309,45

	C	H	N	S
Számított	50,46	6,19	22,63	20,72
Talált	50,34	6,21	22,45	20,57

6. példa

N-ciano-N'-[2-[(5-izopropil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-N''-metil-guanidin (6 képlet)

Olvadáspont = 120-121°C (diizopropil-éter-izopropanol 2:1)

Elemzés C₁₅H₃₃N₅S₂-re: Ms = 337,50

	C	H	N	S
Számított	53,38	6,87	20,75	19,00
Talált	53,49	6,97	20,99	19,17

10

18

7. példa

N-ciano-N'-[2-[(5-benzil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-N''-metil-guanidin (7 képlet)

5 Olvadáspont = 122-123°C (diizopropil-éter — izopropanol 1:3)

Elemzés C₁₉H₂₃N₅S₂-re: Ms = 385,54

	C	H	N	S
Számított	59,19	6,01	18,71	16,63
Talált	59,02	6,10	17,90	16,58

8. példa

3-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-il)metil-tio]-N'-szulfamoil-propionamidin (8 képlet)

15 11,3 g (39,6 millimól) metil-3-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-propionimidát, 7,6 g (0,08 mól) szulfamid és 100 ml metanol keverékét nitrogén-atmoszféra alatt 48 órán át keverjük. Bepárlás után a maradékot kloroformban oldjuk, átszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot izopropanolból kristályosítjuk. Kitermelés = 3,8 g (28%). Olvadáspont = 124-130°C.

25 A szilárd anyagot kloroformban oldjuk, kevés metanolt adunk hozzá és az oldatot szilikagéloszlopon kromatografáljuk 5% metanolt tartalmazó eluenst használva. Kitermelés = 1,1 g. Olvadáspont = 137-139°C (izopropanol — etanol 4:1).

30 NMR (DMSO-d₆):

1 (t, 3H) (-CH₃); 2,25-3 (m, 6H) (-CH₂-C₁-S-CH₂-, -CH₂N<); 3,4,2 (m, 6H) (-CH₂S-, >NCH₂-); 6,4 (s, 2H) (-NH₂); 6,75 (s, 1H) (tiofén-H); 7-8,2 (m, 2H) (-NH₂)

35 Elemzés C₁₂H₂₀N₄O₂S₃-ra: Ms = 348,51

	C	H	N	S
Számított	41,35	5,79	16,08	27,60
Talált	41,58	5,71	16,03	27,40

9. példa

N-ciano-N'-[2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-N''-guanidin (9 képlet)

45 5 g (14,7 millimól) N-ciano-N'-[2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-S-metil-izotioikarbamid és 19,9 g (0,441 mól) etil-amin 30 ml etanollal készült oldatát 5 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldatot ezután bepároljuk és a maradékot elegendő mennyiségű etil-acetátból kristályosítjuk, leszívjuk és megszárítjuk. Kitermelés = 3,4 g (68%). Olvadáspont = 91-93°C. A szilárd anyagot 20 ml diizopropil-éter és 10 ml izopropanol elegyből, majd 15 ml diizopropil-éter és 20 ml etil-acetát elegyből átkristályosítjuk. Kitermelés = 2,4 g. Olvadáspont = 95-96°C.

50 Elemzés C₁₅H₂₃N₅S₂-re: Ms = 337,50

	C	H	N	S
Számított	53,38	6,87	20,75	19,00
Talált	53,55	6,60	20,95	18,92

10. példa

N-ciano-N'-[2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-N''-propargil-guanidin (10 képlet)

65

3 g (8,8 millimól) N-ciano-N'-[2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-S-metil-izotioikarbamid, 7,3 g (0,132 mól) propargil-amin és 30 ml metanol keverékét 8 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Utána az oldatot bepároljuk és a maradék kloroformos oldatát szilikagéloszlopon kromatografáljuk, egymás után kloroform-, etil-acetát- és 5% metanol — kloroform-eluenst használva. Az etil-acetáttal és a kloroform-metanol-eleggyel eluált frakciókat egyesítjük és szárazra pároljuk. A kapott szilárd anyag kitermelése 1,7 g (56%). Olvadáspont = 107-110°C. Átkristályosítás után (diizopropil-éter-etil-acetát 1:3) az olvadáspont 112-114°C.

NMR (CDCl₃):

1,2 (t, 3H) (-CH₃); 2,4 (m, 1H) (≡C-H); 2,6-3,3 (m, 4H) (-S-CH₂-, -CH₂-C≡); 3,3-3,6 (m, 2H) (-CH₂N-); 3,6-4,2 (m, 8H) (>NCH₂-CH₂S-); 5,8-6,6 (m, 2H) (>NH); 6,7 (s, 1H) (tiofén-H).

Elemzés C₁₆H₂₁N₅S₂-re Ms = 347,50

	C	H	N	S
Számított	55,3	6,09	20,16	18,45
Talált	55,35	6,15	20,12	18,17

11. példa

N-[2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-1-metil-[1,2,4]-1H-triazol-3,5-diamin (11 képlet)

4,25 g (92,5 millimól) metil-hidrazin és 6,75 g (92,5 millimól) vízmentes N,N-dimetil-formamid 60 ml toluollal készült oldatát nitrogénatmoszféra alatt 2 órán át visszafolytatás közben forraljuk. Ezután az oldatot lehűtjük 30°C-ra és hozzáadunk 6,3 g (18,5 millimól) N-ciano-N'-[2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-S-metil-izotioikarbamidot. Az elegyet 7 órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd az oldószert lepároljuk, a maradékot vízzel mosuk, kloroformmal extraháljuk, a kloroformos fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk és szilikagéloszlopon kromatografáljuk, egymás után kloroformmal, etil-acetáttal és 5% kloroform — metanoleleggyel eluálva. Az utóbbi eleggyel eluált frakciót bepároljuk, a maradékot néhány csepp acetont tartalmazó diizopropil-éterrel kristályosítjuk. A kapott szilárd anyagot etil-acetáttal átkristályosítjuk. Kitermelés = 1,8 g (28%). Olvadáspont = 109-112°C (diizopropil-éter — etil-acetát).

NMR (CDCl₃):

1,08 (t, 3H) (CH₃-CH₂); 2,4-3,1 (m, 4H); 3,1-4,6 (m, 15H); 6,7 (s, 1H) (tiofén-H).

Elemanalízis C₁₄H₂₂N₆S₂ Ms = 338,5

	C	H	N	S
Számított	49,67	6,55	24,83	18,95
Talált	49,62	6,52	24,50	18,81

12. példa

N-ciano-N'-[2-[(5-fenil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-N''-metil-guanidin (12 képlet)

2,5 g (0,0064 mól) N-ciano-N'-[2-[(5-fenil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-S-metil-izotioikarbamidnak 30 ml metil-amin 33% metanolos oldatával és 30 ml dimetil-formamiddal készített elegyét visszafolytatás közben forraljuk és 5 órán át metil-amin vezetünk bele. Ezt követően az oldószert lepároljuk, a maradékot izopropanolban diszpergáljuk és elegendő mennyiségű víz-dimetilformamid-eleggyben (2-3) átkristályosítjuk. A kitermelés 1,4 g; a hozam 58%, op.: 164-168°C.

NMR (DMSO D₆)

2,85-3 (m) 5H (-CH₂S-) (CH₃N-); 3-3,6 (m) 2H (-CH₂NH-); 3,8-4,2 (s) 2H (-CH₂S-); 4,2-4,8 (m) 4H (-CH₂N-), 6,4-7,4 (m) 8H (aromás H.-NH)

Elemanalízis C₁₈H₂₁N₅S₂ Ms = 371,52

	C	H	N	S
20 Számított	58,19	5,70	18,85	17,26
Talált	58,19	5,73	19,01	17,18

13. példa

N-[2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-[1,2,5]tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid (13 képlet)

1,7 g (8,9 millimól) 3,4-dietoxi-[1,2,5]-tiadiazol-1-oxidot 20 ml metanolban oldunk és 5-10°C között 20 ml metanolban oldott 2,15 g (8,9 millimól) 2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin adunk hozzá. Az elegyet környezeti hőmérsékleten 5 $\frac{1}{2}$ órán át keverjük, majd 0°C-on 10 percig ammóniagázt vezetünk bele. A keverést környezeti hőmérsékleten 4 órán át folytatjuk, majd a képződött szilárd anyagot leszívjuk. Kitermelés = 1,4 g. Olvadáspont = 174°C (bomlás). Kitermelés = 60%. Átkristályosítás után (metanol — dimetil-formamid 3:1) az olvadáspont 175°C (bomlás).

Elemzés C₁₃H₁₉N₅OS₃-ra: Ms = 357,52

	C	H	N	S
45 Számított	43,67	5,36	19,59	26,91
Talált	43,60	5,35	19,62	26,73

14. példa

N-[2-[(5-metil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-eténdiamin (14 képlet)

2,4 g (10,5 millimól) 2,2-bisz(metil-tio)-1-nitro-etén és 1,75 g (7,6 millimól) 2-[(5-metil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin 30 ml acetonnitrillel készült oldatát 11 $\frac{1}{2}$ órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd lehűtjük -5°C-ra, a kapott szilárd anyagot leszívjuk (súly = 2,4 g, olvadáspont = 112-114°C) és 15 ml 33%-os etanolos metil-amin-oldatban szuszpendáljuk. A keverékét 6 $\frac{1}{2}$ órán át visszafolytatás közben forraljuk, majd az oldószert lepároljuk. Az izolált szilárd anyag súlya 1,9, kitermelés = 72%, olvadáspont 108-112°C (etil-acetát — izopropanol 5:1).

Elemzés C₁₃H₁₉N₃O₂S₃-ra: Ms = 345,5

21

	C	H	N	S
Számított	47,57	6,14	17,06	19,52
Talált	47,65	5,98	16,89	19,78

15. példa

N-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-furo[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etén-diamin (15 képlet)

3,3 g (13,6 millimól) 2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-furo[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin és 2,25 g (13,6 millimól) 2,2-bisz(metil-tio)-1-nitro-etén 35 ml acetonitrilben készült oldatát 9½ órán át visszafolyatás közben forraljuk. Szárazra pároljuk, majd a maradékot 35 ml 33%-os etanolos metil-amin-oldatban szuszpendáljuk. Az oldatot 8 órán át visszafolyatás közben forraljuk, majd bepároljuk és a maradékot metanolban oldva 40 g-os szilikagéloszlopon kromatografáljuk, metanol-eluenst használva. A maradékot a metanol lepárlása után etil-acetátban diszpergáljuk és leszívjuk. Kitermelés = 1,5 g (33%), olvadáspont = 103-110°C, átkristályosítás után (diizopropil-éter — izopropanol 5:4) az olvadáspont 110-112°C.

Elemzés $C_{14}H_{22}N_4O_3S$ -re: $M_s = 326,42$

	C	H	N	S
Számított	51,51	6,79	17,17	9,82
Talált	51,29	6,64	17,36	9,63

16. példa

N-ciano-N'-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-furo[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil}-N''-metil-guanidin (16 képlet)

2,3 g (9,5 millimól) 2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-furo[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin és 1,4 g (9,5 millimól) dimetil-ciano-imido-ditiokarbonát oldatát 6 órán át visszafolyatás közben forraljuk. Az oldószert lepároljuk és a maradékot éterben diszpergáljuk. A szilárd maradékot 30 ml etil-acetátban oldjuk, visszafolyásig forraljuk, majd kristályosodni hagyjuk. A szilárd anyagot leszívjuk és etil-acetát-metanolegyben oldva 15 g-os szilikagéloszlopon kromatografáljuk, eluensként etil-acetátot, majd metanol használva. Bepárlás után szilárd anyagot kapunk, melynek súlya 1,5 g. Olvadáspont = 53-58°C. A szilárd anyagot 33% metil-amin tartalmú 20 ml etanolban oldva visszafolyásig forraljuk, majd szárazra pároljuk, a maradékot éterben diszpergáljuk, leszívjuk és megszáritjuk. Kitermelés = 1,3 g (44%). Olvadáspont = 125-128°C. Átkristályosítás után (etil-acetát — izopropanol 3:1) az olvadáspont 129-131°C.

NMR ($CDCl_3$):

1,2 (t) (CH_3-CH_2-); 2,6-3,1 (m) ($-S-CH_2-CH_2-N<, CH_3-CH_2-$); 3,5 (q, 2H) ($-CH_2-NH$); 3,8 (s, 6H) ($-CH_2S-, -CH_2N<$); 5,7 (t, 1H) (NH); 6,1 (m, 1H) ($>NH$); 6,2 (s, 1H) (furan-H).

17. példa

N-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-furo[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil}-1-(metil-tio)-2-nitro-eténamin (17 képlet)

12

22

2,3 g (9,5 millimól) 2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-furo[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin és 1,6 g (9,5 millimól) 2,2-bisz(metil-tio)-1-nitro-etén 25 ml acetonitrilben 6 órán visszafolyatás közben forralunk. Utána az oldatot bepároljuk és a maradékot Norit jelenlétében 25 ml etil-acetátból átkristályosítjuk, a kristályokat leszívjuk és megszáritjuk. Kitermelés = 1,4 g (43%). Olvadáspont = 77-79°C. Kromatografálás után (10 g szilikagél; metilén-klorid-, majd metanol-eluens) az olvadáspont 80-82°C.

NMR ($CDCl_3$):

1,1 (t, 3H) (CH_3-CH_2-); 2,4 (s, 3H) (CH_3S-); 2,8 (m, 4H) ($-SCH_2-, -CH_2N<$); 3,3-3,9 (m, 8H) ($-CH_2N<, -CH_2S-$); 6,1 (s, 1H) ($=CH-NO_2$); 6,5 (s, 1H) (furan-H); 10,5 (s, 1H) ($>NH$). Elemzés $C_{14}H_{21}N_3O_3S_2$ -re: $M_s = 343,46$

	C	H	N	S
Számított	48,95	6,16	12,23	18,67
Talált	49,20	5,94	12,04	18,45

18. példa

N-{2-[(5-n-pentil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-etén-diamin (18 képlet)

A 3. példa körülményei között állítjuk elő N-{2-[(5-n-pentil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil}-1-metil-tio-2-nitro-eténaminból és metil-aminból kiindulva. Kitermelés = 3,6 g (86%). Olvadáspont = 90-93°C. Átkristályosítás után (diizopropil-éter — izopropanol 1:2) az olvadáspont 93-95°C. Elemzés $C_{17}H_{28}N_4O_2S_2$ -re: $M_s = 384,55$

	C	H	N	S
Számított	53,09	7,34	14,57	16,68
Talált	53,24	7,26	14,44	16,75

19. példa

N-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-3-metil-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil}-N'-metil-2-nitro-1,1-eténdiamin (19 képlet)

A 3. példa körülményei között állítjuk elő N-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-3-metil-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil}-1-(metil-tio)-2-nitro-eténaminból és metil-aminból kiindulva. Olvadáspont = 112-113°C (diizopropil-éter — izopropanol).

Elemzés $C_{15}H_{24}N_4O_2S_2$ -re: $M_s = 356,5$

	C	H	N	S
Számított	50,53	5,78	15,72	17,99
Talált	50,48	6,72	15,84	18,22

20. példa

N-{2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno[2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil}-N'-metil-[1,2,5]tiazol-3,4-diamin-1-oxid (20 képlet)

A 13. példa körülményei között állítjuk elő, ammónia helyett metil-amin használva. Olvadáspont = 144-146°C (izopropil-éter — izopropanol 1:4).

NMR ($CDCl_3$):

1,16 (t, 3H) (CH_3-CH_2-); 2,35-3,1 (m, 7H) ($-SCH_2-, -CH_2N, CH_3N<$); 3,1-4 (m, 8H) ($-CH_2-S-, >NCH_2-$); 6,7 (s, 1H) (tiofén-H); 7,6-8,4 (széles s, 2H) ($>NH$)

23

Elemzés $C_{14}H_{21}N_5OS_3$ -ra: $M_s = 371,55$

	C	H	N	S
Számított	45,25	5,70	18,85	25,89
Talált	45,27	5,39	18,74	25,65

21. példa

N-[2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]-pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-N'-propargil [1,2-c]-tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid (21 képlet)

1,7 g (8,9 millimól) 3,4-dietoxi-[1,2,5]-tiadiazol-1-oxidot és 0,5 g (8,9 millimól) propargil-amint 20 ml metanolban 6 órán át környezeti hőmérsékleten keverünk. Az oldatot szárazra pároljuk, majd 5-10°C között 20 ml metanolban oldott 2,15 g (8,9 millimól) 2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amint adunk hozzá. Az oldatot környezeti hőmérsékleten 17 óráig keverjük, majd a képződött csapadékot leszívjuk. Kitermelés = 1,8 g (51%). Olvadáspont = 164-166°C (bomlás). Átkristályosítás után (metanol — dimetil-formamid 1,8:1) az olvadáspont 165-166°C.

Elemzés $C_{16}H_{21}N_5OS_3$ -ra: $M_s = 395,57$

	C	H	N	S
Számított	48,58	5,35	17,71	24,32
Talált	48,58	5,41	17,63	24,40

22. példa

N-[2-[(5-n-propil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-[1,2,5]tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid (22 képlet)

2,4 g (12,6 millimól) 3,4-dietoxi-[1,2,5]-tiadiazol-1-oxid 25 ml metanollal készült oldathoz 5-10°C között 25 ml metanolban oldott 3,25 g (12,6 millimól) 2-[(5-n-propil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amint adunk. A keveréket környezeti hőmérsékleten 20 órán át keverjük, majd 0-5°C közötti hőmérsékleten 10 percig ammóniagázt vezetünk bele. A keverést környezeti hőmérsékleten 4 órán át folytatjuk, majd lehűtjük 0°C-ra és a képződött csapadékot leszívjuk. Kitermelés = 2,4 g (51%). Olvadáspont = 178°C (bomlás). Átkristályosítás után (metanol — dimetil-formamid 1:1) az olvadáspont 179°C.

Elemzés $C_{14}H_{21}N_5OS_3$ -ra: $M_s = 371,55$

	C	H	N	S
Számított	45,25	5,70	18,85	25,89
Talált	45,51	5,75	18,70	25,64

A 23. és 24. példa vegyületeit a 2. példában leírt eljárás szerint állítjuk elő a megfelelő 2-[(5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-aminokból kiindulva:

23. példa

N-[2-[(5-etil-3-metil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-1-(metil-tio)-2-nitro-eténamin (23 képlet)

$C_{15}H_{23}N_3O_2S_3$. $M_s = 373,55$. Olvadáspont = 74-77°C (diizopropil-éter — izopropanol). NMR ($CDCl_3$): 2,46 (s, 3H) (CH_3S -)

24

24. példa

N-[2-[(5-n-pentil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-1-(metil-tio)-2-nitro-eténamin (24 képlet)

5 $C_{17}H_{27}N_3O_2S_3$. $M_s = 401,61$. Olvadáspont = 72-74°C (izopropanol). NMR ($CDCl_3$): 2,46 (s, 3H) (CH_3S -)

25. példa

10 N-ciano-N'-[2-[(5-fenil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-S-metil-izotiokarbamid (25 képlet)

$C_{18}H_{20}N_4S_3$. $M_s = 388,57$

15 2,6 g (9,4 millimól) 2-[(5-fenil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin és 1,4 g (9,4 millimól) dimetil-ciano-imido-ditiokarbonát keverékét 50 ml acetonnitriben visszafolyásig forraljuk. Lehűtés után a kapott szilárd terméket leszívjuk, diizopropil-éterrel mossuk és megszáritjuk. Kitermelés = 3 g (82%).

20 Olvadáspont = 189-193°C. Átkristályosítás után (H_2O — DMF 4:15) az olvadáspont 195-197°C.

25 IR (infravörös spektrum) (KBr):
 $\gamma_{CN} = 2180 \text{ cm}^{-1}$

26. példa

30 N-ciano-N'-[2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-5-metil-izotiokarbamid (26 képlet)

$C_{16}H_{20}N_4S_3$. $M_s = 340,53$

35 A 25. példa eljárása szerint állítjuk elő, 2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-aminból kiindulva.

Olvadáspont = 112-114°C

IR (KBr): $\gamma_{CN} = 2170 \text{ cm}^{-1}$

27. példa

40 N-[2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metoxil]-etil]-[1,2,5]tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid (27 képlet)

45 3,2 g (16,8 millimól) 3,4-dietoxi-[1,2,5]-tiadiazol-1-oxid 30 ml metanollal készült oldathoz 5-10°C között 20 ml metanolban oldott 2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metoxil]-etil-amint adunk. A keveréket környezeti hőmérsékleten 9 óráig keverjük, majd 0-5°C között, 10 percig ammóniagázt vezetünk bele. A keverést környezeti hőmérsékleten 5

50 órán át folytatjuk, majd a keveréket szárazra pároljuk. A maradékot vízzel és kloroformmal összerázzuk, a szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, a kloroformot lepároljuk, a maradékot elegendő mennyiségű izopropanolban diszpergáljuk, leszívjuk, diizopropil-éterrel mossuk és megszáritjuk. Kitermelés = 1,5 g (26%). Olvadáspont = 144-146°C (bomlás). Átkristályosítás után (metanol) az

55 olvadáspont 149-150°C.

Elemzés $C_{13}H_{19}N_5O_2S_2$ -re: $M_s = 341,45$

	C	H	N	S
Számított	45,73	5,61	20,51	18,78
Talált	46,01	5,49	20,25	18,68

28. példa

N-{2- [(5- η -butil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil}- [1,2,5]tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid (28 képlet)

4,1 g (21,4 millimól) 3,4-dietoxi- [1,2,5]-tiadiazol-1-oxid 40 ml metanollal készült oldatához 40 ml metanolban oldott 5,8 g (21,4 millimól) 2- [(5- η -butil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amint adunk 0-10°C közötti hőmérsékleten. A keveréket környezeti hőmérsékleten 17 óráig keverjük, majd 0-5°C között 10 percig ammóniagázt vezetünk bele. Ezután 4 óráig környezeti hőmérsékleten keverjük, a képződött csapadékot leszívjuk és megszáritjuk. Kitermelés = 5,1 g (62%). Olvadáspont = 183-184°C (etanol — dimetil-formamid 2:1).

Elemzés $C_{15}H_{23}N_5OS_3$ -ra: $M_s = 285,57$

	C	H	N	S
Számított	46,72	6,01	18,17	24,95
Talált	46,88	5,67	18,08	24,49

A 29-33. példák vegyületeit a 28. példa eljárása szerint állítjuk elő a megfelelő 2- [(5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-alkil-aminokból és 3,4-dietoxi- [1,2,5]-tiadiazol-1-oxidból kiindulva.

29. példa

N-{2- [(5-izobutil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil}- [1,2,5]tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid (29 képlet)

Kitermelés = 57%. Olvadáspont = 178-179°C (etanol — dimetil-formamid 7:4).

Elemzés $C_{19}H_{23}N_5OS_3$ -ra: $M_s = 385,57$

	C	H	N	S
Számított	46,72	6,01	18,17	24,95
Talált	46,91	6,06	17,93	24,67

30. példa

N-{2- [(5- η -hexil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil}- [1,2,5]tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid (30 képlet)

Olvadáspont = 180-181°C (etanol — dimetil-formamid 7:4).

Kitermelés = 73%.

Elemzés $C_{17}H_{27}N_5OS_3$ -ra: $M_s = 413,63$

	C	H	N	S
Számított	49,36	6,58	16,93	23,26
Talált	49,41	6,59	16,63	22,95

31. példa

N-{2- [(5- η -pentil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil}- [1,2,5]tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid (31 képlet)

Olvadáspont = 172-173°C (etanol). Kitermelés = 60%.

Elemzés $C_{16}H_{25}N_5OS_3$ -ra: $M_s = 399,60$

	C	H	N	S
Számított	48,09	6,31	17,53	24,07
Talált	48,15	6,33	17,32	23,80

32. példa

N-{3- [(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-propil}- [1,2,5]tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid (32 képlet)

14

Olvadáspont = 157-158°C (izopropanol). Kitermelés = 27%.

Elemzés $C_{14}H_{21}N_5OS_3$ -ra: $M_s = 371,55$

	C	H	N	S
5 Számított	45,25	5,70	18,85	25,89
Talált	44,94	5,60	18,98	25,60

33. példa

N-{2- [5-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil}- [1,2,5]tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid (33 képlet)

Olvadáspont = 174-176°C (etanol). Kitermelés = 64%.

Elemzés $C_{14}H_{21}N_5O_2S_3$ -ra: $M_s = 387,55$

	C	H	N	S
15 Számított	43,39	5,46	18,07	24,82
Talált	43,19	5,38	18,18	24,84

34. példa

3-amino-4-{2- [(5- η -propil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amino}-ciklobutén-1,2-dion (34 képlet)

2,6 g (0,01 mól) N-2- [(5- η -propil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin 20 ml metanollal készült oldatához

5-10°C között 20 ml metanolban oldott 1,4 g (0,01 mól) 3,4-dimetoxi-ciklobutén-1,2-diont adunk. A keveréket környezeti hőmérsékleten 48 óráig keverjük, majd 5-10°C között 15 percig ammóniagázt vezetünk bele. Utána a keverést környezeti hőmérsékleten 4 órán át folytatjuk, a képződött csapadékot leszívjuk, éterrel mossuk, szárítjuk, majd 20 ml etanol és 20 ml dimetil-formamid elegyből átkristályosítjuk. Kitermelés = 0,9 g (25%). Olvadáspont > 320°C

Elemzés $C_{16}H_{21}N_3O_2S_2$ -re: $M_s = 351,48$

	C	H	N	S
35 Számított	54,67	6,02	11,96	18,25
Talált	54,49	5,92	11,94	18,52

35. példa

N-{2- [(5- η -propil-5,6-dihidro-4H-furo [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil}- [1,2,5]tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid (35 képlet)

$C_{14}H_{21}N_5O_2S_2$. $M_s = 355,48$

5,3 g (0,028 mól) 3,4-dietoxi- [1,2,5]tiadiazol-1-oxid 50 ml metanollal készült oldatához 5-10°C között 50 ml metanollal oldott 2- [(5- η -propil-5,6-dihidro-4H-furo [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amint (6,7 g, 0,028 mól) adunk.

A keveréket 20 órán át környezeti hőmérsékleten keverjük, majd 5-10°C között ammóniagázt vezetünk bele. A keverést környezeti hőmérsékleten 4 óráig folytatjuk, majd szárazra pároljuk a keveréket, a maradékot éterben diszpergáljuk, leszívjuk és megszáritjuk. Kitermelés = 7 g (70%). Olvadáspont = 146-148°C. Szilikagéloszlopon háromszor kromatografálva (eluens: kloroform-etanol 95:5, majd 90:10 elegy) az olvadáspont 154-156°C.

Elemzés $C_{14}H_{21}N_5O_2S_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ -ra:

	C	H	N	S
60 Számított	46,16	6,09	19,22	17,59
Talált	46,46	5,87	19,38	17,91

36. példa

metil-(5-etil-5,6-dihidro-4H-furo [2,3-c] pirrol-2)-karboxilát (36 képlet)

44,8 g (0,167 mól) metil-(5-brómmetil-4-klórmetil-2-furán)-karboxilát és 22,6 g (0,502 mól) etil-amin keverékét 5 liter acetónitrilben oldva 4 napig nitrogénatmoszféra alatt keverjük. Ezután az oldószert és az etil-amin feleslegét lepároljuk, a maradékhoz 5n sósavoldatot adunk, az oldhatatlan anyagot szűréssel eltávolítjuk, a szűrletet éterrel mossuk, majd nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük. Éterrel extraháljuk, az éteres fázist vízzel mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az éter lepárlása után a maradékhoz hexánt adunk, Norit jelenlétében visszafolyásig melegítjük, leszűrjük, az olajat dekantáljuk, a hexánt részlegesen lepároljuk, átszűrjük és szárazra pároljuk. Kitermelés = 13 g (40%). Olvadáspont = 52-54°C (diizopropil-éter).

NMR: 1,1 (t, 3H) (CH₃-CH₂-); 2,8 (q, 2H) (-CH₂N<); 3 (s, 3H) (CH₃O-); 3-3,9 (m, 4H) (>NCH₂); 7,1 (s, 1H) (aromás H).

Elemzés C₁₀H₁₃NO₃-ra: Ms = 195,21

	C	H	N
Számított	61,52	6,71	7,18
Talált	61,41	6,65	7,23

37. példa

5-etil-5,6-dihidro-4H-furo [2,3-c] pirrol-2-metanol (37 képlet)

3 g (0,079 mól) lítium-alumínium-hidrid 150 ml éterrel készült oldatához 70 ml éterben oldott 11,7 g (0,06 mól) metil-(5-etil-5,6-dihidro-4H-furo [2,3-c] pirrol-2)-karboxilátot adunk környezeti hőmérsékleten. Visszafolytatás közben 2½ óráig forraljuk, majd a lehűtött keverékhez vizet 1s hig nátronlúgoldatot adunk. Az éteres fázist dekantáljuk, az ásványi csapadékot éterrel extraháljuk. Az éteres frakciókat egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A kapott szilárd anyagot diizopropil-éterben diszpergáljuk. Kitermelés = 5,1 g (51%). Olvadáspont = 67-69°C.

NMR (CDCl₃):

1,2 (t, 3H) (-CH₃); 2,8 (q, 2H) (-CH₂-CH₃); 3,8 (s, 4H) (-CH₂-N<); 3,9 (m, 1H) (-OH); 4,6 (s, 2H) (-CH₂O-); 6,2 (s, 1H) (aromás H);

Elemzés C₁₀H₁₃NO₂-re: Ms = 167,20

	C	H	N
Számított	64,65	7,83	8,37
Talált	64,43	7,89	8,42

38. példa

2-(5-etil-5,6-dihidro-4H-furo [2,3-c] pirrol-2-il-metil-tio)-etil-amin (38 képlet)

C₁₁H₈N₂OS Ms = 242,34

2,5 g (0,22 mól) ciszteamin-hidroklorid 8,8 ml tömény sósavoldattal készült oldatához kis részletekben, 0-4°C között, 3,7 g (0,022 mól) 5-etil-5,6-dihidro-4H-furo [2,3-c] pirrol-2-metanolt adunk. Ezután a keveréket 2 óráig 4-5°C-on keverjük, majd 48 óráig -5°C-on

állni hagyjuk, utána nátrium-hidrogén-karbonáttal meglúgosítjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres fázist nátrium-szulfát felett szárítva és lepárolva olajat kapunk, melyet közvetlenül használunk a következő műveletben. Kitermelés = 3,3 g (62%).

39. példa

metil-(5- η -propil-5,6-dihidro-4H-furo [2,3-c] pirrol-2)-karboxilát (39 képlet)

C₁₁H₁₅NO₃ Ms = 209,24

69 g (0,258 mól) metil-(5-brómmetil-4-klórmetil-2-furán)-karboxilát és 46 g (0,775 mól) η -propil-amin keverékét 7,67 liter acetónitrilben 7 napig környezeti hőmérsékleten keverjük. A keveréket leszűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, a maradékhoz 5n sósavoldatot adunk, az oldhatatlan anyagot szűréssel eltávolítjuk, a szűrletet nátrium-hidrogén-karbonáttal meglúgosítjuk, majd éterrel extraháljuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A képződött olajat a kapott formában használjuk a szintézis következő műveletében. Kitermelés = 31,4 g (58%).

40. példa

5-(η -propil)-5,6-dihidro-furo [2,3-c] pirrol-2-metanol (40 képlet)

C₁₀H₁₅NO₂ Ms = 181,23

7 g (0,1845 mól) lítium-alumínium-hidrid 350 ml éterrel készült oldatához visszafolytatás közben 176 ml éterben oldott 31,4 g (0,15 mól) metil-(5- η -propil-5,6-dihidro-furo [2,3-c] pirrol-2)-karboxilátot adunk. Utána a keveréket 4 óráig visszafolytatás közben forraljuk, majd a 37. példában leírtak szerint kezeljük. Szilárd anyagot izolálunk. Kitermelés = 11 g (40%).

Olvadáspont = 60-62°C.

NMR (CDCl₃):

0,9 (t, 3H) (-CH₃); 1,5 (szextett, 2H) (-CH₂-CH₃); 2,7 (t, 2H) (>NCH₂CH₂-); 3,7 (s, 4H) (-CH₂N<); 3,9 (s, 1H) (-OH); 4,5 (s, 2H) (-CH₂OH); 6,1 (s, 1H) (aromás H).

41. példa

2-[(5- η -propil-5,6-dihidro-4H-furo [2,3-c] pirrol-2-il)metil-tio]-etil-amin (41 képlet)

C₁₂H₂₀N₂OS Ms = 240,37

A 38. példa eljárását hajtjuk végre ciszteamin-hidrokloridból és 5-(η -propil)-5,6-dihidro-furo [2,3-c] pirrol-2-metanolból kiindulva. A reakciókeveréket a következőképpen kezeljük: meglúgosítjuk 10n nátrium-hidroxid-oldattal, éterrel extraháljuk, a vizes fázist szilárd nátrium-hidroxiddal telített éter-metanol-eleggyel extraháljuk. A két szerves fázist egyesítjük, nátrium-szulfát felett szárítjuk és desztilláljuk. Forráspont = 148-150°C/200 Pa. Kitermelés = 26,7 g (46%).

NMR (CDCl₃):

0,9 (t, 3H) (-CH₃); 1,2-1,8 (m, 2H) (CH₃CH₂); 1,5 (s, 1H) (-NH₂); 2,5-3 (m, 6H) (-CH₂-); 3,7 (q+s, 6H) (-CH₂S- és -CH₂N<); 6,1 (s, 1H) (aromás H).

29

42. példa

Etil- (5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-karboxilát (42 képlet)
 $C_{11}H_{15}NO_2S$ Ms = 225,3

Nitrogénatmoszféra alatt tartott lomikban 126,6 g (0,6 mól) etil-4,5-bisz(klór-metil)-2-tiofén-karboxilátot 15 liter acetonnitrilben oldunk, majd hozzáadunk 67,6 g (1,5 mól) etil-amint. A keveréket 8 napig környezeti hőmérsékleten keverjük, majd leszűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, a kapott maradékot elegendő mennyiségű 1,5n sósavoldatban oldjuk, az oldatot átszűrjük, éterral mossuk, majd kálium-karbonáttal meglúgosítjuk. Éterrel extraháljuk. Az éteres fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajat csökkentett nyomáson desztilláljuk. Forráspont = 122-125°C/150 Pa Kitermelés = 65,4 g (58%). „C.P.V. SE 30” — 1 méter — T = 230°C: 1 csúcs.

A 42. példa eljárása szerint a megfelelő aminből és etil- vagy metil-4,5-bisz(klór-metil)-2-tiofén-karboxilátból kiindulva a következő észtereket állítjuk elő:

43. példa

Etil- (5-metil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-karboxilát (43 képlet)
 $C_{10}H_{13}NO_2S$ Ms = 211,27

A kapott nyersterméket a következő műveletben használjuk.

44. példa

Etil- (5-benzil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-karboxilát (44 képlet)
 $C_{16}H_{17}NO_2S$ Ms = 287,28. Olvadáspont = 223-224°C.

45. példa

Etil- (5-izopropil-5,6-dihidro-tieno [2,3-c] pirrol-2-karboxilát (45 képlet)
 $C_{12}H_{17}NO_2S$ Ms = 239,33.

A következő műveletben nyers állapotban használjuk.

46. példa

Etil- (5-fenil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-karboxilát (46 képlet)
 $C_{15}H_{15}NO_2S$ Ms = 273,34
 Olvadáspont = 147-150°C.

47. példa

Etil- [(5-(n-pentil)-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-karboxilát] (47 képlet)
 $C_{14}H_{21}N_2O_2S$ Ms = 267,38
 Forráspont = 136-145°C/100 Pa

48. példa

Etil- [5-(n-propil)-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-karboxilát] (48 képlet)
 $C_{12}H_{17}NO_2S$ Ms = 239,44

A terméket a következő műveletben nyers állapotban használjuk.

16

30

49. példa

Metil- [5-(n-butil)-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-karboxilát] (49 képlet)
 $C_{12}H_{17}NO_2S$ Ms = 239,32
 5 Forráspont = 138-145°C/200 Pa

50. példa

Metil- (5-izobutil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-karboxilát) (50 képlet)
 10 $C_{12}H_{17}NO_2S$ Ms = 239,23
 Forráspont = 120-125°C/Pa

51. példa

Metil- [(5-(n-hexil)-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-karboxilát] (51 képlet)
 15 $C_{14}H_{21}NO_2S$ Ms = 267,33
 Amorf szilárd anyag.

52. példa

Metil- [(5-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-karboxilát] (52 képlet)
 20 $C_{11}H_{15}NO_3S$ Ms = 241,30
 A kapott nyers formában használjuk.

53. képlet

5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-metanol (53 képlet)
 1 liter éterben oldott 20 g (0,527 mól) lítium-alumínium-hidridet nitrogénatmoszféra alatt visszafolyatásig forralunk és 65,1 g (0,289 mól) etil- (5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-karboxilát)-ot adunk hozzá 400 ml éterben oldva. A visszafolyatást 4 órán át folytatjuk, majd a keveréket lehűtjük és cseppenként 120 ml vizet, majd 100 ml 30% nátronlúgoldatot adunk hozzá. A szerves fázist dekantáljuk, étert adunk hozzá a képződött csapadék extrahálása céljából, az egész anyagot nátrium-szulfát felett szárítjuk, szárazra pároljuk és a szilárd maradékot hexánban diszpergáljuk, leszívátjuk és megszáritjuk. Kitermelés = 50 g (88%). Olvadáspont = 85-87°C (hexán — izopropanol 15:1). NMR ($CDCl_3$):
 45 1,13 (t, 3H) (-CH₃); 2,8 (q, 2H) (-CH₂-CH₃); 3,85 (m, 4H) (-CH₂-N); 4,65 (s, 2H) (-CH₂O-); 5 (s, 1H) (-OH); 6,55 (s, 1H) (tiofén-H). Elemzés $C_9H_{13}NOS$ -re: Ms = 138,16

	C	H	N	S
50 Számított	58,98	7,15	7,64	17,50
Talált	58,92	7,19	7,61	17,35

Az 53. példa eljárása szerint a megfelelő észterből kiindulva a következő alkoholokat állítjuk elő:

54. példa

5-metil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-metanol (54 képlet)
 60 $C_9H_{11}NOS$ Ms = 169,24
 Olvadáspont = 105-107°C (diizopropil-éter — izopropanol)

55. példa

5-izopropil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-metanol (55 képlet)

65

31
 $C_{10}H_{15}NOS$ $M_s = 197,29$
 Olvadáspont = 118-120°C (alumínium-oxidon kromatografálva kloroform-eluenssel).

56. példa
 5-benzil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-metanol (56 képlet)
 $C_{14}H_{15}NOS$ $M_s = 245,33$
 Olvadáspont = 132-133°C

57. példa
 5-fenil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-metanol (57 képlet)
 Olvadáspont = 197-198°C (tetrahidrofurán)
 Elemzés $C_{13}H_{13}NOS$ -re: $M_s = 231,30$

	C	H	N	S
Számított	67,57	5,66	6,06	13,86
Talált	67,44	5,65	6,13	13,77

58. példa
 5-(η -propil)-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-metanol (58 képlet)
 $C_{10}H_{15}NOS$ $M_s = 197,29$
 Nyers formában használjuk.

59. példa
 5-(η -pentil)-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-metanol (59 képlet)
 $C_{12}H_{19}NOS$ $M_s = 295,34$
 Nyers állapotban használjuk.

60. példa
 5-etil-3-metil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-metanol (60 képlet)
 $C_{10}H_{15}NOS$ $M_s = 197,29$
 Nyers állapotban használjuk.

61. példa
 5-butil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-metanol (61 képlet)
 $C_{11}H_{17}NOS$ $M_s = 211,32$
 Olvadáspont = 78-80°C

62. példa
 5-izobutil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-metanol (62 képlet)
 $C_{11}H_{17}NOS$ $M_s = 211,32$
 Olvadáspont = 73-75°C

63. példa
 5-(η -hexil)-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-metanol (63 képlet)
 $C_{13}H_{21}NOS$ $M_s = 239,37$
 Olvadáspont = 70-72°C

64. példa
 5-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-metanol (64 képlet)
 $C_{10}H_{15}NOS$ $M_s = 213,29$
 Olvadáspont = 76-78°C

65. példa
 2-(klór-metil)-5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-hidroklorid (65 képlet)
 $C_9H_{13}Cl_2NS$ $M_s = 238,17$
 45 g (0,245 mól) 5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-metanol 500 ml kloro-

32
 formmal készült oldatához környezeti hőmérsékleten (hűtőkeverék alkalmazásával) 35 (0,29 mól) tionil-kloridot adunk. Az oldatot környezeti hőmérsékleten 2 óráig keverjük, majd az oldószert és a nem reagált tionil-klorid-felesleget lepároljuk. A maradékot 200 ml izopropanolban diszpergáljuk, leszívjuk és megszáritjuk. Kitermelés = 43,3 g (74%).
 Olvadáspont = 151-153°C (bomlás).

10 A 65. példa reakciókörülményei között a megfelelő alkoholokból kiindulva a 66-68. példa megfelelő halogenidjeit állítjuk elő:

66. példa
 2-(klór-metil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-hidroklorid (66 képlet)
 $C_8H_{11}Cl_2NS$ $M_s = 224,15$
 Olvadáspont = 173-176°C (bomlás) (izopropanol — metanol)

67. példa
 5-benzil-2-(klór-metil)-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-hidroklorid (67 képlet)
 $C_{14}H_{15}Cl_2NS$ $M_s = 300,24$
 Olvadáspont = 146-148°C

68. példa
 2-(klór-metil)-5-izopropil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-hidroklorid (68 képlet)
 $C_{10}H_{15}Cl_2NS$ $M_s = 252,12$
 Olvadáspont = 148-150°C

69. példa
 2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin (69 képlet)
 $C_{11}H_{16}N_2S_2$ $M_s = 242,40$

22,8 g (0,2 mól) ciszteamin-hidroklorid 400 ml tömény sósavoldattal készült oldatához 0-5°C között lassan 36,1 g (0,197 mól) 5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-metanol adunk. A keveréket 3½ óráig környezeti hőmérsékleten keverjük, majd nátronlúggal semlegesítjük, éterrel extraháljuk, az éteres fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajat csökkentett nyomáson desztilláljuk.

40 Forráspont = 149-155°C/70 Pa
 Kitermelés = 30,9 g (65%)
 NMR ($CDCl_3$):
 50 1-1,4 (m, 5H) (-CH₃, -NH₂); 2,2-3,1 (m, 6H) (-S-CH₂-, -CH₂N⁺); 3,86 (széles s, 6H) (-NCH₂-, -CH₂S-); 6,7 (s, 1H) (tiofén H).

70. példa
 2-[(5-metil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin (70 képlet)
 $C_{10}H_{16}N_2S_2$ $M_s = 228,38$

60 Metanolos nátrium-metilát-oldathoz (előállítás: 2,6 g nátriumot 50 ml metanolban oldunk) 50 ml metanolban oldott 5,9 g (0,052 mól) ciszteamin-hidrokloridot adunk. A keveréket 2 órán át 0-5°C között keverjük, majd 60 ml metanolban oldott 5,8 g (25,8 millimól) 2-(klór-metil)-5-metil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-hidrokloridot adunk hozzá. A keverést környezeti hőmérsékleten 24 óráig

folytatjuk, majd a keveréket leszűrjük, a szűrletet bepároljuk és a maradékot kloroformban oldjuk. A kloroformos fázist vízzel mosuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. A kloroform lepárlása után kapott olajat csökkentett nyomáson desztilláljuk.

Forráspont = 127-145°C/70 Pa

Kitermelés = 2,4 g (41%)

71. példa

2-[(5-benzil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]-pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin (71 képlet)
C₁₆H₂₀N₂S₂ Ms = 304,47

A 70. példa eljárása szerint állítjuk elő 5-benzil-2-(klór-metil)-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-hidrokloridból kiindulva.

Forráspont = 155-210°C/70 Pa

A 69. példa eljárása szerint, megfelelő alkoholokból kiindulva a következő 72-79. példák aminjait állítjuk elő:

72. példa

2-[(5-fenil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin (72 képlet)

C₁₅H₁₈NS₂ Ms = 276,43

Olvadáspont = 128-133°C (víz — dimetil-formamid 1:3)

73. példa

2-[(5-n-pentil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]-pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin (73 képlet)

C₁₄H₂₄N₂S₂ Ms = 284,48

Forráspont = 188-199°C/200 Pa

74. példa

2-[(5-etil-3-metil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin (74 képlet)

C₁₂H₂₀N₂S₂ Ms = 256,43

Forráspont = 150-156°C/100-150 Pa

75. példa

2-[(5-propil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]-pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin (75 képlet)

C₁₂H₂₀N₂S₂ Ms = 256,43

Forráspont = 158-161°C/50-100 Pa

76. példa

2-[(5-butil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin (76 képlet)

C₁₃H₂₂N₂S₂ Ms = 270,46

Forráspont = 147-152°C/60-80 Pa

77. példa

2-[(5-izobutil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]-pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin (77 képlet)

C₁₃H₂₂N₂S₂ Ms = 270,46

Forráspont = 150-154°C/70-90 Pa

78. példa

2-[(5-n-hexil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]-pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin (78 képlet)

C₁₅H₂₆N₂S₂ Ms = 298,51

Forráspont = 185-190/100-150 Pa

79. példa

2-[(5-(2-metoxi-etil)-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-etil-amin (79 képlet)

18

C₁₂H₂₀N₂OS₂ Ms = 272,43

Forráspont = 170-172°C/90-100 Pa

80. példa

5 2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metoxi]-etil-amin (80 képlet)

C₁₁H₁₈N₂OS Ms = 226,34

10 12,5 g (52,5 millimól) 2-(klór-metil)-5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-hidroklorid és 150 ml 2-amino-etanol elegyét 100°C-on 6 órán át melegítjük. Utána szárazra pároljuk és a maradékot vízben oldjuk, a vizes oldatot kálium-karbonát segítségével meglúgosítjuk és éterrel extraháljuk. Az éteres fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, szárazra pároljuk, sé az izolált olajat csökkentett nyomáson desztilláljuk.

Forráspont = 155-162°C/100 Pa

Kitermelés = 4 g (33,6%)

20 NMR (CDCl₃):

1,5 (t, 3H) (CH₃-CH₂-); 2,3 (s, 2H) (-NH₂); 2,6-3,1 (m, 4H) (-CH₂N<); 3,5-4,1 (m, 8H) (>N-CH₂-, -CH₂O-); 6,66 (s, 1H) (tiofén H).

81. példa

25 3-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metil-tio]-propil-amin (81 képlet)

C₁₂H₂₀N₂S₂ Ms = 256,43

30 Nátrium-metilát-oldathoz (előállítás: 3 g nátriumot 50 ml metanolban oldunk) 0-10°C között 12,4 g (5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-2-il)-metántiol adunk 30 ml metanolban oldva. A keveréket környezeti hőmérsékleten 2 óráig keverjük, majd 0-5°C között 50 ml metanolban oldott 13,6 g 3-bróm-propil-amin-hidrokloridot adunk hozzá. A keveréket környezeti hőmérsékleten még 18 óráig keverjük, majd szárazra pároljuk, a maradékot éterben oldjuk, az éteres fázist vízzel mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az étert lepárolva olajat kapunk, melyet csökkentett nyomáson desztillálunk.

Forráspont = 154-157°C/50 Pa

Kitermelés = 7,6 g (48%)

45 NMR (CDCl₃):

1-1,4 (m, 5H) (-CH₃-, -NH₂); 1,45-2 (m, 2H) (-CH₂-CH₂-N<); 2,4-3,1 (m, 6H) (-S-CH₂-, -CH₂N<); 3,7-4,2 (m, 6H) (>N-CH₂-, -CH₂S-); 6,7 (s, 1H) (tiofén H).

50

82. példa

(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol)-2-metántiol (82 képlet)

C₉H₁₃NS₂ Ms = 199,33

55 55,4 g (0,23 mól) 2-(klór-metil)-5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c]pirrol-hidroklorid, 17,7 g (0,23 mól) tiokarbamid és 650 ml etanol keverékét 4 óráig visszafolytatás közben forraljuk. A keveréket lehűtjük, képződött csapadékot leszívjuk, diizopropil-éterrel mossuk és megszáritjuk (súly = 62,3 g). Utána feloldjuk 28,5 g nátrium-hidroxid-pasztilla 250 ml vízzel készült oldatában. Az oldatot forró vízfürdőn 4 órán át melegítjük, hidegen leszűrjük, a szűrlethez pH-6-ig ecetsavat adunk és kloroformmal extraháljuk.

65

35

A kloroformos fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, majd desztilláljuk. Forráspont = 99-115°C/60-100 Pa

Kitermelés = 25 g (63%)

Hidrokloridsó: $C_9H_{14}ClNS_2$

Olvadáspont: 147-149°C (diizopropil-éter — izopropanol 1:4)

NMR ($CDCl_3$):

1,4 (t, 3H) (CH_3 -); 2 (t, 1H) (-SH); 3-5 (m, 8H) ($-CH_2N$, $-CH_2S$ -); 6,6 (s, 1H) (tiofén H); 13 (m, 1H) (H^+).

Elemzés:

	C	H	N	Cl	S
Számított	45,84	5,98	5,94	15,04	27,2
Talált	45,71	6,02	6,92	14,96	26,9

83. példa

3-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-propionitril (83 képlet)
 $C_{12}H_{16}N_2S_2$ Ms = 252,40

Metanolos nátrium-metilát-oldathoz (előállítás: 2,8 g nátriumot 50 ml metanolban oldunk) 0-10°C között 100 ml metanolban oldott 22,9 g 2-(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metántiolt adunk. A keveréket 0-10°C-on 2 óráig keverjük, majd 100 ml metanolban oldott 10,8 g 3-klór-propionitrilt adunk hozzá. A keverést 42 órán át folytatjuk, majd a keveréket leszűrjük, a szűrletet szárazra pároljuk, a maradékot éterben oldjuk, az éteres fázist vízzel mossuk és nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az éter lepárlása után olajat izolálunk.

Forráspont = 175-176°C/100 Pa

Kitermelés = 19,1 g (66%)

NMR ($CDCl_3$):

1,1 (t, 3H) ($-CH_3$); 2,15-3 (m, 6H) ($-CH_2N$, $-SCH_2$ -, $-CH_2CN$); 3,6-4,1 (m, 6H) ($>NCH_2$ -, $-CH_2S$ -); 6,6 (s, 1H) (tiofén H).

84. példa

metil-[3-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-propionsavimidát] (84 képlet)

$C_{13}H_{20}N_2OS_2$ Ms = 284,44

10 g (39,6 millimól) 3-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-propionitril 40 ml metanollal és 80 ml kloroformmal készült oldatába 4 órán át, -5°C és +5°C közötti hőmérsékleten egyidejűleg hidrogén-klorid- és nitrogén-gázt vezetünk be. Az oldásokat ezután lepároljuk és a maradékot 2 liter jeges vízben oldott 32 g kálium-karbonátra öntjük. A keveréket azonnal éterrel extraháljuk, az éteres fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk és szárazra pároljuk. A kapott olajat közvetlenül használjuk a szintézis következő műveletében.

Kitermelés = 11,3 g (mennyiségi)

IR $-C=N$: 1650 cm^{-1}

85. példa

N-[2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-[1,2,5]tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid-dihidroklorid (85 képlet)

36

2 g (5,6 millimól) N-[2-[(5-etil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-[1,2,5]tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid és 25 ml metanol 0-5°C-ra lehűtött szuszpenziójába oldódásig hidrogén-klorid-gázt vezetünk be. Utána 2 órán át 0-10°C között keverjük, a kivált csapadékot leszűrjük, diizopropil-éterrel mossuk és megszáritjuk. Kitermelés = 2 g (83%).

Olvadáspont = 168-170°C

Elemzés $C_{13}H_{21}Cl_2N_5OS_3$ -ra: Ms = 430,45

	C	H	N	S	Cl
Számított	36,27	4,92	16,47	22,34	16,27
Talált	36,33	4,87	16,40	22,14	16,23

86. példa

N-[2-[(5- η -propil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-[1,2,5]tiadiazol-3,4-diamin-1-oxid-dihidroklorid (86 képlet)

A 85. példa eljárása szerint állítjuk elő N-[2-[(5- η -propil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-[1,2,5]tiadiazol-3,4-diamin-1-oxidből kiindulva.

Elemzés $C_{14}H_{23}Cl_2N_5OS_3$ -ra: Ms = 444,47

	C	H	Cl	N	S
Számított	37,83	5,22	15,95	15,76	21,64
Talált	37,66	5,21	15,64	16,02	21,48

87. példa

3-amino-4-[[2-(5- η -propil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-amino]-ciklobutén-1,2-dion-dihidroklorid (87 képlet)

A 85. példa eljárása szerint állítjuk elő 3-amino-4-[[2-(5- η -propil-5,6-dihidro-4H-tieno [2,3-c] pirrol-2-il)-metil-tio]-etil]-amino]-ciklobutén-1,2-dionból kiindulva.

Olvadáspont = 145-147°C (etanol)

Elemzés $C_{16}H_{22}ClN_3O_2S_2 \cdot H_2O$ -ra:

	C	H	Cl	N	S
Számított	47,34	5,96	8,73	10,35	15,80
Talált	47,73	5,55	8,75	10,36	15,81

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás a (II) általános képletű tieno- vagy furo [2,3-c] pirrol-származékok, hidroklorid- és dihidro-klorid-sóik előállítására, amelyekben

X_1 és X_2 jelentése oxigén- vagy kénatom;
 R_1 jelentése 1-8 szénatomszámú, egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoport, 2-5 szénatomos alkinilcsoport, összesen 3-8 szénatomszámú alkoxi-alkilcsoport, fenil- vagy benzilcsoport;

R_2 hidrogénatomot, vagy egyenes vagy elágazó 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent,

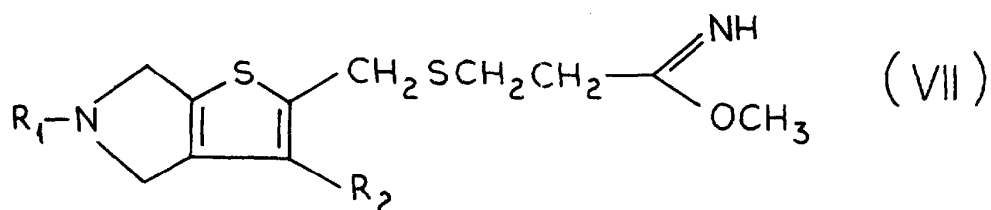
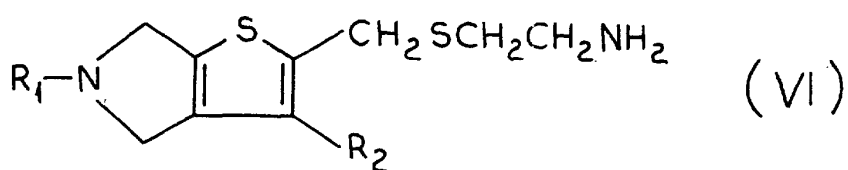
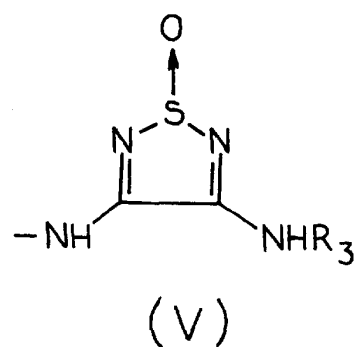
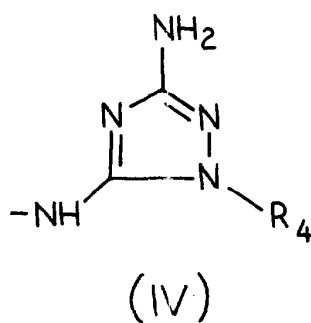
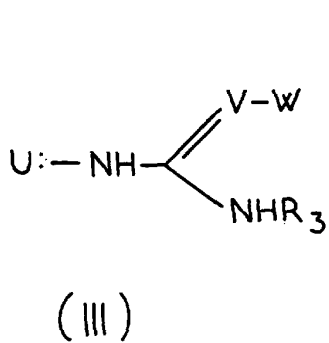
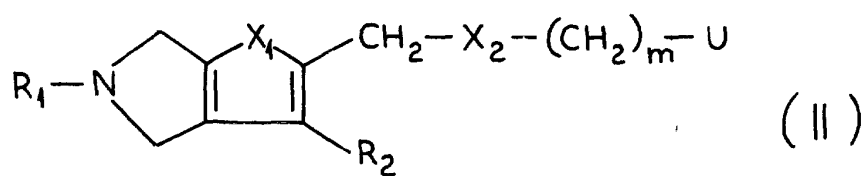
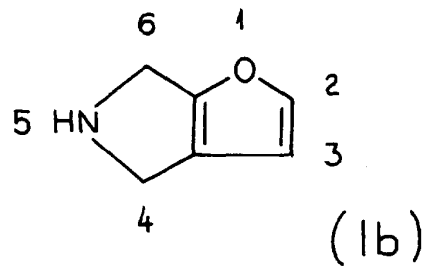
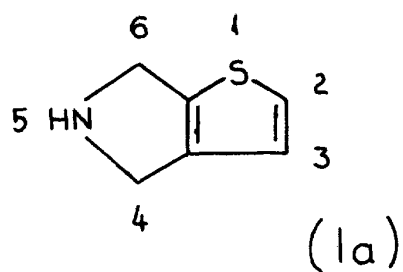
$m = 2$ vagy 3;
ha $m = 2$, és X_1 és X_2 kénatomot jelent,

U jelentése 3-amino-ciklobutén-1,2-dion-4-il-amino-csoport vagy N-amino-szulfonil-amidino-csoport,

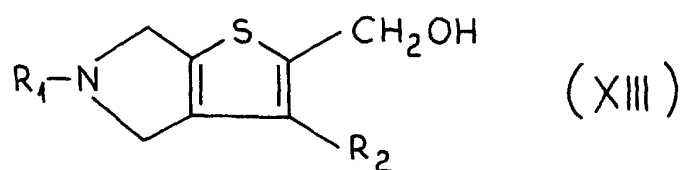
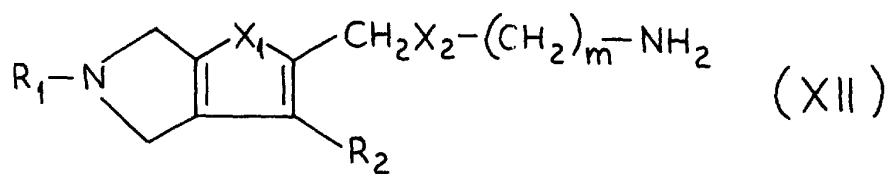
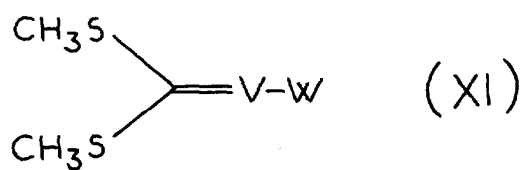
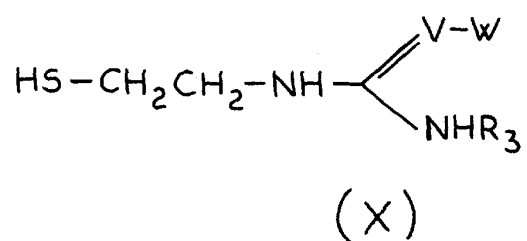
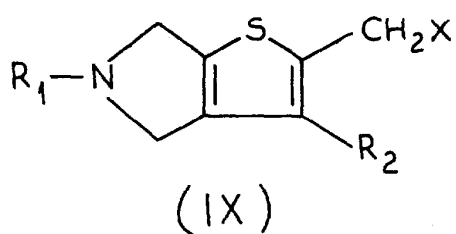
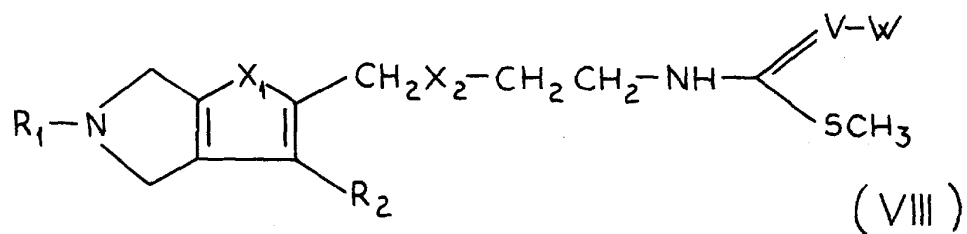
(III), (IV) vagy (V) általános képletű nitrogéntartalmú csoport;
 m, X₁ és X₂ egyéb jelentései esetében azonban
 U jelentése csak (III) vagy (V) általános képletű csoport lehet, a csoportokban
 V nitrogénatomot és W cianocsoportot jelent vagy
 W nitrocsoportot és V -CH= csoportot jelent,
 R₃ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatom-számú, egyenes vagy elágazó alkilcsoport, 2-5 szénatomos alkinilcsoport, és
 R₄ 1-3 szénatomszámú alkilcsoportot jelent *azzal jellemezve*, hogy
 a) olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
 R₁, R₂, X₁, X₂ a tárgyi körben megadott, m = 2,
 U jelentése N-(amino-szulfonil)-amidinocsoport, egy (VII) általános képletű vegyületet — ahol
 R₁ és R₂ jelentése a fenti — szulfamiddal reagáltatunk, vagy
 b) olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
 U jelentése (III) általános képletű csoport, R₁, R₂, X₁, X₂ és m jelentése a tárgyi kör szerinti, egy (XII) általános képletű aminoszármazékot — ahol
 R₁, R₂, X₁, X₂ és m jelentése a fenti — először egy (XI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk — ahol
 V jelentése nitrogénatom és W jelentése cianocsoport vagy
 V -CH= csoportot és W nitrocsoportot jelent, majd a kapott intermediert egy R₃NH₂ általános képletű aminnal reagáltatjuk; a képletben R₃ jelentése a tárgyi kör szerinti, vagy
 c) olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
 U jelentése (V) általános képletű csoport, R₁, R₂, X₁, X₂ és m jelentése a tárgyi kör szerinti, egy (XII) általános képletű aminoszármazékot, ahol
 R₁, R₂, X₁, X₂ és m jelentése a tárgyi kör szerinti, először egy (2a) képletű vegyülettel reagáltatunk, majd az így kapott intermediert egy R₃NH₂ általános képletű aminnal reagáltatjuk, a képletben R₃ jelentése a tárgyi kör szerinti, vagy

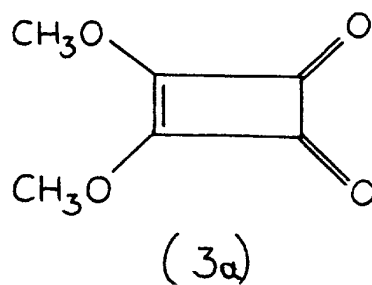
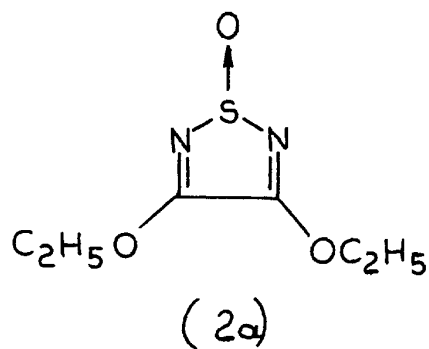
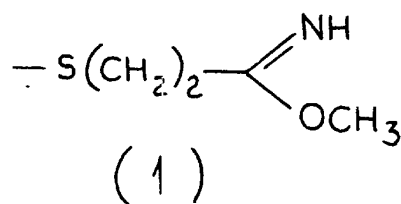
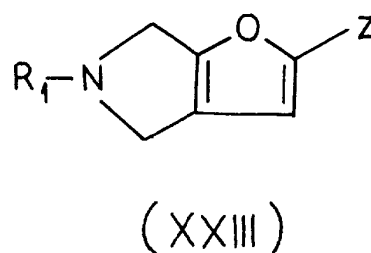
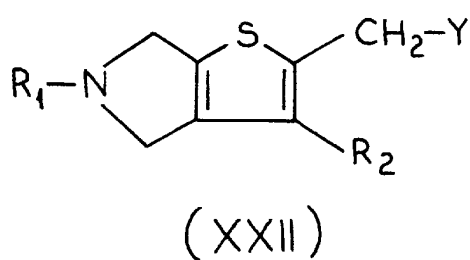
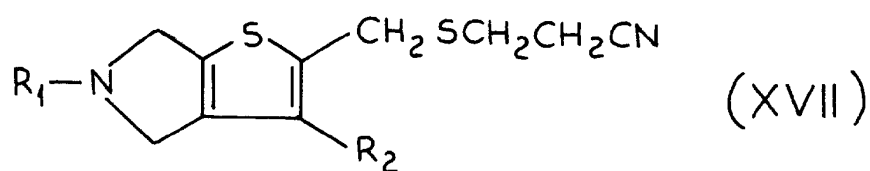
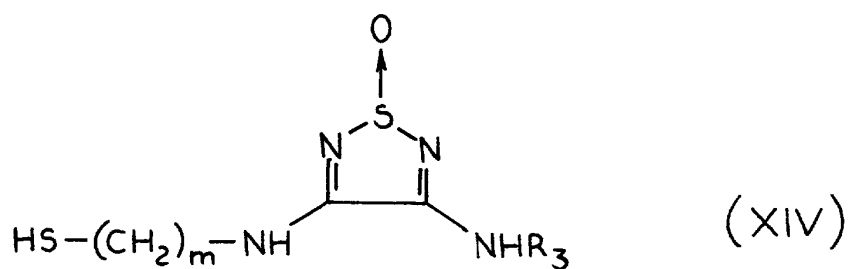
d) olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
 U jelentése (IV) általános képletű csoport, R₁, R₂, X₁, X₂ és m jelentése a tárgyi kör szerinti, egy (XII) általános képletű vegyületet, ahol
 R₁, R₂, X₁, X₂ és m jelentése a fenti, először egy (XI) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol
 V nitrogénatomot jelent és W jelentése cianocsoport, majd az így kapott intermediert egy R₄NH-NH₂ általános képletű hidrazinnal reagáltatjuk, ahol R₄ jelentése a tárgyi kör szerinti, vagy
 e) olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
 U jelentése 3-amino-ciklobutén-1,2-dion-4-il-amino-csoport,
 R₁, R₂, X₁, X₂ és m jelentése a tárgyi kör szerinti, egy (VI) általános képletű vegyületet, ahol
 R₁ és R₂ jelentése a tárgyi kör szerinti, először egy (3a) képletű vegyülettel reagáltatunk,
 majd a kapott intermediert ammóniával reagáltatjuk, vagy
 f) olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, ahol
 U jelentése (III) általános képletű csoport, m = 2,
 X₁ és X₂ kénatomot jelent és
 R₁ és R₂ jelentése a tárgyi kör szerinti, egy (IX) általános képletű vegyületet egy (X) általános képletű vegyülettel reagáltatunk — a képletekben R₁, R₂, R₃ V és W jelentése a tárgyi kör szerinti,
 X jelentése halogénatom-, és
 kívánt esetben az a) vagy f) eljárás bármelyikével előállított (II) általános képletű vegyületet hidroklorid- vagy dihidro-klorid-só-jává alakítjuk.
 2.Eljárás gyomornedv-elválasztást csökkentő gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előállított (II) általános képletű vegyületet vagy hidroklorid- vagy dihidroklorid-sóját — ahol R₁, R₂, X₁, X₂, U és m jelentése az 1. igénypont szerinti — a gyógyszertechnológiában szokásos segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

Int.Cl., C 07 D 491/048; C 07 D 495/04; A 61 K 31/40

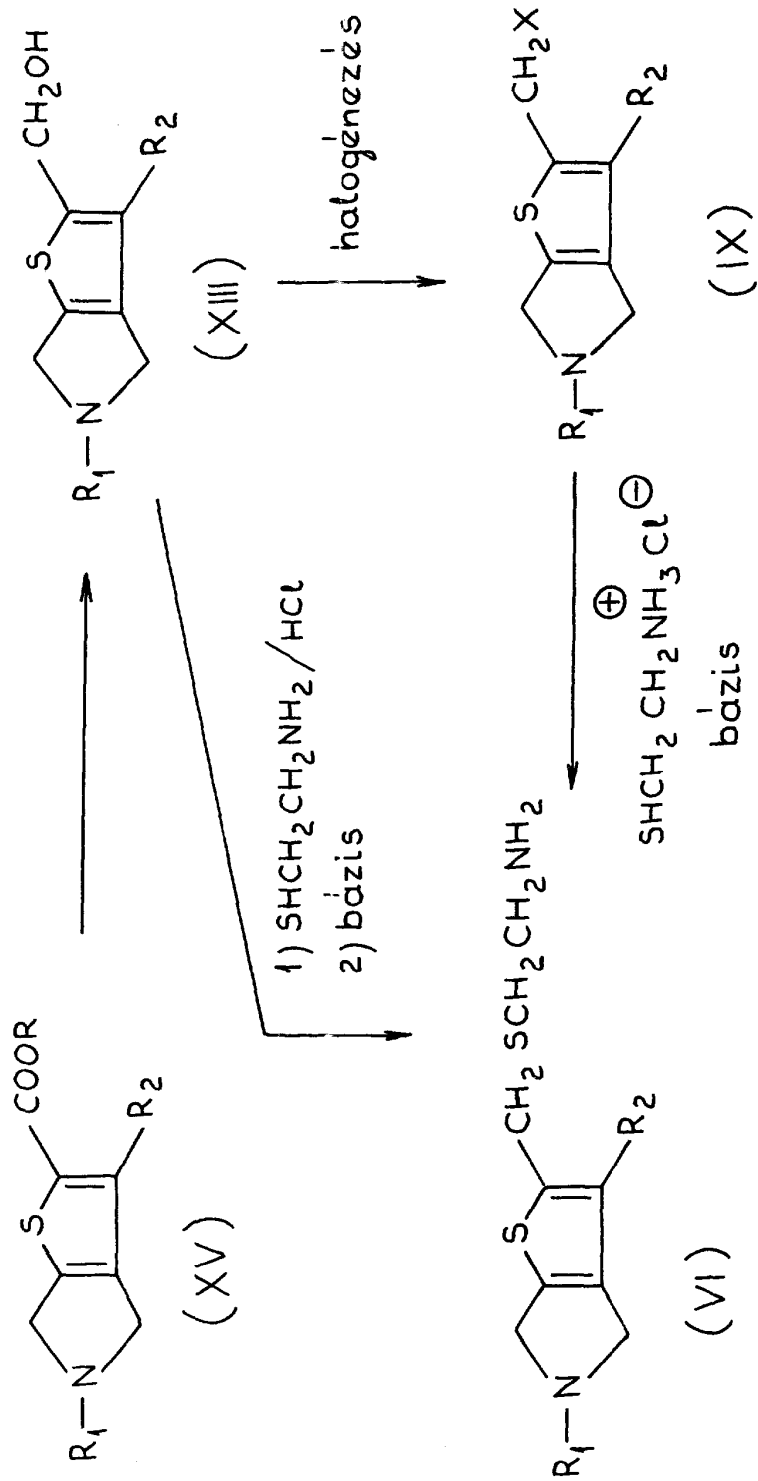


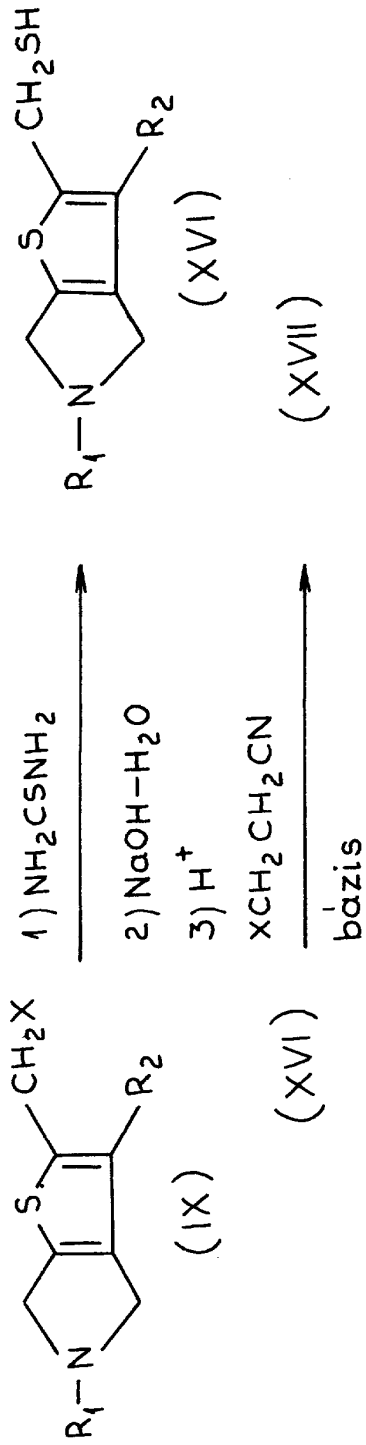
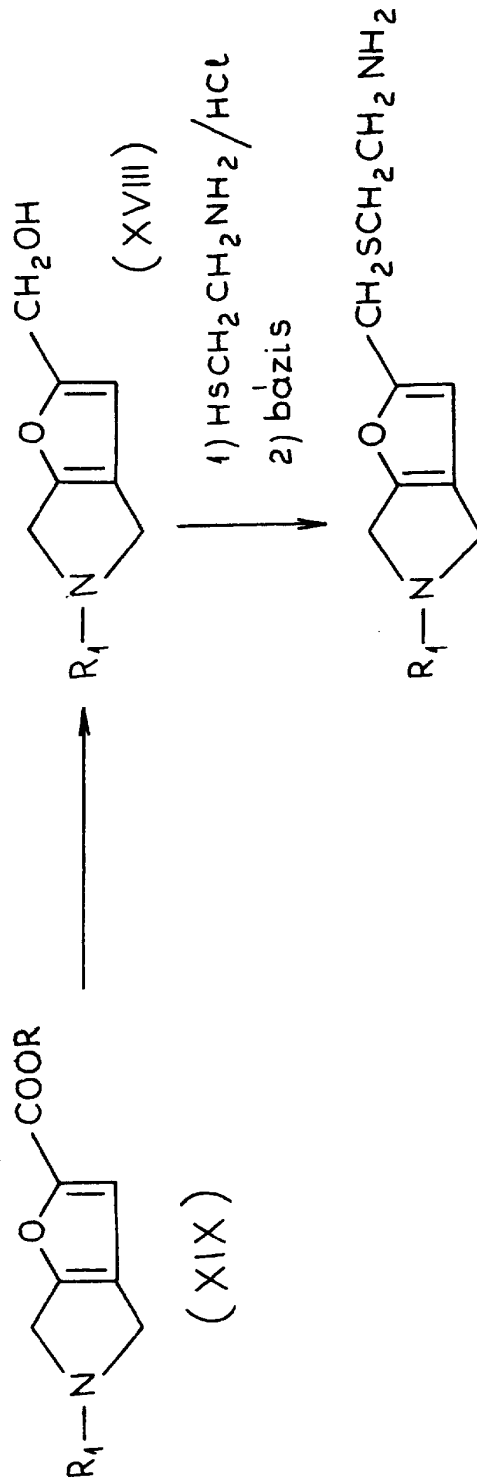
Int.Cl. C 07 D 491/048; C 07 D 495/04; A 61 K 31/40

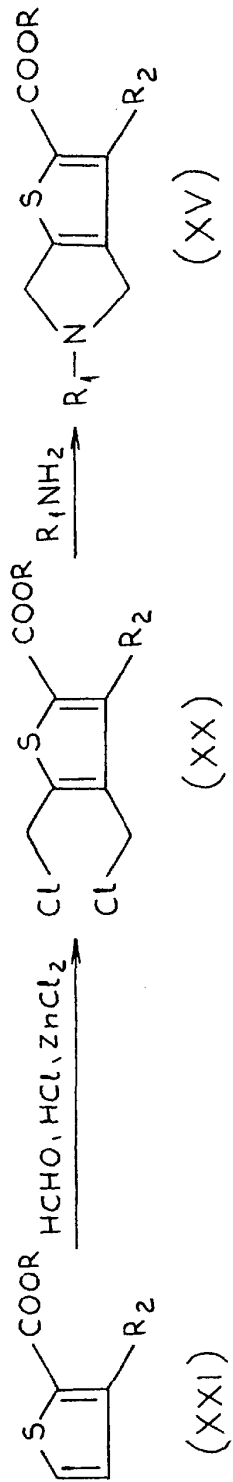
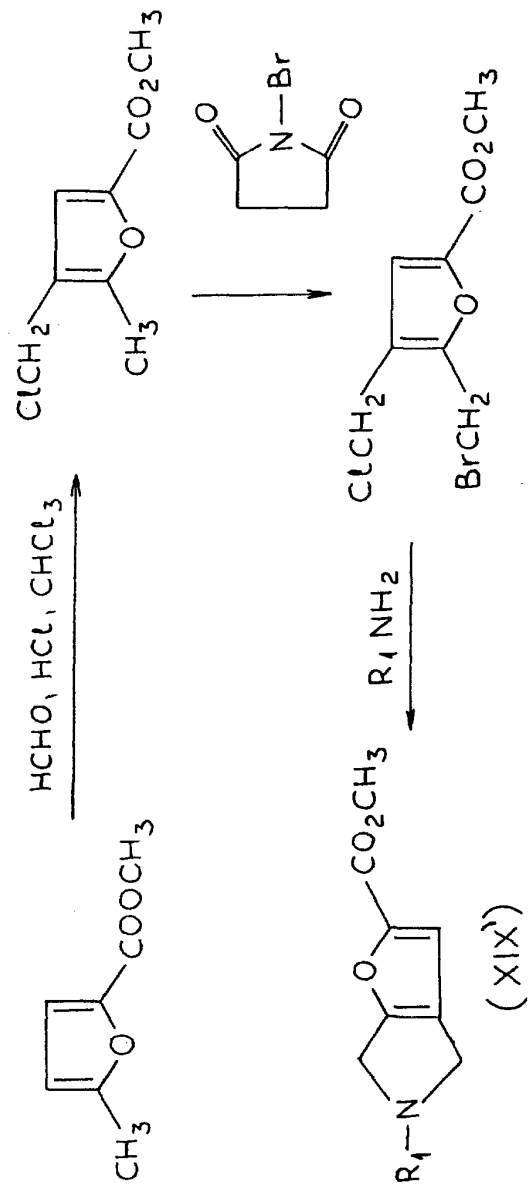


Int.Cl₄ C 07 D 491/048; C 07 D 495/04; A 61 K 31/40

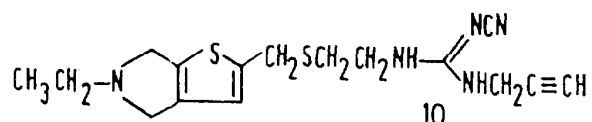
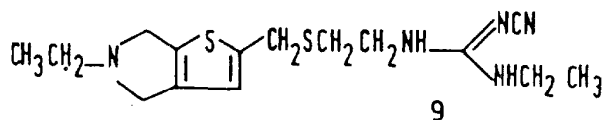
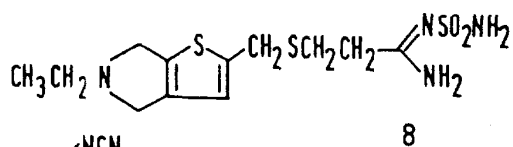
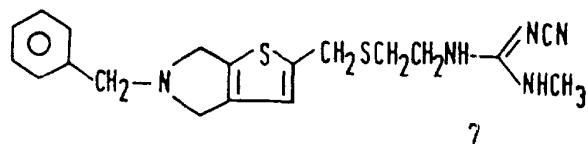
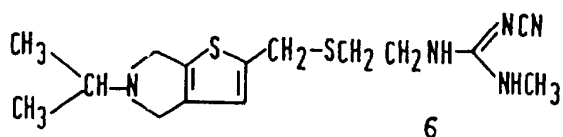
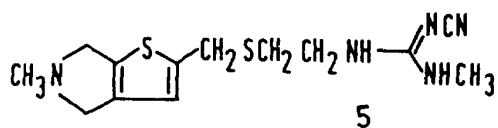
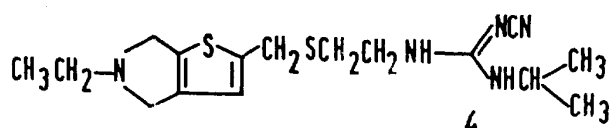
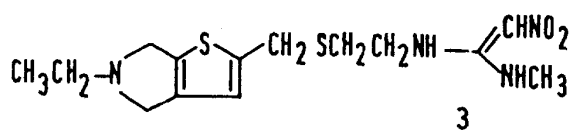
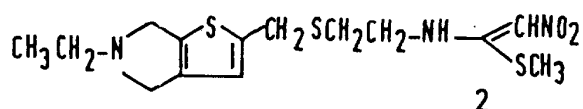
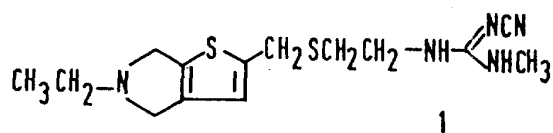
1. reakcióvázlat



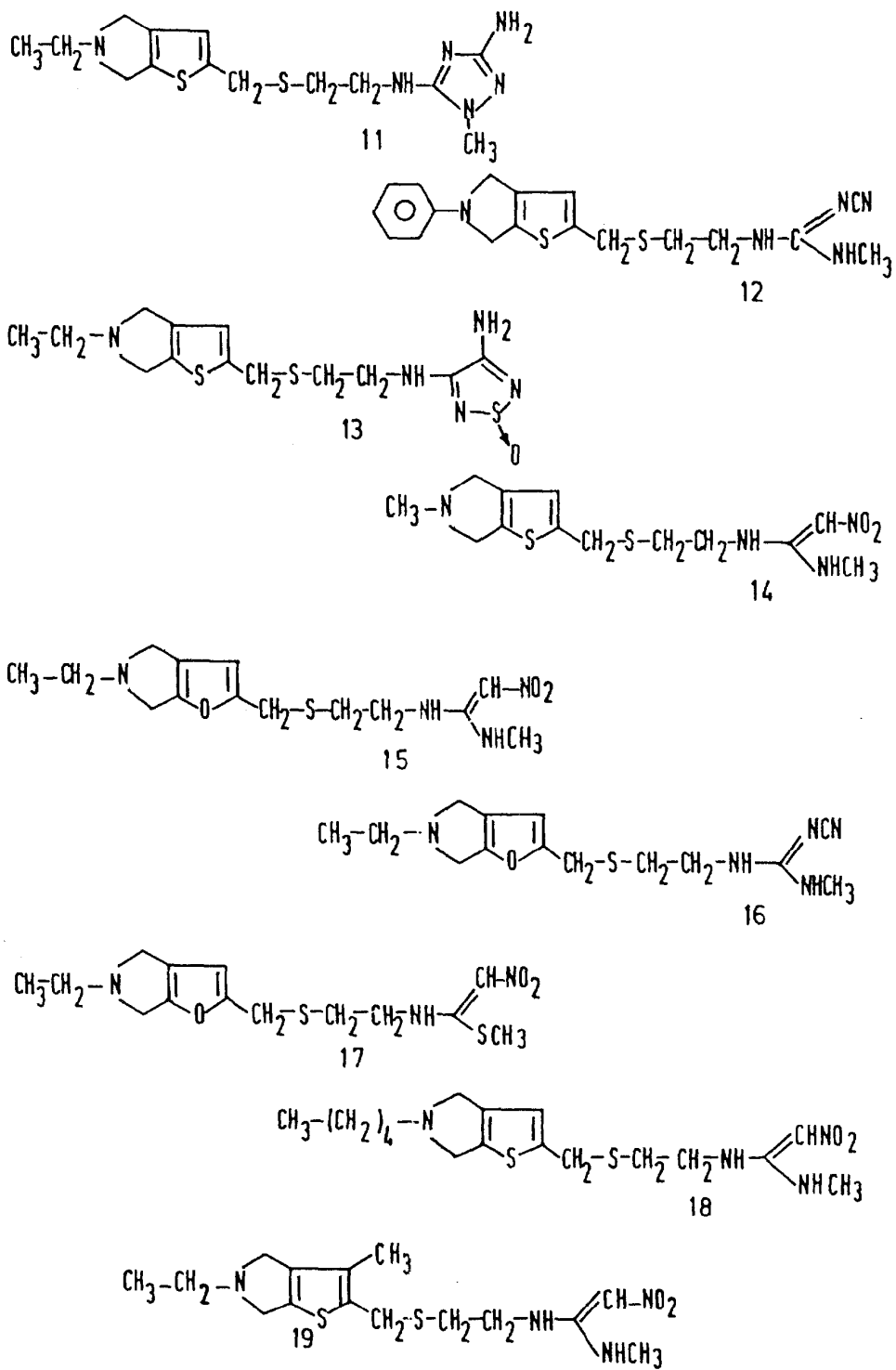
2. reakcióvázlat3. reakcióvázlat

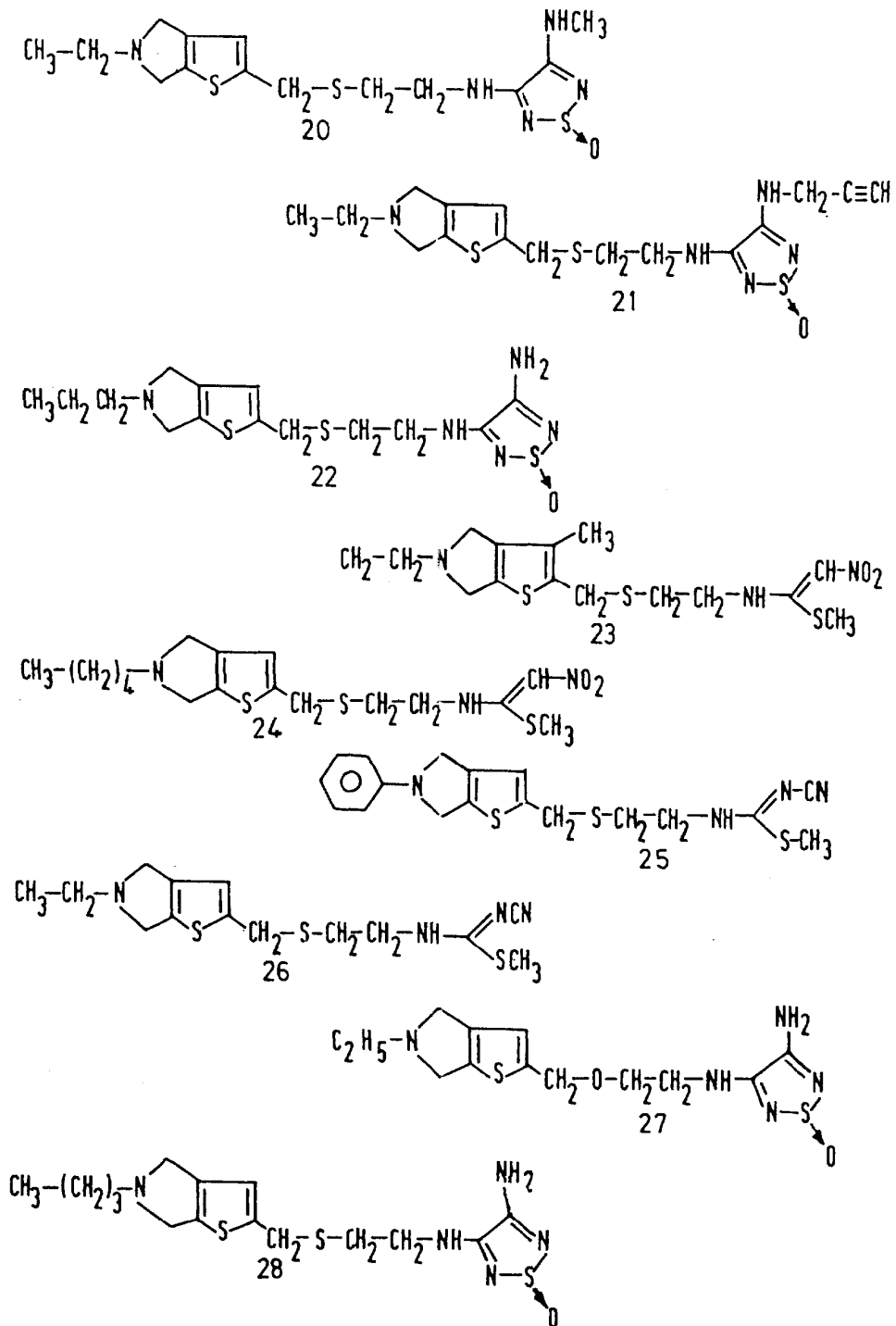
3a. reakcióvázlat4. reakcióvázlat

Int.Cl. C 07 D 491/048; C 07 D 495/04; A 61 K 31/40

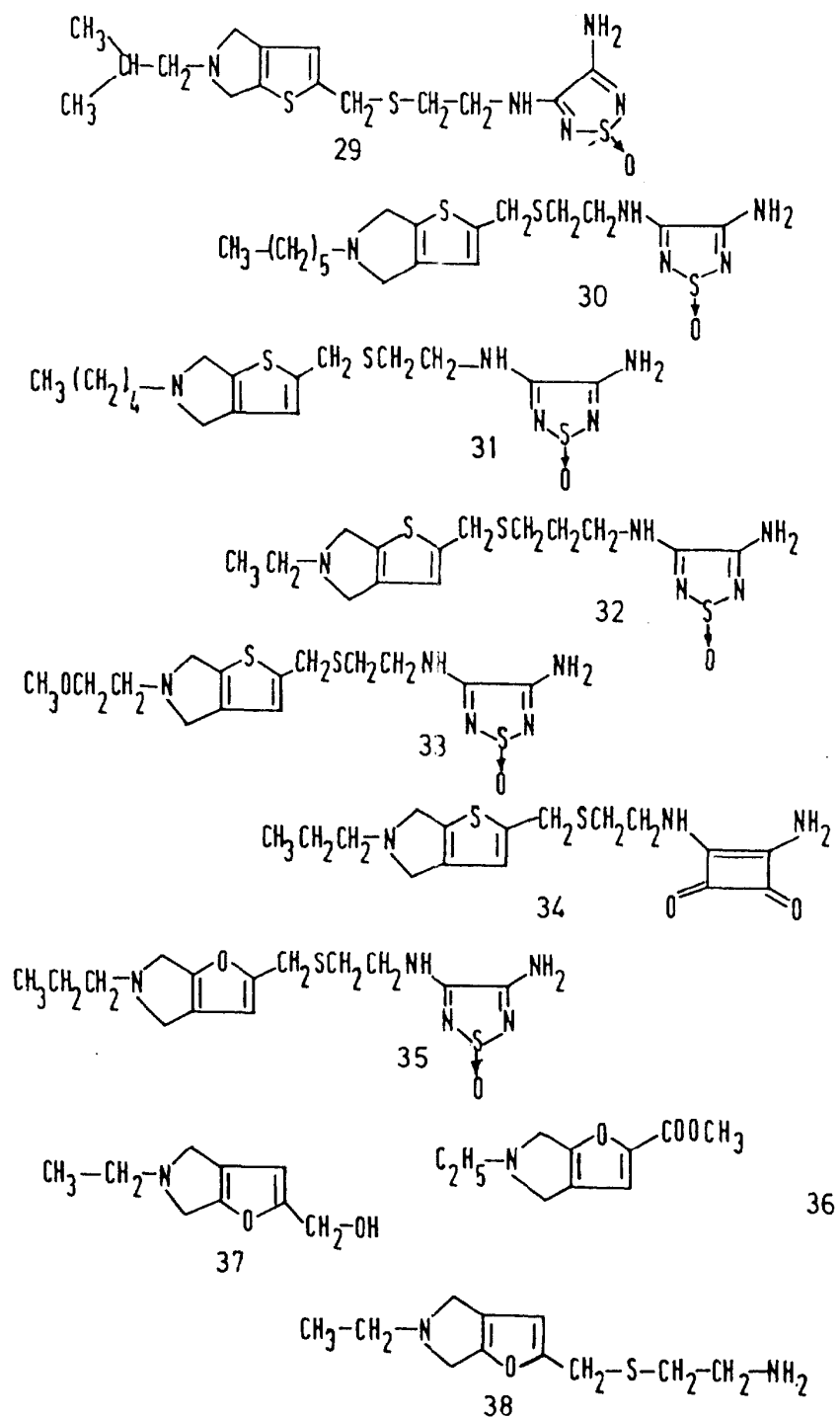


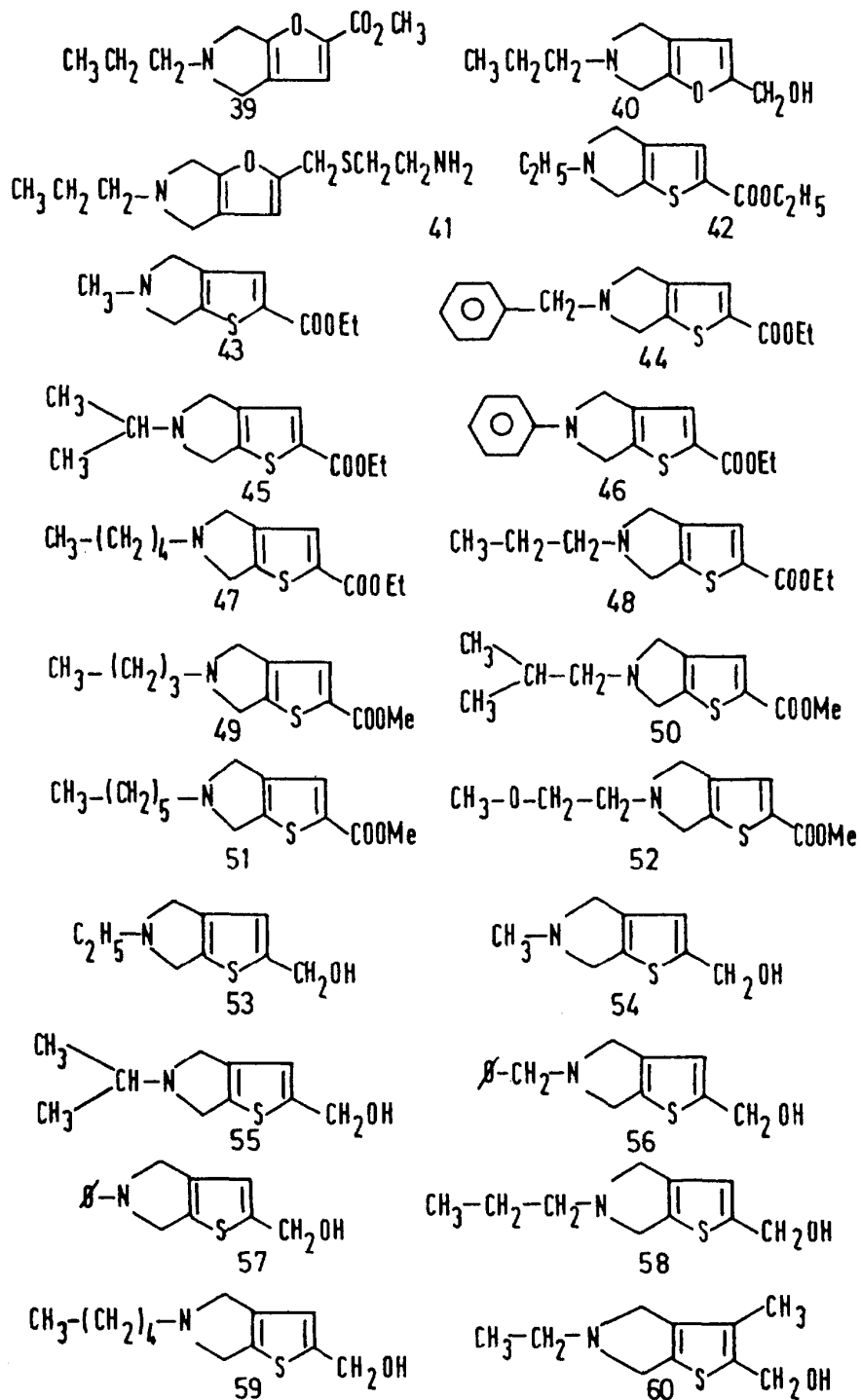
Int.Cl. C 07 D 491/048; C 07 D 495/04, A 61 K 31/40

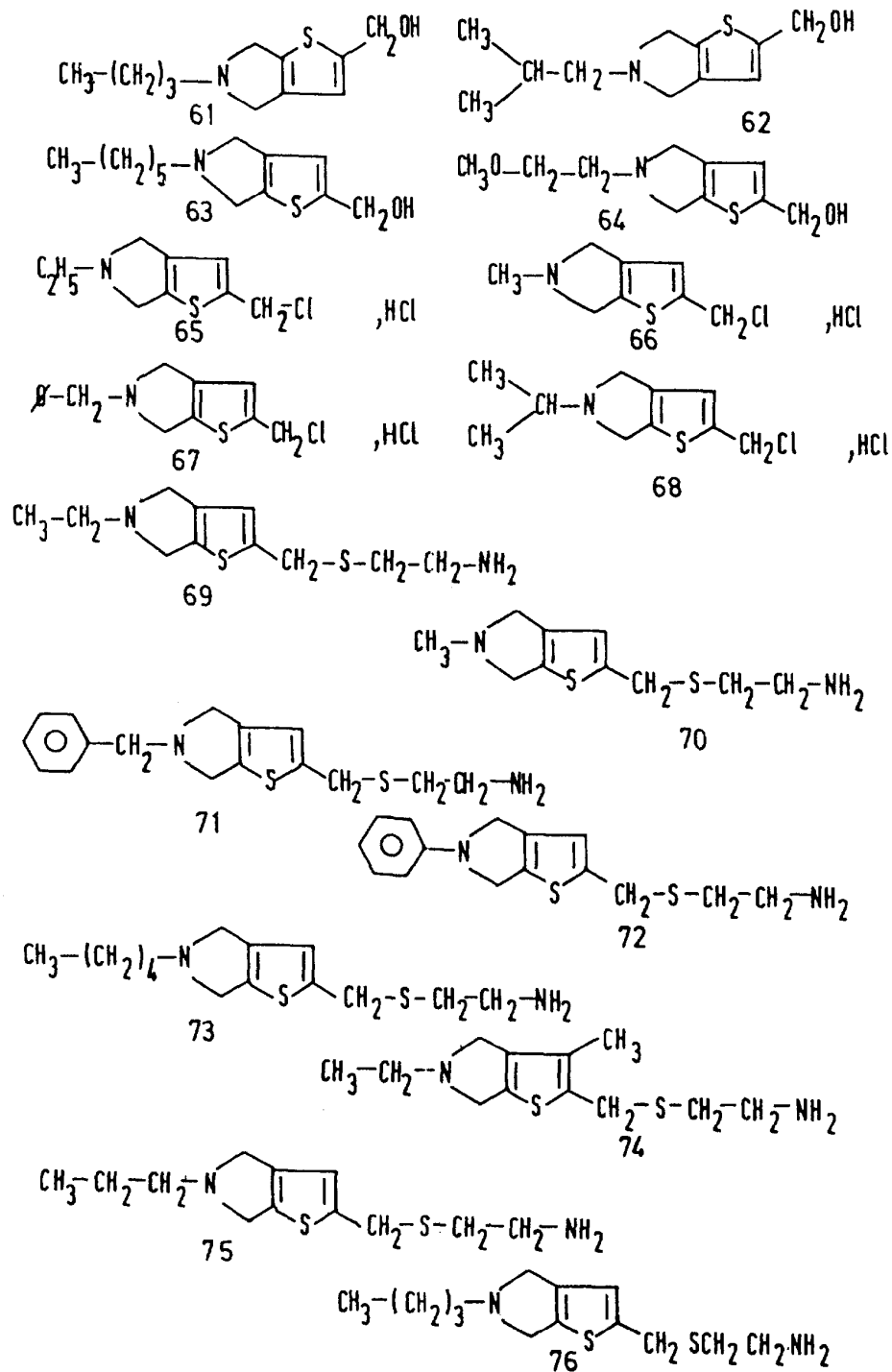


Int.Cl₄ C 07 D 491/048; C 07 D 495/04; A 61 K 31/40

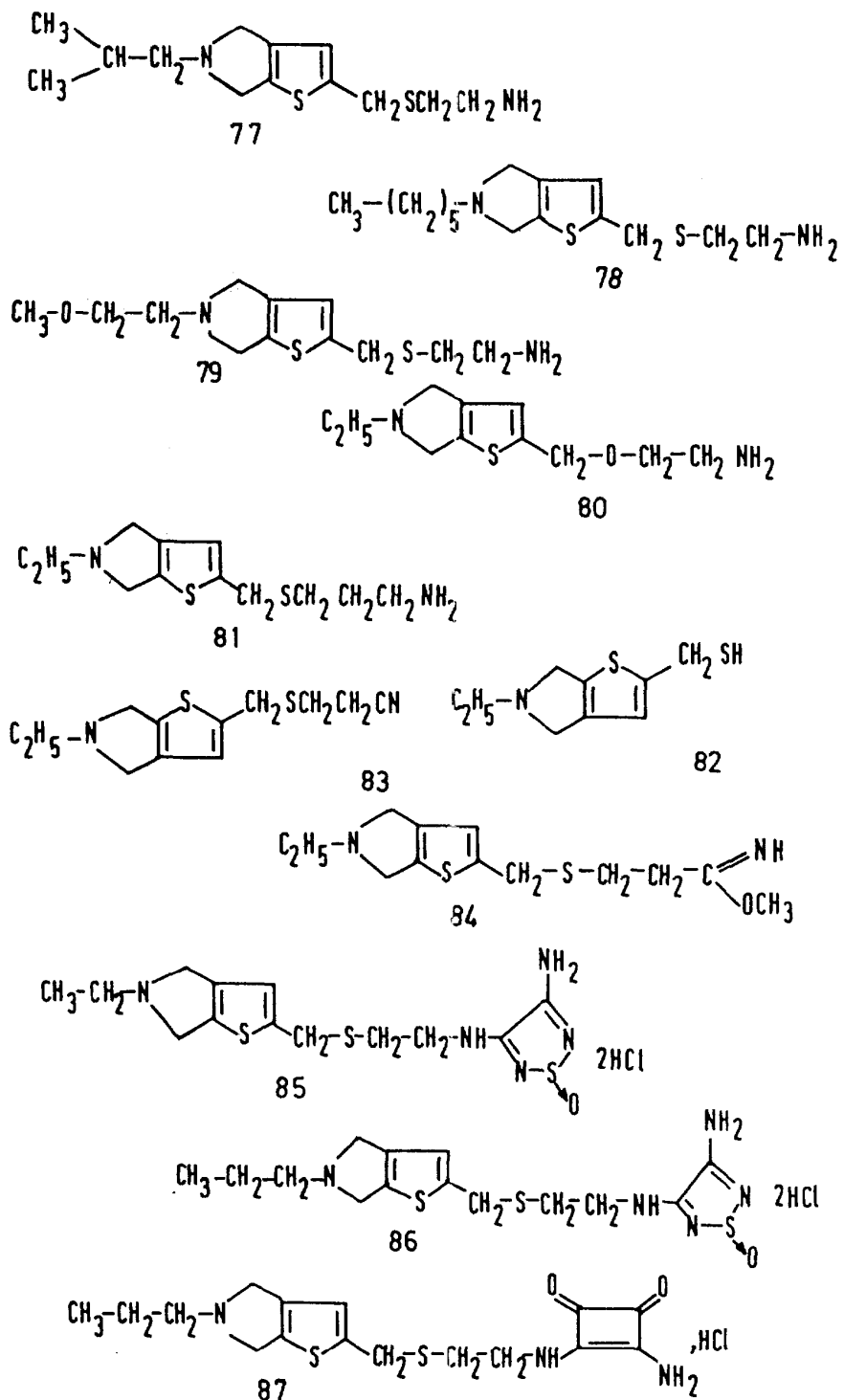
Int.Cl. C 07 D 491/048; C 07 D 495/04; A 61 K 31/40



Int.Cl₄ C 07 D 491/048; C 07 D 495/04; A 61 K 31/40

Int.Cl₄ C 07 D 491/048; C 07 D 495/04; A 61 K 31/40

Int.Cl. C 07 D 491/048, C 07 D 495/04; A 61 K 31/40



Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
 A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 1236. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod