

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 761920 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 761920

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **01.07.1976**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **01.07.1976**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **11.01.1977**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

10.07.1975 US 594766

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Kadin, Saul Bernard, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Moore, Peter Francis, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

1-okso-1H-6-substituoitu-pyrimido (1,2-a) kinoliini-2-karboksyylihappoja ja niiden valmistusmenetelmä

1-oxo-1H-6-substituerad-pyrimido (1,2-a) kinolin-2-karboxylsyror och förfarande för deras framställning

Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, New York, Yhdysvallat

1-okso-1H-6-substituoitu-pyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksyyli-
happoja ja niiden valmistusmenetelmä - 1-oxo-1H-6-substituerad-
pyrimido[1,2-a]kinolin-2-karboxylsyror och förfarande för deras
framställning

Tämä keksintö koskee pyrimido[1,2-a]-kinoliini-2-karboksyyli-
happojen ja niiden johdannaisten valmistusta, jotka ovat käyttö-
kelpoisia haavoja parantavina aineina. Keksintö kohdistuu erityi-
sesti 1-okso-1H-6-substituoitu-pyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksyy-
lihapojen, niiden suolojen ja esterien valmistukseen, joissa ai-
neissa substituentti on metoksi, etoksi tai piperidino, ja jotka
aineet ovat käyttökelpoisia haavoja parantavina aineina.

Kroonilliset maha- ja pohjukaissuolihaavat, joita yhteisesti
nimitetään itsesulatushaavaumiksi, ovat yleinen vaiva, jota varten
on kehitetty erilaisia hoitomenetelmiä. Hoito riippuu haavan vaka-
vuudesta ja voi vaihdella ruokavalio- ja lääkehoidosta kirurgisiin
toimenpiteisiin. Momenlaisia lääkkeitä on käytetty haavojen käsit-
telyyn. Niistä uusin, joka on saavuttanut laajaa huomiota, on
karbenoksoloninatrium, glysyrretiinihapon hemisukkinaatin dinatrium-

suola. Sen ilmoitetaan estävän mahahaavojen muodostumisen ja jouduttavan paranemista eläimillä ja ohmisillä ("Carbenoxolone Sodium: A Symposium, "J.M. Robson ja F.M. Sullivan, Eds., Buttersworths, Lontoo, 1968): Sen käyttöön liittyy kuitenkin ei-toivottavia aldosteronin kaltaisia sivuvaikutuksia, kuten huomattava antidiureettinen ja natriumia pidättävä vaikutus ja usein kaliumin häviö, niin että jatkettu hoito tätä ainetta käyttäen aiheuttaa usein hypertensiota, lihasten heikkoutta ja lopuksi kongestiivista sydämen toiminnan vajavuutta.

Itsesulatushaavaumien tehokas käsittely on tämän vuoksi toivottava. Sellainen hoito, joka tehokkaasti vaikuttaa mahahaavan aiheuttamatta karbenoksolonin käytön yhteydessä havaittuja aldosteronin kaltaisia sivuvaikutuksia, on erityisen toivottava.

1H-pyrimido[1,2-a]kinoliinin synteesistä näyttävät ensimmäiseksi ilmoittaneen Antaki et al., J. Chem. Soc., sivut 551-555 (1951), jotka kondensoivat 2-kloorikinoliinia etyyli- β -aminokrotonaatin kanssa samalla kun läsnä oli kidevedetöntä kaliumkarbonaattia ja hivenen kuparipronssia, 1-okso-1H-3-metyylipyrimido[1,2-a]kinoliinin valmistamiseksi. Yhdisteen käyttökelpoisuutta ei ilmoitettu.

Antaki esittää aikakauslehdessä J. Am. Chem. Soc., 80, 3066-9 (1958) 2-aminokinoliinin ja etyylietoksimetyleenisyanoasetaatin kondensaation antavan etyyli-2-kinolyyliaminometyleenisyanoasetattia, joka tislattuna alipaineessa tuotti 1-okso-1H-pyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karbonitriiliä. Yhdisteellä osoittautui olevan antiskistosomaalinen vaikutus.

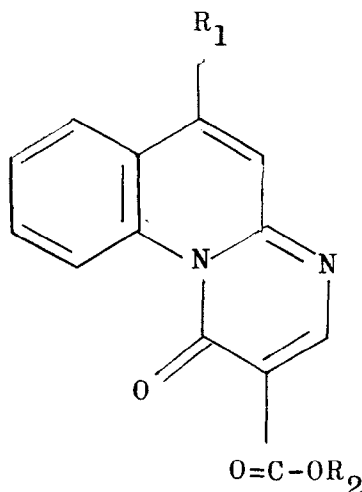
Richardson et al. kuvaavat aikauslehdessä J. Med. Chem., 15, 1203-6 (1972) etyyli-1-okso-1H-pyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksylaattia ja ilmoittavat olevan tehoton antimikrobiaalisena aineena. Koestettaessa sen vaikutusta haavoja parantavana aineena tässä kuvatulla menetelmällä, todettiin sen olevan tehoton annettaessa ainetta oraalisesti.

Gupta et al., kertovat aikakauslehdessä Indian J. Chem., 9, 201-206 (1971) etyyli-1-okso-1H-6-hydroksipyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksylaatin valmistuksesta ja sen tutkimisesta hypoglykeemisenä aineena.

Tässä esitetyn yhdisteen otaksutaan kuitenkin olevan epätarasti identifioitu, koska se eroaa kemiallisilta ominaisuuksiltaan mainitusta yhdisteestä, joka on valmistettu tässä hakemuksessa kuva-

tulla menetelmällä. Tutkittaessa etyyli-1-okso-1H-6-hydroksipyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksylaatin aktiviteettia haavoja parantavana aineena tässä kuvatulla menetelmällä, ilmeni, että sillä ei ollut lainkaan aktiviteettia annettaessa ainetta oraalisesti.

Nyt on huomattu, että yhdisteillä, joilla on kaava:



niiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä kationisilla suoloilla, joissa yhdisteissä R_2 on vety, ja niiden yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla, joissa yhdisteissä R_1 on piperidino, on voimakas haavoja parantava vaikutus. Edellä olevassa kaavassa R_1 on piperidino ja R_2 on valittu ryhmästä, johon kuuluvat vety ja alkyyli, jossa on 1-4 hiiliatomia.

Termillä "farmaseuttisesti hyväksyttävät kationiset suolat" tarkoitetaan sellaisia suoloja kuin alkalimetallisuolat, esim. natrium- ja kaliumsuolat, maa-alkalimetallisuoloja, kuten kalsium- ja magnesiumsuolat; aluminumsuoloja; ammoniumsuoloja; ja suoloja orgaanisten emästen kanssa, joita ovat esim. amiinit, kuten trietyyliamiini, tri-n-butyliamiini, piperidiini, trietanoliamiini, dietyyliaminoetyyliamiini, N,N'-dibentsyylietyleenidiamiini ja pyrrolidiini.

Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä valmistetaan helposti kondensoimalla sopiva 2-amino-4-(R_1 -substituoitu) kinoliinia sopivan dialkyylietoksimetyleenimalonaatin kanssa vastaavan välituotteen, dialkyyli-4-(R_1 -substituoitu)-2-kinolyyliaminometyleenimalonaatin valmistamiseksi, joka sen jälkeen syklisoidaan toivotuksi alkyyli-1-okso-1H-6-(R_1 -substituoitu)pyrimido[1,2-a]-kinoliini-2-karboksylaatiksi.

Kondensaatio suoritetaan kuumentamalla 2-aminokinoliini-reaktantin ja dialkyylietoksimetyleenimalonaatin stökiometristä seosta lämpötilassa, joka on välillä noin 80°C - noin 125°C . Alemmat lämpötilat eivät ole toivottavia, koska reaktio edistyy liian hitaasti. Korkeampia lämpötiloja voidaan käyttää, mutta se ei näytä tuottavan mitään etuja. Niinpä reaktio suoritetaan sopivasti sulatteenä. Se voidaan luonnollisestikin suorittaa liuottimessa tai liuottimien seoksessa; näitä ovat esimerkiksi etanoli, N,N-dimetyyliformamidi ja asetonitriili. Liuotin ei kuitenkaan näytä olevan käytännöllisistä syistä tarpeellinen.

Kondensaatio tuottaa edellä esitetyissä olosuhteissa suoritettuna välituotteen, dialkyyli-4-(R_1 -substituoitu)-2-kinolyyliaminometyleenimalonaatin. Tämä välituote syklisoidaan sen jälkeen edullisesti termisesti vastaavaksi alkyyli-1-okso-1H-6-(R_1 -substituoitu)pyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksylaateksi. Syklisointi suoritetaan kuumentamalla välituotetta, dialkyyli-4-(R_1 -substituoitu)-2-kinolyyliaminometyleenimalonaattia lämpötilassa, joka on välillä noin 175°C - noin 250°C , siksi kunnes syklisoituminen on tapahtunut oleellisesti täydellisesti, mikä tapahtuu yleensä noin 1 - 2 tunnissa. Syklisointi aikaansaadaan edullisesti kuumentamalla välituotetta sopivassa, reaktiolle inertisessä laimennusaineessa; so. yhdisteessä, joka sallii reaktiolämpötilan valvonnan, on stabiili käytetyissä verraten korkeissa lämpötiloissa ja joka ei reagoi lähtöaineen eikä syklisointituotteiden kanssa. Tyypillisiä tällaisia laimennusaineita ovat korkealla kiehuvat hiilivedyt, kuten perhydro-naftaleeni, mineraaliöljy, dietylibentseeni, etikka-anhydridi, joka sisältää rikkihappoa, difenyylietteri ja difenyyli, erityisesti sellainen, joka sisältää 26,5 % difenyyliä ja 73,5 % difenyylietteriä ja jota myydään tavaramerkillä Dowtherm A.

On ilmeistä, että kondensaatio- ja syklisointivaiheet voidaan suorittaa yhtenä ainoana operaationa, tarvitsematta erottaa välituotteena saatua dialkyyli-4-(R_1 -substituoitu)-2-kinolyyliaminometyleenimalonaattia, yksinkertaisella tavalla käyttämällä riittävän korkeata reaktiolämpötilaa. Koko reaktio suoritetaan edullisesti sopivassa laimennusaineessa reaktiolämpötilan tarkan valvonnan tekemiseksi mahdolliseksi.

Edullinen menetelmä käsittää edellä kuvatut kaksi vaihetta, kondensaation ja syklisoinnin. Välituoteyhdisteen eristäminen ja sen jälkeen tapahtuva puhdistaminen ennen syklisointia tuottaa yleensä

parempilaatuista syklistoitua tuotetta. Estereitä, välituotteina vastaaville hapoille, valmistetaan valitsemalla sopiva dialkyyli-etoksimetyleenimalonaatti edellä esitetyn edullisen valmistusmenetelmän mukaan. Vaihtoehtoisesti valmistetaan esterit emäskatalysoidun muuntoesteröintimenetelmän avulla. Menetelmän mukaan käsitellään alemmaa alkyyliesteriä (yhdistettä, jossa R_2 on alkyyli) alkanolilla, edullisesti niin, että läsnä on katalyyttinen määrä emästä (so. noin 5 - noin 20 paino-% laskettuna käytetystä alkanolista), kuten trietyyliamiinia tai kalsiumhydroksidia, ilmassa ja lämpötilassa, joka on välillä noin 20°C - noin 50°C . Korkeampia lämpötiloja voidaan käyttää, mutta niillä ei näytä saavutettavan mitään etua.

Yhdisteitä, joissa R_1 on alkoksi, valmistetaan myös sopivasti Williamson'in reaktion avulla sopivan alkyyli-1-okso-1H-6-kloori(tai bromi)pyrimido[1,2-a]-kinoliini-2-karboksylaatin ja sopivan alkanolin ($R_1\text{OH}$) välillä, josta tässä on esitetty esimerkkejä.

Yhdisteitä, joissa R_1 on piperidino, valmistetaan reagoittamalla keskenään sopivaa alkyyli-1-okso-1H-6-kloori(tai bromi)-pyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksylaattia ja piperidiiniä moolisuhteessa 1 : 2 reaktiolle inertisessä liuottimessa, kuten etanolissa tai muussa alkoholissa, lämpötilassa, joka on välillä noin 50°C - 100°C .

2-amino-4-alkoksisubstituoitu-kinoliinireaktantteja valmistetaan helposti reagoittamalla vastaavaa 2-amino-4-hydroksikinoliinia sopivan aryylisulfonihapon alempi-alkyyliesterin, kuten alempi-alkyyli-p-tolueenisulfonaatin tai rikkihapon alempi-alkyyliesterin kanssa. Vaihtoehtoisesti niitä voidaan valmistaa reagoittamalla sopivan 2-amino-4-hydroksikinoliinin metallisuolaa - tavallisesti natriumsuolaa - sopivan alempi-alkyylihaloidin kanssa. Aminoryhmä suojataan tarvittaessa asetuloimalla alkyloitumisen estämiseksi.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden happoadditiosuoloja, joissa R_1 on piperidino, valmistetaan helposti käsittelemällä yhdisteen vapaan emäksen muotoa sopivalla hapolla reaktiolle inertisessä liuottimessa ja ottamalla happosuola talteen suodattaen tai jolloin muulla sopivalla keinolla.

Tässä kuvatut yhdisteet ovat tehokkaita haavojenhoitoaineita mahahaavautumia vastaan annettaessa aineita intraperitoneaalisesti ja oraalisesti. Nämä yhdisteet eivät ainoastaan nopeuta tällaisten haavojen parantumista vaan ne myös estävät haavojen muodostumisen ja

vähentävät vatsahapon erityystä eläimillä ja ihmisillä. Niiden voidaan tämän vuoksi sanoa olevan käyttökelpoisia mahahaavojen kontrolloimiseksi. Sivuvaikutusten, esim. aldestreronin kaltaisen nesteen pidättymisen ja elektrolyyttihäiriöiden ilmeneminen näiden yhdisteiden käytön yhteydessä on verraten vähäistä tai sellaista ei esiinny lainkaan.

Tämän keksinnön mukaisia arvokkaita tuotteita voidaan antaa yksinään tai yhdessä farmaseuttisen kantaja-aineen kanssa, joka on valittu kulloinkin valitun antotavan ja farmaseuttisen standardikäytännön perusteella. Niitä voidaan antaa esimerkiksi oraalisesti tablettien muodossa, jotka sisältävät sellaisia eksipienttejä, kuten polyvinyylipyrrolidonia, Carbowax-valmistetta (haihtumattomia, kiinteitä polyetyleeniglykoleja, joita valmistaa Carbide and Carbon Chemicals Corporation), erityisesti Carbowax 6000, tärkkelystä, maitosokeria jne., tai kapsелеissa yksistään tai yhdessä samojen tai ekvivalenttisten eksipienttien kanssa. Niitä voidaan myös antaa oraalisesti eliksiirien tai oraalisten suspensioiden muodossa, jotka voivat sisältää maku- tai väriaineita, tai niitä voidaan injektoida parenteraalisesti; so. esimerkiksi lihaksensisäisesti tai ihonalaisesti. Lääkkeen parenteraalista antamista silmälläpitäen niitä käytetään parhaiten steriilin liuoksen muodossa, joka voi olla joko vettä sisältävä, kuten vesiliuos, isotoninen dekstroosin vesiliuos, isotoninen ruokasuolan vesiliuos, Ringer'in liuos; tai ei-vettä sisältävä, kuten kasvialkuperää (puuvillansiemenöljy, maapähkinäöljy, maissiöljy, seesamiöljy) olevat rasvaöljyt tai muuta ei-vettä sisältävät liuottimet, jotka eivät vaikuta haitallisesti valmisteeseen terapeuttiseen tehoon ja ovat ei-myrkyllisiä käytetyssä tilavuudessa tai määräosuudessa (glyseroli, propyleeniglykoli, sorbitoli). Lisäksi voidaan edullisesti valmistaa yhdistelmiä, jotka ovat sopivia liuosten valmistamiseksi vasta ennen lääkkeen antamista. Tällaiset yhdistelmät voivat sisältää nestemäisiä laimennusaineita, kuten esimerkiksi propyleeniglykolia, dietyylikarbonaattia, glyserolia, sorbitolia jne.; puskuriaineita samoin kuin paikallispuudutusaineita ja epäorgaanisia suoloja toivottujen farmakologisten ominaisuuksien aikaansaamiseksi.

Lääkkeen sekä oraalista että intraperitoneaalista antamista varten on tehokas päiväannos välillä noin 150 mg - noin 300 mg. Huolellisen valvonnan alaisena voi annosmäärä nousta niinkin suureksi kuin noin 2 g päivää kohti. Propyleeniglykoli on sopiva ja käyttö-

kelpoinen kantaja-aine tai laimennusaine intraperitoneaaliseen käyttöön. Carbowax 6000 on edullinen eksipientti oraaliseen käyttöön. Seokset, jotka sisältävät noin 50 - noin 90 paino-% polyvinyylipyrrolidonia tai Caebowax 6000, ovat erityisen tehokkaita lääkkeen oraaliseen antamiseen. Luonnollisestikin voidaan käyttää suurempia tai pienempiä eksipientin määriä, mutta niiden ei havaita tuottavan mitään enempiä etuja mainittuihin määrasuhteisiin verrattuna. Intraperitoneaalista käyttöä varten suspendoidaan polyvinyylipyrrolidonivalmisteet kantaja-aineisiin, kuten veteen tai ruokasuolaliuokseen, joka sisältää 1 %:n karboksimeetyyliselluloosaa ja 0,1 % Tween 80 (rasvahappojen ja sorbitolista johdettujen heksitolianhydridien osittaisesterien polyoksietyleenieettereitä, jota valmistetta valmistaa Atlas Chemical Industries, Inc.).

Tämän keksinnön mukaisia vesiliukoisia tuotteita annetaan sopivasti vesiliuoksessa.

Tämän keksinnön mukaisten tuotteiden tehokkuus haavanhoitoaineina määritetään kokeella, jossa käytetään stressattuja rottia, seuraavalla tavalla:

Ei-paastonneille naaraspuolisille rotille (Charles Rover C-D-rotua), jotka painavat 70 - 140 g, annetaan lääkeainetta tai kantaja-ainetta (vertailueläimet) intraperitoneaalisesti (ruokasuolaliuoksessa, joka sisältää 1 %:n karboksimeetyyliselluloosaa ja 0,1 % Tween 80) tai oraalisesti (vedessä) 3 tuntia ennenkuin ne kevyesti nukutetaan eetterillä ja kiinnitetään nauhalla selälleen jokainen omalle pleksilasilevyille. Nukutusvaikutuksen poistumisen jälkeen asetetaan eläimet, edelleen asentoonsa pidätettynä, vaakasuorina jääkaappiin, jossa lämpötila pysytetään välillä 10 - 12°C ja 3 tuntia myöhemmin ne tapetaan vääntämällä niiltä niskat nurin. Jokaisen rotan vatsa avataan, mahanportti suljetaan pihdeillä, mahalaukku laajennetaan ruokasuolaliuoksella johtamalla sitä ruokatorven kautta, ruokatorvi suljetaan pihdeillä ja mahalaukku leikataan irti. Mahalaukut asetetaan 0,4 %:een formaldehydiliuokseen noin 30 sekunnin ajaksi ulkokerrosten kovettamiseksi ja tutkimuksen helpottamiseksi. Jokainen mahalaukku leikataan auki isompaa kaarretta pitkin ja rauhasosan ("takamahalaukku", hind stomach) vauriot tutkitaan. Mahalaukun syöpymien luku, niiden voimakkuus ja mahalaukujen väri merkitään muistiin. Mann-Whitney-Wilcoxon'in arvosteluyhteenvetokoetta käytetään vertailuryhmässä olevien eläinten mahalaukun syöpymien keskimääräisen lukumäärän vertaamiseen jokaisessa

lääkeaineella käsitellyssä ryhmässä olevan eläimen mahalaukun syöpymien keskimääräisen lukumäärän kanssa sen seikan selvittämiseksi, ovatko ne tilastollisesti erilaiset. (Dixon et al., "Introduction to Statistical Analysis", 3. painos, McGraw-Hill Book Company, New York, sivut 344-347, 1969).

Tämän keksinnön tuotteiden teho veden ja elektrolyyttien esiintymiseen munuaisten erittymässä rotilla määritetään seuraavalla tavalla:

Munuaistutkimukset

Paastonneille naaraspuolisille rotille (Charles River Sprague-Dawley, CD, 114-127 g). annetaan joko liuotinta [5 ml/kg valmistetta, joka sisältää karboksimeetyyliselluloosaa (10 g), natriumkloridia (9 g), Tween 80 (1 g.), ja vettä (niin paljon, että 1000 ml tulee täyteen)] tai 1-okso-1H-6-etoksipirimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksyylihappoa (10 mg/kg oraalisesti, po) tai karbenoksolonia (100 mg/kg intraperitoneaalisesti, ip).

Tuntia myöhemmin rotille annetaan fysiologista ruokasuolaliuosta (25 ml/kg, po) ja rotat pannaan ruoansulatushäkkeihin ja erittynyt virtsan kokonaismäärä kootaan 5 tunnin ajalta. Kun 1-okso-1H-6-etoksipirimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksyylihappoa annetaan 10 mg/kg po naaraspuolisille rotille tuntia ennen kuin annetaan 25 mg/kg po fysiologista ruokasuolaliuosta, ei 5 tunnin ajalta koottu virtsan tilavuusmäärä muutu. Annettaessa karbenoksolonia 100 mg/kg, ip, samoissa olosuhteissa, tapahtui kootussa virtsamäärässä erittäin huomattava väheneminen. Näistä havainnoista voidaan päätellä, että kliinillisessä käytössä ei 1-okso-1H-6-etoksipirimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksyylihapon voida odottaa aiheuttavan turvotusta ja hypertensiota, jota esiintyy ihmisillä, joille on annettu karbenoksolonia. (Tween 80 on sorbitolianhydridien osittaisesterien seoksen polyoksietyleenieetterien kompleksinen seos ja sitä on saatavissa toiminimeltä Atlas Powder Co.).

<u>Käsittely</u>	<u>Virtsan tilavuus ml/5 tuntia keskim. (SD)</u>	<u>Suhteellinen arvo (koe/ vertailu)</u>	<u>P-arvo</u>
Vertailu	2.45 (0.55)	1	--
Karbenioksoloni (100 mg/kg. ip)	0.13 (0.11)	0.05	.001
1-okso-1H-6-etoksi- pyrimido[1,2-a]-kino- liini-2-karboksyylihappo	2.83 (0.53)	1.15	N. S.

Yhdisteillä, joilla on edellä oleva kaava, jossa R_2 on etyyli ja R_1 on metoksi tai piperidino, on tilastollisesti huomattava haavoja parantava vaikutus annettaessa niitä oraalisesti 10 mg/kg, ja kaavan mukaisella yhdisteellä, jossa R_2 on vety ja R_1 on etoksi, on myös tilastollisesti huomattava haavoja parantava vaikutus annoksen ollessa 3 mg/kg.

Niiden vaikutus mahalaukun eritystä vastaan "taskukoirilla" (pouch dogs) (Heidenhain) määritetään seuraavalla menetelmällä.

Vaikutusta mahanesteen erittymistä vastaan tutkitaan yön yli paastonneilla, tajuissaan olevilla Heidenhain'in "taskukoirilla" (F) käyttäen pentagastriinia, histamiinia tai ravintoa hapon erittymisen stimuloimiseksi. Pentagastriinia tai histamiinia annetaan infusoimalla jatkuvasti alaraajan pintalaskimoon aikaisemmin määritettyjä annoksia lähes maksimaalisen haponerityksen stimuloimiseksi mahalaukun pohjukasta. Ravintokiikutus käsittää puoli kannua (noin 220 g) koiraa kohti; käytetään koiria, jotka painavat 9 -12,5 kg. Mahaneste kootaan 30 minuutin väliajoin sen jälkeen kun histamiinia tai pentagastriinia on infusoitu tai sen jälkeen kun koirat ovat nauttineet standardiravintoaterian. Kokeen aikana otetaan jokaiselta koiralta kaiken kaikkiaan 10 otosta. Lääkeaine annetaan oraalisesti kolmannen mahaneste-erän ottamisen jälkeen. Kaikkien näytteiden tilavuudet merkitään muistiin ja hapon konsentraatio määritetään titraamalla näyte-erät (1.0 ml) pH-arvoon 7,4 asti 0,1-n NaOH:lla käyttäen pH-mittaria (Radiometer) ja automaattista titrauslaitetta. Lääkeaine annetaan oraalisesti sen jälkeen kun se on pantu gelatiinikapseleihin.

1-okso-1H-6-etoksipyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksyylihappo osoitti pentagastriinin stimuloimaa 47 %:n suuruista hapon eritystä verrattuna esi-lääkeainekontrollimääriin, jotka seurasivat 50 mg/kg suuruista oraalisesti annettua annosta. Tämä yhdiste ei osoittanut mitään vaikutusta ravinnon stimuloimaan hapon eritykseen tai histamiinin stimuloimaan hapon eritykseen oraalisten annosten ollessa 100 mg/kg.

Esimerkki I

1-okso-1H-6-metoksipyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksyylihappo

A) Seosta, joka sisältää 34 g (0,196 moolia) 2-amino-4-metoksikinoliinia ja 46,8 g (0,216 moolia) dietyylietoksimetyleenimalo-

naattia, kuumennetaan höyryhauteella. Kirkas sulate muodostuu noin 10 minuutin kuluessa ja noin 20 minuutin kuluessa se alkaa uudelleen jähmettyä. Seosta kuumennetaan kaiken kaikkiaan 45 minuuttia ja sen jälkeen jäähdytetään. Tuotteena saatu dietyyli-4-metoksi-2-kinolyyliaminometyleenimalonaatti kiteytyy etanolista (350 ml) kuohkeana kiinteänä aineena; sp. 136,5 - 137,5°C.

Analyysi:

Lasketut arvot kaavalle $C_{18}H_{20}N_2O_5$: C, 62,78; H, 5,85; N, 8,14 %

Saadut arvot: C, 62,72; H, 6,10; N, 8,37 %

B) 350 ml:aan Dowherm A, jonka lämpötila on 100°C, lisätään 55 g (0,16 moolia) kohdasta A saatua tuotetta ja saatua kirkkaan-keltaista liuosta kuumennetaan välillä 230 - 233°C 1,75 tuntia. Reaktioseos jäähdytetään, laimennetaan etyyliasetaatilla (500 ml) ja sen jälkeen uutetaan 1-n kloorivetyhapolla (3 x 120 ml). Uutokset yhdistetään, tehdään emäksiseksi 20 %:sella ammoniumhydroksidiliuoksella ja jäähdytetään tuotteen saamiseksi. Tuote suodatetaan ja kiteytetään uudelleen peräkkäisesti etanolista, bentseeni-sykloheksaani (1 : 1)-seoksesta ja etanolista, jolloin saadaan 15,5 g etyyliesteriä keltaisina kiteinä; sp. 130 - 130,5°C.

Analyysi

Lasketut arvot kaavalle $C_{16}H_{14}N_2O_4$: C, 64,42; H, 4,73; N, 9,39 %

Saadut arvot: C, 64,38; H, 4,80; N, 9,54 %

C) Esimerkin I-B menetelmä toistetaan, mutta lähtemällä 3,5 g:sta dietyyli-4-metoksi-2-kinolyyliaminometyleenimalonaattia. Tämä tuote saadaan talteen jäädyttämällä reaktioseos, laimentamalla se sykloheksaanilla (150 ml), jolloin raakatuote saostuu ruskeana hartsimaisena aineena. Se saadaan kiteiseen muotoon kuumentamalla laimennettu reaktioseos kiehumispisteeseen ja suodattamalla kuuma seos. Jäädytettäessä etyyliesteri saostuu keltaisina kiteinä ja erotetaan suodattamalla. Saanto = 1,1 g. Jatkopuhdistus suoritetaan kiteyttämällä uudelleen etanolista.

Esterin hydrolyysi

Seosta, jossa on 3,0 g etyyli-1-okso-1H-6-metoksipyrimido [1,2-a]kinoliini-2-karboksylaattia ja 60 ml väkevää kloorivetyhappoa, kuumennetaan höyryhauteella 1/2 tuntia. Sen jälkeen se jäähdytetään ja suodatetaan, jolloin saadaan 0,87 g otsakeyhdistettä. Se kiteytetään uudelleen N,N-dimetyyliformamidista; sp. 219°C (hajoaa).

Analyysi

Lasketut arvot kaavalle $C_{14}H_{10}N_4O_2$: C, 62,22; H, 3,73; N, 10,37 %

Saadut arvot: C, 61,60; H, 3,73; N, 10,30 %

Esimerkki II1-okso-1H-6-etoksi-pyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksyylihappo

Esimerkkien I-A ja I-C menetelmät toistetaan, mutta käyttämällä 2-amino-4-etoksikinoliinia 2-amino-4-metoksikinoliinin sijasta, jolloin saadaan otsakeyhdisteen etyyliesteriä; sp. 143 - 145°C.

Esterin hydrolyysi esimerkin I menetelmän mukaan tuottaa hapn ; sp. 205°C (hajoaa).

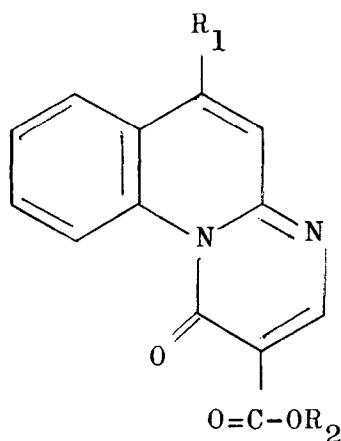
Analyysi

Lasketut arvot kaavalle $C_{15}H_{12}N_4O_2$: C, 63,37; H, 4,26; N, 9,86 %

Saadut arvot: C, 63,16; H, 4,33; N, 9,91 %

Esimerkki III

Seuraavia yhdisteitä valmistetaan sopivista 2-amino-4-(substituoitu)kinoliineista ja sopivista alempi-alkyylietoksimetyleenimalonaateista esimerkkien I-A ja I-C menetelmien avulla. Happomuodot valmistetaan esimerkin I hydrolyysimenetelmän avulla.

R₁OC₂H₅OCH₃OCH₃OCH₃OC₂H₅OCH₃OC₂H₅R₂OCH₃O-n-C₃H₇O-n-C₄H₉O-i-C₄H₉O-i-C₃H₇OCH₃O-n-C₄H₉

Etyyli-1-okso-1H-6-klooripyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksyylaatti

A) Seosta, jossa on 15,5 g (0,087 moolia) 2-amino-4-kloori-kinoliinia ja 20,8 g (0,096 moolia) dietyylietoksimetyleenimalonaattia, kuumennetaan höyryhauteella 45 minuuttia. 75 ml isopropanolia lisätään kuumaan kirkkaaseen tuotteeseen, joka sen jälkeen jäähdytetään.

Tuote erottuu ja se suodatetaan, pestään isopropanolilla ja kuivataan. Saanto = 26,0 g valkoista kiinteätä ainetta; sp. 108,5 - 109,5°C. Sitä käytetään suoraan vaiheessa B ilman enempää puhdistamista.

Uudelleenkiteytys etanolista tuottaa analyyttisen näytteen, sp. 109 - 110°C.

Analyysi

Lasketut arvot kaavalle $C_{17}H_{17}N_2O_4Cl$: C, 65,37; H, 5,16; N, 8,97 %

Saadut arvot: C, 65,18; H, 5,16; N, 9,07 %.

B) 26 g:aa vaiheesta A välituotteena saatua dietyyli-4-kloori-2-kinonyyliaminometyleenimalonaattia lisätään 75 ml:aan Dowtherm A, jonka lämpötila on 100°C. Saatua kirkasta liuosta kuumennetaan välillä 235° - 237°C 80 minuuttia ja sen jälkeen jäähdytetään. Reaktioseokseen lisätään 100 ml heksaania ja saostunut tuote otetaan talteen suodattamalla, pestään heksaanilla ja kuivataan. Se kiteytetään uudelleen asetonitriilistä; sp. 178-179°C.

Analyysi

Lasketut arvot kaavalle $C_{15}H_{11}N_2O_3Cl$: C, 59,51; H, 3,66; N, 9,26 %

Saadut arvot: C, 59,02; H, 3,85; N, 9,09 %.

Edellä esitetyn menetelmän toistaminen, mutta käyttäen sopivaa dialkyylietoksimetyleenimalonaattia dietyyliesterin sijasta, tuottaa otsikkoyhdisteen metyyli-, n-propyyli, isopropyyli- ja n-butyyliestereitä.

Esimerkki V

Etyyli-okso-1H-6-etoksi-pyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksyylaatti

Seosta, jossa on 20 mg p-tolueenisulfonihappomonohydraattia ja 1,5 g etyyli-1-okso-1H-6-klooripyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksyylaattia 75 ml:ssa etanolia, kuumennetaan palauttaen 24 tuntia.

Liuotin poistetaan alipaineessa ja jäännös jaetaan 3-n kloorivetyhapon (25 ml) ja etyyliasetaatin (100 ml) kesken. Faasit erotetaan ja etyyliasetaatifaasi uutetaan 2-n kloorivetyhapolla (2 x 20 ml). Happouutokset yhdistetään, tehdään emäksiseksi 20 %:sella ammoniumhydroksidiliuoksella ja saatu sakka otetaan talteen suodattamalla (235 mg). Se kiteytetään uudelleen seoksesta, joka sisältää 30 ml sykloheksaania ja 5 ml bentseeniä; sp. 143° - 144°C .

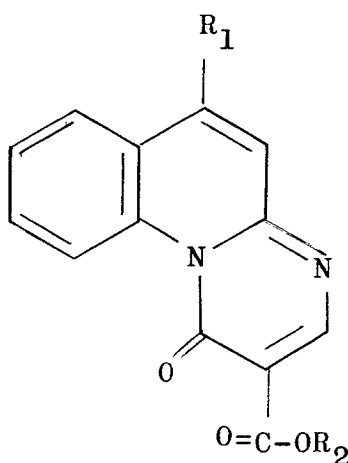
Analyysi

Lasketut arvot kaavalle $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 65,37; H, 5,16; N, 8,97 %

Saadut arvot: C, 65,18; H, 5,17; N, 9,07 %.

Esimerkki VI

Esimerkin V menetelmä toistetaan, mutta käyttäen sopivia esimerkin V tuotteita ja sopivia alkoholeja seuraavan kaavan mukaisen yhdisteiden saamiseksi:



R₁

OCH₃
OCH₃
OCH₃
OC₂H₅

R₂

OC₂H₅
OCH₃
O-n-C₄H₉
O-n-C₃H₇

Esimerkki VII

Etyyli-1-okso-1H-6-hydroksipyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksylaatti

Seosta, jossa on 596 mg (2,0 millimoolia) 1-okso-1H-6-metoksipyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksylaattia 20 ml:ssa 30 %:tista

HBr:n etikkahappoliuosta, kuumennetaan palauttaen 3,5 tuntia. Sen jälkeen reaktioseos jäädytetään ja tuotteena saatu 1-okso-1H-6-hydroksipyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksyylihappo erotetaan suodattamalla. Se kiteytetään uudelleen N,N-dimetyyliformamidista. Saanto = 160 mg, sp. 268,5°C (hajoaa).

Analyysi

Lasketut arvot kaavalle $C_{13}H_8O_4N_2$: C, 60,94; H, 3,14; N, 10,94 %
Saadut arvot: C, 60,40; H, 3,20; N, 10,92 %.

Happoesteröidään keittämällä palauttaen ylimäärän kanssa etanolia 4 tuntia samalla kun läsnä on 3 % kloorivetyhappoa katalyyttinä. Ylimääräinen etanoli poistetaan sen jälkeen tislamalla, jäännös laimennetaan vedellä ja käsitellään sen jälkeen kiinteällä natriumkarbonaatilla siksi, kunnes kaikki läsnäoleva happo on poistunut. Otsaketuote erotetaan suodattamalla, pestään vedellä ja kuivataan.

Esimerkki VIII

Etyyli-1-okso-1H-6-piperidinopyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksyylaattihydrokloridi

341 mg (4,0 millimoolia) piperidiiniä lisätään lietteeseen, joka sisältää 605 mg (2,0 millimoolia) etyyli-1-okso-1H-6-klooripyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksylaattia 15 ml:ssa etanolia, ja seosta kuumennetaan palauttaen höyryhauteella siksi, kunnes muodostuu kirkas liuos. Liuotin poistetaan sen jälkeen alipaineessa, jolloin saadaan hartsimainen jäännös.

Jäännös otetaan 50 ml:aan dietyylieetteriä ja saatua liuosta käsitellään etyyliasetaatilla, joka on kyllästetty kloorivedyllä. Muodostunut sakka suodatetaan ja kiteytetään uudelleen liuottamalla se kuumaan etanoliin (10 ml) ja lisäämällä kiehuvaa eetteriä (40 ml) liuokseen. Jäähdytettäessä kiteytyy kuohkeita keltaisia kiteitä, Ne otetaan talteen suodattamalla ja kuivataan. Saanto = 365 mg; sp. 221°C (hajoaa).

Analyysi

Lasketut arvot kaavalle $C_{20}H_{21}O_3N_3 \cdot HCl$: C, 61,93; H, 5,72; N, 10,83 %
Saadut arvot: C, 61,86; H, 5,76; N, 10,77 %

Edellä esitetyn menetelmän uusiminen, mutta käyttäen sopivaa alkyyli-1-okso-1H-6-klooripyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksyylaatti-reaktanttia, tuottaa vastaavat otsakeyhdisteen metyyli-, n-propyyli,

isopropyyli- ja n-butyyliesterit.

Muita farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja valmistetaan korvaamalla kloorivetyhappo sopivalla hapolla. Näin valmistetaan edellä valmistettujen esterien seuraavia suoloja:

sulfaatti	bentsoaatti
sitraatti	fumaraatti
asetaatti	tartraatti
butylaatti	sukkinaatti
glykollaatti	p-tolueenisulfonaatti

Esterit hydrolysoidaan esimerkin I mukaisen menetelmän avulla hydrokloridisuolan saamiseksi. Happosuolojen neutralointi antaa vapaan hapon.

Esimerkki IX

Suolan muodostaminen

Esimerkkien I, II, III ja VIII happotuotteet muutetaan natrium-, kalium-, ammonium-, kalsium-, magnesium-, aluminium-, trietyyliamiini-, tri-n-butyyliamiini-, piperidiini-, trietanoliamiini-, dietyyliaminoetyyliamiini-, pyrrolidiini- ja N,N-dibentsyylietyleenidiamiinisuoloiksi reagoittamalla ekvivalentin määrän kanssa sopivaa metallihydroksidia, ammoniumhydroksidia tai amiinia vedessä tai etanolissa ja suodattamalla sen jälkeen suola, jos se on liukene-maton, tai haihduttamalla liuotin, jos suola on siihen liukoinen.

Esimerkki X

Tabletit

Tabletin perusaine valmistetaan sekoittamalla seuraavia aineksia ilmoitetuissa painosuhteissa:

sakkaroosia, U.S.P.	80,3
tapiokatärkkelystä	13,2
magnesiumstearaattia	6,5

Tähän tablettien perusainekseen sekoitetaan riittävästi etyyli-1-okso-1H-6-metoksipyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksylaattia niin paljon, että tabletit sisältävät 20, 100 ja 250 mg aktiivista aineosaa tablettia kohti. Jokainen seos puristetaan tavanomaiseen tapaan tableteiksi, joista jokainen painaa 360 mg.

Esimerkki XIKapselit

Kapselien valmistamiseksi, jotka sisältävät 2, 6, 10, 25 ja 50 mg aktiivista aineosaa kapselia kohti, sekoitetaan riittävästi 1-okso-1H-6-etoksipyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksyylihappoa seuraavien aineiden kanssa. Seoksilla täytetään tavanomaisia kovia gelatiinikapseleita käyttäen kyseistä seosta 300 mg kapselia kohti.

<u>Aineosat</u>	<u>Paino mg/kapseli</u>
lääkeainetta	X
N-metyyyliglukamiinia	18,00
laktoosia, vedetöntä	243.20-X
maissitärkkelystä, vedetöntä	30,00
* talkkia	8,80
* talkki lisätään ennen kapselointia.	

Esimerkki XIILiuos

n-butyyl-1-okso-1H-6-metoksipyrimido[1,2-a]kinoliini-2-karboksylaatin liuos valmistetaan kokoomukseltaan seuraavanlaiseksi:

aktiivista aineosaa	6,04 g
magnesiumkloridiheksahydraattia	12,36 g
monoetanoliamiinia	8,85 ml
propyleeniglykolia	376,00 g
vettä, tislattua	94,00 ml

Saadussa liuoksessa on tehokkaan aineosan konsentraatio 10 mg/ml ja liuos soveltuu annettavaksi parenteraalisesti.

Esimerkki XIIIInjektoitava valmiste

1000 g etyyli-1-okso-1H-6-metoksipyrimido[1,2-a]kinoliini-karboksylaattia sekoitetaan perusteellisesti ja jauhetaan 2500 g:n kanssa natriumaskorbaattia. Jauhettu kuiva seos pannaan pieniin lääkepulloihin ja steriloidaan etyleenioksidin kanssa, jonka jälkeen lääkepullot suljetaan steriilisesti. Lääkkeen suonensisäisesti antamista varten lisätään lääkepulloissa oleviin aineksiin riittävästi vettä liuoksen muodostamiseksi, joka sisältää 5,0 mg aktiivista ainesta millilitraa kohti injektointavaa liuosta.

Valmiste A2-amino-4-hydroksikinoliini

Sopivaa aniliini p-tolueenisulfonaattia ja etyyliisanoaattia sekoitetaan ekvimolaarisissa määrissä ja kuumennetaan välillä $225-260^{\circ}\text{C}$:ssa siksi, kunnes on muodostunut sulate. (Korkeampia lämpötiloja käytetään tarvittaessa sulatteen muodostamiseksi). Sulatteen lämpötila alennetaan välille $240^{\circ} - 250^{\circ}\text{C}$ ja kuumentamista jatketaan tunnin ajan. Kuuma sulate kaadetaan jääkylmään kloroformiin (noin 1 - 1,5 litraa moolia kohti aniliinireaktanttia) ja seosta hämmennetään tunnin ajan. Kiinteä aine erotetaan suodattamalla, lisätään veden ja etanolin seokseen (1 litra 1 : 1-seosta moolia kohti aniliinireaktanttia), jonka lämpötila on $45^{\circ} - 50^{\circ}\text{C}$, ja liuos tehdään emäksiseksi ammoniumhydroksidilla. Kiinteä aine erotetaan suodattamalla ja kiteytetään uudelleen sopivasta liuottimesta, kuten isopropanolista.

Valmiste B2-amino-4-hydroksikinoliinin eetterit p-tolueenisulfonihapon esterien kautta

Seosta, jossa on sopivaa 2-amino-4-hydroksikinoliinia ja sopivaa alempi-alkyyli-p-tolueenisulfonaattia (10 - 20 %:n molaarinen ylimäärä) ksyleenissä (noin 1 - 2 litraa moolia kohti kinoliiniyhdistettä), kuumennetaan palauttaen 4 - 5 tuntia. Sen jälkeen seos jäädytetään, suodatetaan ja suoduskakku pestään ksyleenillä. Kiinteä aine lietetään 3-n KOH:hon 15 - 20 minuuttia ja sen jälkeen suodatetaan. Suodatuskakku pestään vedellä, kuivataan ja kiteytetään uudelleen sopivasta liuottimesta.

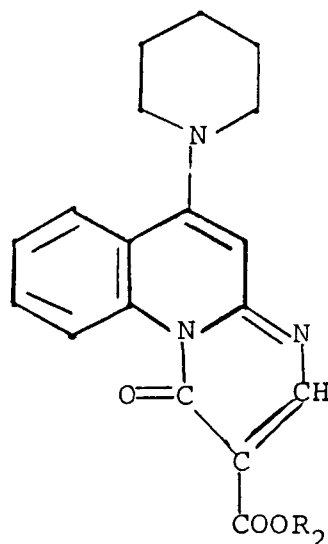
Edellä olevissa esimerkeissä käytettyjä 2-amino-4-alempi-alkoksikinoliinireaktantteja valmistetaan tällä yleisellä menetelmällä.

Alkyloimalla $R_1\text{Br}$:n kanssa

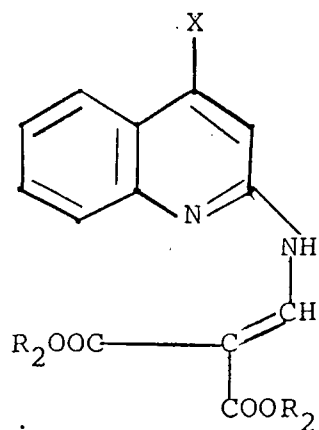
Ekvimolaariset määrät sopivaa 2-amino-4-hydroksikinoliinia ja natriumhydridiä reagoitetaan keskenään lämpimässä N,N-dimetyyli-formamidissa 2-amino-4-hydroksikinoliinin natriumjohdannaisen muodostamiseksi. Ekvimolaarinen määrä sopivaa $R_1\text{Br}$ -reaktanttia lisätään ja reaktioseosta kuumennetaan 20 minuuttia höyryhauteella. Sen jälkeen se kaadetaan veteen, eetterituote erotetaan suodattamalla tai uutetaan sopivalla liuottimella, kuten bentseenillä tai kloroformilla. Uutos kuivataan (Na_2SO_4) ja haihdutetaan. Tuotteet kiteytetään sopivista liuottimista.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisen aineen valmistamiseksi, jolla on kaava:



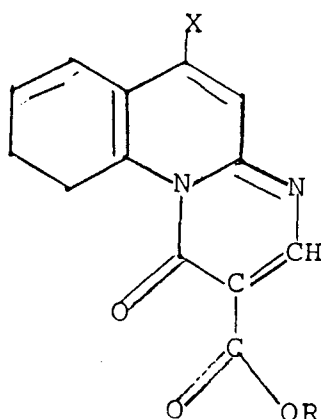
t u n n e t t u siitä, että suoritetaan yhdisteen syklisointi, jolla on kaava:



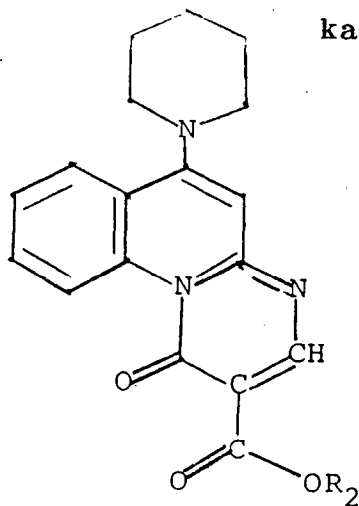
jossa X on Cl, Br tai



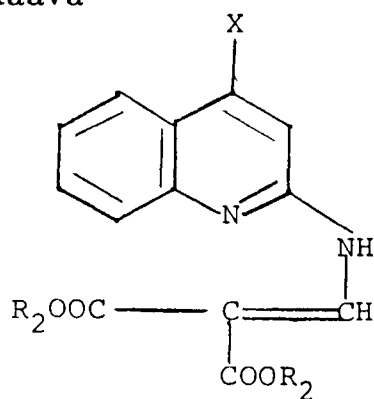
ja R_2 on alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, yhdisteen muodostamiseksi, jolla on kaava:



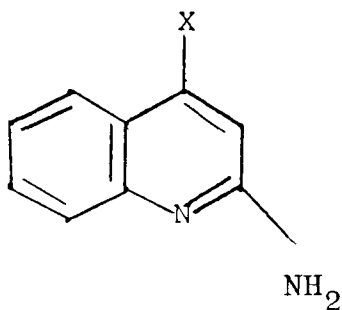
ja siinä tapauksessa, että X on Cl tai Nr, suoritetaan sen jälkeen reaktio yhdisteen $\text{H}-\text{N}$  yhdisteen muodostamiseksi, jolla on kaava:



2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jolla on kaava

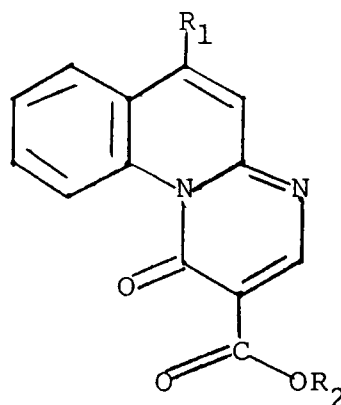


muodostetaan in situ reagoittamalla yhdistettä, jolla on kaava:

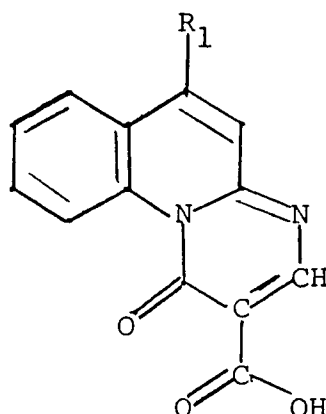


dialkyylietoksi-metyleenimalonaatin kanssa.

3. Jommankumman edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetulle yhdisteelle, jolla on kaava:

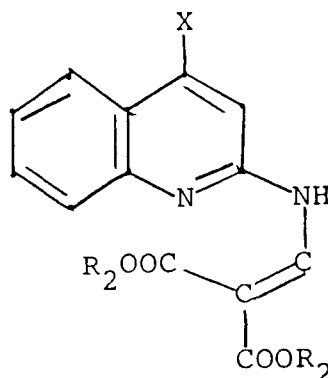


suoritetaan lisäksi hydrolyysikäsittely vapaan hapon muodostamiseksi, jolla on kaava:



4. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että tuote muutetaan edelleen farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

5. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että sykloisointireaktio suoritetaan kuumentamalla yhdistettä, jolla on kaava:



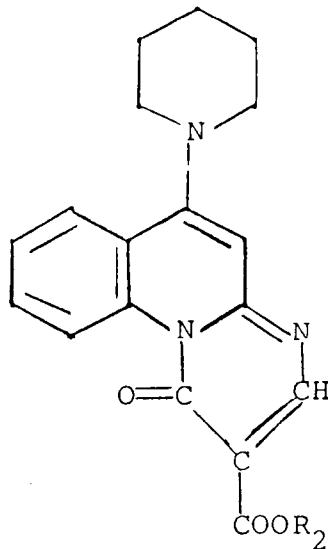
välillä 175-250⁰C olevassa lämpötilassa.

6. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu syklisointi suoritetaan reaktiolle inertissä laimennusaineessa.

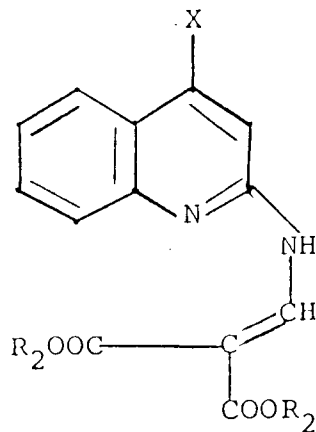
7. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että 2-aminokinoliinin ja dialkyylietoksimetyleenimalo-
naatin kondensaatio suoritetaan välillä 80 - 120⁰C olevassa lämpö-
tilassa.

Patentkrav:

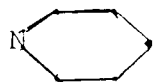
1. Förfarande för framställning av ett farmaceutiskt aktivt material med formeln



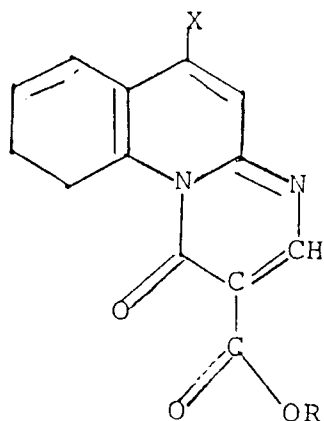
k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar cykliserande av en förening med formeln



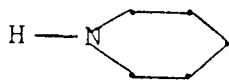
vari X är Cl, Br eller



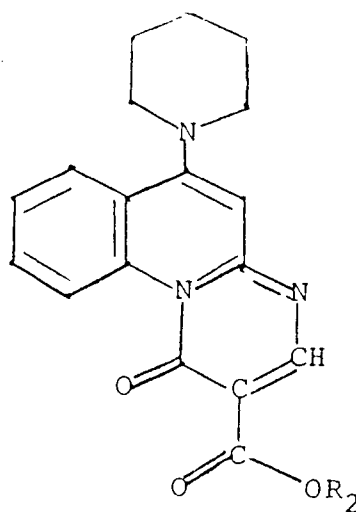
och R_2 är en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, för producerande av



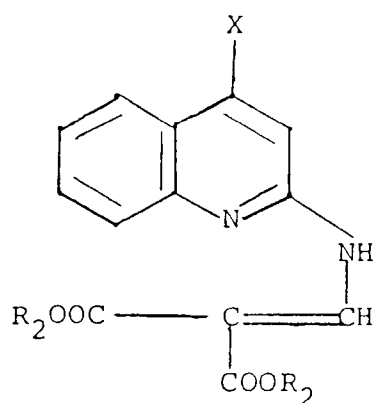
och i sådant fall att X är Cl eller Br, därefter reagerande med



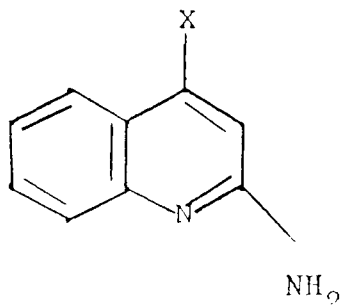
för producerande av



2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att föreningen med formeln

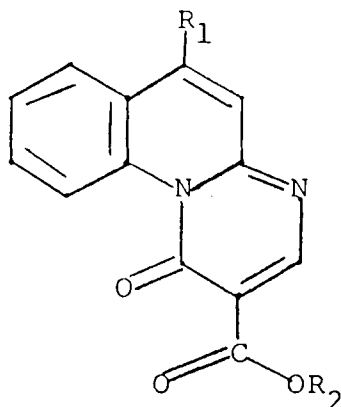


bildas in situ genom reagerande av

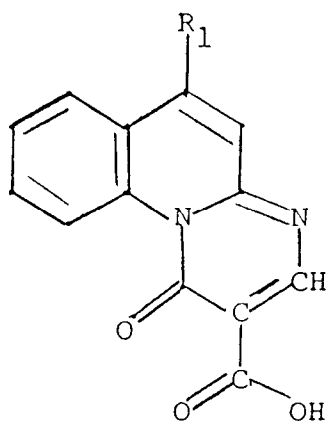


med dialkyl-etoxy-metylenmalonat.

3. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen med formeln

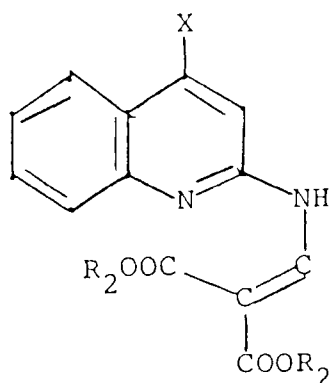


utsätts i följande steg för hydrolys för erhållande av den fria syran



4. Förfärande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att produkten ytterligare omvandlas till ett farmaceutiskt godtagbart syra-additionssalt.

5. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att cykliseringsreaktionen utföres genom uppvärmande av



vid en temperatur från 175 till 250°C.

6. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda cyklisering utföres i ett för reaktionen inert utspädningsmedel.

7. Förfarande enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att kondenserandet av 2-aminokinolin och ett dialkyl-etoximetylenmalonat utföres vid en temperatur från 80 till 120°C.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien _____

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland _____

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Journal of Medicinal chemistry vol. 15 (1972)
pp. 1203-1206

Olli Martikainen

Alllekirjoitus