

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 760385 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 760385

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 17.02.1976

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 17.02.1976

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 27.08.1976

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

26.02.1975 CH 2440/75

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Bormann, G., Switzerland, SVEITSI, (CH)

2 • Berthold, Richard, Switzerland, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Orgaaniset yhdisteet, niiden käyttö ja valmistus

Organiska föreningar, deras användning och framställning

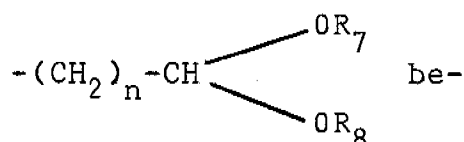
Sandoz AG., Basel, Sveitsi.

Orgaaniset yhdisteet, niiden käyttö ja valmistus - Organiska föreningar, deras användning och framställning

Keksintö koskee uusia yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa R_1 on vety, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia tai mahdollisesti fenyyliähteessä halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-35, alkyylillä, jossa on 1-4 hiiliatomia ja/tai alkoksilla, jossa on 1-4 hiiliatomia, mono- tai disubstituoitu fenyylialkyyli, jossa on 7-8 hiiliatomia,

R_2 on vety, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, mahdollisesti fenyyliähteessä halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-35, alkyylillä, jossa on 1-4 hiiliatomia ja/tai alkoksilla, jossa on 1-4 hiiliatomia, mono- tai disubstituoitu fenyylialkyyli, jossa on 7-9 hiiliatomia, alkenyyli tai alkinyyli, jossa on 3-5 hiiliatomia, jolloin moninkertainen sidos ei ole α, β -asemassa typpiin nähden, johon tähde on liittynyt, hydroksi, sykloalkyyli, jossa on 3-7 hiiliatomia, sykloalkyyllillä, jossa on 3-7 hiiliatomia monosubstituoitu alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, mahdollisesti fenyyliähteessä halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-35, alkyylillä, jossa on 1-4 hiiliatomia

ja/tai alkoksilla, jossa on 1-4 hiiliatomia, mono- tai disubstituoitu fenoksialkyyli, jossa on 8-11 hiiliatomia, jolloin happiatomi on erotettu vähintään 2 hiiliatomilla typpiatomista, johon tähde on liittynyt, alkyyllillä, jossa on 1-4 hiiliatomia disubstituoitu aminoalkyyli, jossa on 2-5 hiiliatomia, jolloin typpi atomi on erotettu vähintään 2 hiiliatomilla siitä typpiatomista, johon tähde on liittynyt, tai tähde,



jolloin n on kokonaisluku 1-5 ja

R_7 ja R_8 merkitsevät joko alkyyliä, jossa on 1-4 hiiliatomia tai yhdessä alkyleeniketjua, jossa on 2 tai 3 hiiliatomia,

R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia ja

R_5 ja R_6 ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni, jonka järjestysluku on 9-35 tai alkyyli-, alkoksi- tai alkyylioti tähde, jossa on 1-4 hiiliatomia.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä mahdollisesti olevat alkyyli- tai alkoksiryhmät sisältävät edullisesti 1 tai 2, erityisesti 1 hiiliatomin; mutta jos R_2 on alkyyli, niin silloin se merkitsee edullisesti haarautunutta alkyyliä, erityisesti isopropyyliä. Kaavan I mukaisissa yhdisteissä mahdollisesti olevat halogeenisubstituentit merkitsevät edullisesti klooria, mahdollisesti fenyylialkyyli ryhmät merkitsevät edullisesti fenetyyliä tai bentsyyliä, mahdollinen fenoksi alkyyli ryhmä on edullisesti fenoksietyyli, mahdollinen alkenyyli- tai alkinyyli ryhmä on edullisesti allyyli tai 2-propinyyli, mahdollinen sykloalkyyli ryhmä on edullisesti sykloalkyyli, jossa on 3-6 hiiliatomia, erityisesti syklopropyyli, mahdollinen, sykloalkyyllillä monosubstituoitu alkyyli ryhmä on edullisesti sykloalkyyllillä, jossa on 3-6 hiiliatomia, monosubstituoitu metyyli ryhmä, erityisesti syklopropyyli metyyli, mahdollinen alkyyllillä disubstituoitu aminoalkyyli ryhmä on edullisesti alkyyllillä disubstituoitu aminoetyyli ryhmä, mahdollinen alkyylioti ryhmä on edullisesti metyylioti.

n merkitsee erityisesti kokonaislukua 1-3, edullisesti 1 tai 2.

Edullisesti merkitsevät R_1 , R_3 , R_4 ja R_6 vetyä, R_2 on vety, hydroksi, sykloalkyyli, substituomaton fenyylialkyyli tai edellä määriteltä, alkyyllillä disubstituoitu aminoalkyyli ryhmä, R_5 on vety tai halogeeni, edullisesti kloori, ja R_7 ja R_8 merkitsevät alkyyliä.

R_5 ja/tai R_6 ovat edullisesti indoliinirakenteen 5-, 6- tai 7-asemassa, erityisesti 5-asemassa.

Keksinnön mukaisesti saadaan uusia kaavan I mukaisia yhdisteitä siten, että annetaan kaavan II mukaisen yhdisteen, jossa R_1 , R_4 , R_5 ja R_6 merkitsevät samaa kuin edellä ja R_9 on alempi alkyyli reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä.

R_9 sisältää edullisesti 1 tai 2, erityisesti 1 hiiliatomin.

Keksinnön mukainen reagointi voidaan suorittaa vastaavanlaister guanidien valmistuksessa tunnetuissa reaktio-olosuhteissa.

Tarkoituksenmukaisesti tapahtuu reagointi mineraalihapon läsnäollessa, kuten kloorivety-, bromivety-, jodivety- tai rikkihapon läsnäollessa. Edullisesti työskennellään vähintään yhden ekvivalentin mineraalihappoa läsnäollessa, ottaen huomioon kaavan II mukaiset yhdisteet, mutta kaavan II tai III mukaisia yhdisteitä käytetään tarkoituksenmukaisesti osittain protonittomassa muodossa.

Reagointi voidaan suorittaa esim. jossakin reaktio-olosuhteissa inertissä liuottimessa tai sulatteessa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla vapaana emäksenä tai additiosuoloina happojen kanssa. Vapaista emäksistä voidaan valmistaa tunnetulla tavalla happoadditiosuoloja, esim. asetaatteja tai vetymaleinaatteja ja päinvastoin.

Jos R_2 sisältää asetaaliryhmän, niin täytyy keksinnön mukaisessa reagoinnissa tai eristämisessä happoadditiosuolana ottaa huomioon asetaaliryhmän happolabiliteetti työskentelemällä lievissä olosuhteissa.

Kaavan II mukaiset yhdisteet ovat uusia. Niitä voidaan saada vastaavasti kuten tunnetuissa menetelmissä. Niitä saadaan esimerkiksi antamalla kaavan IV mukaisten yhdisteiden, joissa R_1 , R_4 , R_5 ja R_6 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoida kaavan V mukaisen alkyylihalogenidin kanssa, jossa R_9 merkitsee samaa kuin edellä ja Hal on halogeeni, edullisesti jodi.

Kaavan IV mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on vety, saadaan antamalla kaavan VI mukaisten yhdisteiden, joissa R_4 , R_5 ja R_6 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoida bentsoyyli-isotiosyanaatin kanssa ja lohkaistemalla bentsoyyli-ryhmä näin saadusta 1-bentsoyyli-tiovirtsa-aine-yhdisteestä.

Kaavan IV mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 merkitsee samaa kuin edellä, mutta ei ole kuitenkaan vety, voidaan saada antamalla kaavan VI mukaisten yhdisteiden reagoida kaavan VII mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R'_1 merkitsee samaa kuin R_1 , poikkeuksena vety.

Reagoinnit kaavan IV mukaisten yhdisteiden kanssa voidaan samoin suorittaa vastaavasti kuten tunnetuissa menetelmissä.

Mikäli tarvittavien lähtöaineiden valmistusta ei ole kuvattu, ovat nämä tunnettuja tai valmistettavissa tunnettujen menetelmien mukaan tai vastaavasti kuten tässä on kuvattu tai vastaavasti kuten tunnetuissa menetelmissä.

Kaavan I mukaisilla yhdisteillä vapaassa muodossa tai niiden fysiologisesti siedettävänä happoadditiosuoloina, -seuraavassa kuvattu keksinnön mukaisina aineina, on mielenkiintoisia farmakodynaamisia ominaisuuksia. Niitä voidaan senvuoksi käyttää lääkeaineina.

Niillä on erityisesti salidiureettinen aktiviteetti. Tämän vaikutuksen johdosta voidaan niitä käyttää salidiureetteina.

Senlisäksi on niillä antihypertensiivisiä ominaisuuksia. Tämän vaikutuksen johdosta voidaan niitä käyttää esimerkiksi kohonneen verenpaineen hoidossa.

Edelläoleviin käyttötarkoituksiin soveltuvat erityisesti yhdisteet, joilla on kaava Iw _____ jossa

R_2^w on vety, hydroksi, sykloalkyyli, jossa on 3-6 hiiliatomia, fenyylialkyyli, jossa on 7-9 hiiliatomia tai alkyyllillä, jossa on 1-2 hiiliatomia disubstituoitu aminoalkyyli, jossa on 2-3 hiiliatomia, jolloin typpi atomi on erotettu vähintään 2- hiiliatomilla siitä typpi atomista, johon tähde on liittynyt ja

R_5^w on vety tai halogeeni, jonka järjestysluku on 9-35, ja niiden happoadditiosuolat.

Keksinnön kohteena ovat myös lääkeaineet, jotka sisältävät kaavan I mukaista keksinnön mukaista ainetta sekä näiden lääkeaineiden valmistus sinänsä tunnetulla tavalla. Niiden valmistukseen voidaan käyttää farmasiassa tavanomaisia apu- ja kantaja-aineita.

Kaavan I mukaisia keksinnön mukaisia aineita voidaan antaa yksinään tai sopivassa annostusmuodossa _____

Tällaisia lääkemuoitoja, esim. tablettia, voidaan valmistaa vastaavasti kuten tunnetuissa menetelmissä.

Seuraavissa esimerkeissä, jotka valaisevat lähemmin keksintöä, seuraavat kaikki lämpötila-arvot Celsius-asteina, ilman korjauksia.

Esimerkki 1: 1-(5-kloori-indolin-1-yyli)-2-syklopropyyli-guanidiini

12 g 1-(5-kloori-indolin-1-yyli)-2-metyyli-isotiovirtsa-aine-hydrokloridia liuotetaan 60 ml:aan metanolia ja kuumennetaan 15 ml:n syklopropyyliamiinia kanssa autoklaavissa 5 tunnin ajan 100°C:ssa. Reaktioliuos haihdutetaan kuiviin ja haihdutusjäännöstä ravistellaan etikkaesterin ja laimennetun natriumhydroksidiliuoksen välillä. Haihdutettaessa magnesiumsulfaatilla kuivattu etikkaesteriliuos, saadaan raaka 1-(5-kloori-indolin-1-yyli)-2-syklopropyyli-guanidiini, joka kiteytetään etikkaesteristä ja jonka sp. on 146-149°.

Lähtöaineena käytettyä 1-(5-kloori-indolin-1-yyli)-2-metyyli-isotiovirtsa-aine-hydrokloridia saadaan esimerkiksi seuraavasti:

Antamalla 1-amino-5-kloori-indoliinin reagoida bentsoyyli-isotiosyanaatin kanssa kiehuvaassa tetrahydrofuraanissa ja lopuksi saippuoimalla laimennetulla natriumhydroksidiliuoksella paluujäähdyttären 15 minuutin ajan saadaan 1-(5-kloori-indolin-1-yyli)tio-virtsa-aine (sp. 199-200° etikkaesteri/petrolieetteristä).

Tämä tiiovirtsa-aine muutetaan keittämällä 1 tunnin ajan metyylijodidin kanssa metanolissa 1-(5-kloori-indolin-1-yyli)-2-metyyli-isotiovirtsa-aine-hydrojodidiksi. Vapauttamalla emäs vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella ja lopuksi lisäämällä 2N etanolipitoista suolahappoa saadaan 1-(5-kloori-indolin-1-yyli)-2-metyyli-isotiovirtsa-aineen hydrokloridi (sp. 178-179°, etanoli/eetteristä).

Esimerkki 2: 1-hydroksi-2-(indolin-1-yyli)guanidiini

10 g 1-(indolin-1-yyli)-2-metyyli-isotiovirtsa-aine-hydrokloridia ja 11,4 g hydroksyyliamiini-hydrokloridia suspensoidaan 240 ml:aan etanolia ja sen jälkeen kun on lisätty 6,9 g kaliumetylaattia kuumennetaan 1 tunnin ajan kiehuvana. Jäähdyttämisen jälkeen imusuodatetaan kaliumkloridi ja ylimäärä hydroksyyliamiini-hydrokloridia ja suodos haihdutetaan kuiviin. Haihdutusjäännöstä ravistellaan kons. vesipitoisen ammoniakiliuoksen ja metyleenikloridin välillä. Magnesiumsulfaatilla kuivattu metyleenikloridiliuos haihdutetaan kuiviin. Haihdutusjäännöksenä saatu 1-hydroksi-2-(indolin-1-yyli)guanidiini kiteytyy sen jälkeen kun on lisätty etikkahappoa asetaattina etanoli/eetteristä ja sen sp. on 155-156°.

Esimerkki 3: 1-(5-kloori-indolin-1-yyli)-2-(2,2-dietoksietyyli)-
guanidiini

6 g 1-(5-kloori-indolin-1-yyli)-2-metyyli-isotiovirtsa-aine-hydrokloridia ja 10 ml aminoasetaldehydi-dietyyliasetaalua kuumennetaan 1 tunnin ajan 120° :een haudelämpötilassa. Ylimäärä aminoasetaldehydi-dietyyliasetaalua haihdutetaan vakuuissa ja haihdutusjäännöstä ravistellaan etikkaesterin ja 1N natriumhydroksidiliuoksen välillä. Magnesiumsulfaatilla kuivattu etikkaesterifaasi haihdutetaan kuiviin. Haihdutusjäännöksenä saatu 1-(5-kloori-indolin-1-yyli)-2-(2,2-dietoksietyyli)guanidiini kiteytyy naftaliini-1,5-disulfonaattina etanoli/eetteristä, sp:n ollessa $163-165^{\circ}$.

vastaavalla tavalla saadaan, lähtien vastaavista kaavan II mukaisista yhdisteistä, joissa R_g on metyyli, antamalla reagoida vastaavien kaavan III mukaisten yhdisteiden kanssa, seuraavia kaavan I mukaisia yhdisteitä:

Esi- merk- ki, Nr.	Vastaavasti kuten esi- merkissä Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Sulamispiste
4	1	H	H	H	H	H	H	hnd 174-175°
5	1	H	H	H	H	5-Cl	H	153-155°
6	1	H	H	H	H	6-Cl	H	127-129°
7	1	H	syklopropyyli	H	H	6-Cl	H	173-175°
8	1	H	H	H	H	7-Br	H	233-234°
9	1	H	syklopropyyli	H	H	7-Br	H	153-156°
10	1	H	isopropyyli	H	H	H	H	102-105°
11	1	H	isopropyyli	H	H	5-Cl	H	118-120°
12	1	H	sykloheksyyli	H	H	5-Cl	H	186-188°
13	1	H	dimetyyliami- noetyyli	H	H	H	H	154-156°
14	2	H	OH	H	H	5-Cl	H	164-165°
15	3	H	bentsyyli	H	H	5-Cl	H	151-153°
16	3	H	(2,6-dikloori- fenoksi)etyyli	H	H	H	H	184-186°

bhm = Bis(etiä)vetymaleinaatti; hcl = hydrokloridi; hf = vetyfumaatti; hm = vetymaleinaatti;
hnd = vetynaftaliini-1,5-disulfonaatti

Analogisella tavalla saadaan lähtien kaavan II mukaisista yhdisteistä, joissa R₉ on metyyli ja kaavan III mukaisista yhdisteistä:

Esimerkki 17: 4-kloori-indolin-1-yyliguanidiini

(Vetyfumaraatin sp. 217°C, hajoaa)

Esimerkki 18: 1-(4-kloori-indolin-1-yyli)-2-syklopropyyliguanidiini

(Hydrokloridin sp. 188-190°C)

Esimerkki 19: 5,7-dikloori-indolin-1-yyliguanidiini

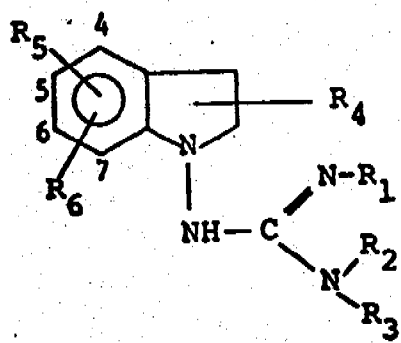
(Vetyfumaraatin sp. 204-205°C)

Esimerkki 20: 6-fluori-indolin-1-yyliguanidiini

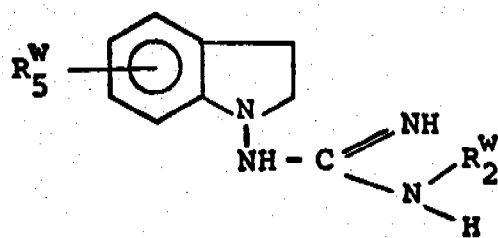
(Hydrokloridin sp. 181-183°C)

Esimerkki 21: 1-(6-fluori-indolin-1-yyli)-2-syklopropyyliguanidiini

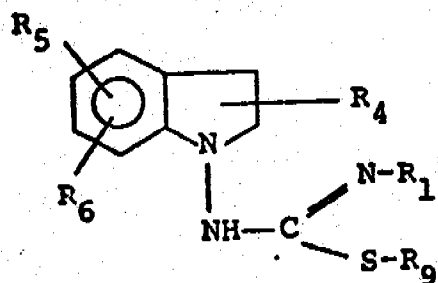
(Vetymaleinaatin sp. 179-181°C)



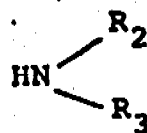
I



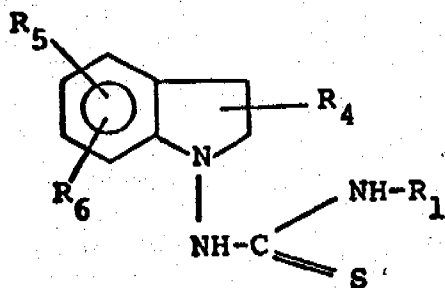
Iw



II



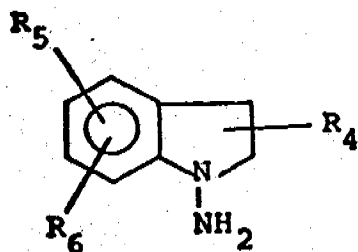
III



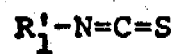
IV



V



VI

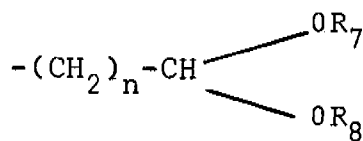


VII

Patenttivaatimukset.

*yhdisteidän
nimi ja
kaava
tähän* → 1. Tapa valmistaa uusia yhdisteitä, joilla on kaava I, jossa R_1 on vety, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia tai mahdollisesti fenyyliähteessä halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-35, alkyyllillä, jossa on 1-4 hiiliatomia ja/tai alkoksilla, jossa on 1-4 hiiliatomia, mono- tai disubstituoitu fenyylialkyyli, jossa on 7-9 hiiliatomia,

R_2 on vety, alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, mahdollisesti fenyyliähteessä halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-35, alkyyllillä, jossa on 1-4 hiiliatomia ja/tai alkoksilla, jossa on 1-4 hiiliatomia, mono- tai disubstituoitu fenyylialkyyli, jossa on 7-9 hiiliatomia, alkenyyli tai alkinyyli, jossa on 3-5 hiiliatomia, jolloin moninkertainen sidos ei ole α, β -asemassa typpiin nähden, johon tähde on liittynyt, hydroksi, sykloalkyyli, jossa on 3-7 hiiliatomia, sykloalkyyllillä, jossa on 3-7 hiiliatomia, monosubstituoitu alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia, mahdollisesti fenyyliähteessä halogeenilla, jonka järjestysluku on 9-35, alkyyllillä, jossa on 1-4 hiiliatomia ja/tai alkoksilla, jossa on 1-4 hiiliatomia, mono- tai disubstituoitu fenoksialkyyli, jossa on 8-11 hiiliatomia, jolloin happiatomi on erotettu vähintään 2 hiiliatomilla typpiin, johon tähde on liittynyt, alkyyllillä, jossa on 1-4 hiiliatomia disubstituoitu aminoalkyyli, jossa on 2-5 hiiliatomia, jolloin typpiin on erotettu vähintään 2 hiiliatomilla siitä typpiin, johon tähde on liittynyt, tai tähde,



jolloin n on kokonaisluku 1-5 ja

R_7 ja R_8 ovat joko alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia tai yhdessä alkyleeniketju, jossa on 2 tai 3 hiiliatomia,

R_3 ja R_4 ovat toisistaan riippumatta vety tai alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia ja

R_5 ja R_6 ovat toisistaan riippumatta vety, halogeeni, jonka järjestysluku on 9-35 tai alkyyli-, alkoksi- tai alkyyliähtö, jossa on 1-4 hiiliatomia,

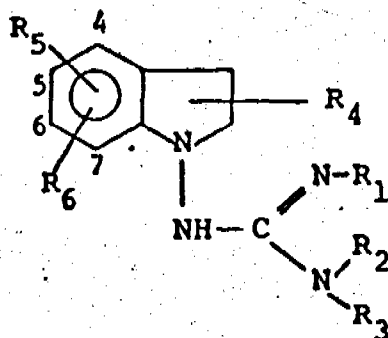
ja niiden happoadditiosuoloja, t u n n e t t u siitä, että

annetaan kaavan II mukaisen yhdisteen, jossa R_1 , R_4 , R_5 ja R_6 merkitsevät samaa kuin edellä ja R_9 on alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa, jossa R_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä, ja näin saadut kaavan I mukaiset yhdisteet saadaan emäksenä tai happoadditiosuoloina.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 1-(5-kloori-indoli-1-yyli)-2-syklopropyyliguanidiinin valmistamiseksi, tunnetaan siitä, että annetaan 1-(5-kloori-indolin-1-yyli)-2-(alempi)alkyyli-isotiovirtsa-aineen reagoida syklopropyyliamiinin kanssa.

PATENTKRAV.

1. Förfarande för framställning av nya föreningar med formeln I

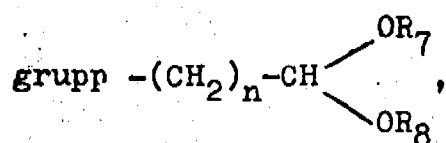


I

vari

R_1 betecknar väte, alkyl med 1-4 kolatomer eller en mono- eller di-substituerad fenylalkylgrupp med 7-9 kolatomer, som eventuellt är substituerade i fenylgruppen med halogen med ett ordningstal av 9-35, alkyl med 1-4 kolatomer och/eller alkoxi med 1-4 kolatomer,

R_2 betecknar väte, alkyl med 1-4 kolatomer, en mono- eller disubstituerad fenylalkylgrupp med 7-9 kolatomer, som eventuellt är substituerade i fenylgruppen med halogen med ett ordningstal av 9-35, alkyl med 1-4 kolatomer och/eller alkoxi med 1-4 kolatomer, alkenyl eller alkynyl med 3-5 kolatomer, varvid den flerfaldiga bindningen inte står i α, β -ställning till kväveatomen, som gruppen är bunden till hydroxi, cykloalkyl med 3-7 kolatomer, med cykloalkyl med 3-7 kolatomer monosubstituerad alkyl med 1-4 kolatomer, en mono- eller di-substituerad fenoxialkylgrupp med 8-11 kolatomer, varvid syreatomen är skild från kväveatomen, vid vilken gruppen är bunden genom åtminstone 2 kolatomer och eventuellt fenylgruppen är substituerad med halogen med ett ordningstal av 9-35, alkyl med 1-4 kolatomer och/eller alkoxi med 1-4 kolatomer, med alkyl med 1-4 kolatomer disubstituerad aminoalkyl med 2-5 kolatomer, varvid kväveatomen är skild från kväveatomen vid vilken gruppen är bunden genom åtminstone 2 kolatomer, eller en



vari n betecknar ett helt tal 1-5 och

R_7 och R_8 antingen betecknar alkyl med 1-4 kolatomer eller tillsammans en alkylenkedja med 2 eller 3 kolatomer,

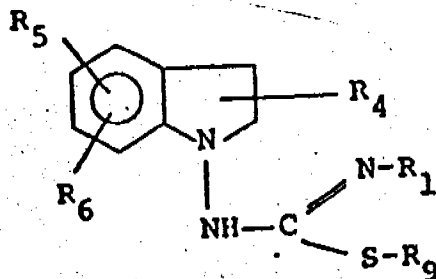
R_3 och R_4 betecknar oberoende av varandra väte eller alkyl med 1-4

kolatomer och

R_5 och R_6 betecknar oberoende av varandra väte, halogen med ett ordningstal av 9-35 eller en alkyl-, alkoxi- eller alkyltiogrupp med 1-4 kolatomer,

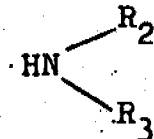
och dess syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

omsätter en förening med formeln II



II

vari R_1 , R_4 , R_5 och R_6 har ovan angiven betydelse och R_9 betecknar en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, med en förening med formeln III



III

vari R_2 och R_3 har ovan angiven betydelse, och utvinner de så erhållna föreningarna med formeln I som baser eller som syraadditionssalter.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 1-(5-klorindolin-1-yl)-2-cyklopropylguanidin, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter 1-(5-klorindolin-1-yl)-2-(lägre)-alkylisotiokarbamid med cyklopropylamin.

Sandoz AG

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

2018/74 (CO7D 209/90), 2069/74 (CO7D 209/92)

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland

H 1811832 (12-p-2)

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muuta julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

28.5.82

Irja Neosio

Allekirjoitus