

P 97 00355

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

77735

10403

KIVONAT

TRIAZIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI  
KÉSZÍTMÉNYEK

Bejelentő: Nippon Shinyaku Co., Kyoto, Japán

A bejelentés napja: 1997.02.07.

Képviselő: Dr. Asbóth - Dr. Biczi - Dr. Kátai Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,  
Budapest

A találmány tárgya gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként egy (I)  
általános képletű

- ahol a képletben

$R^1$  és  $R^2$  jelentése egymással megegyező vagy egymástól eltérő  
szubsztituens, mely lehet hidrogénatom, szubsztituálatlan vagy szubsztituált  
alkil-, aralkil-, aralkenil- vagy aril-csoport, valamint  $R^1$  és  $R^2$  az őket összekötő  
N-atomon keresztül egy 4-től 8-ig terjedő tagszámú gyűrűs amint képezhet,  
ahol a gyűrűben a fentemlített nitrogénatomon kívül nitrogén-, oxigén- vagy  
kén-atom szerepelhet a gyűrűben és amely még további szubsztituenseket  
tartalmazhat, azzal a megkötéssel, hogy  $R^1$  és  $R^2$  egyszerre nem jelenthet  
hidrogénatomot, - vegyületet, annak sóját és/vagy szolvátját tartalmaz.

A készítmény a hepatitisz terápiájában alkalmazható.

A találmány tárgyát képezik továbbá a fenti (I)  
általános képletű készítmények.

Jelölés: képlet (I)

János János

P 97 003 55

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

DR. ASBÓTH · DR. BICZI · DR. KÁTAI  
ÜGYVÉDI ÉS SZABADALMI IRODA  
1535 Budapest, Pf.: 901.



A

TRIAZIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS EZEKET TARTALMAZÓ  
GYÓGYÁSZATI KÉSZITMÉNYEK

Bejelentő: Nippon Shinyaku Co., Ltd, Kyoto, Japán

Feltalálók: Fusao Ueda, Shiga  
Takayuki Ozaki, Shiga  
Kenichi Nakamura, Kyoto  
Japán

A bejelentés napja: 1997.02. 1997.02.08.

Elsőbbsége: 1994.08.08. Japán [Hei-6/185816]

PCT-adatok: 1995.08.08. Japán PCT/JP 95/o1577

Nemzetközi bejelentés: 1995.08.08. 1995.08.08.

A találmány tárgya az (I) általános képletű triazin-származékok, ezek sói és szolvátjai, valamint az ezeket tartalmazó gyógyászati készítmények.

Az (I) általános képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése megegyező vagy különböző és egyenként jelenthet hidrogénatomot, szubsztituált vagy szubsztituálatlan alkil-, aralkil-, alkenil- vagy aril-csoportot vagy az N-atommal együtt  $R^1$  és  $R^2$  egy 4-8 tagú ciklikus amint képezhet, ahol a gyűrű a fentemlített nitrogénatomon kívül nitrogént, oxigént vagy ként és további szubsztituenseket is tartalmazhat, azzal a megkötéssel, hogy  $R^1$  és  $R^2$  egyszerre nem jelenthet hidrogénatomot.

Ismert, hogy a hepatitis /fertőzéses májgyulladás/ kóroktani szempontból több csoportba osztható. Így, ismert a vírusos hepatitis /hepatitis A, B és C és mások/, a toxikus hepatitis /például gyógyszer-indukált/ és az autoimmun hepatitis.

A hepatitisek között vannak olyanok, amelyek gyakran szubkrónikus vagy krónikus állapotba mennek át /például az akut hepatitis C/, továbbá vannak tartós hepatitisek, amelyeket időnként visszatérő súlyosbodás jellemez és amelyek végül cirrhosishoz /májzsugorodáshoz/ vezetnek. A heveny hepatitiset egy felgyorsuló szakasz jellemzi.

A hepatitis kezelése - azon az általános terápián kívül, mely a pihenésen és diétán alapszik - lényegében egy antivirális terápia. Ez abból áll, hogy a fertőzést kiváltó vírusok növekedését és szaporodását gátoljuk, ugyanakkor a kórokozót hordozó sejtek immunitását immunterápiai eszközökkel fokozzuk.

A májat gyógyító szerek között különböző máj-hidrolizátumok, glicirrizin, redukált glutation, tiopronin, polién-foszfátidil-kolin és mások szerepelnek. Antivirális szerként interferonokat, arabinoszil-adenint /Ara-A/, arabinoszil-adenozin-monofosztátot /Ara-AMP/, acyclovirt és másokat használnak. Immunregulátorok közül a glukokortikoidokat, az interleukin-2-t, picibanilt /OK-

432/, cianidanolt, levamisolt és másokat lehet megemlíteni. A proszttaglandin-E-ről is ismert, hogy citoprotektív hatású és várható, hogy a májsejtek védelmére is alkalmazható. A már felsorolt gyógyászati készítményeken túlmenően a humán epidermal növekedési faktor /hEGF/ és a humán hepatocita növekedési faktor /hHGF/ is rendelkezik citogenezist javító aktivitással és azok klinikai alkalmazása ígéretesnek látszik a máj regenerálását célzó terápiában, de ezek az anyagok még preklinikai, kísérleti fázisban vannak.

Az utóbbi időben különböző vakcina-terápiát is javasolnak a hepatitis B megelőzésére, illetve kezelésére.

Összefoglalva azonban megállapítható, hogy ma még nem áll rendelkezésre olyan gyógyszer, amely alkalmas lenne a hepatitis gyógyítására, és jelentős az igény az olyan szerek iránt is, amelyek elősegítik a hepatociták /májsejtek/ fokozott regenerálását és megakadályozzák extenzív elhalásukat.

Az S 58-55423 számú japán közrebocsátási iratból /illetve az ezzel ekvivalens WO 91/o1733 sz. szabadalmi publikációból/ ismert, hogy az irsogladin-maleát (2,4-diamino-6-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazin-maleát) májsejt-védő hatású vegyület és alkalmas hepatitis kezelésére. Ez a vegyület egy benzoguanamin-származék, melynek fenil-csoportja a 2-es és 5-ös helyzetben klóratommal van helyettesítve, viszont a két amino-csoportja nincsen szubsztituálva, így a jelen találmány szerinti vegyületekhez hasonló szerkezetű. Ugyancsak hasonló szerkezetűek azok a vegyületek, amelyek szintén 2,5-diklór-fenil-csoporttal rendelkeznek, de a fentemlített amino-csoport helyett piperidino-, illetve morfolino-csoportot tartalmaznak. Ezek a vegyületek; nevezetesen a 2-amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-piperidino-1,3,5-triazin és a 2-amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-morfolino-1,3,5-triazin, az anti-allergiás hatású nikotinoil-benzoguanamin-származékok előállításának

intermedierjeiként ismertek /lásd az S 57-2o3o83 és az S 59-1o432o számú japán közrebocsátási iratokat/. Ezen származékok alapvegyülete a benzoguanamin, amelynek fenil-csoportja szubsztituálatlan vagy halogénnel szubsztituált és az amino-csoportok egyike szintén szubsztituálva van. Példaként említhető az olyan származékok köréből, amelyek amino-csoportja ciklikus-csoporttal van helyettesítve; az amino-4-(2-hidroxi-etil-amino)-6-fenil-1,3,5-triazin. Erről a vegyületről azt írták le, hogy különböző gyanták előállításának kiindulási anyaga /lásd C.A.1o6, 34o62/. Egy másik; ciklikus amint tartalmazó vegyületet, a 2-amino-4-(4-metil-piperazin-1-il)-6-fenil-1,3,5-triazint pedig analgetikus hatásúnak ismernek /lásd C.A. 84, 135722/. Egyébként, más olyan benzoguanamin-származék, amelynek fenil-csoportja 2-es és 5-ös helyzetben klórral van szubsztituálva, továbbá az amino-csoportok egyike egy szubsztituált amino-csoport, nincsen leírva a szakirodalomban, kivéve azokat a már korábban említett vegyületeket, ahol az amino-csoportok egyike piperidino- vagy morfolino-csoport.

Jelen találmány olyan új szerkezetű triazin-származékokat ismertet, amelyek hatékonyak hepatitis kezelésében, alacsony toxicitást mutatnak, és így alkalmasak gyógyászati készítmények hatóanyagaként való felhasználásra.

A találmány értelmében a feltalálók előállították a szerkezetileg új vegyületeket, részletesen vizsgálták azokat, és összehasolították az ismert irsogladin-maleáttal [2,4-diamino-6-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazin-maleáttal, lásd S 58-55423 sz. japán közrebocsátási irat, valamint a WO 91/o1733 sz. szabadalmi publikáció]. Megállapítható, hogy a találmány szerinti (I) általános képlettel jellemzett vegyületek - ahol a képletben a szubsztituensek jelentését a bevezető részben definiáltuk - kiváló anti-hepatitis-hatást mutatnak, emlősökben gátolják a májban a daganatképződést, alacsony toxicitást mutatnak, ennél fogva hasznosak a hepatitis gyógyításában.

A fenti felismerés alapján a találmány az (I) általános képletű vegyületeket, azok sóit vagy szolvátjait tartalmazó gyógyászati készítményekre, továbbá az ezen készítmények hatóanyagaként szolgáló vegyületekre, azok sóira vagy szolvátjaira vonatkozik.

Az (I) általános képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése megegyező vagy különböző és egyenként jelenthet hidrogénatomot, szubsztituált vagy szubsztituálatlan alkil-, aralkil-, aralkenil- vagy aril-csoportot vagy az N-atommal együtt  $R^1$  és  $R^2$  egy 4-8 tagú ciklikus amint képezhet, ahol a gyűrű a fentemlitett nitrogénatomon kívül nitrogént, oxigént vagy ként és további szubsztituenseket is tartalmazhat, azzal a megkötéssel, hogy  $R^1$  és  $R^2$  egyszerre nem jelenthet hidrogénatomot.

A találmány szerinti vegyületek szerkezetét leginkább az jellemzi, hogy a benzoguanamin fenil-csoportjának 2- és 5-helyzetében klór-szubsztituens szerepel, míg a guanamin-rész egyik amino-csoportja szubsztituálva van, de a másik amino-csoport nem tartalmaz szubsztituenset.

A fentiekben definiált, találmány szerinti vegyületek újak, mindössze azok ismertek, ahol  $R^1$  és  $R^2$  egyszerre hidrogénatomot jelent, valamint  $-NR^1R^2$  együttesen piperidino- vagy morfolino-csoportot jelent. Természetesen az ismert vegyületek nem tartoznak jelen találmány oltalmi körébe, de miután ezek kiemelkedő antihepatitis-aktivitását mi ismertük fel először, a találmány szerinti gyógyszerkészítmények hatóanyagául szolgáló vegyületek körébe már beletartoznak.

A találmány szerinti vegyületek szubsztituenseit az alábbiakban részletesen bemutatjuk:

$R^1$  és  $R^2$  jelentésében az alkil-csoport egy 1-10-szénatomszámú egyenes- vagy elágazó láncú alkil-csoportot jelenthet, mint például metil-, etil-, n-propil-, izo-propil-, n-butil-, izo-butil-, szek-butil-, terc-butil-, n-pentil-, izo-pentil-, n-hexil-, izo-hexil-, n-heptil-, izo-heptil-, n-oktil-, izo-oktil-, n-nonil-, izo-

nonil-, n-decil- vagy izo-decil-csoport. Előnyösen az 1-4 szénatomszámú alkil-csoportot választhatjuk.

Az alkil-csoport 1-3 szubsztituenssel is szubsztituálható, amelyek lehetnek azonosak és különbözőek és az alábbi csoportból választhatók: hidroxil-, alkoxi-, amino-, monoalkil-amino-, dialkil-amino-, aril-amino-, ciklikus amin-, karboxil-, karbamoil-, ariloxi- vagy aroiloxi-csoport. Különösen előnyös szubsztituensnek bizonyult a hidroxil-csoport. Abban az esetben, ha a szubsztituens egy aril-csoportot is tartalmaz, az utóbbi is szubsztituálható 1-4 szénatomszámú alkil- vagy alkoxi-csoporttal.

A szubsztituált alkil-csoportok között - azok korlátozása nélkül - megemlítjük az alábbiakat:

A „hidroxil-alkil” kifejezés jelenthet 2-hidroxil-etil-, 3-hidroxil-propil-, 2-hidroxil-propil-, 4-hidroxil-butil-, 3-hidroxil-butil-, 5-hidroxil-pentil-, 6-hidroxil-hexil-, 7-hidroxil-heptil-, 8-hidroxil-oktil-, 9-hidroxil-nonil-, 10-hidroxil-decil - és más csoportokat.

Az „alkoxi-alkil” kifejezésben az alkoxi-csoport lehet 1-4 szénatomszámú egyenes- vagy elágazó láncú, így például metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izo-propoxi-, n-butoxi-, izo-butoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-csoport és mások. Az „alkoxi-alkil”-csoporton előnyösen például 2-metoxi-etil-, 3-metoxi-propil-, 2-metoxi-propil-, 4-metoxi-butil-, 3-metoxi-butil-, 5-metoxi-pentil-, 6-etoxi-hexil-, 7-etoxi-heptil-, 8-etoxi-oktil-, 9-propoxi-nonil- vagy 10-propoxi-decil-csoportot értünk.

Az „amino-alkil”-kifejezés többek között 2-amino-etil-, 3-amino-propil-, 2-amino-propil-, 4-amino-butil-, 3-amino-butil-, 5-amino-pentil-, 6-amino-hexil-, 7-amino-heptil-, 8-amino-oktil-, 9-amino-nonil-, 10-amino-decil-csoportot jelenthet.

A „mono-alkil-amino-alkil” kifejezés többek között 2-metil-amino-etil-, 3-metil-amino-propil-, 4-metil-amino-butil-, 3-etil-amino-propil-, 3-etil-amino-butil-,

5-etil-amino-pentil-, 6-etil-amino-hexil-, 7-propil-amino-heptil-, 8-propil-amino-oktil-, 9-butil-amino-nonil- vagy 10-butil-amino-decil-csoportot jelent.

A „dialkil-amino-alkil” kifejezésen többek között 2-(N,N-dimetil-amino)-etil-, 3-(N,N-dimetil-amino)-propil-, 4-(N,N-dimetil-amino)-butil-, 3-(N,N-dietil-amino)-propil-, 3-(N,N-dietil-amino)-butil-, 5-(N,N-dietil-amino)-pentil-, 6-(N,N-dietil-amino)-hexil-, 7-(N,N-dipropil-amino)-heptil-, 8-(N,N-dipropil-amino)-oktil-, 9-(N,N-dibutil-amino)-nonil vagy 10-(N,N-dibutil-amino)-decil-csoportot értünk.

Az „aril-amino-alkil” csoport aril-amino-részén, többek között anilin- vagy naftil-amino-csoportot értünk.

A „ciklikus amino-alkil” kifejezés ciklusos-amino-csoportja 4-től 8-ig terjedő tagszámú gyűrűs vegyületet jelenthet, így előnyösen piperidino-, piperazinil- vagy morfolino-csoportot jelent. A ciklikus amin-részt például 3-13 szénatom-számú aralkil-csoporttal szubsztituálhatjuk.

A „karboxi-alkil” kifejezés magában foglalja az 1-karboxi-metil-, 2-karboxi-etil-, 3-karboxi-propil-, 4-karboxi-butil-, 5-karboxi-pentil-, 6-karboxi-hexil-, 7-karboxi-heptil-, 8-karboxi-oktil-, 9-karboxi-nonil- vagy 10-karboxi-decil-csoportokat.

A „kاربamoil-alkil” kifejezés magában foglalja az 1-kاربamoil-metil-, 2-kاربamoil-etil-, 3-kاربamoil-butil-, 4-kاربamoil-butil-, 5-kاربamoil-pentil-, 6-kاربamoil-hexil-, 7-kاربamoil-heptil-, 8-kاربamoil-oktil-, 9-kاربamoil-nonil-, vagy 10-kاربamoil-decil-csoportot.

Az „aril-oxi-alkil” csoport aril-része magában foglalja a 6-13 szénatomszámú aril-csoportokat, előnyösen például fenil-, 1-naftil-, 2-naftil- vagy bifenil-csoportot. Különösen előnyös a fenil-csoport alkalmazása.

Az „aroil-oxi-alkil” kifejezés aroil-részén előnyösen olyan csoportokat értünk, amelyek 7-10-szénatom-számúak, mint például a benzoil- vagy nikotinoil-csoport. Különösen előnyösnek bizonyult a benzoil-csoport használata.



Az „aralkil”-kifejezésbe beleértendők a 7-14-szénatom-számú csoportok, mint például benzil-, fenetil-, fenil-propil-, fenil-butil- vagy difenil-metil-csoport.

Az „aralkenil” kifejezésen többek között olyan 7-10 szénatomszámú csoportokat értünk, mint például a cinnamil- vagy 3-fenil-allil-csoport.

Az „aril” csoport kifejezésen ugyanazon csoportokat értjük, mint amit a már korábban ismertetett aril-oxi-csoport aril-részére vonatkozóan ismertettünk. Legelőnyösebbnek a fenil-csoport bizonyult. A fent említett aril-csoportokat 1-3 alkil-vagy alkoxi-csoporttal szubsztituálhatjuk, amelyek megegyezők vagy eltérők lehetnek és egyenként 1-4- szénatomszámúak lehetnek.

Az (I) általános képletben szereplő  $-NR^1R^2$  csoporttal együtt közösen alkotott gyűrűs aminok között az alábbiakat említjük meg: azetidín-1-il-, pirrolidín-3-il-, 3-pirrolín-1-il-, piperidín-, hexametilén-imino-, oktahidro-azocín-1-il-, piperazín-1-il-, homopiperazín-1-il-, morfolín- vagy tiomorfolín-csoport. Különösen előnyösnek bizonyultak az 5- és 6-tagú gyűrűs vegyületek, így például a pirrolidín-1-il-, piperidín- vagy a morfolín-csoport.

A ciklikus amino-csoportokat 1-4 szubsztituenssel helyettesíteni is lehet, a helyettesítőket az alábbi csoportból választhatjuk: hidroxil-, oxo-, karboxi-, alkil-, hidroxil-alkil-, aril-oxi-alkil-, amino-alkil-, alkil-szulfonil-amino-alkil-, alkil-szulfonil-amino-, alkil-szulfonil-aralkil-, alkil-szulfonil-, aril-, aralkil-, 2-pirimidinil- vagy egy gyűrűs amin. A szubsztituensként használt alkil-csoport lehet egyenes- vagy elágazó láncú, 1-4- szénatommal. Ezekben a szubsztituensekben az alkil-csoport lehet egyenes- vagy elágazó-láncú, 1-4 szénatommal. Ezekben a szubsztituensekben az aril-csoport 6-12 szénatomszámú aril-csoportot jelenthet, mint azt korábban már említettük. Ezt az aril-csoportot 1-4 szénatomszámú alkil- vagy alkoxi-csoporttal lehet szubsztituálni. Különösen előnyösnek bizonyult, ha a ciklikus amin-csoportot hidroxil-, hidroxil-alkil-, oxo-, amino- vagy alkil-csoporttal szubsztituáljuk.

Az (I) általános képletű vegyületek sói - melyek ugyancsak jelen találmány oltalmi körébe esnek - általában ásványi savval, mint például sósavval, kénsavval, salétromsavval, foszforsavval, hidrogén-fluoriddal vagy hidrogén-bromiddal, továbbá szerves savval, mint például ecetsavval, borkősavval, tejsavval, citromsavval, fumársavval, maleinsavval, borostyánkősavval, metánszulfonsavval, etán-szulfonsavval, benzol-szulfonsavval, toluol-szulfonsavval, naftalin-szulfonsavval vagy kámfor-szulfonsavval képzett sók.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket az 1. reakcióvázlaton bemutatott eljárással állíthatjuk elő. A reakció értelmében a (II) általános képletű halo-triazin-származékot - ahol a képletben X jelentése klór- vagy fluoratom - egy (III) általános képletű aminnal - ahol a képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a korábban definiált - reagáltatjuk a reakció szempontjából inert oldószerben bázis jelenlétében 0-200 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 25-100 °C közötti hőmérsékleten. A reakció oldószereként választhatunk aprotikus, poláros oldószert, mint például acetonitrilt, dimetil-szulfoxidot vagy dimetil-formamidot /DMF/, éter-típusú oldószert, mint például tetrahidrofuránt, dimetoxi-etánt, dietil-étert, dioxánt, glikol-típusú oldószert, mint például metilcellosolvot vagy glikol-dimetil-étert, halogénezett szénhidrogéneket, mint például diklór-metánt, kloroformot, aromás szénhidrogéneket, mint például benzolt, toluolt, xilolt, de használhatjuk a fentiek valamilyen elegyét is. A reakcióban használt bázikus anyag lehet szerves bázis, mint például alkálifém-karbonát, mint például kálium-karbonát, nátrium-karbonát, továbbá alkálifém-hidrogén-karbonát, mint például kálium-hidrogén-karbonát, nátrium-hidrogén-karbonát, valamint alkálifém-hidroxid, mint például kálium-hidroxid, nátrium-hidroxid, de használhatunk szerves bázisokat is, így például trietil-amint vagy piridint. Eljárhatunk úgy is, hogy bázis helyett az  $NHR^1R^2$  reakciópartnert feleslegben használjuk.

A reakció időtartama a kiindulási anyagtól, az alkalmazott oldószertől, illetve bázistól függ, de általában néhány perctől 24 óráig terjed.

A (III) általános képletű amint legalább ekvimoláris mennyiségben, előnyösen 1-1,2 mólfeszlegben használhatjuk a (II) általános képletű vegyülethez viszonyítva. A reakcióban alkalmazott bázis mennyisége ugyancsak legalább ekvimoláris legyen, de előnyösen 1-2 mólekvalensnyit használhatunk a (II) általános képletű vegyületre számolva.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületeket ismert módszerrel /lásd például az S 51-70781 számú japán közrebecsátási iratot/ állíthatjuk elő.

A (III) általános képletű vegyületek a kereskedelmi forgalomból beszerezhetők vagy szintetikus úton állíthatók elő. A találmányi leírás referencia-példái ilyen előállításokat ismertetnek.

Mivel az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több asszimétrikus szénatomot tartalmaznak, ú.n. optikai izomerek formájában is létezhetnek. Ezek az izomerek, illetve ezek keveréke is jelen találmány oltalmi körébe esik.

A fent említett optikai izomereket az izomer-keverékből önmagában ismert módszerekkel állíthatjuk elő, például királis oszlop vagy királis savak /borkősav, dibenzoil-borkősav, mandulasav, 10-kámfor-szulfonsav és mások/ alkalmazásával. Egy előnyös megoldás lehet az is, hogy a reakciót már egy optikailag aktív (III) általános képletű vegyülettel végezzük el.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek sóit önmagában ismert sóképzési eljárással állíthatjuk elő. Így például az (I) általános képletű vegyület hidrogén-kloridját úgy állítjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületet sósavas alkoholos oldatba visszük, közvetlenül hidrokloridot képezve.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek körében vannak olyan vegyületek, amelyek karboxi-csoporttal rendelkeznek. Ezt a karboxi-csoportot önmagában ismert módszerrel sóvá alakíthatjuk. Az így kapott sók

lehetnek alkálifém-sók, mint például nátrium- vagy káliumsó, továbbá alkáliföldfém-sók, mint például kalcium-só.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek alkálifém-sóit legalább 1 mólekvalensnyi nátrium- vagy kálium-hidroxid felhasználásával állíthatjuk elő, előnyösen alkoholos oldószer jelenlétében. Az (I) általános képletű vegyületek alkáli-földfém-sóit úgy kaphatjuk, hogy a korábban leírt módszerrel kapott alkálifém-sókat vízben, metanolban, etanolban vagy azok keverékében feloldjuk, majd például legalább egy mólekvalens kalcium-kloriddal reagáltatjuk.

A találmány oltalmi körébe az (I) általános képletű vegyületeknek és sóinak a szolvátjai /beleértve a hidrátokat/ is beletartoznak. A szolvátokat általában úgy képezzük, hogy a megfelelő oldószerben vagy azok keverékében az adott vegyületet átkristályosítjuk. Példaképpen; a találmány szerinti (I) általános képletű vegyület hidrátját az adott vegyület vizes alkoholból történő átkristályosításával kapjuk meg.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek polimorfját is mutathatnak. Ennek megfelelően a különböző polimorf-változatok is jelen találmány oltalmi körébe tartoznak.

A korábban részletezett reakcióval kapott (I) általános képletű vegyületet a reakcióelegyből különböző izolálási és tisztítási technikákkal, így koncentráció-, pH-változtatással, fázis-transzferrel, oldószer-extrakcióval, kristályosítással, frakcionált desztillációval vagy kromatografálással állíthatjuk elő.

A találmány szerinti vegyületek értékes terápiás gyógyszerei a hepatitis gyógyításának.

A gyógyszerként való használat során adagolhatjuk magát a vegyületet vagy az azt tartalmazó gyógyászati készítményt, amely 0,1-99,5 %, előnyösen



keveréket stabilizátorral, diszperzánssal, szinezőanyaggal, illatosítóval és másokkal kiegészítjük.

Kapszulát úgy készítünk, hogy a kellően megosztott porokat, porkeverékeket, granulátumokat kapszula-formákba töltjük. Kapszulaként zselatin-kapszulákat használhatunk. A töltési művelet elősegítésére a porkeverékhez különböző sikosító anyagokat, fluidizáló-szereket, mint például kolloidális szilikagélt, talkumot, magnézium-sztearátot, kalcium-sztearátot vagy poli-etilén-glikot adagolunk. A gyógyszerkészítmény szervezetbe való bejuttatása utáni kedvező felszívódása érdekében különböző szolubilizáló és dezintegráló szereket, így karboxi-metil-cellulózt, karboxi-metil-cellulóz-kalciumot, hidroxipropil-cellulózt, keményítő-származékokat, kalcium-karbonátot vagy nátrium-karbonátot adagolunk a porkeverékhez.

Lágy kapszulák készítése esetén a kellően megosztott porkeveréket különböző olajban, polietilén-glikolban, glicerinben felvesszük és a kapott szuszpenziót zselatin-formába helyezzük.

Tablettakészítés esetén a kellően előkészített porokat és granulátumokat sikosító- és szétesést elősegítő anyagokkal kiegészítjük, majd a keveréket összepréseljük. A porkeveréket előzetesen higíthatjuk és ha szükséges, kötőanyagokkal /mint például karboxi-metil-cellulóz-nátriummal, metil-cellulózzal, hidroxipropilmetil-cellulózzal, zselatinnal, polivinil-pirrolidonnal, vagy polivinil-alkohollal/ kiegészítjük, továbbá kioldás-gátlót, például paraffint, reabszorpciós ágenst, például kvaterner sókat és adszorbenseket, például bentonitot, kaolint, kalcium-foszfátot adhatunk hozzá. Ezt a porkeveréket nedves granulálással, adalékanyagok; mint például keményítő-paszta, cellulóz-oldat jelenlétében kezeljük, majd szárítjuk, szitáljuk. Bizonyos porkeverékek esetén a granulálási művelet elhagyható és közvetlenül tablettává préselhető a keverék.

A granulálással kapott granulátumot az összetapadás ellen védeni kell különböző anti-adhezívumokkal, így sztearinsavval, sztearinsav sóival, talkummal, ásványolajjal és másokkal. Az így kezelt keverék préselhető. A még bevonatlan tablettát filmbevonó-készítménnyel vagy cukorbevonattal kezelve védő-bevonattal látjuk el.

A gyógyszerhatóanyagot összekeverhetjük szabadon-folyó inert segédanyagokkal, ilyen módon direkt tablettázást is elvégezhetünk, a granulálási művelet elhagyásával. Egy áttetsző vagy átlátszó védőréteget is kialakíthatunk a készítményen, például hermetikus shellac-lakkot vagy cukor-, polimer- vagy viasz-réteget képezve.

Más, szájon át adagolható készítmények, mint például oldat, szirup és elixir esetében célszerű a hatóanyag kellő dozírozásáról gondoskodni. Ezen túlmenően például a szirupokat - melyek az adott vegyületek vizes oldatát jelentik - célszerű illatosító anyagokkal kiegészíteni, vagy az elixireket nem-toxikus alkohol-adalékkal elkészíteni. A szuszpenziókat ugyancsak nem-toxikus segédanyagokkal kiegészítve lehet formulálni. Amennyiben szükséges, szolubilizáló-szereket és emulgeálókat /például etoxilált izosztearil-alkoholt, polioxietilén-szorbitol-észtert és másokat/, valamint konzerváló-szereket és illatosítóanyagokat /például borsmenta-olajat, szacharint és másokat/ adagolhatunk még a készítménybe.

Szájon át történő adagolás esetén, amennyiben szükséges, megoldható a mikrokapszula formában történő dózírozás. Ezt a formát be lehet vonni, vagy beágyazni polimerbe, viaszba vagy más olyan hordozóba, amely nyújtott hatású felszabadulást biztosít.

Parenterális adagolás esetén folyadék formában kell a dozírozási egységeket megválasztani, így szubkután-, intramuszkuláris- vagy intravénás injekciók, oldatok vagy szuszpenziók formájában. Ezeket az adagolási formákat úgy készítjük el, hogy az adott mennyiségű hatóanyagot injektálható,

nem-toxikus folyadékban oldjuk vizes vagy olajos formában, majd a kapott szuszpenziót vagy oldatot sterilizáljuk. Az injekciók izotonizálására nem-toxikus sókat vagy só-oldatokat használunk. A fentiekén kívül még stabilizálószer, konzerválót, emulgeáló-szer adagolhatunk a készítménybe.

Rektális adagolási forma esetén a hatóanyagot oldjuk vagy szuszpendáljuk egy alacsony olvadáspontú vizoldható vagy vízben oldhatatlan hordozóban, így például polietilén-glikolban, kakaóvajban, félszintetikus olajban /például Witepsolban/, magasabb szénatomszámú észterben /például mirisztil-palmitátban/ vagy azok keverékében.

A találmány szerinti vegyületek legjelentősebb képviselőit részletesen a következő példákban és teszt-kísérletekben mutatjuk be, anélkül, hogy találmányunk oltalmi körét ezekre szükítsük:

#### 1. hivatkozási példa

##### Transz-4-hidroxi-2-prolin előállítása

30 ml száraz tetrahydro-furánban 1,57 g litium-aluminium-hidridet szuszpendálunk és a kapott szuszpenziót - 10 C°-ra hűtjük. Ezután ehhez az elegyhez cseppenként 10 ml tetrahydrofuránban oldott /3,00 g/ transz-4-hidroxi-L-prolin-metilésztert adagolunk - 10 C° és - 5 C° közötti hőmérsékleten. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 2 órán keresztül keverjük, majd 30 percen át refluxoljuk. Ehhez a reakcióelegyhez etil-acetátot és vizes tetrahydrofuránt adunk és a keveréket megsűrjük. Az oldhatatlan részt tetrahydrofuránnal mossuk, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük és ilyen módon 2 g cím szerinti terméket kapunk, sárga színű olaj formájában.



## 2. hivatkozási példa

### 3-hidroximetil-azetidín előállítása

Egy 300 ml térfogatú közepes nyomásra méretezett reaktorba 8 g 1-difenil-metil-3-hidroxi-metil-azetidint és 2,5 g 5 % palládium-szén-katalizátort tartalmazó 80 ml metanolt helyezünk és 5,1 kg/cm<sup>2</sup> nyomáson, 50 C°-on, 15 órán keresztül hidrogén-gázzal keverjük. A reakcióelegyet szűrjük, az elválasztott palládium/szén-katalizátort alaposan átmoszuk metanollal. A szűrletet a metanos mosófolyadékkal együttesen csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot 30 ml n-hexánnal meghigítjuk, erőlyesen keverjük, majd a felülúszót dekantálással eltávolítjuk. Ilyen módon 2,85 g nyers 3-hidroximetil-azetidint kapunk.

Hasonló módon eljárva 10,11 g 1-difenil-metil-3-hidroxi-azetidínből 3,24 g 3-hidroxi-azetidint kapunk.

## 3. hivatkozási példa

### 3-metán-szulfonil-amino-pirrolidín előállítása

#### 1. lépés

100 ml tetrahidrofuránban 7,00 g 3-amino-1-benzil-pirrolidint és 6,04 g kálium-karbonátot szuszpendálunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten keverjük és cseppenként 40 ml tetrahidrofuránban oldott 15,00 g/ metán-szulfonil-kloridot adunk az elegyhez. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 20 órán keresztül keverjük. Az így kapott reakcióelegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, a maradékot etil-acetátban szuszpendáljuk. Ezt a szuszpenziót vízzel és telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vizmentes magnézium-szulfáton szárítjuk és az oldatot betöményítjük. A maradék nyers terméket oszlop-kromatográfiás módszerrel / töltet: C-200; eluens: kloroform → kloroform:metanol = 30:1/ tisztítva 10,10 g 1-benzil-(3-metánszulfonil-amino)-pirrolidint kapunk, amely világosbarna olaj.

## 2. lépés

Az 1. lépésben kapott termékből 10 g-ot 50 ml metanolba helyezünk, majd 10 ml ecetsavval és 2,00 g 5 %-os palládium-szén katalizátorral kiegészítjük.

Az így kapott szuszpenziót 300 ml térfogatú, közepes nyomásra hitelesített reaktorba helyezzük és 5,1 kg/cm<sup>2</sup> nyomáson, 40 C°-on 15 órán keresztül hidrogén-gázzal kezeljük. A kapott reakció-elegyet a 2. hivatkozási példában leírt módszerrel feldolgozzuk és ilyen módon 9,2 g 3-metánszulfonil-amino-pirrolidint kapunk.

### 1. példa

2-amino-4-[N,N-bis(2-hidroxi-etil)-amino]-6-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazin előállítása

9,2 g dietanol-amin, 200 ml N,N-dimetil-formamid és 15 g kálium-karbonát elegyét 20 g 2-amino-4-klór-6-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazinhoz adagoljuk, keverés közben szobahőmérsékleten. Ezután a reakciókeveréket további 7 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A kapott elegyet 2 liter vízzel meghigítjuk és további 1 órán át keverjük. A kapott kristályokat kiszűrjük, vízzel átmoszuk, majd szárítjuk. A kapott 24 g fehér kristályos anyagot metanolban átkristályosítjuk, szűrjük, szárítjuk.

Termék: 21 g cím szerinti anyag, fehér kristályos formában

Olvadáspont: 199-200 C°

Elemi analízis a C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 45,36%; H= 4,39%; N= 20,35%

talált /%/: C= 45,58%; H= 4,33%; N= 20,46%

### 2. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-metilamino-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett metil-amint használunk. A kapott termék a cím szerinti.

Olvadáspont: 205-206 C°

Elemi analízis a C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 44,47%; H= 3,36%; N= 25,93%

talált /%/: C= 44,24%; H= 3,30%; N= 25,70%

### 3. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-dimetil-amino-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett dimetil-amint használunk. A kapott termék a cím szerinti.

Olvadáspont: 178-179 C°

Elemi analízis a C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 46,50%; H= 3,90%; N= 24,65%

talált /%/: C= 46,45%; H= 3,73%; N= 24,39 %

### 4. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(2-hidroxi-etil-amino)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett etanol-amint használunk. A kapott termék a cím szerinti.

Olvadáspont: 198-199 C°

Elemi analízis a C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O összegképletre:

számolt /%/: C= 44,02%; H= 3,69%; N= 23,33%

talált /%/: C= 43,82%; H= 3,46%; N= 23,01 %

5. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-[N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-amino]-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett N-metil-N-(2-hidroxi-etil)-amint használunk. A kapott termék a cím szerinti.

Olvadáspont: 153-155 C°

Elemi analízis a C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O összegképletre:

számolt /%/: C= 45,88%; H= 4,17%; N= 22,29%

talált /%/: C= 45,60%; H= 4,06%; N= 22,25%

6. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(2-metoxietil-amino)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 2-metoxietil-amint használunk. A kapott termék a cím szerinti.

Olvadáspont: 195-197 C°

Elemi analízis a C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O összegképletre:

számolt /%/: C= 45,88%; H= 4,17%; N= 22,29%

talált /%/: C= 45,72%; H= 3,90%; N= 22,12%

7. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(8-dietil-amino-1-oktil-amino)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 8-dietil-amino-1-oktil-amint használunk. A kapott termék a cím szerinti.

Olvadáspont: 101-102 C°

Elemi analízis a C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub> összegképletre:

- 20 -

számolt /%/: C= 57,40%; H= 7,34%; N= 19,12%

talált /%/: C= 57,16%; H= 7,48%; N= 18,92%

#### 8. példa

2-Amino-4-benzil-amino-6-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint jártunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett benzil-amint használunk. A kapott termék a cím szerinti.

Olvadáspont: 200-201 C°

Elemi analízis a C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 55,51%; H= 3,78%; N= 20,23%

talált /%/: C= 55,78%; H= 3,66%; N= 20,07%

#### 9. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-[4-(2-pirimidil)-piperazin-1-il]-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint jártunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 4-(2-pirimidil)-piperazint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 224-225 C°

Elemi analízis a C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 50,63%; H= 4,00%; N= 27,79%

talált /%/: C= 50,48%; H= 3,91%; N= 27,92%

#### 10. példa

2-Amino-4-(N-benzil-N-metil-amino)-6-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint jártunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett N-metil-benzil-amint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 163-164 C°

Elemi analízis a C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 56,68%; H= 4,20%; N= 19,44%

talált /%/: C= 56,81%; H= 4,20%; N= 19,47%

11. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-[2-(dietyl-amino)-etyl-amino]-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett N,N-dietyl-etylén-diamint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 141-142 C°

Elemi analízis a C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 50,71%; H= 5,67%; N= 23,65%

talált /%/: C= 50,63%; H= 5,64%; N= 23,50%

12. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-fenetyl-amino-1,3,5-triazin.

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett fenetyl-amint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 217-218 C°

Elemi analízis a C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 56,68%; H= 4,20%; N= 19,44%

talált /%/: C= 56,94%; H= 4,16%; N= 19,58%

13. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(2-fenoxi-etyl-amino)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 2-fenoxi-etil-amint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 172-173 C°

Elemi analízis a C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O összegképletre:

számolt /%/: C= 54,27%; H= 4,02%; N= 18,61%

talált /%/: C= 54,45%; H= 3,80%; N= 18,68%

#### 14. példa

2-Amino-4-anilino-6-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett anilint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 180-181 C°

Elemi analízis a C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 54,24%; H= 3,34%; N= 21,08%

talált /%/: C= 54,36%; H= 3,41%; N= 21,15%

#### 15. példa

2-Amino-4-[(karboximetil)-amino]-6-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett glicint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 271-272 C° /bomlás közben/

Elemi analízis a C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 42,06%; H= 2,89%; N= 22,29%

talált /%/: C= 42,04%; H= 2,96%; N= 22,23%

16. példa

2-Amino-4-cinnamil-amino-6-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanolamin helyett cinnamil-amint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 198-199 C°

Elemi analízis a C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 58,08%; H= 4,06%; N= 18,81%

talált /%/: C= 58,21%; H= 4,10%; N= 18,90%

17. példa

2-Amino-4-(2-amino-etil-amino)-6-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett etiléndiamint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 152-153 C°

Elemi analízis a C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 44,16%; H= 4,04%; N= 28,09%

talált /%/: C= 44,11%; H= 3,93%; N= 28,06 %

18. példa

2-Amino-4-(2-amino-etil-amino)-6-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazin-  
hidroklorid

Mindenben a 32. példa **2.** lépésében leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy reagensként a 17. példában előállított vegyületet használjuk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 267-268 C° /bomlik/

Elemi analízis a C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>.HCl összegképletre:



számolt /%/: C= 39,37%; H= 3,90%; N= 25,04%

talált /%/: C= 39,04%; H= 4,15%; N= 24,96%

19. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-[8-(3,4,5-trimetoxi-benzoil-oxi)-oktil-1--  
-amino]-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanolamin helyett 8-(3,4,5-trimetoxi-benzoil-oxi)-oktilamint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 72-73 C°

Elemi analízis a C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 56,06%; H= 5,75%; N= 12,11%

talált /%/: C= 56,09%; H= 6,01%; N= 12,01%

20. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(2-piperidino-etil-amino)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 2-piperidino-etil-amint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 179-181 C°

Elemi analízis a C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 52,32%; H= 5,49%; N= 22,88%

talált /%/: C= 52,12%; H= 5,32%; N= 22,79%

21. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-[4-[2-(4-metil-fenoxi)-etil]-piperazin-1-il]-  
-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanolamin helyett N-[2-(4-metil-fenoxi)-etil]-piperazint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 140-141 C°

Elemi analízis a C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O összegképletre:

számolt %/: C= 57,72%; H= 5,27%; N= 18,29%

talált %/: C= 57,59%; H= 5,27%; N= 18,42%

#### 22. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-[2-(N-fenil-amino)-etil-amino]-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett N-fenil-etilén-diamint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 139-141 C°

Elemi analízis a C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub> összegképletre:

számolt %/: C= 54,41%; H= 4,30%; N= 22,40%

talált %/: C= 54,43%; H= 4,27%; N= 22,55%

#### 23. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett N-(2-hidroxi-etil)-piperazint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 185-187 C°

Elemi analízis a C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O összegképletre:

számolt %/: C= 48,79%; H= 4,91%; N= 22,76%

talált %/: C= 48,63%; H= 4,85%; N= 22,74%

24. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(2-morfolino-etil-amino)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 2-(N-morfolino)-etil-amint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 159-161 C°

Elemi analízis a C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O összegképletre:

számolt /%/: C= 48,79%; H= 4,91%; N= 22,76%

talált /%/: C= 48,56%; H= 4,87%; N= 22,86%

25. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-[4(difenil-metil)-piperazin-1-il]-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 1-difenil-metil-piperazint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 217-218 C°

Elemi analízis a C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 63,55%; H= 4,92%; N= 17,10%

talált /%/: C= 63,68%; H= 4,95%; N= 17,24%

26. példa

2-Amino-4-[2-(4-difenil-metil-piperazin-1-il)-etil-amino]-6-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 2-(4-difenil-metil-piperazin-1-il)-etil-amint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 192-193 C°

Elemi analízis a C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>·1/H<sub>2</sub>O összegképletre:

számolt /%/: C= 61,88%; H= 5,56%; N= 18,03%

talált /%/: C= 61,87%; H= 5,68%; N= 18,07%

27. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-dietil-amino-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett dietil-amin-hidrokloridot használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 137-138 C°

Elemi analízis a C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 50,01%; H= 4,84%; N= 22,43%

talált /%/: C=50,25%; H= 4,75%; N= 22,22%

28. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-di-izopropil-amino-1,3,5-triazin

Minden az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett di-izopropil-amint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 158-159 C°

Elemi analízis a C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 52,95%; H= 5,63%; N= 20,58%

talált /%/: C= 53,04%; H= 5,53%; N= 20,71%

29. példa

2-Amino-4-[(4-karbamoil-metil)-amino]-6-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett glicin-amid-hidrokloridot használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 260-261 C°

Elemi analízis a  $C_{11}H_{10}Cl_2N_6O \cdot 1/4H_2O$  összegképletre:

számolt /%/: C= 41,59%; H= 3,33%; N= 26,46%

talált /%/: C= 41,98%; H= 3,40%; N= 25,74%

### 30. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-pirrolidino-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett pirrolidint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 191-193 C°

Elemi analízis a  $C_{13}H_{13}Cl_2N_5$  összegképletre:

számolt /%/: C= 50,34%; H= 4,22%; N= 22,58%

talált /%/: C= 50,35%; H= 4,11%; N= 22,53%

### 31. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)-1,3,5-triazin-  
-maleát

#### 1. lépés

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 3-hidroxi-pirrolidint használunk. Ilyen módon 7,3 g cím szerinti terméket kapunk /bázis-formában/.

#### 2. lépés

Az 1. lépésben kapott bázis-vegyületből 7,1 g-ot 100 ml metanolban oldjuk, majd 2,67 g maleinsavat adunk hozzá. Ezt az oldatot eredeti térfogatának körülbelül ötödére betöményítjük, a kapott kristályokat szűrjük. Így 6,4 g cím szerinti vegyületet kapunk, világos-sárga kristályok formájában.

Olvadáspont: 192-194 C°

Elemi analízis a  $C_{13}H_{13}Cl_2N_5O \cdot C_4H_4O_4$  összegképletre:

számolt /%/: C= 46,17%; H= 3,87%; N= 15,84%

talált /%/: C= 46,05%; H= 3,84%; N= 15,75%

32. példa

(S)-2-amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(2-hidroxi-metil-1-pirrolidinil)-1,3,5-  
-triazin-hidroklorid

1. lépés

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett (S)-2-hidroxi-metil-pirrolidint alkalmazunk. Ilyen módon 6,2 g cím szerinti terméket kapunk /bázis formában/.

2. lépés

Az 1. lépésben kapott bázis-vegyületből 5,1 g-ot 50 ml metanolban oldunk, ezt követően jeges hűtés mellett 6 ml 20 %-os sósavas metanolt adunk hozzá. A reakcióelegyet eredeti térfogatának tizedére betöményítjük, a kapott kristályokat kiszűrjük. Így 2,6 g cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályok formájában.

Olvadáspont: 143-145 C°

Elemi analízis a  $C_{14}H_{15}Cl_2N_5O \cdot HCl \cdot H_2O$  összegképletre:

számolt /%/: C= 42,60%; H= 4,60%; N= 17,74%

talált /%/: C= 42,34%; H= 4,61%; N= 17,79%

33. példa

(R)-2-amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(2-hidroxi-metil-1-pirrolidinil)-1,3,5-  
-triazin-hidroklorid

Mindenben a 34. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy (S)-2-hidroximetil-pirrolidin helyett (R)-2-hidroximetil-pirrolidint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 14o-143 C°

Elemi analízis a  $C_{14}H_{15}Cl_2N_5O \cdot HCl \cdot H_2O$  összegképletre:

számolt /%/: C= 42,6o%; H= 4,6o%; N= 17,74%

talált /%/: C= 42,63%; H= 4,59%; N= 17,86%

#### 34. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-piperazino-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett piperazint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 163-165 C°

Elemi analízis a  $C_{13}H_{14}Cl_2N_6$  összegképletre:

számolt /%/: C= 48,o1%; H= 4,34%; N= 25,84%

talált /%/: C= 47,89%; H= 4,21%; N= 25,81%

#### 35. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(4-fenil-1-piperazinil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett N-fenil-piperazint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 2o3-2o6 C°

Elemi analízis a  $C_{19}H_{18}Cl_2N_6$  összegképletre:

számolt /%/: C= 56,87%; H= 4,52%; N= 2o,94%

talált /%/: C= 56,77%; H= 4,43%; N= 2o,85%

## 36. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(4-hidroxi-1-piperidinil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 4-hidroxi-piperidint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 222-224 C°

Elemi analízis a C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O összegképletre:

számolt /%/: C= 49,43%; H= 4,44%; N= 20,59%

talált /%/: C= 49,30%; H= 4,53%; N= 20,44%

## 37. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(3-hidroxi-1-piperidinil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 3-hidroxi-piperidint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 178-180 C°

Elemi analízis a C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O összegképletre:

számolt /%/: C= 49,43%; H= 4,44%; N= 20,59%

talált /%/: C= 49,37%; H= 4,42%; N= 20,57%

## 38. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-tiomorfolino-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett tiomorfolint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 239-241 C°

Elemi analízis a C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>S összegképletre:

számolt /%/: C= 45,62%; H= 3,83%; N= 20,46%



talált /%/: C= 45,45%; H= 3,66%; N= 20,49%

39. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(2,6-dimetil-4-morfolinil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 2,6-dimetil-morfolint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 192-195 C°

Elemi analízis a C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O összegképletre:

számolt /%/: C= 50,86%; H= 4,84%; N= 19,77%

talált /%/: C= 50,62%; H= 4,73%; N= 19,99%

40. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-[4-[3-(4-metil-fenoxi)-propil]-1-piperazinil-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett N-[3-(4-metil-fenoxi)-propil]-piperazint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 148-150 C°

Elemi analízis a C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O összegképletre:

számolt /%/: C= 58,36%; H= 5,54%; N= 17,75%

talált /%/: C= 58,14%; H= 5,43%; N= 17,82%

41. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(3-pirrolin-1-il)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 3-pirrolint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 205-206 C°

Elemi analízis a C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 50,67%; H= 3,60%; N= 22,73%

talált /%/: C= 50,61%; H= 3,57%; N= 22,69%

42. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(3-oxo-1-piperazil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 2-oxo-piperazint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 275 C° felett

számolt /%/: C= 46,04%; H= 3,57%; N= 24,78%

talált /%/: C= 45,86%; H= 3,73%; N= 24,60%

H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) delta: 3,23 (2H, bs), 3,89 (2H, bs), 4,20 (2H, S), 7,20 (2H, bs), 7,56 (2H, S), 7,73 (1H, S), 8,11 (1H, S).

43. példa

2-Amino-4-(4-benzil-1-piperidinil)-6-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 4-benzil-piperidint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 159-161 C°

Elemi analízis a C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 60,88%; H= 5,11%; N= 16,90%

talált /%/: C= 60,74%; H= 5,09%; N= 16,97%

44. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(hexametilén-imin-1-il)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett hexametilén-imint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 155-156 C°

Elemi analízis a C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub> összegképletre:

számolt %/: C= 53,27%; H= 5,07%; N= 20,71%

talált %/: C= 53,17%; H= 4,99%; N= 20,66%

45. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(2-metil-1-piperidin-il)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 2-metil-piperidint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 136-137 C°

Elemi analízis a C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub> összegképletre:

számolt %/: C= 53,27%; H= 5,07%; N= 20,71%

talált %/: C= 52,81%; H= 4,90%; N= 20,95%

46. példa

2-Amino-4-(2-karboxi-4-hidroxi-1-pirrolidinil)-6-(2,5-diklór-fenil)-  
-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 4-hidroxi-prolint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 138-145 C°

Elemi analízis a C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O összegképletre:

számolt %/: C= 43,32%; H= 3,89%; N= 18,04%

talált %/: C= 43,63%; H= 3,65%; N= 18,17%

## 47. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(2-hidroximetil-4-hidroxi-1-pirrolidinil)-  
-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 2-hidroximetil-4-hidroxi-pirrolidint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület, mely fehér por.

Elemi analízis a  $C_{14}H_{15}Cl_2N_5O_2 \cdot 1/2EtOH \cdot 1/2H_2O$  összegképletre:

számolt %/: C= 46,40%; H= 4,93%; N= 18,04%

talált %/: C= 46,36%; H= 4,80%; N= 18,24%

H-NMR ( $CDCl_3$ ) delta: 1,7-2,0 (1H, m), 2,1-2,25 (1H, m), 2,67 (1H, bs), 3,4-3,85 (3H, m), 3,95-4,25 (1H, m), 4,35-4,55 (2H, m), 5,53 (2H, d, J=11 Hz), 7,25-7,4 (2H, m), 7,65 (1H, d, J=19 Hz).

## 48. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(3-hidroximetil-1-pirrolidinil)-1,3,5-  
-triazin-hidroklorid

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 3-hidroximetil-pirrolidint használunk. A kapott vegyületet a 32. példa 2. lépésben leírt módszerrel a cím szerinti sósavas sóvá alakítjuk.

Olvadáspont: 241-243 C°

Elemi analízis a  $C_{14}H_{15}Cl_2N_5O \cdot HCl$  összegképletre:

számolt %/: C= 44,64%; H= 4,28%; N= 18,59%

talált %/: C= 44,47%; H= 4,34%; N= 18,68%

## 49. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(4-metánszulfonil-1-piperazinil)-1,3,5-  
-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 1-metánszulfonil-piperazint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 184-186 C°

Elemi analízis a C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S összegképletre:

számolt /%/: C= 41,70%; H= 4,00%; N= 20,84%

talált /%/: C= 41,59%; H= 3,85%; N= 20,91 %

50. példa

(S)-2-amino-4-(2-karboxi-1-pirrolidinil)-6-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett (S)-prolint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 144-147 C°

Elemi analízis a C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 47,47%; H= 3,70%; N= 19,77%

talált /%/: C= 47,59%; H= 3,88%; N= 19,77%

51. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(3-metánszulfonil-amino-1-pirrolidinil)-  
-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 3-metánszulfonil-amino-pirrolidint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 102-107 C°

Elemi analízis a C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S. 1/2CH<sub>3</sub>OH. 1/2CHCl<sub>3</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 39,44%; H= 3,98%; N= 18,71%

talált /%/: C= 39,77%; H= 3,90%; N= 18,77%

52. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(3-hidroxi-1-azetidini)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 3-hidroxi-azetidint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 256-257 C°

Elemi analízis a C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O összegképletre:

számolt /%/: C= 46,17%; H= 3,55%; N= 22,44%

talált /%/: C= 45,93%; H= 3,48%; N= 22,03%

53. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(3-hidroximetil-1-azetidini)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 3-hidroximetil-azetidint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 224-226 C°

Elemi analízis a C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O összegképletre:

számolt /%/: C= 47,87%; H= 4,02%; N= 21,47%

talált /%/: C= 47,67%; H= 3,88%; N= 21,15%

54. példa

2-Amino-4-(2-karboxi-1-piperidinil)-6-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 2-karboxi-piperidint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 237-240 C°

Elemi analízis a C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> összegképletre:

számolt /%/: C= 48,93%; H= 4,11%; N= 19,02%

talált/%/: C= 48,58%; H= 4,19%; N= 18,79%

55. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 4-hidroxi-4-fenil-piperidint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 176-178 C°

Elemi analízis a  $C_{20}H_{19}Cl_2N_5O$  összegképletre:

számolt /%/: C= 57,70%; H= 4,60%; N= 16,82%

talált/%/: C= 57,54%; H= 4,58%; N= 16,76%

56. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(4-oxo-1-piperidinil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 4-oxo-piperidint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület

Olvadáspont: 223-225 C°

57. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(4-hidroximetil-1-piperidinil)-1,3,5-triazin

Minden az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 4-hidroximetil-piperidint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 173-175 C°

Elemi analízis a  $C_{15}H_{17}Cl_2N_5O$  összegképletre:

számolt /%/: C= 50,86%; H= 4,84%; N= 19,77%

talált /%/: C= 50,79%; H= 4,80%; N= 19,74%

58. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(1-oxo-tiomorfolin-4-il)-1,3,5-triazin

A 38. példában kapott vegyület 2 g-ját 150 ml ecetsavban oldjuk. Az így kapott oldathoz jeges hűtés mellett cseppenként 1,3 ml 30 %-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot adagolunk. A reakciókeveréket további 3 órán keresztül ugyanezen a hőmérsékleten keverjük. A reakció befejeztével a hidrogén-peroxid-felesleget vizes nátrium-szulfid-oldattal elbontjuk és az elegyet betöményítjük. A kapott kristályokat szűréssel elválasztjuk, vízzel mossuk és szárítjuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk, fehér kristályok formájában.

A termék súlya: 1,86 g

Olvadáspont: 267-269 C°

Elemi analízis a C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>OS összegképletre:

számolt /%/: C= 43,58%; H= 3,66%; N= 19,55%

talált /%/: C= 43,21%; H= 3,58%; N= 19,24%

59. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-1,3,5-triazin

A 38. példában kapott vegyület 2,0 g-ját 150 ml ecetsavban oldjuk. Az így kapott oldathoz jeges hűtés mellett 2,5 ml 30 %-os vizes hidrogén-peroxid-oldatot adagolunk és a keverést 50 C°-on további 6 órán át folytatjuk. A kapott kristályokat kiszűrjük, metanollal mossuk, majd szárítjuk. A cím szerinti vegyületet kapjuk, fehér kristályok formájában.

A termék súlya: 1,84 g

Olvadáspont: 275 C° felett



Elemi analízis a  $C_{13}H_{13}Cl_2N_5O_2S$  összegképletre:

számolt /%/: C= 41,72%; H= 3,50%; N= 18,71%

talált /%/: C= 41,80%; H= 3,50%; N= 18,67%

H-NMR (DMSO- $d_6$ ) delta: 3,1-3,25 (2H, m), 4,1-4,25 (2H, m),

7,2-7,35 (2H, bs), 7,56 (2H, S), 7,73-7,75 (1H, m).

60. példa

1,5-Didezoxi-1,5,-[[2-amino-4-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazin-6-il]-  
-imino]-D-glucitol

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 1,5-didezoxi-1,5-imino-D-glucitolt használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület, fehér por formájában.

Elemi analízis a  $C_{15}H_{17}Cl_2N_5O_4 \cdot 1/2C_2H_5OH \cdot 3/10H_2O$  összegképletre:

számolt /%/: C= 44,62%; H= 4,82%; N= 16,26%

talált /%/: C= 44,65%; H= 4,99%; N= 16,32%

H-NMR (MSO- $d_6$ ) delta: 3,29-3,38 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,58-3,66

(2H, m), 3,74-3,82 (2H, m), 4,45-4,57 (2H, m). 4,67 (1H, t, J=5 Hz).

4,89-4,96 (2H, m), 5,19-5,21 (1H, m), 6,85-7,05 (2H, bs), 7,53-7,58

(2H, m), 7,69-7,70 (1H, m).

61. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(1-azetidínil)-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett azetidínint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvaspont: 207-208 C°

Elemi analízis a  $C_{12}H_{11}Cl_2N_5$  összegképletre:

számolt /%/: C= 48,67%; H= 3,74%; N= 23,65%

talált /%/: C= 48,58%; H= 3,66%; N= 23,63%

#### 62. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(3-amino-metil-1-pirrolidinil)-1,3,5-triazin-dihidroklorid

Mindenben az 1. példában leírtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett 3-(terc-butoxi-karbonil-amino-metil)-pirrolidint használunk. Az így kapott 6,3 g terméket 60 ml metanolban feloldjuk és keverés közben jeges hűtés mellett 20 ml 30 %-os sósavas etanolt adagolunk az oldathoz. Ezután további 2 órán át keverjük a reakcióelegyet. A kivált kristályokat szűrjük, így a cím szerinti sósavas-sót kapjuk.

A termék súlya: 4,18 g

Olvadáspont: 275 C° felett

Elemi analízis a  $C_{14}H_{16}Cl_2N_6 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$  összegképletre:

számolt /%/: C= 37,52%; H= 4,95%; N= 18,75%

talált /%/: C= 37,60%; H= 4,96%; N= 18,93%

H-NMR (DMSO- $d_6$ ) delta: 1,7-1,95 (1H, m), 2,05-2,3 (1H, m), 2,5-2,8 (1H, m), 2,92 (2H, bs), 3,25-3,45 (1H, m), 3,45-3,65 (1H, m), 3,65-4,0 (2H, m), 7,68 (2H, s), 7,83 (1H, s), 8,31 (3H, bs).

#### 63. példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-(3-metánszulfonil-amino-metil-1-pirrolidinil)-1,3,5-triazin-hidroklorid

A 62. példában kapott vegyület semlegesítésével szabad bázist állítunk elő. A szabad bázis 2,1 g-ját 40 ml tetrahidrofuránban oldjuk, majd 0,94 g kálium-karbonátot és 0,78 g metánszulfonil-kloridot adunk az oldathoz.

A reakciókeveréket szobahőmérsékleten 20 órán keresztül reagáltatjuk. Ezután az elegyet a tetrahidro-furán eltávolításával betöményítjük, a maradékot vízzel hígítjuk és kloroformmal extraháljuk.

A kapott extraktumot vízzel mossuk, szárítjuk, majd a kloroformot kidesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk /eluálószer: kloroform-metanol 19:1 arányú elegye/.

Termékként 2,3 g olajat kapunk, melyet a 32. példa 2. lépésében leirtakkal megegyező módon a cím szerinti sósavas-sóvá alakítjuk.

A termék olvadáspontja: 220-230 C°

Elemi analízis a  $C_{15}H_{18}Cl_2N_6O_2S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$  összegképletre:

számolt /%/: C= 38,93%; H= 4,36%; N= 18,16%

talált /%/: C= 38,64%; H= 4,13%; N= 17,92%

#### 4. hivatkozási példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-piperidino-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett piperidint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 192-194 C°

Elemi analízis a  $C_{14}H_{15}Cl_2N_5$  összegképletre:

számolt /%/: C= 51,87%; H= 4,66%; N= 21,60%

talált /%/: C= 51,86%; H= 4,65%; N= 21,64%

#### 5. hivatkozási példa

2-Amino-4-(2,5-diklór-fenil)-6-morfolino-1,3,5-triazin

Mindenben az 1. példában leirtak szerint járunk el, azzal az eltéréssel, hogy dietanol-amin helyett morfolint használunk. A kapott termék a cím szerinti vegyület.

Olvadáspont: 189-191 C°

Elemi analízis a C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O összegképletre:

számolt /%/: C= 47,87%; H= 4,02%; N= 21,47%

talált /%/: C= 47,85%; H= 3,92%; N= 21,52%

## 1. Teszt-kísérlet

### Antihepatitis hatás

A találmány szerinti új vegyületek hepatitis-elleni hatékonyságát az alábbi tesztben vizsgáltuk egereken:

Ez a teszt a legegyszerűbb állatkísérleti metodika gyógyszerek hepatitis-elleni hatásának vizsgálatára. Ismert, hogy az ezzel a módszerrel mért antihepatitis hatás jó korrelációban van a humán-klinikai mérés-eredményekkel. [lásd Y. Kondo és munkatársai: Chem.Pharm. Bull. 38, 2887-2889 (1990)].

Mérési módszer: 6 hetes him BALB/C-egereket intravénásan 1 mg BCG-vel kezelünk és ezután 2 héten keresztül 50 mg/kg-dózisban a vizsgált vegyületet orálisan beadjuk az állatoknak. Ezután /1 órával az utolsó kezelés után/ 2,5 µg lipo-poliszacharidot /röviden: LPS-t/ injektálunk intravénásan az állatokba, hepatitis indukálása céljából. Az LPS által 48 órán belül kiváltott elhullást százalékosan értékeljük. Az elhullás a kontroll-csoportban 80-100 % közötti érték.

Az LPS-adagolást követő 8 óra után kezdenek emelkedni a plazma-transzamináz-enzim /jelük: GOT, GPT/ szintek, de lényeges emelkedés még nem észlelhető 4 órán belül. Az összehasonlítás érdekében 4 óra után az orbitális vénából származó vért vizsgáljuk és a plazma transzamináz-szinteket /GOT, GDP/ meghatározzuk.

Az összehasonlító /referens/ vegyület a 2,4-diamin-6-(2,5-diklór-fenil)--1,3,5-triazin. Az eredményeket az 1. táblázatban mutatjuk be:

1. táblázat

BCG-LPS-indukált fulmináns hepatitis gátlása egereken

| A vizsgált vegyület<br>/példa/ száma | Elhullott állatszám/<br>kezelt állatszám | Gátlás %-ban     |                  |
|--------------------------------------|--|------------------|------------------|
|                                      |  | GOT              | GDP              |
| 1. példa                             | 2/10 <sup>xx</sup>                       | 37 <sup>xx</sup> | 17               |
| 2. példa                             | 0/10 <sup>xx</sup>                       | 46 <sup>xx</sup> | 33 <sup>x</sup>  |
| 3. példa                             | 0/10 <sup>xx</sup>                       | 37 <sup>xx</sup> | 38               |
| 5. példa                             | 0/10 <sup>xx</sup>                       | 43 <sup>xx</sup> | 18               |
| 6. példa                             | 2/10 <sup>xx</sup>                       | 34 <sup>xx</sup> | 29               |
| 21. példa                            | 0/10 <sup>xx</sup>                       | 29 <sup>xx</sup> | 10               |
| 30. példa                            | 0/18 <sup>xx</sup>                       | 45 <sup>xx</sup> | 31 <sup>xx</sup> |
| 31. példa                            | 1/18 <sup>xx</sup>                       | 47 <sup>xx</sup> | 34 <sup>xx</sup> |
| 32. példa                            | 0/18 <sup>xx</sup>                       | 62 <sup>xx</sup> | 60 <sup>xx</sup> |
| 33. példa                            | 0/18 <sup>xx</sup>                       | 39 <sup>x</sup>  | 41 <sup>x</sup>  |
| 37. példa                            | 0/18 <sup>xx</sup>                       | 43 <sup>xx</sup> | 38 <sup>x</sup>  |
| 56. példa                            | 0/15 <sup>xx</sup>                       | 38 <sup>xx</sup> | 37 <sup>xx</sup> |
| 62. példa                            | 0/15 <sup>xx</sup>                       | 29 <sup>x</sup>  | 38 <sup>xx</sup> |
| 5. hivatkozási példa                 | 0/18 <sup>xx</sup>                       | 58 <sup>xx</sup> | 45 <sup>xx</sup> |
| Referens vegyület                    | 0/10 <sup>x</sup>                        | 21               | -6               |

<sup>x</sup> < p 0,05

<sup>xx</sup> < p 0,01

A táblázatból látható, hogy a találmány szerinti vegyületek lényegében ugyanolyan védettséget adnak, mint az összehasonlításban használt referens vegyület és jelentős mértékben gátolják a vérérum transzamináz-szintjének emelkedését, amely a máj rendellenes működését jelzi.

A fentiek alapján jelen találmány szerinti vegyületek kedvező antihepatitis-aktivitással rendelkeznek, ennél fogva hasznos gyógyszerek lehetnek a hepatitis gyógyításában, illetve megelőzésében.

## 2. Teszt-kísérlet

### Máj kemo-onkogenézisének gátlása

Módszer: 5 hetes him F-344 patkányokon /jelzésük: Slc/ Salt és Faber-módszerével [Nature, 263, 702-703/1976/] egy pre-kancerogén-léziós modellt alakítunk ki. Ennek a módszernek a lényege az alábbi:

A 4 hét időtartamot felölelő kísérlet sor elején 0. időpontban az állatnak intraperitoneálisan 200 mg/kg dietil-nitroso-amint /rövidítve: DEN-t/ adagolunk. Ezt követően a 2. hét elején 0,02 % 2-acetil-amino-fluorent tartalmazó /rövidítve: AAN-t/ itatóvizet/ adagolunk ad libitum. A 3. hét elején 70 %-os hepatectomiát /máj 70 %-ának műtéti úton való eltávolítását/ végzünk.

A vizsgálandó vegyületet az állateledelhez /jelzése: F-2; Funabashi farm/ keverjük 0,01 % koncentrációban és a kísérlet 2. hetének első napján kezdjük adagolni, egészen a kísérlet utolsó napjáig. Jelen kísérletünkben az 1. példában leírt vegyület hatását vizsgáljuk és referens-vegyületként 2,4-diamino-6-(2,5-diklór-fenil)-1,3,5-triazint használunk.

A kísérlet utolsó napján az összes állatot cervikális diszlokációval leöljük éteres anesztézia mellett. A máj egy részét azonnal kimetsszük és száraz jég-aceton gyors-fagyasztóba helyezzük és felhasználásig itt tároljuk. A májból 8 µm vastagságú metszeteket preparálunk és a Vectastein ABC KIT /Funakoshi Yakuhin/ felhasználásával az ú.n. ABC-módszerrel /enzim-jelzett antitest-

módszerrel/ immunfestést végzünk, anti-glutation-S-transzferáz placentátumot, röviden: GST-P-t, mint anti-testet alkalmazva. Így, a metszeteket visszahelyezzük szobahőmérsékletre, vizmentes körülmények közé és megmerítjük 10 mM foszfát-puffert tartalmazó sóoldatban /röviden PBS-ben/ 15 percen keresztül pH=7,2 értéken. Ezt követően a kecske normál szérumot és a primer antitestet /500-szoros hígításban, 20  $\mu$ l-nyi mennyiségben/ ráhelyezzük a metszetekre, majd egy éjszakán át hagyjuk reagálni. A reakció lefolyása után a metszetet PBS-sel mossuk. Ezután anti-nyúl szekunder anti-testet helyezünk a metszetre és a reakciót 30 percig hagyjuk lefutni. Újbóli PBS-sel történő mosás után azidin-biotin-komplexet hagyunk a metszeten reagálni 30 percen keresztül. A metszetet újból PBS-sel mossuk és 0,02 % hidrogén-peroxidot tartalmazó 0,1 % diamino-benzidinnel /DAB/ kezeljük a szinezés érdekében, ezután a metszetet dehidratáljuk és lezárjuk.

A prepetált májszövet-metszet 1 cm<sup>2</sup>-ére jutó GST-P-pozitív léziók számát egy optikai mikroszkóp alatt számoljuk és az adott területet SPICCA-II. típusú /gyártó: Japan Avionics/ analizátorral mérjük és értékeljük. A szignifikancia-számítást Student-féle t-teszttel végezzük és az eredményeket 5 %-os szint-szignifikanciával értékeljük. Az eredményeket a 2. táblázatban mutatjuk be:

2. táblázat

Máj kemo-onkogenézis gátlása patkányban

| Vizsgált anyag        | n=szám | GST-P <sup>+</sup> gócok   | gátlás % | GSTP <sup>+</sup> terület           | gátlás % |
|-----------------------|--------|----------------------------|----------|-------------------------------------|----------|
|                       |        | száma /N/cm <sup>2</sup> / |          | /mm <sup>2</sup> /cm <sup>2</sup> / |          |
| Kontroll              | 10     | 58,4 ± 6,7                 | -        | 1,5 ± 0,3                           | -        |
| 1.példa               | 10     | 41,5 ± 5,2                 | 28,9     | 0,8 ± 0,2                           | 48,6     |
| -----                 |        |                            |          |                                     |          |
| Kontroll              | 6      | 75,2 ± 16,3                | -        | 3,9 ± 0,7                           | -        |
| Referens-<br>vegyület | 8      | 67,9 ± 8,7                 | 9,7      | 3,6 ± 0,7                           | 7,7      |
| -----                 |        |                            |          |                                     |          |

A fenti táblázatból kiolvasható, hogy a találmány szerinti vegyületek egyik képviselője /1. példa szerinti vegyület/ 0,01 %-os koncentrációban adagolva csökkenti a GST-P-pozitív léziók számát és területét. A gátlás 28,9 %, illetve 48,6 % értéket ér el. Ugyanakkor a referensként használt ismert vegyület gyakorlatilag nem mutatott gátlást sem a GST-P-pozitív léziók száma esetében /gátlás: 9,7 %/, sem a léziók területének esetében /gátlás: 7,7 %/.



### 3. teszt-kísérlet

#### Akut toxicitás

5-ös csoportba osztott mindkét nembeli SD-törzsű patkányokat /280-360 g/ használunk a toxicitás megállapítására. Az állatoktól a kezelést megelőző napon /16-18 órával előtte/ megvonjuk a táplálékot és 1 g/kg dózisban beadjuk az 1. példa szerinti vegyületet orálisan /gyomorszonda segítségével/. Ezután az elhullást egy hétig figyeljük és rögzítjük. A vizsgálati periódusban nem volt egyáltalán elhullás.

A fentiek alapján megállapítható, hogy a találmány szerinti vegyület/ek/ nem toxikusak, illetve toxicitásuk igen alacsony.

### 4. teszt-kísérlet

#### Testsúly-gyarapodás befolyásolása

Az 1. példában leírt vegyületet patkányoknak naponta adagoltuk, azzal a céllal, hogy a vegyület hatását megfigyeljük a testsúly-változásra, illetve testsúly-gyarapodásra. Megállapítható, hogy ismételt 1000 mg/kg dózisban történő adagolás semmiféle befolyást nem okoz a testsúly-gyarapodásra.

#### 1. Gyógyszerkészítési példa

Az 1. példában leírt vegyület 2 g-ját 70 g laktózzal és 30 g kukoricakeményítővel keverjük össze. Ezt követően 25 ml 16 %-os hidroxipropil-cellulóz-oldatot adunk a keverékhez és keverve-granuláljuk. Az így kapott granulátumot szárítjuk, szitáljuk és 2 g magnézium-sztearáttal, valamint 2 g talkummal összekeverjük és az így kapott kompozícióból rotary-tablettázógépen préselve tablettákat készítünk.

Komponensek /110 mg tablettára számolva/:

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| 1. példa szerinti vegyület | 2 mg  |
| laktóz                     | 70 mg |
| kukoricakeményítő          | 30 mg |
| hidroxipropil-cellulóz     | 4 mg  |
| magnézium-sztearát         | 2 mg  |
| talkum                     | 2 mg  |

## 2. Gyógyszerkészítési példa

Az 1. példa szerinti vegyület 4 mg-ját 996 mg laktózhoz keverjük és az így kapott keveréket porkészítménnyé alakítjuk.

Összefoglalva; a találmány szerinti vegyületek jelentős antihepatitis aktivitással, valamint máj-onkogenézis-gátló hatással rendelkeznek. Ez utóbbi hatást a referensként használt irsogladine-maleát gyakorlatilag nem is mutatja. A vegyületek alkalmazása biztonságos, mivel rendkívül alacsony toxicitást mutatnak.

A fentiek alapján, a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények alkalmasak lehetnek a hepatitis gyógyítására, illetve kivédésére emlősöknél, beleértve a humán felhasználást is.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1./ Gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként egy (I) általános képletű -

ahol a képletben

$R^1$  és  $R^2$  jelentése egymással megegyező vagy egymástól eltérő szubsztituens, mely lehet hidrogénatom, szubsztituálatlan vagy szubsztituált alkil-, aralkil-, aralkenil- vagy aril-csoport, valamint  $R^1$  és  $R^2$  az őket összekötő N-atomon keresztül egy 4-től 8-ig terjedő tagszámú gyűrűs amint képezhet, ahol a gyűrűben a fentemlített nitrogén-atomon kívül nitrogén-, oxigén- vagy kén-atom szerepelhet a gyűrűben és amely még további szubsztituenseket tartalmazhat, azzal a megkötéssel, hogy  $R^1$  és  $R^2$  egyszerre nem jelenthet hidrogén-atomot - vegyületet, annak sóját és/vagy szolvátját tartalmazza.

2./ Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag (I) általános képletében  $R^1$  és  $R^2$  jelentése egymással megegyezően vagy eltérően

(1) hidrogénatom,

(2) alkil-csoport, mely adott esetben szubsztituálva van hidroxil-, alkoxi-, amino-, monoalkil-amino-, dialkil-amino-, aril-amino-, 4-től 8-ig terjedő tagszámú ciklikus amin-, karboxil-, karbamoil-, ariloxi-, vagy aroiloxi-csoporttal,

(3) aralkil-csoport,

(4) aralkenil-csoport, vagy

(5) aril-csoport.

3./ Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag (I) általános képletében  $-NR^1R^2$ -csoport egy 4-től 8-ig terjedő tagszámú gyűrűs amino-csoportot jelent, mely adott esetben szubsztituálva

van hidroxil-, oxo-, karboxi-, alkil-, hidroxialkil-, aril-oxialkil-, amino-alkil-, alkil-szulfonil-amino-alkil-, alkil-szulfonil-amino-, alkil-szulfonil-aralkil-, alkil-szulfonil-, aril-, aralkil-, 2-pirimidil- és ciklikus amino-csoporttal.

4./ Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag (I) általános képletében  $R^1$  és  $R^2$  ugyanazon vagy egymástól eltérően hidroxialkil-csoport, valamint  $-NR^1R^2$  jelentése olyan pirrolidino-, piperidino- vagy morfolino-csoport, mely adott esetben szubsztituálva van.

5./ Az 1. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy a hatóanyag (I) általános képletében  $R^1$  és  $R^2$  jelentése ugyanazon vagy egymástól eltérően hidroxialkil-csoport, valamint  $-NR^1R^2$  jelentése olyan pirrolidino-, piperidino-, vagy morfolino-csoport, amely adott esetben hidroxil-, hidroxialkil-, oxo-, alkil-, amino- vagy amino-alkil-csoporttal van szubsztituálva.

6./ Az 1.-5. igénypontok szerinti gyógyászati készítmény, azzal jellemezve, hogy hepatitis ellen használjuk.

7./ (I) általános képletű vegyületek, azok sói és/vagy szolvátjai - ahol a képletben az  $R^1$  és  $R^2$  jelentése az 1.-5. igénypontokban megadott, azzal a megkötéssel, hogy  $R^1$  és  $R^2$  egyszerre nem jelenthet hidrogénatomot, valamint  $-NR^1R^2$  nem jelenthet szubsztituálatlan piperidino- vagy morfolino-csoportot.

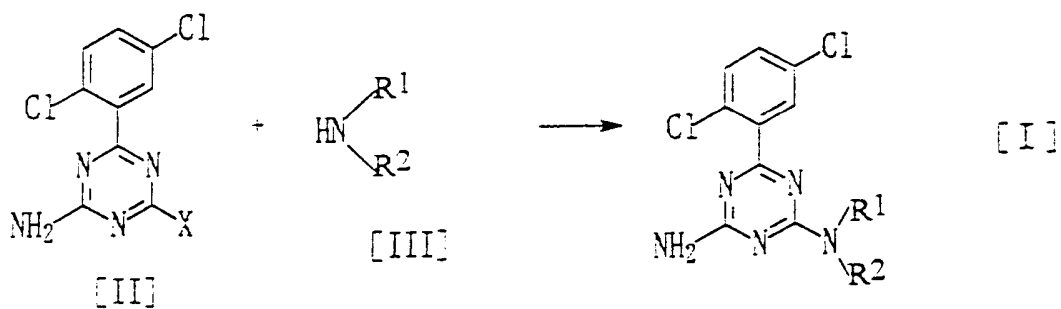
/1 képletrajzzal/

A bejelentő megbízásából:

DR. ASBÓTHI - DR. BICZI - DR. KÁTAI  
ÜGYVÉDI ÉS SZABADALMI IRODA  
1535 Budapest, Pf.: 901

A közve

10403



1.reakcióvázlat