

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 834148 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **834148**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
C07D455/04
C07D401/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **11.11.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **11.11.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **13.05.1984**

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

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

12.11.1982 US 441246

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Riker Laboratories, Inc., 3M Center, Saint Paul, Minnesota, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Gerster, John Franklin, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

6,7-dihydro-8-(imidatsoli-1-yyli)-5-metyyli-1-okso-1H,5H-bentso/ij/kinolitsiini-3-karboksyli-happo ja jojohdannaiset.
6,7-dihydro-8-(imidazol-1-yl)-5-metyl- 1-oxo-1H,5H-benzo/ij/kinolizin- 2-karboxyl-syra och derivat.

6,7-dihydro-8-(imidazol-1-yl)-5-metyli-1-oxo-1H,5H-benzo/
ij/kinolizin-2-karboxyl-syra och derivat. 6,7-dihydro-8-
(imidatsoli-1-yyli)-5-metyyli-1-okso-1H,5H-bentso/ij/kino-
litsiini-3-karboksyliihappo ja johdannaiset

5

Keksinnön kohteena on heterosyklisiä yhdisteitä,
jotka ovat hyödyllisiä mikrobinvastaisina aineina. Erityi-
sesti sen kohteena on 8-substituoituja 6,7-dihydro-5-
metyyli-1-okso-1H,5H-bentso/ij/kinolitsiini-2-karboksy-
liihappoja ja niiden johdannaisia. Keksintö käsittää myös
10 keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologisen käytön
mikrobin vastaisena aineena, farmaseuttisia valmisteita,
jotka sisältävät yhdisteitä, sekä välituotteita näiden
yhdisteiden valmistamiseksi.

15

US-patentissa nro 3 896 131 kuvataan laaja ryhmä
6,7-dihydro-5-metyyli-1-okso-1H,5H-bentso/ij/kinolitsiini-
2-karboksyliihappoja käytettäväksi mikrobin vastaisina
aineina. Patentissa käsitellään erityisesti monia yhdistei-
tä, jotka on substituoitu tavallisilla substituentteilla
20 bentsorenkaassa. Nyt on käynyt ilmi, että yhdisteillä,
jotka on substituoitu 8-asemassa bentsorenkaassa imidatsoli-
renkaalla, on lisääntynyt mikrobin vastainen vaikutus.

20

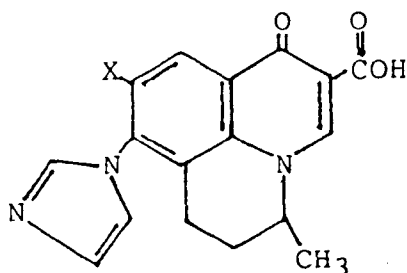
Japanilainen julkaiseksi tehty patenttihakemus nro
106 776 käsittelee bentso/ij/kinolitsiineja, joissa on
25 heterosyklinen piperatsiini-ryhmä substituenttina bentso
/ij/kinolitsiini-renkaassa. Siinä käsitellään myös yhdis-
teitä, joissa yksi typpiatomeista piperatsiini-ryhmässä
on substituoitu.

25

Tämän keksinnön kohteena on tähän asti tuntemattomia
30 6,7-dihydro-8-(imidatsol-1-yyli)-5-metyyli-1-okso-1H,5H-
bentso/ij/kinolitsiini-2-karboksyliihappoja ja niiden joh-
dannaisia. Keksinnön kohteena on edelleen näiden yhdis-
teiden farmakologinen käyttö mikrobin vastaisina aineina
ja farmaseuttisia valmisteita, jotka sisältävät näitä
35 yhdisteitä. Keksinnön kohteena on myös välituotteita yh-
disteiden valmistamiseksi.

35

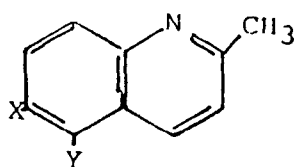
Erityisesti keksinnön kohteena on tähän asti tuntemattomia 6,7-dihydro-8-(imidatsol-1-yyli)5-metyyli-1-okso-1H,5H-bentso[ij]kinolitsiini-2-karboksyylihappoja, joilla on kaava I:



I

jossa X on vety tai halogeeni, joka on valittu bromista, kloorista ja fluorista, tai ester, asyylikloridi, alkyyliaminoalkyyliesterisuola, suola, joka sisältää typpiä, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä karboksylaatti. Nämä yhdisteet ja niitä sisältävät valmisteet ovat hyödyllisiä mikrobin vastaisia aineita. Substituentti X on edullisesti vety tai fluori, fluorin ollessa erityisen edullinen.

Tämän keksinnön kohteena on myös tähän asti tuntemattomia välituotteita, joilla on kaava II:

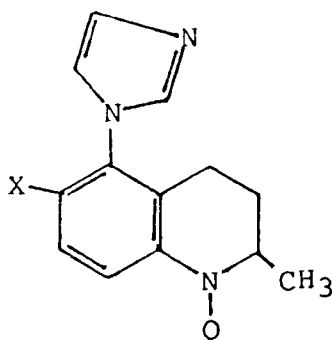


II

jossa X on vety tai halogeeni ja Y on imidatsol-1-yyli, 2-merkaptimidatsol-1-yyli, -N=C=S tai

$\text{-NHC(=S)NHCH}_2(\text{OR}^1)_2$, jossa jokainen ryhmä R^1 riippumatta on alkyyli-ryhmä, jossa on yksi - noin 4 hiiliatomi.

Tämän keksinnön kohteena on edelleen tähän asti tuntemattomia välituotteita, joilla on kaava III:



III

10 jossa X on vety tai halogeeni ja Q on vety tai $-\text{CH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$.

Kaavan I yhdisteissä on optisesti aktiivinen hiili-atomi 5-asemassa. Kaikki tällaiset optiset isomeerit kuuluvat keksinnön piiriin.

15 Tekniikan tasolla on hyvin tunnettua, että farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, kuten farmaseuttisesti aktiivisten happojen alkalimetalli-, maa-alkalimetalli-, aluminium-, rauta-, hopea- ja muut metallisuolat ja amiini-suolat ovat samanarvoisia happojen kanssa aktiivisuuden
20 suhteen, ja joissakin tapauksissa ne kuitenkin voivat tarjota etuja imeytttämisessä, muokkauksessa jne. Kaavan I vapaiden happoyhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä karboksylaattisuoloja valmistetaan helposti saattamalla happo reagoimaan emäksen kanssa ja haihduttamalla sen jäl-
25 keen kuiviin. Emäs voi olla orgaaninen, esim. natriummetoksidi tai amiini, tai epäorgaaninen, esim. natriumhydroksidi. Vaihtoehtoisesti voidaan karboksylaatti-suolan kationi, esim. natrium, korvata toisella kationilla, kuten kalsiumilla tai magnesiumilla, kun toisen kationin suola on liu-
30 kenemattomampi valittuun liuottimeen.

Kaavan I yhdisteiden muita hyödyllisiä johdannaisia ovat asyylikloridit, niiden esterit ja alkyyliaminoalkyyli-
liesteri-suolat. Asyylikloridijohdannaisissa on hydroksyyli-
osa karboksyylihapporyhmässä poistettu ja korvattu
35 mahdollisesti substituoidulla alkyyli-ryhmällä, edullisesti alkyyliaminoalkyyli-ryhmällä.

Kaavan I yhdisteiden estereitä ja asyyliklorideja voidaan saada välituotteina happamen yhdisteen valmistuksen aikana. Joissakin tapauksissa voidaan esterit valmistaa suoraan käyttäen stadardoituja synteesimenetelmiä.

5 Näillä estereillä ja asyyliklorideilla on mikrobin vastainen vaikutus, mutta ne ovat ensisijaisesti kiinnostavia synteesivälituotteina, vaikka hydrolysoituvat tai suolaa muodostavat esterit joissakin tapauksissa voivat olla kiinnostavia terapeuttisina aineina. Edullisia estereitä
10 ovat alkyyliesterit ja alkyyliaminoalkyyliesterit, joissa on 1 - 4 hiiliatomia alkyyli-ryhmässä. Erityisen edullisia ovat alkyyliaminoalkyyliesterien suolat, kuten metyyliaminoetyyliesterin hydrokloridit.

Esterijohdannaisia valmistetaan helposti saattamalla
15 kaavan I vapaa happo reagoimaan tionyylikloridin kanssa tähän asti tuntemattomien asyylikloridijohdannaisten aikaansaamiseksi. Asyylikloridi saatetaan reagoimaan sopivan alkoholin kanssa halutun esterin aikaansaamiseksi.

Kaavan I yhdisteiden vielä hyödyllisiä johdannaisia
20 ovat suolat, jotka käsittävät typpi-atomien imidatsolirenkaasta. Tällaisia johdannaisia saadaan saattamalla kaavan I yhdiste reagoimaan esim. sopivan mineraalihapon kanssa. Erityisen edullisesti saadaan hydrokloridit saattamalla kaavan I yhdiste reagoimaan kloorivetyhapon kanssa.

25 Kaavan I yhdisteiden ja niiden johdannaisten mikrobin vastainen aktiivisuus voidaan osoittaa tunnetulla standardilevylaimennusmenetelmällä bakteeri-herkkyyden testaamiseksi hankalien mikro-organismien suhteen verrattuna antibiootteihin, sulfonamideihin ja muihin kemoterapeuttisiin aineisiin, viljelyväliaineena on tryptonsoija-
30 agar (oksoidi), jolla on seuraava koostumus:

	oksoidi-trypton	15 g
	oksoidi-soijapeptoni	2 g
	natriumkloridi	5 g
35	oksoidi-agar-agar nro 3	15 g
	vesi	1 litra

Tätä testiä käyttäen ovat kaavan I yhdisteet ja niiden johdannaiset osoittaneet omaavansa laajakirjoisen aktiivisuuden gram-positiivisten ja gram-negatiivisten mikro-organismien suhteen.

5 Kaavan I yhdisteet ja niiden johdannaiset ovat aktiivisia mikro-organismien suhteen ja 10-%:isen hevosseerumin poissaollessa tai läsnäollessa.

Aktiivisuuden määrittämiseen käytetty testimenetelmä, jota käytettiin tämän keksinnön yhteydessä, antaa ilmoituksen yhdisteen määrästä, joka antaa mikrobi-kasvun täydellisen estymisen, osittaisen estymisen tai ei ollenkaan estymistä agar-levyillä. Kokeissa lisätään valittua yhdistettä agar-väliaineeseen väkevyyksien 0, 1, 10 ja 100 mg/litra saamiseksi. Valmistetaan sarja levyjä, joilla on nämä väkevyydet. 10-%:sta hevosseerumia lisätään yhteen sarjaan tällaisia levyjä. Mielivaltaisen 12 lajin mikro-organismeja viljelyn tasaosia ympätään agar-levyille, jotka sisältävät yhdistettä erilaisissa väkevyyksissä. Levyjä inkuboidaan 37°C:ssa 10 % hiilidioksidia sisältävässä atmosfäärissä 18 - 24 tuntia. Mikrobi-kasvu jokaisella levyllä arvioidaan silmämääräisesti ja vähimmäisestoväkevyydet (osittaista tai kokonaisestoa varten) merkitään muistiin. Joitakin mikro-organismeista, joita käytettiin tässä ko-
keessa, ovat:

- 25 1. *Staphylococcus aureus*
2. *Bacillus subtilis*
3. *Escherichia coli*
4. *Pseudomonas aeruginosa*
5. *Streptococcus* sp.*
- 30 6. *Aspergillus niger*
7. *Candida albicans*
8. *Acinetobacter lwoffii*
9. *Acinetobacter anitratum*
10. *Klebsiella pneumoniae*
- 35 11. *Streptococcus fecalis*
12. *Serratia marcescens*

Kannat hammasmädestä rotissa tai talletettu kokoelmaan National Institute of Dental Health ja viljelty PFY:ssä tai APT-agarilla.

5 Kaavan I yhdisteillä ja niiden johdannaisilla on mikrobin vastainen vaikutus yhden tai useamman suhteen edellä mainituista mikro-organismeista. E erityisen merkityksellinen on korkea aktiivisuustaso kaavan I 9-fluori-substituoidulle yhdisteelle ja sen suoloille *Pseudomonas aeruginosa* suhteen, erään erityisen hankalan lajin suhteen, 10 joka liittyy moniin paikallisiin infektioihin. Tämäntyyppinen aktiivisuus on epätavallinen bentsokinolisiini-tyyppin bakteerinvastaisilla aineilla.

Alan ammattimiehelle on selvää, että käytetyt lajit ovat edustavia indikaattori-lajeja, koska olisi epäkäytännöllistä testata kaikkien bakteerien suhteen. 15

Tekniikassa on hyvin tunnettua, että laajakirjoinen aktiivisuus voidaan ennustaa aktiivisuuden perusteella, joka osoitetaan valittujen edustavien bakteeri-lajien suhteen.

20 Kaavan I yhdisteet ja niiden johdannaiset ovat aktiivisia, kun niitä annetaan suun kautta eläimille. Ne erittyvät virtsaan ja ovat tehokkaita vitsatien bakteerinvastaisia aineita nisäkkäille. Niitä voidaan käyttää myös hoidettaessa keuhkoinfektioita, vertavuotavan kudoksen 25 infektioita, paloinfektioita ja bakteeriverisyyttä.

Kaavan I yhdisteet ja niiden johdannaiset ovat aktiivisia mikro-organismien suhteen in vitro tai paikallisesti. In vitro-aktiivisuus on sellaisenaan hyödyllinen, koska mikrobin vastaisia aineita voidaan käyttää esim. 30 lääketieteellisten ja hammaslääketieteellisten varusteiden desinfiointiin ja sterilointiin, aineosana desinfioimisaineissa.

Kaavan I yhdisteiden ja niiden johdannaisten akuutti myrkyllisyys suun kautta on tavallisesti kohtuullisesta 35 alhaiseen verrattuna tehokkaaseen annokseen suun kautta, ja niillä on hyväksyttävä terapeuttilinen suhde (LD_{50}/DD_{50}) yli 80.

Kaavan I yhdisteet ovat tavallisesti valkoisia kiteisiä aineita, kun ne puhdistetaan. Ne ovat pääasiallisesti liukenemattomia veteen, alempiin alkoholeihin tai hiilihydrideihin ja ovat liukoisempia halogenoituihin liuottimiin, N,N-dimetyyliformamidiin jne. Suolat, erityisesti alkali-

5 metallisuolat ja hydrokloridit ovat liukoisia veteen ja alempiin alkoholeihin.

Kaavan I yhdisteitä ja niiden johdannaisia voidaan muokata yhdistämällä niitä tavanomaisiin farmaseuttisiin kantoaineisiin, joko orgaanisiin tai epäorgaanisiin, jotka

10 sopivat käytettäväksi suun kautta tai vatsaontelon sisäisesti. Käyttöä varten in vitro tai paikallisesti voidaan mitä tarkoituksenmukaisimmin käyttää yksinkertaisia vesipitoisia liuoksia tai suspensioita. Tätä tarkoitusta varten

15 ovat väkevyydet suuruusluokaltaan 100 osaa/1 000 000 - noin 5 osaa/1 000 sopivia ja valmistemuotoa käytetään kastamalla kohde, jota on käsiteltävä, siihen tai levittämällä paikallisesti tartutetulle alueelle.

Yhdisteen määrä, joka käytetään hoitoon, esim. mikrobivirtsatien infektiin suun kautta annettaessa, on tehokas

20 määrä, joka on alle myrkyllisen määrän. Määrä, joka annetaan infektion kontrolloimiseksi tai torjumiseksi, riippuu lajeista, sukupuolesta, painosta, fyysisestä tilasta ja monista muista tekijöistä, mutta tämä arviointi on ammattimiehen

25 alueella lääketieteessä. Tavallisesti määrä on pienempi kuin 100 mg/kg/annos. Tämä annetaan tarkoituksenmukaisesti tavallisten farmaseuttisten valmisteiden, kuten kapseleiden, tablettien, emulsioiden, liuosten jne. muodossa. Apuaineita, täyteaineita, päällysteitä jne. käytetään tablettien

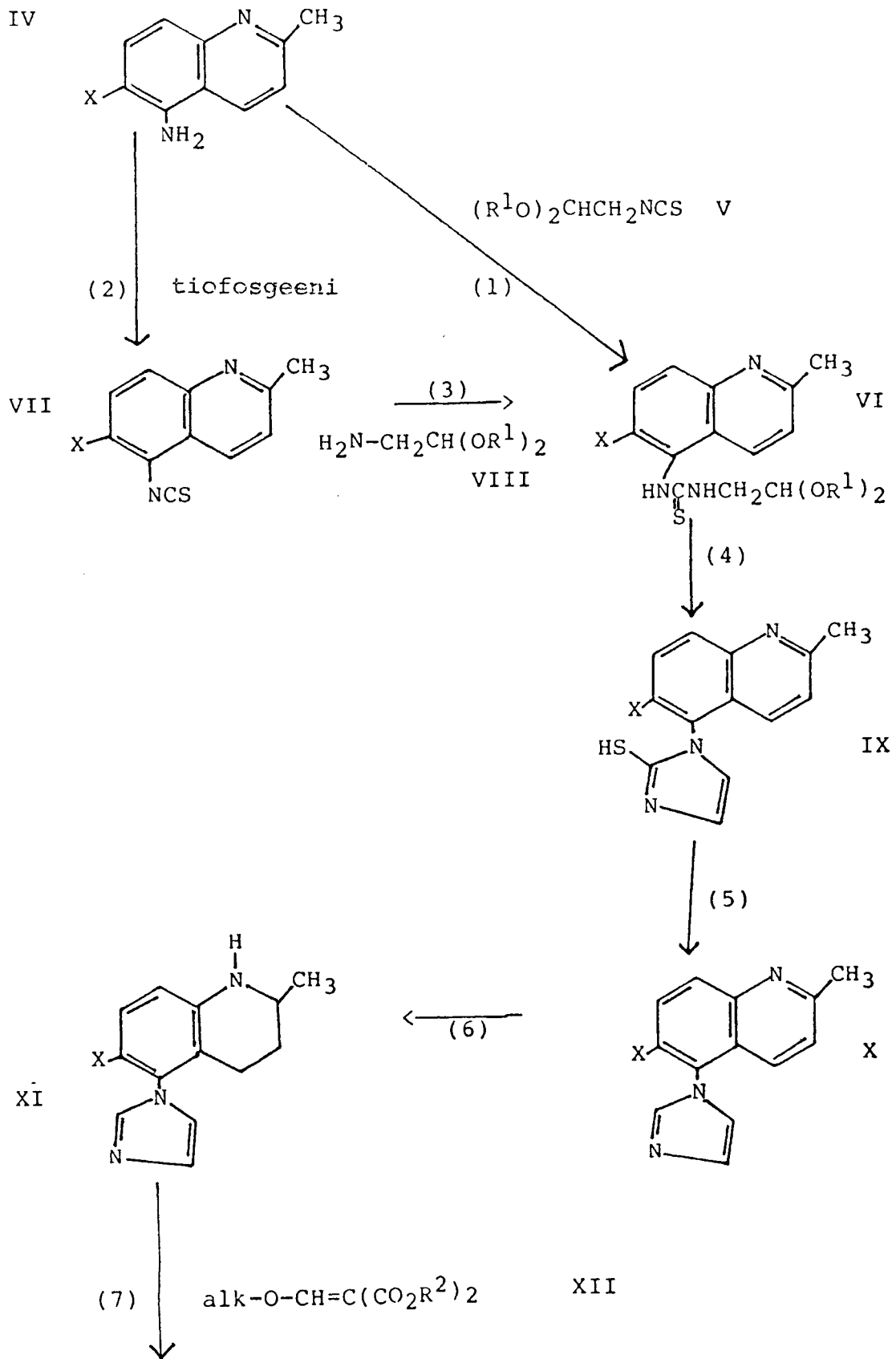
30 tai kapseleiden yhteydessä, kuten tekniikassa on hyvin tunnettua.

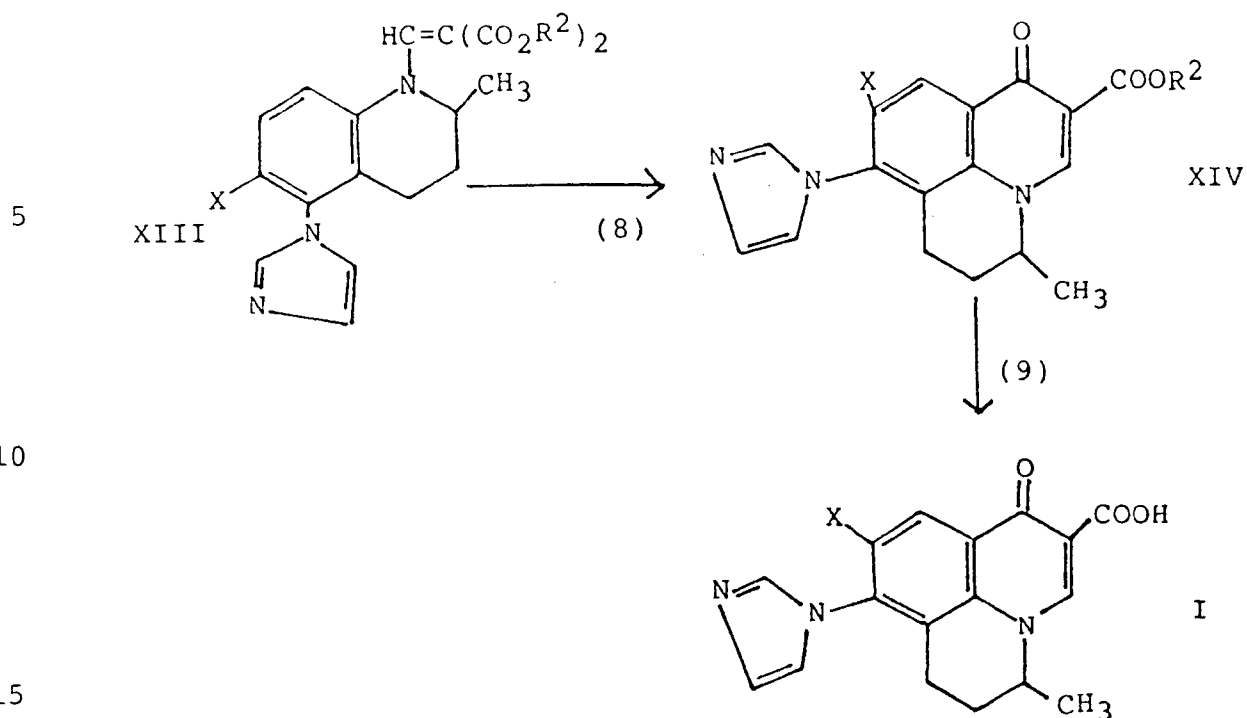
Tekniikassa on hyvin tunnettua, että mikrobin vastaisia aineita käytetään kasvua edistävinä aineina erilaisille eläin- ja lintulajeille. Vaikka vielä ei ole vahvistettu,

35 johtuu niiden ainutlaatuisesta mikrobin vastaisesta aktii-

visuudesta, että kaavan I yhdisteitä ja niiden johdannaisia voidaan käyttää myös tähän tarkoitukseen. Yhdisteitä voidaan edelleen käyttää mikrobi- (esim. *Erwinia amylovora*)-infektioiden kontrolloimiseen tai torjuntaan kasveilla,
5 esim. ruiskuttamalla tai pölyttämällä näiden yhdisteiden valmistetta tartutetulle alueelle.

Keksinnön mukaisia kaavan I yhdisteitä voidaan valmistaa kuten seuraavassa reaktiokaaviossa on on kuvattu:





jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä ja alk ja jokainen ryhmä R¹ ja jokainen ryhmä R² merkitsee toisistaan riippumatta alkyyli-ryhmiä, joissa on 1 - noin 4 hiiliatomia, edullisesti 1 - 2 hiiliatomia.

Edellä esitetyn reaktiokaavion ensimmäisessä vaiheessa kondensoidaan tunnettu yhdiste 5-amino-2-kinoliini (mahdollisesti substituoitu 6-asemassa halogeenilla), jolla on kaava IV, 2,2-dialkyylioksietyyli-isotiosyanaatin kanssa, jolla on kaava V, tähän asti tuntemattoman yhdisteen N-(2,2-dialkoksietyyli)-N'-(2-metyylikinolin 5-yyli)tioureaan saamiseksi, jolla on kaava VI. Kondensaatioreaktio saatetaan tapahtumaan kuumentamalla reagoivia aineita lämpötilassa väliltä noin 50 - 100°C liuottimen poissaollessa. Edullisia ovat 2,2-dialkoksietyyli-isotiosyanaatit, joilla on kaava V, 2,2-dimetoksietyyli-isotiosyanaatti ja 2,2-dietoksietyyli-isotiosyanaatti.

Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan VI N-(2,2-dialkoksietyyli)-N'-(2-metyylikinolin-5-yyli)tioureaa valmistaa seuraamalla vaihetta (2) ja (3) reaktiokaaviossa. Vaiheessa (2) saatetaan tunnettu yhdiste 5-amino-2-metyylikinoliini (mahdollisesti substituoitu halogeenilla 6-asemassa), jolla

on kaava IV, reagoimaan tiofosgeenin kanssa dietyyliette-
rissä ja vesipitoisen natriumbikarbonaatin läsnäollessa
tähän asti tuntemattoman välituotteen 5-isotiosyanaatti-
2-metyylikinoliini, jolla on kaava VIII, saamiseksi. Sen
5 jälkeen saatetaan välituote, jolla on kaava VII, 50 - 100^o
C:ssa reagoimaan aminoasetaldehydidialkyyliasetaalin kans-
sa, jolla on kaava VII, vaiheessa (3) N-(2,2-dialkoksietyy-
li)-N'-(2-metyylikinolin 5-yyli) tioureaan saamiseksi, jolla
on kaava VI. Edullisia kaavan VIII dialkyyliasetaaleja
10 ovat dimetyyli- ja dietyliasetaalit.

Vaiheessa (4) suljetaan dialkoksietyylitiourea-
ryhmä kaavan VI välituotteessa renkaaksi kuumentamalla
50 - 100^oC:n lämpötilaan vahvan epäorgaanisen hapon, kuten
kloorivetyhapon, läsnäollessa tähän asti tuntemattoman
15 hapon, kuten kloorivetyhapon, läsnäollessa tähän asti tun-
temattoman yhdisteen 5-(2-merkaptimidatsol-1-yyli)-2-
metyylikinoliini, jolla on kaava IX, saamiseksi.

Vaihe (5) käsittää rikin poiston kaavan IX välituot-
teesta tähän asti tuntemattoman välituotteen 5-(imidatsol-
1-yyli)-2-metyylikinoliini, jolla on kaava X, saamiseksi.
20 Vaihe (5) toteutetaan kuumentamalla kaavan IX välituotetta
typpihapon kanssa tai edullisesti pelkistämällä välituote
Raney-nikkelillä etanolissa.

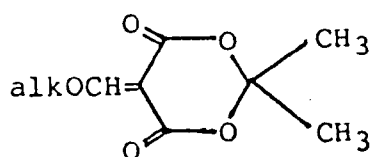
Vaiheessa (6) pelkistetään kaavan X välituote tähän
25 asti tuntemattoman välituotteen 5-(imidatsol-1-yyli)-1,2,
3,4-tetrahydro-2-metyylikinoliini, jolla on kaava XI, saa-
miseksi. Tämä pelkistys voidaan toteuttaa käyttäen pyridii-
ni/diboraani-kompleksia väkevässä alkaanihapossa. Edulli-
sesti tämä pelkistys toteutetaan käyttäen platina/hiiltä
30 etikkahapossa.

Kaavan XI 5-(imidatsol-1-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-
2-metyylikinoliini kondensoidaan dialkyylialkoksimetylee-
nimalonaatin kanssa, jolla on kaava XII, vaiheessa (7).
Edullinen dialkyylialkoksimetyleenimalonaatti on dietyy-
35 lietoksimetyleenimalonaatti, koska sitä on helpoimmin saa-
tavissa. Kondensaatioreaktio vaatii reagoivien aineiden

kuumentamisen kunnes reaktio on täydellinen, mikä määritetään kromatografisella analyysillä. Reaktio saatetaan tapahtumaan liuottimen poissaollessa 100 - 200°C:n lämpötilassa useamman tunnin aikana. Pidetään edullisena, että reaktio
 5 saatetaan tapahtumaan 140 - 150°C:n lämpötilassa 2 tunnin aikana. Vaihtoehtoisesti reaktio voidaan saattaa tapahtumaan inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa, joka muodostaa aseotrooppisen seoksen muodostuneen alkoholin kanssa dialkyylialkoksimetyleenimalonaatin kondensaation jälkeen
 10 (esim. etanolin kanssa, kun käytetään dietyylietoksimetyleenimalonaattia). Reaktioseosta kuumennetaan palautuslämpötilassaan ja aseotrooppinen seos, joka koostuu alkoholista ja orgaanisesta liuottimesta, kootaan, esim. Dean-Stark-loukkuun. Tuoretta orgaanista liuotinta lisätään tavallisesti reaktioseokseen sitä mukaa kun liuotinta kuluu tislauksen aikana. Alkoholin poistaminen reaktioseoksesta johtaa
 15 pääasiallisesti täydelliseen kondensaatioreaktioon ja lisääntyneeseen saantoon. Tuote vaiheesta (7) on tähän asti tuntematon välituote, jolla on kaava XIII. Tämä välituote voidaan eristää öljynä, tai tuote vaiheesta (7) voidaan käyttää suoraan vaiheessa (8) eristämättä välituotetta.

Vaihtoehtoisesti voidaan N-sykloisopropylidensyylialkoksimalonaattia, jolla on kaava:

25



30

jossa alk on alkyyliiryhmä, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, käyttää alkoksimetyleenimalonihapon diesterinä vaiheessa (7) esitetyn kaavan XII dialkyylialkoksimetyleenimalonaatin asemesta.

35

Vaiheessa (8) suljetaan kaavan XIII välituote renkaaksi esterin muodostamiseksi, jolla on kaava XIV. Ren-

kaansulkemisvaihe toteutetaan kuumentamalla kaavan XIII välituotetta polyfosforihapon läsnäollessa. Reaktiolämpötila on edullisesti 150 - 160°C.

5 Kaavan XIV esteri hydrolysoidaan vaiheessa (9) tavannomaisella tavalla 6,7-dihydro-8-(imidatsol-1-yyli)-5-metyyli-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihapon, jolla on kaava I, saamiseksi.

10 Kun edellä mainittua N-sykloisopropylidenyylialkoximalonaattia käytetään vaiheessa (7) on vaiheesta (8) tuloksena tavallisesti suoraan kyseessä olevien 6,7-dihydro-8-(imidatsol-1-yyli)-5-metyyli-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihappojen muodostuminen eikä erillistä hydrolyysivaihetta tarvita.

15 Keksintöä selitetään lähemmin seuraavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

6,7-dihydro-9-fluori-8-(imidatsol-1-yyli)-5-metyyli-1-okso-1H,5H-bentso[*ij*]kinolitsiini-2-karboksyylihapon valmistus

20 Osa A

17,85 g:aan (0,1013 moolia) 5-amino-6-fluori-2-metyylikinoliinia lisättiin 19,5 g (0,1114 moolia) 2,2-dietoksietyyli-isotiosyanaattia ja seosta kuumennettiin 80 - 90°C:ssa 1,5 tuntia. Jäännös lietettiin etanoliin, 25 erotettiin suodattamalla, pestiin etanolilla ja kiteytettiin sen jälkeen uudelleen etanolista antamaan N-(2,2-dietoksietyyli)-N'-(6-fluori-2-metyylikinolin-5-yyli)tiourea, sp. 189 - 191°C.

30 Analyysi C₁₇H₂₂N₃O₂S:lle:
Laskettu: C 58,1, H 6,3, N 12,1
Löydetty: C 58,3, H 6,5, N 11,9.

Osa B

35 Seosta, jossa oli 26,2 g (0,0746 moolia) N-(2,2-dietoksietyyli)-N'-(6-fluori-2-metyylikinolin-5-yyli)tioureaa ja 250 ml 10-%:sta kloorivetyhappoa, kuumennettiin höyryhauteella 2 tuntia, minkä jälkeen annettiin jäähtyä, noin 20°C:seen. Liuos kaadettiin kyllästettyyn natriumbi-

karbonaattiliuokseen. Vaahtoamisen lakattua kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin. Uudelleenkitetyttäminen etanolista antoi valkoista kiinteä-
 5 liinia, sp. 250°C.

Analyysi $C_{13}H_{10}FN_3S$:lle:

Laskettu: C 60,2, H 3,9, N 16,2

Löydetty: C 59,9, H 3,9, N 16,6.

Osa C

10 Keittopulloon, joka sisälsi 16,2 g (0,0625 moolia) 6-fluori-5-(2-merkaptimidatsol-1-yyli)-2-metyylikinoliinia, lisättiin sekoittaen 300 ml 20-%:sta typpihappoa. 30 minuutin sekoittamisen jälkeen seosta kuumennettiin höyryhauteella vielä 30 minuuttia. Liuoksen annettiin
 15 jäähtyä noin 20°C:seen, minkä jälkeen se tehtiin emäkseksi (pH 8 - 10) lisäämällä 50-%:sta vesipitoista natriumhydroksidia jäähdytyksen alaisena jäähauteella. Kiinteä pohjasakka erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin. Uudelleenkitetyttäminen vesipitoisesta etanolis-
 20 ta antoi 6-fluori-5-(imidatsol-1-yyli)-2-metyylikinoliinin, sp. 159 - 161°C.

Analyysi $C_{13}H_{10}FN_3$:lle:

Laskettu: C 68,7, H 4,4, N 18,5

Löydetty: C 68,6, H 4,4, N 18,2.

25 Osa D

Liuosta, jossa oli 10,2 g (44,9 mmoolia) 6-fluori-5-(imidatsol-1-yyli)-2-metyylikinoliinia, 16,7 g (180 mmoolia) pyridiini/diboraani-kompleksia (saatavissa kaupallisesti firmasta Aldrich) ja 200 ml jääetikkaa, sekoitettiin noin 22 tuntia noin 20°C:ssa. Liuosta haihdutettiin sen tilavuuden pienentämiseksi, minkä jälkeen lisättiin
 30 100 ml 10-%:sta kloorivetyhappoa pienissä annoksissa. Liuosta kuumennettiin höyryhauteella noin 1 tunti, jäähdytettiin sen jälkeen jäähauteella ja tehtiin emäkseksi
 35 (pH 9 - 10) 10-%:isella vesipitoisella natriumhydroksidillä. Kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä

ja liuotettiin etyyliasetaattiin ja kuivattiin. Uudelleen-
kiteyttäminen vesipitoisesta etanolista antoi 6-fluori-
5-(imidatsol-1-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-2-metyylikinoliini-
nin, sp. 162 - 164°C.

5 Analyysi $C_{13}H_{14}FN_3$:lle:

Laskettu: C 67,5, H 6,1, N 18,2

Löydetty: C 67,5, H 6,1, N 18,0.

Osa E

Seosta, jossa oli 8,7 g (37,6 mmoolia) 6-fluori-5-
10 (imidatsol-1-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-2-metyylikinoliinia
ja 8,94 g (41,4 mmoolia) dietyylietoksimetyleenimalonaattia,
kuumennettiin 150 - 160°C:ssa 1,5 tuntia ja annettiin sen
jälkeen jäähtyä noin 20°C:seen. Reaktioseoksen pieni näy-
te tarkistettiin ohutlevykromatografialla etyyliasetaatissa
15 ja infrapunaspektroskopialla halutun välituotteen, dietyy-
li-2-[N-(6-fluori-5-(imidatsol-1-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-
2-metyylikinolinyyli)]metyleenimalonaatin läsnäolon määrit-
tämiseksi. Halutun tuotteen läsnäolo vahvistettiin.

Reaktioseokseen lisättiin polyfosforihappoa (70 g)
20 ja seosta kuumennettiin höyryhauteella kunnes se alkoi
vaahdota. Kuumentamista jatkettiin noin 0,75 tuntia ja sitä
seurasi käsin sekoittaminen. Vettä (noin 200 ml) lisättiin
asteittain ja seoksen pH asetettiin sen jälkeen 6:een lisää-
mällä 50-%sta vesipitoista natriumhydroksidia (jähdyttäen).
25 Tuote, joka erottui öljynä, joka asteittain jähmettyi, oli
16,5 g raakaa etyyli-6,7-dihydro-9-fluori-8-(imidatsol-1-
yyli)-5-metyyli-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinoliini-2-karbok-
sylaattia.

Esteri sekoitettiin 100 ml:n kanssa 10-%sta kloori-
30 vetyhappoa ja seosta kuumennettiin palautuslämpötilassa
1 tunti. Seoksen annettiin jäähtyä noin 20°C:seen ja lisät-
tiin väkevää ammoniumhydroksidia kunnes seoksen pH oli
noin 7. Muodostunut kiinteä aine erotettiin suodattamalla,
pestiin vedellä ja kuivattiin. Kiinteä aine lietettiin
35 kuumaan N,N-dimetyyliformamidiin ja suodatettiin seoksen
antamaan 6,7-dihydro-9-fluori-8-(imidatsol-1-yyli)-5-me-
tyyli-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksyyli-
happo, sp. > 250°C.

Analyysi $C_{17}H_{14}FN_3O_3$:lle:

Laskettu: C 62,4, H 4,3, N 12,8,

Löydetty: C 62,3, H 4,3, N 12,5.

Esimerkki 2

- 5 6,7-dihydro-8-(imidatsol-1-yyli)-5-metyyli-1-okso-
1H,5H-bentso[i]kinolitsiini-2-karboksyylihapon valmistus

Osa A

- Käyttäen menetelmää esimerkistä 1, osasta A, saatettiin 5-amino-2-metyylikinoliinia dikloorimetaanissa reagoimaan antamaan N-(2,2-dietoksietyyli)-N'-(2-metyylikinolin-
10 5-yyli)tioureaa, sp. 181 - 185°C, uudelleenkiteyttämisen jälkeen etanolista.

Analyysi $C_{15}H_{19}N_3O_2S$:lle:

Laskettu: C 59,0, H 6,3, N 13,8

- 15 Löydetty: C 59,0, H 6,4, N 13,8.

Osa B

- Seosta, jossa oli 8,6 g (28 mmoolia) N-(2,2-dietoksietyyli)-N'-(2-metyylikinolin 5-yyli)tioureaa ja 100 ml 10-%:sta kloorivetyhappoa, kuumennettiin höyryhauteella
20 yksi tunti. Liuoksen annettiin jäähtyä noin 20°C:seen ja kaadettiin sen jälkeen voimakkaasti sekoittaen jään ja ammoniumhydroksidin seokseen. Kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin vedellä ja hierrettiin etyyliasetaatilla antamaan kiinteätä 5-(2-merkaptimidatsol-1-yyli)-2-
25 metyylikinoliinia.

Osa C

- Liuosta, jossa oli 4,8 g (0,020 moolia) 5-(2-merkaptimidatsol-1-yyli)-2-metyylikinoliinia 20 ml:ssa 10:ssa 10-%:sta typpihappoa, kuumennettiin 70 - 80°C:seen höyryhauteella ja lisättiin tiputtaen 90-%:sta typpihappoa
30 sekoittaen, kunnes havaittiin voimakasta typpidioksidin kehittymistä. Liuoksen annettiin jäähtyä noin 20°C:seen, lisättiin jäitä ja liuos tehtiin emäksiseksi 25-%:isella vesipitoisella natriumhydroksidilla. Seosta uutettiin
35 etyyliasetaatilla ja uutteen kuivatettiin natriumkloridilla

ja hiilellä ja haihdutettiin sen jälkeen. Jäännös kiteytettiin kahdesti uudelleen asetoni/heksaani-seoksesta antamaan 5-imidatsol-1-yyli)-2-metyylikinoliini, sp. 155,5 - 157,5°C.

5 Analyysi $C_{13}H_{11}N_3$:lle:

Laskettu: C 74,6, H 5,3, N 20,1

Löydetty: C 74,8, H 5,1, N 20,3.

Osa D

Käyttäen esimerkin 1, osan D mukaista menetelmää
10 muutetaan 5-(imidatsol-1-yyli)-2-metyylikinoliini 5-(imidatsol-1-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-2-metyylikinoliiniksi.

Osa E

Käyttäen esimerkin 1, osan E mukaista menettelyä,
saatetaan 5-(imidatsol-1-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-2-metyylikinoliini reagoimaan dietyylietoksimetyleenimalonaatin
15 kanssa antamaan 2- $\bar{N}$ -(5-(imidatsol-1-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-2-metyylikinolinyyli)- $\bar{7}$ -metyleenimalonaatti. Tämä välituote saatetaan edelleen reagoimaan polyfosforihapossa etyyli-6,7-dihydro-8-(imidatsol-1-yyli)-5-metyyli-1-
20 okso-1H,5H-bentso $\bar{[ij]}$ kinolitsiini-2-karboksylaatin saamiseksi. Tämä esteri-välituote hydrolysoidaan 6,7-dihydro-8-(imidatsol-1-yyli)-5-metyyli-1-okso-1H,5H-bentso $\bar{[ij]}$ kinolitsiini-2-karboksyylihapoksi.

Esimerkki 3

25 Seokseen, jossa oli 0,500 g (1,53 mmoolia) 6,7-dihydro-9-fluori-8-(imidatsol-1-yyli)-5-metyyli-1-okso-1H,5H-bentso $\bar{[ij]}$ kinolitsiini-2-karboksyylihappoa (esimerkistä 1) ja 10 ml vettä, lisättiin 15,3 ml 0,1 N vesipitoista natriumhydroksidia (1,53 mmoolia). Seos suodatettiin, lisättiin yhtä suuri tilavuusmäärä etanolia ja liuos haihdutettiin kuiviin antamaan natrium-6,7-dihydro-9-fluori-8-(imidatsol-1-yyli)-5-metyyli-1-okso-1H,5H-bentso $\bar{[ij]}$ kinolitsiini-2-karboksylaattihydraatin nahanvärisiä kiteitä, sp. 250°C.

35 Analyysi $C_{17}H_{13}FNaN_3 \cdot 1,25 H_2O$:lle:

Laskettu: C 54,9, H, 4,2, N 11,3

Löydetty: C 54,9, H 4,4, N 10,7.

Esimerkki 4

Seokseen, jossa oli 0,500 g (15,3 mmoolia) 6,7-dihydro-9-fluori-8-(imidatsol-1-yyli)-5-metyyli-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksyylihappoa (esimerkistä 1) ja 10 ml vettä, lisättiin tiputtaen väkevää kloorivetyhappoa kunnes seoksen pH oli välillä 2 - 3, mikä osoitettiin lakmuspaperilla. Seosta sekoitettiin ja kuumennettiin höyryhauteella noin 20 minuuttia. Lisättiin yhtä suuri tilavuusmäärä etanolia ja syntynyt valkoinen kiinteä aine erotettiin suodattamalla, pestiin etanolilla ja kuivattiin. Tuote oli 6,7-dihydro-9-fluori-8-(imidatsol-1-yyli)-5-metyyli-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksyylihappohydrokloridia, sp. > 250°C.

Analyysi C₁₇H₁₅ClFN₃:lle:

Laskettu: C 56,1, H 4,2, N 11,55

Löydetty: C 56,0, H 4,2, N 11,5.

Esimerkki 5

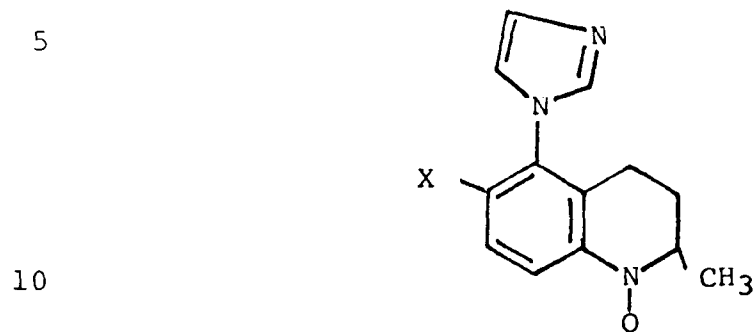
Seos, jossa oli 30 g (0,115 mmoolia) 6-fluori-2-metyyli-5-(2-merkaptimidatsol-1-yyli)kinoliinia, 60 ml ammoniumhydroksidia ja 300 ml 60-%:sta vesipitoista etanolia, kuumennettiin 50 - 55°C:seen ja lisättiin 201 g Raney-nikkeliä. Seos kuumennettiin palautusjäähdytyslämpötilaan ja pidettiin palautusjäähdytyslämpötilassa 4 tuntia, minkä jälkeen se suodatettiin. Jäännös pestiin kuumalla vesipitoisella etanolilla ja pesuneste ja suodos yhdistettiin ja haihdutettiin antamaan 6-fluori-5-(imidatsol-1-yyli)-2-metyylikinoliinia keltaisena kiinteänä aineena.

Esimerkki 6

Liuokseen, jossa oli 4,2 g (18 mmoolia) 6-fluori-5-(imidatsol-1-yyli)-2-metyylikinoliinia 75 ml:ssa etikkahappoa, lisättiin 0,5 g platina/hiiltä ja seos pelkistettiin Paar-laitteella. Viiden päivän kuluttua seos suodatettiin, suodos haihdutettiin ja jäännös laimennettiin vedellä. Vesipitoinen seos tehtiin emäksiseksi 10-%:isella vesipitoisella natriumhydroksidiliuoksella. Kiinteä aine, joka oli harmahtava, erotettiin suodattamalla antamaan 6-fluori-5-(imidatsol-1-yyli)-2-metyyli-1,2,3,4-tetrahydrokinoliini.

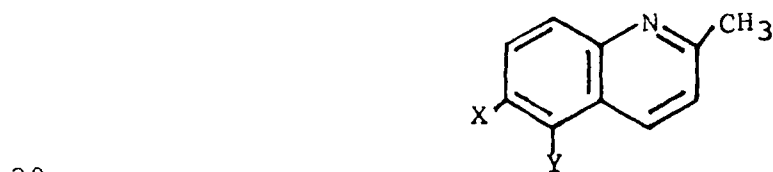
Patenttivaatimukset:

1. Yhdiste, jolla on kaava:



jossa X on vety tai halogeeni ja Q on vety tai
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$.

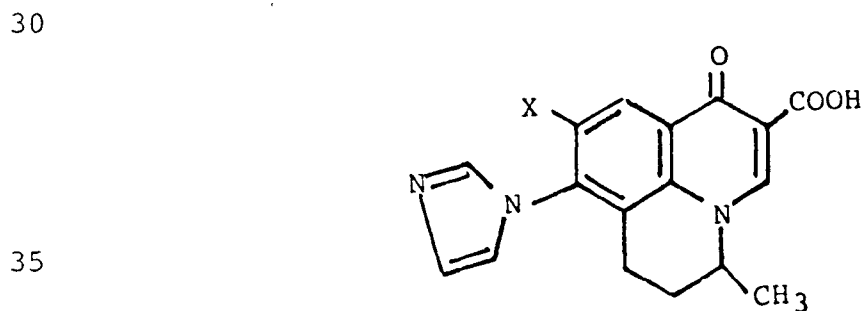
15 2. Yhdiste, jolla on kaava:



jossa X on vety tai halogeeni ja Y on imidatsol-1-yyli-,

2-merkaptimidatsol-1-yyli, $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ tai $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)_2$,
 25 jossa jokainen ryhmä R^1 toisistaan riippumatta on alkyyli,
 jossa on 1 - noin 4 hiiliatomia.

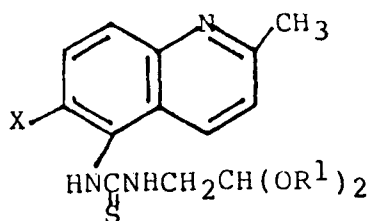
3. Menetelmä 6,7-dihydro-8-(imidatsol-1-yyli)-5-
 metyyli-1-okso-1H,5H-bentso[1,2-b:4,5-b']kinolitsiini-2-karboksyli-
 hapon valmistamiseksi, jolla on kaava:



jossa X on vety tai halogeeni, t u n n e t t u siitä,
että se käsittää vaiheet, joissa

a) suljetaan renkaaksi N-(2,2-dialkoksietyyli)-N'-(2-metyylikinolin)-5-yyli)tiourea, jolla on kaava:

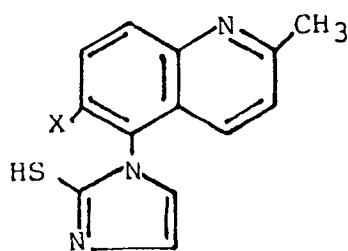
5



10

jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä ja R^1 on alkyyli,
jossa on 1 - noin 4 hiiliatomia, antamaan 5-(2-merkapt-
imidatsol-1-yyli)-2-metyylikinoliini, jolla on kaava:

15

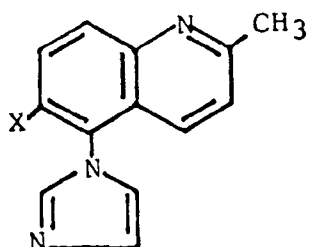


20

jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä ja

b) poistetaan rikki 5-(2-merkaptimidatsol-1-yyli)-
2-metyylikinoliinista vaiheesta a) antamaan 5-(imidatsol-
1-yyli)-2-metyylikinoliini, jolla on kaava:

25

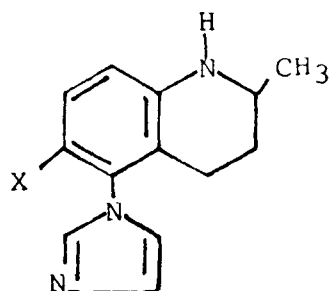


30

jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä, ja

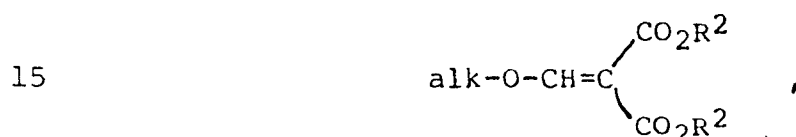
c) pelkistetään 5-(imidatsol-1-yyli)-2-metyylikino-
liini vaiheesta b) antamaan 5-(imidatsol-1-yyli)-1,2,3,4-
tetrahydro-2-metyylikinoliini, jolla on kaava:

35

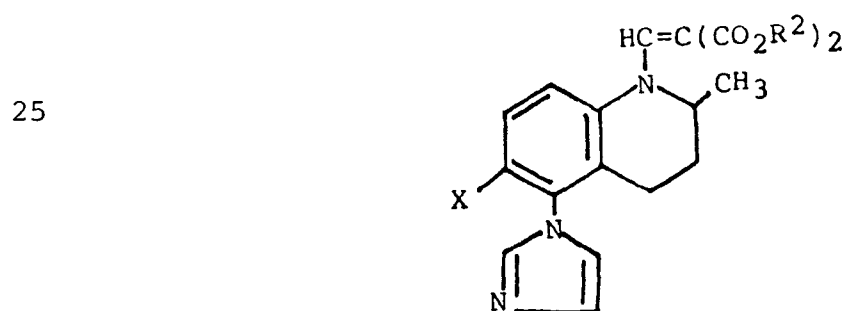


jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä ja

10 d) kondensoidaan 5-(imidatsol-1-yyli)-1,2,3,4-tetrahydro-2-metyylikinoliini vaiheesta c) alkoksimetyleenimalonihapon diesterin kanssa, jolla on kaava:



jossa alk on alkyyli, jossa on 1- noin 4 hiiliatomia ja jokainen ryhmä R^2 on itsenäisesti alkyyli, jossa on 1 -
20 noin 4 hiiliatomia, tai ryhmät R^2 muodostavat yhdessä isopropyyli-ryhmän, antamaan välituote, jolla on kaava:



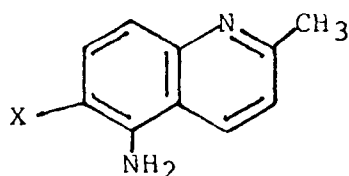
30

jossa X ja jokainen ryhmä R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja

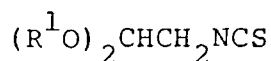
e) välituote vaiheesta d) suljetaan renkaaksi ja siitä poistetaan esteri 6,7-dihydro-8-(imidatsol-1-yyli)-
35 5-metyyli-1-okso-1H,5H-bentso[*i*]kinolitsiini-2-karboksylihapon saamiseksi.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että vaiheessa a) käytettyä N-(2,2-dial-
koksietyyli)-N'-(2-metyylikinolin-5-yyli)tioureaa saadaan
kondensoimalla 5-amino-2-metyylikinoliinia, jolla on kaava:

5

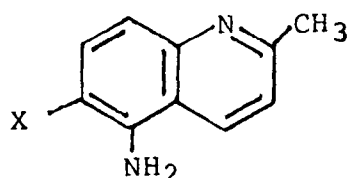


10 jossa X tarkoittaa samaa kuin patenttivaatimuksessa 3,
2,2-dialkoksietyyli-isotiosyanaatin kanssa, jolla on kaava:



15 jossa R¹ tarkoittaa samaa kuin vaatimuksessa 3.

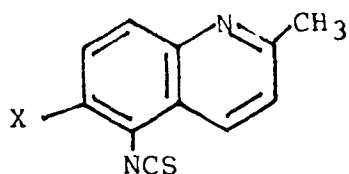
5. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että N-(2,2-dialkoksietyyli)-N'-(2-metyy-
likinolin-5-yyli)tioureaa, jota käytettiin vaiheessa a),
saadaan saattamalla ensin 5-amino-2-metyylikinoliini, jol-
20 la on kaava:



25

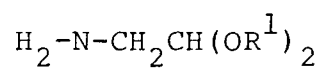
jossa X tarkoittaa samaa kuin vaatimuksessa 3, reagoimaan
tiofosgeenin kanssa, antamaan 5-isotiosyanaatti-2-metyyli-
kinoliini, jolla on kaava:

30



jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä, ja saattamalla sen jälkeen tämä 5-isotiosyanaatti-2-metyylikinoliini reagoimaan aminoasetaldehydi-dialkyyliasetaalin kanssa, jolla on kaava:

5



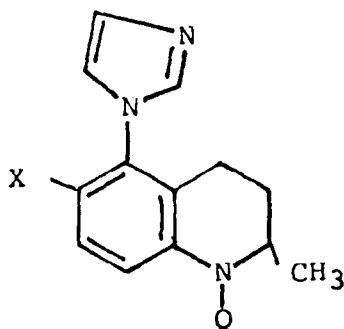
jossa R^1 tarkoittaa samaa kuin vaatimuksessa 3, antamaan N-(2,2-dialkoksietyyli)-N'-(2-metyylikinolin)-5-yyli)-
10 tiourea.

Patentkrav:

1. Förening med formeln:

5

10

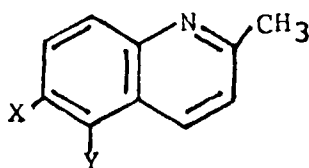


där X är väte eller halogen och Q är väte eller
 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$.

15

2. Förening med formeln:

20

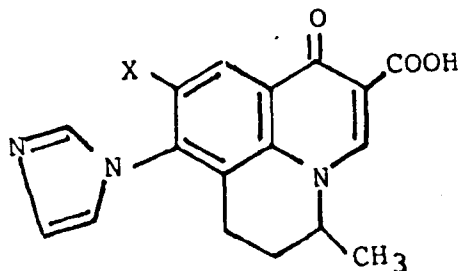


där X är väte eller halogen och Y är imidazol-1-yl, 2-
 merkaptoimidazol-1-yl, $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ eller $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OR}^1)_2$,
 där varje grupp R^1 oberoende av varandra är en alkyl med
 1- ca 4 kolatomer.

25

3. Förfarande för framställning av en 6,7-dihydro-
 8-(imidazol-1-yl)-5-metyl-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]kinolizin-
 2-karboxylsyra med formeln:

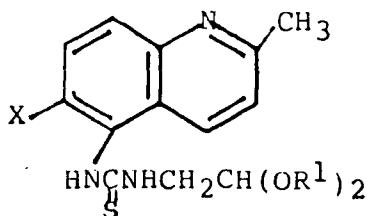
30



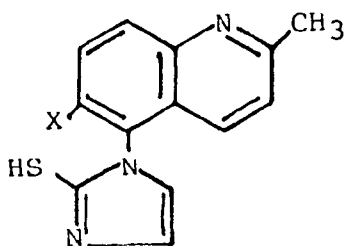
35

där X är väte eller halogen, k ä n n e t e c k n a t
därav, att det omfattar stegen

a) ringtillslutning av ett N-(2,2-dialkoxyetyl)-N'-(2-metylkinolin-5-yl)-tiourinämne med formeln:

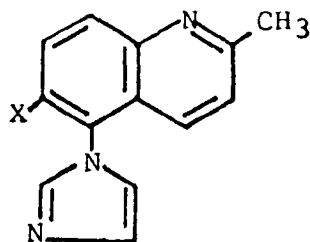


där X har den tidigare givna betydelsen, och R^1 står för
en alkyl med 1 - ca 4 kolatomer, för att åstadkomma en
5-(2-merkaptimidazol-1-yl)-2-metylkinolin med formeln:



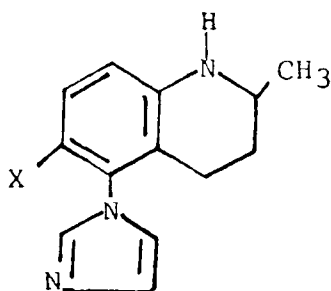
där X är som i det föregående definierats, och

b) avsvavling av 5-(2-merkaptimidazol-1-yl)-2-metylkinolinen från steget a) för att åstadkomma en 5-(imidazol-1-yl)-2-metylkinolin med formeln:



där X är som i det föregående definierats, och

c) reduktion av 5-(imidazol-1-yl)-2-metylkinolinen från steget b) för att åstadkomma en 5-(imidazol-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-metylkinolin med formeln:

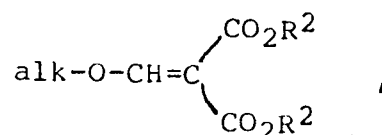


5

där X är som i det föregående definierats, och

10 d) kondensation av 5-(imidazol-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-metylkinolin från steget c) med en diester av en alkoximetylenmalonsyra med formeln:

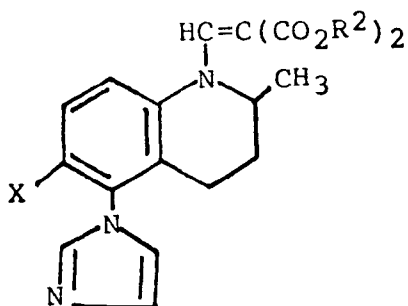
15



20

där alk är en alkyl med 1 till ca 4 kolatomer och varje grupp R^2 står beroende för en alkyl med 1 - ca 4 kolatomer, eller grupperna R^2 bildar tillsammans en isopropylgrupp, för att åstadkomma en mellanprodukt med formeln:

25

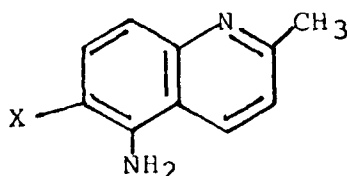


30

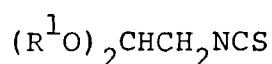
där X och varje grupp R^2 är som i det föregående definierats, och

e) ringtillslutning och avestring av mellanprodukten från steget d) för att erhålla 6,7-dihydro-8-(imidazol-1-yl)-5-metyl-1-oxo-1H,5H-benzo[*ij*]kinolinzin-2-karboxylsyra.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att det i steget a) använda N-(2,2-
dialkoxietyl)-N'-(2-metylkinolin-5-yl)tiourinämnet er-
hålles genom att kondensera en 5-amino-2-metylkinolin med
5 formeln

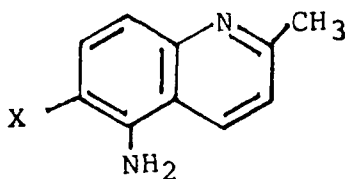


där X är som definierats i patentkravet 3, med ett 2,2-
dialkoxietylisotiocyanat med formeln

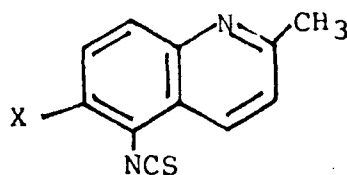


där R^1 är som definierats i patentkravet 3.

5. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att N-(2,2-dialkoxietyl)-N'-(2-metyl-
kinolin-5-yl)tiourinämnet som använts i steget a) erhålles
20 genom att först omsätta en 5-amino-2-metylkinolin med
formeln



där X är som i patentkravet 3 definierats, med tiofosgen
för att erhålla 5-isotiocyanat-2-metylkinolin med formeln



där X är som i det föregående definierats, och därefter omsättning av denna 5-isotiosyanat -2-metylkinolin med ett aminoacetaldehyd-dialkylacetal med formeln



där R^1 är som definierats i patentkravet 3, för att erhålla N-(2,2-dialkoxietyl)-N'-(2-metylkinolin-5-yl)-tiourinämne.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

FI _____

CH _____

DE H 3 144 455 (CO2D 471/06)

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

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

WT

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

11. 8. 1987

Helena Hartig

Allekirjoitus