

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 843778 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **843778**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **26.09.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **26.09.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **31.03.1985**

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

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

30.09.1983 DE P_3335472.3

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Gödecke Aktiengesellschaft, Salzufer 16, D-1000 Berlin 10, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Satzinger, Gerhard, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

2 • Barth, Hubert, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Hartenstein, Johannes, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Herrmann, M.F.R., BRD, SAKSA, (DE)

5 • Fritschi, Edgar, BRD, SAKSA, (DE)

6 • Schuett, Ilse-Dore, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

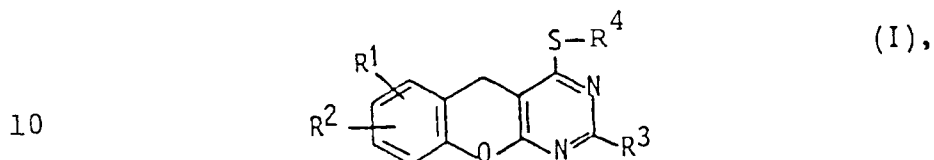
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

5H/1/-bentsopyrano/2,3-d/ pyrimidiini-johdannaiset, menetelmä niiden valmistamiseksi, sekä niiden käyttö mahan ja pohjukaissuolen limakalvovaurioiden hoidossa.

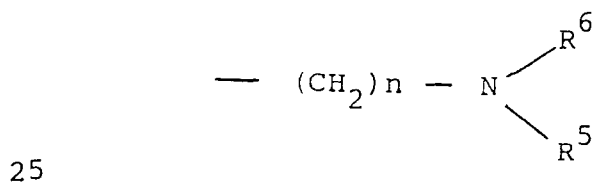
5H-/1/-benzopyrano/2,3-d/ pyrimidinderivat, förfarande för deras framställning samt deras användning vid behandling av skador på magens och tolvfingertarmens slemhinnor.

5H- $\overline{17}$ -bentsopyrano- $\overline{2,3-d7}$ pyrimidiini-johdannaiset, menetelmä niiden valmistamiseksi, sekä niiden käyttö mahan ja pohjukaissuolen limakalvovaurioiden hoidossa

5 Keksinnön kohteena ovat 5H- $\overline{17}$ bentsopyrano- $\overline{2,3-d7}$ pyrimidiini-johdannaiset, joilla on yleinen kaava I,



jossa R^1 ja R^2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsevät vety- tai halogeeniatomia, hydroksyyli-ryhmää tai suoraketjuista tai haarautunutta alkoksiryhmää, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia, tai ne merkitsevät yhdessä alkyleenioksi- tai alkyleenidioksiryhmää, jossa on 1-3 hiiliatomia tai liittynyttä aromaaattista rengasta, R^3 on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä, R^4 on alkyyliryhmä, jossa on 1-8 hiiliatomia tai ryhmä



jossa R^5 ja R^6 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsevät vetyatomia, suoraketjuista tai haarautunutta alkyyliryhmää, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia tai ne merkitsevät yhdessä typpi-atomin kanssa tyydytettyä 5- tai 6-rengasta, joka sisältää mahdollisesti muita heteroatomeja ja ne merkitsee lukuja 2-6, sekä niiden orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa muodostettavat farmakologisesti hyväksyttävät suolat.

Aromaattisena renkaana R^1 ja R^2 tulee kysymykseen ennen kaikkea fenyyliirengas. Substituoimaton fenyyliirengas on edullisesti 6,7-asemassa. Halogeeniatomeina tulevat kysymykseen fluori, kloori, bromi- ja jodiatomit. Edullisena pi-
 5 detään bromiatomia. Alkyleenioksi-ryhmänä tulee kysymykseen ennen kaikkea oksoleenirenkaan muodostava etyleenioksi-ryhmä. Alkyleenidioksi-ryhmänä pidetään edullisena metyleenidioksi-ryhmää, joka muodostaa 1,3-dioksoleenirenkaan.

Fenyyli-ryhmän R^3 substituentteina tulevat kyseeseen
 10 korkeintaan kolme substituenttia ryhmästä: halogeeniatomit, korkeintaan 4 hiiliatomia sisältävät dialkyyliaminoryhmät, tai korkeintaan 4 hiiliatomiatomia sisältävät alkyyli- tai alkoksi-ryhmät, sekä korkeintaan kaksi alkyleenidioksi-ryhmää, jotka sisältävät korkeintaan 2 hiiliatomia.

Ryhmät R^5 ja R^6 voivat muodostaa yhdessä typpi-atomin
 15 kanssa, johon ne ovat liittyneet, ennen kaikkea pyrrolidino-, piperidino-, morfolino- tai piperatsinoryhmiä.

Edullisina pidetään sellaisia yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R^1 ja R^2 ovat samanlaisia tai eri-
 20 laisia ja merkitsevät vety- tai bromiatomia, hydroksyyli-, metoksi-, tai etoksi-ryhmää tai ne merkitsevät yhdessä substituotonta, 6,7-asemassa liittyntä bentseenirengasta, R^3 on substituoimaton tai halogeeniatomilla, dimetyyliamino-, metyyli-, metyleenidioksi-ryhmällä tai korkeintaan 3 metoksi-ryhmällä substituoitu fenyyli-ryhmä, R^4 on korkeintaan 6 hiili-
 25 atomia sisältävä alkyyli-ryhmä, R^5 ja R^6 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsevät vetyatomia, metyyli- tai etyyli-ryhmää, tai ne merkitsevät yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, pyrrolidino-, piperidino-,
 30 morfolino- tai piperatsinoryhmää ja n merkitsee lukuja 2 tai 3, sekä niiden farmakologisesti hyväksyttäviä suoloja.

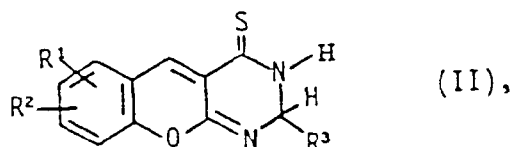
Erityisen edullisina pidetään yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa ryhmät R^1 ja R^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vety- tai bromiatomia tai metok-
 35 si-ryhmää, R^3 on fenyyli-, 4-kloorifenyyli-, 4-dimetyyli-aminofenyyli-, 4-metoksifenyyli-, 4-hydroksifenyyli-4-metyy-

lifenyyli-, 3,4-metyleenidioksifenyyyliryhmä, R^4 on n-heksyy-
liryhmä, R^5 ja R^6 merkitsevät kulloinkin metyyliiryhmää ja n
merkitsee lukua 2 tai 3, sekä niiden farmakologisesti hyväk-
syttäviä suoloja.

5 Edelleen on keksinnön kohteena kemiallisesti erikoi-
nen menetelmä yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmis-
tamiseksi, ja menetelmä on tunnettu siitä, että joko

a) yhdiste, jolla on yleinen kaava II

10

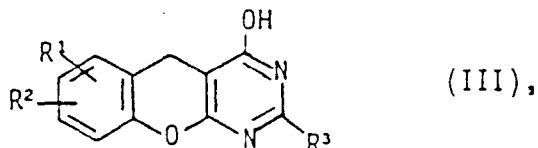


15

jossa ryhmät R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä,
tautomerisoidaan orgaanisessa liuottimessa emäksellä tai
siitä, että

b) yhdisteen, jolla on yleinen kaava III,

20

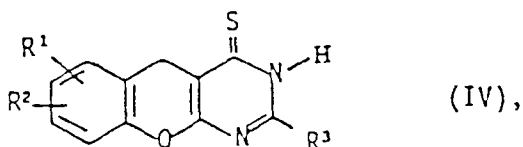


25

jossa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä,
joko

1.) annetaan reagoida fosforipentasulfidin kanssa
pyridiinissä, ja lopuksi menetelmän a) tai b) mukaan saadun
yhdisteen, jolla on yleinen kaava IV,

30



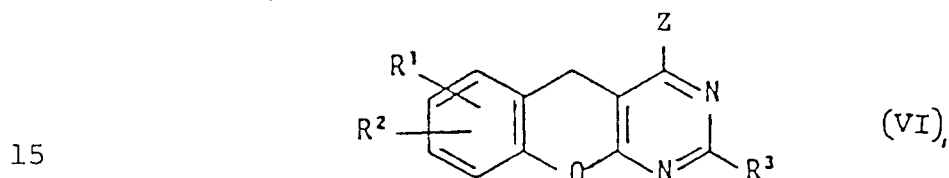
35

jossa ryhmät R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä, annetaan reagoida, mahdollisesti ilman eristämistä, alkylointianeen kanssa, jolla on yleinen kaava V



jossa R^4 merkitsee samaa kuin edellä ja X on reaktiivinen esteriryhmä, tai

10 2.) annetaan reagoida epäorgaanisten happohalogenidien, edullisesti fosforioksidikloridin/fosforipentakloridin kanssa yhdisteiksi, joilla on yleinen kaava VI



20 jossa ryhmät R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä ja Z on kloori- tai bromiatomi, ja näiden annetaan reagoida tioalkoholin kanssa, jolla on yleinen kaava IIIb,



25 jossa R^4 merkitsee samaa kuin edellä, ja näin saadut yleisen kaavan I mukaiset emäkset muutetaan mahdollisesti lopuksi sinänsä tunnetulla tavalla orgaanisilla tai epäorgaanisilla hapoilla niiden farmakologisesti hyväksyttäväksi suoloiksi.

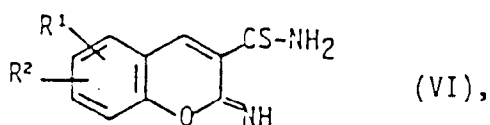
30 yleisen kaavan II mukaisten yhdisteiden reaktiossa emästen kanssa (reaktio a) käytetään edullisesti poolisia liuottimia. Näiksi soveltuvat erityisesti alemmat alkoholit, kuten esim. metanoli, etanoli tai n-butanoli.

35 Reaktioaika on kohotetussa lämpötilassa, edullisesti liuottimen paluujäähdytyslämpötilassa yleensä noin 5-30 minuutin välillä.

Emäksinä käytetään edullisesti kaliumkarbonaattia, kaliumhydroksidia, natriummetanolaattia ja natriumetanolaaattia.

Reaktion kulkua voidaan hyvin seurata aluksi useimmiten syvän keltaisen - oranssivärisen reaktioseoksen selvästi näkyvästä vaalenemisesta.

Yleisen kaavan II mukaiset lähtöyhdisteet ovat samoin uusia yhdisteitä ja niitä valmistetaan antamalla DE-julkaisusta 2 801 353 tunnettujen yhdisteiden, joilla on yleinen kaava VI



jossa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoida aromaattisen aldehydin kanssa, jolla on yleinen kaava VII,



jossa R^3 merkitsee samaa kuin edellä, katalyyttisten määrien emästä läsnä ollessa, edullisesti paluujäähdytyslämpötilassa. Emäksiksi soveltuvat tällöin erityisesti piperidiini ja trietyyliamiini. Reaktiossa muodostuva vesi poistetaan yksinkertaisimmin atseotrooppisesti siten, että lisätään veteen sekoittumatonta liuotinta, kuten esim. metyleenikloridia, kloroformia, bentseeniä tai toluenia.

Reaktioaika on yleensä 6-20 tunnin välillä.

Useimmiten keltaisen - oranssin värisiksi värjäytyneet, yleisen kaavan II mukaiset yhdisteet saostuvat reaktion kuluessa useimmiten vaikealiukoisina sakkoina ja ne voidaan eristää imusuodattamalla, pesemällä ja kuivaamalla, tai ne saadaan jäännöksestä liuottimen poistamisen jälkeen.

Käytettyjä, yleisen kaavan VI mukaisia tiokarbamoyyli-kromeeni-johdannaisia saadaan DE-patnettijulkaisun 2 801 353 sekä tunnettujen ohjeiden mukaisesti antamalla o-hydroksibentsaldehydi-johdannaisten reagoida 2-syan -tioasetamidin kanssa.

5 Yleisen kaavan III mukaisia lähtötuotteita on kuvattu julkaisussa "J. Chem Soc. S. 1335, (1980)".

Yleisen kaavan IV mukaisia yhdisteitä ei edullisesti eristetä, vaan niiden annetaan reagoida suoraan yleisen kaavan V mukaisten yhdisteiden kanssa yksivaihe menetelmää käyttäen. Reaktiivisilla esteriryhmillä tarkoitetaan vahvojen
10 mineraalihappojen, kuten esimerkiksi halogeenivetyhappojen tai rikkihapon estereitä tai puoliestereitä.

Edullisina pidetään bromideja ja klorideja.

Kaavan V mukaisia yhdisteitä käytetään niiden hydro-
15 bromidien tai hydrokloridien muodossa. Tässä tapauksessa käytetään alkylointireaktioon 2 mooliekvivalenttia emästä.

Kaavan VI mukaisten yhdisteiden reaktio tapahtuu edullisesti emäksen, kuten natriummetanolaatin tai natriumetanolaatin läsnä ollessa poolisessa liuottimessa.

20 Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet kiteytyvät saostuneesta alkalihalogenidista erilleen suodattamisen jälkeen suoraan suodoksesta tai ne saadaan sen jälkeen kun reaktioseos on haihdutettu ja jäännös on jaettu veteen sekoittumattoman orgaanisen liuottimen, kuten esim. metyleenikloridin
25 tai kloroformin, ja veden välillä ja sen jälkeen kun orgaaninen faasi on haihdutettu ja on kiteytetty sopivasta liuottimesta.

Suoloja saadaan tavanomaisella tavalla neutraloimalla emäkset vastaavilla epäorgaanisilla tai orgaanisilla hapoilla.
30 Happoina tulevat kyseeseen esim. suolahappo, rikkihappo, fosforihappo, bromivetyhappo, etikkahappo, viinihappo, maitohappo, sitruunahappo, omenahappo, salisyylihappo, askorbiinihappo, malonihappo tai meripihkahappo.

Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet ovat arvokkaita aineita hoidettaessa mahan ja pohjukaissuolen limakalvovaurioita.

5 Sulatushaavauman tämänhetkinen hoito käsittää joko mahahapon erityksen estämisen mahan seinämäsoluista tai mahahapon neutraloinnin, ennen kuin se joutuu kosketuksiin haavaisten alueiden kanssa.

Tähän mennessä on käytetty erityisesti lääkeaineita, jotka kuuluvat antikolinergisten lääkkeiden tai antasidien 10 ryhmään. Ensiksi mainituilla on yleisesti tunnettuja sivuvaikutuksia ja abtasideja täytyy antaa usein ja suurissa määrissä. Hoidon käännekohtana oli histamiinin H_2 -reseptorin salpaajan - simetidiinin - käyttöönotto; sen käyttö mahdollisesti antisekretorisen eli mahaeritystä ehkäisevän hoidon uuden 15 muodon. Simetidiinillä on kuitenkin sentraalisia ja muita sivuvaikutuksia; erityisen epämiellyttäviä ovat pitkäaikais- hoidossa esiintyvät mahan limakalvon muutokset, koska ne ovat vastuussa residiini-haavaumista, sen jälkeen kun simetidiinin käyttö on lopetettu [Int. J. Clinical Pharmacol. Therapy and Toxicol. 18/3 (1980), s. 140-143]. 20

Esillä oleva keksintö lähtee siitä ajatuksesta, että gastrointestinaalisen limakalvon suojauksen fysiologisten mekanismien tukeminen, siis limakalvoepiteelin vaurioiden 25 terapeuttinen estäminen on selvästi parempi ratkaisu kuin ulkustautien jokin muu, loppujen lopuksi epäfysiologinen terapia. Mahahaavan hoidon päämääränä oleva mahanesteen erityksen estäminen tai jopa salpaaminen aiheuttaa nimittäin melkoisia haittoja potilaille. Näin saadaan jatkuvasti tietoa- ja pohjukaissuolen mykooseista eli sienitaudeista, syövyttävistä, sienten aiheuttamista gastriiteista eli mahakatarreista ja systeemisestä Candidasienitartunnasta mahan solu- 30 jen alentuneen vastustuskyvyn seurauksena toisaalta ja mahaerityksen estymisestä johtuvan pH-arvon kohoamisen seurauksena toisaalta. Esillä olevilla, keksinnön mukaisilla yhdisteillä havaitaan selvä mahahaavan muodostukselta suojaava 35

vaikutus, antisekretoristen vaikutusten puuttuessa kokonaan. Yhdisteiden kemiallisia taudinaiheuttajia sekä stressitekijöitä vastaan kohdistuvat soluja suojaavat vaikutukset aiheuttavat sen, että ne soveltuvat monien taudinaiheuttajien
 5 hoitoon. Tällaisia ovat esimerkiksi mahahaava, mahakatarri, pohjukaissuolihaava ja haavainen paksusuolen tulehdus. Ne soveltuvat myös tukemaan antireumaattisilla lääkeaineilla steroideilla tai sytostaateilla tapahtuvaa hoitoa.

Tämän keksinnön yhdisteitä voidaan käyttää kaikissa
 10 tavanomaisissa annostelumuo-doissa; suun kautta tapahtuvaa annostelua pidetään kuitenkin edullisena. Annostelumuo-dot sisältävät tällöin tavanomaisia täyteaineita, täyte- ja liu-kuaineita ja desintegroivia lisäaineita. Tällaisia lisä-aineita ovat esimerkiksi tartraatti- ja citraattipuskuriaine,
 15 etanoli, kompleksinmuodostajat (kuten etyleenidiamiinitetra-etikkahappo ja sen myrkyttömät suolat) sekä suurimolekyylliset polymeerit (kuten nestemäinen polyetyleenioksidi) viskosi-teetin säätelemiseksi. Kiinteitä kantaja-aineita ovat esimer-
 20 kiksi tärkkelys, laktoosi, mannitoli, metyyli-selluloosa, talkki, korkeadispersinen piihappo, suurempimolekyylliset rasvahapot (kuten steariinihappo), gelatiinit, agar-agar, kalsiumfosfaatti, magnesiumstearaatti, eläin- ja kasvisras-vat, kiinteät suurimolekyylliset polymeerit (kuten polyety-leeniglykoli). Oraaliseen annosteluun soveltuvat valmisteet
 25 voivat mahdollisesti sisältää lisäksi makua parantavia ainei-ta ja/tai makeutusaineita.

Edullisena pidetyt kerta-annokset sisältävät 10-500 mg vastaavat aktiivista ainetta. Edelleen keksinnön kohteena ovat
 30 tämän johdosta lääkeaineet, jotka ovat tunnettuja siitä, että ne sisältävät tavanomaisten täyte- ja apuaineiden ohella vä-hintäin yhtä yleisen kaavan I mukaista yhdistettä, sekä ylei-sen kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttö hoidettaessa mahan ja pohjukaissuolen limakalvovaurioita. Seuraavat esimerkit sel-ventävät lähemmin keksintöä.

Esimerkki 1

4-(3-dimetyyliaminopropyyllitio)-2-fenyyli-5H- [1] bentsopyrano
 [2,3-d] pyrimidiini(1)

5 Seosta, jossa on 11,7 g 2,3-dihydro-2-fenyyli-4-tiokso-
 [1] -bentsopyrano [2,3-d] pyrimidiiniä, 11,5 g kaliumkarbonaat-
 tia ja 300 ml etanolia kuumennetaan 30 min. ajan paluujääh-
 dyttäen. Sitten tiputetaan 30 min. sisällä liuos, jossa on
 6,3 g dimetyyliaminopropyylikloridihydrokloridia 100 ml:ssa
 10 etanolia ja kuumennetaan paluujäähdyttäen edelleen 2 tunnin
 ajan. Reaktioseos suodatetaan kuumana, haihdutetaan ja jään-
 nös kiteytetään isopropanolista. Saadaan 8,7 g värittömiä
 kiteitä, joiden jp. on 94°C.

15 Lähtötuotteena käytettyä 2,3-dihydro-2-fenyyli-4-
 tiokso [1] bentsopyrano [2,3-d] pyrimidiiniä (28) valmistetaan
 seuraavasti:

10,0 g 2-imino-3-tiokarbamoyyli-(2H)-kromeenia,
 5,2 g bentsaldehydiä ja 5 tippaa piperidiiniä keitetään
 6 tunnin ajan 1 litrassa bentseeniä vedenerottimessa. Jäähdyt-
 20 tämisen jälkeen saostunut keltainen reaktiotuote imusuodate-
 taan, pestään pienellä määrällä bentseeniä ja kuivataan va-
 kuumissa.

Saanto: 11,0 g keltaisia kiteitä, sp. 220°C, hajoten.

Vastaavalla tavalla saadaan seuraavia yhdisteitä:

25 4-(2-dietyyliaminoetyyllitio)-2-fenyyli-5H- [1] bentsopyrano
 [2,3-d] pyrimidini (2)

Saanto 71 %, jp. 109°C

30 4-(2-morfolinoetyyllitio)-2-fenyyli-5H- [1] bentsopyrano
 [2,3-d] pyrimidiini(3)

Saanto 77 %, jp. 155°C

Esimerkki 2

2-(4-kloorifenyyli)-4-(2-piperidinoetyylitio)-5H- $\bar{1}$ 7bentsopyrano $\bar{2}$,3-d $\bar{7}$ pyrimidiini (4)

1,6 g natriumia liuotetaan 500 ml:aan abs. etanolia, lisätään 11,4 g 2-(4-kloorifenyyli)-2,3-dihydro-4-tioksobentsopyrano $\bar{2}$,3-d $\bar{7}$ pyrimidiiniä ja kuumennetaan 30 minuutin ajan kiehuvana. Sitten tiputetaan liuos, jossa on 6,4 g N-(2-kloorietyyli)-piperidiini hydrokloridia 100 ml:ssa abs. etanolia ja kuumennetaan paluujäähdyttären edelleen 1 tunnin ajan. Jäähdytetään, saostunut sakka imusuodatetaan ja pestään hyvin vedellä. Lopuksi kiteytetään dimetyyli ormamidista. Saadaan 12,1 g kellertavia kiteitä, joiden jp. on 179°C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

2-(4-kloorifenyyli)-4-(3-dimetyyliaminopropyylitio)-5H- $\bar{1}$ 7bentsopyrano $\bar{2}$,3-d $\bar{7}$ pyrimidiini (5)

Saanto 57 %, jp. 118°C

2-(4-kloorifenyyli)-4-(2-dietyyliaminoetyylitio)-5H- $\bar{1}$ 7bentsopyrano $\bar{2}$,3-d $\bar{7}$ pyrimidiini (6)

Saanto 59 %, jp. 116°C

2-(4-dimetyyliaminofenyyli)-4-(2-morfolinoetyylitio)-5H- $\bar{1}$ 7bentsopyrano $\bar{2}$,3-d $\bar{7}$ pyrimidiini (7)

Saanto 93 % jp. 181°C

2-(4-dimetyyliaminofenyyli)-4-(3-dimetyyliaminopropyylitio)-5H- $\bar{1}$ 7bentsopyrano $\bar{2}$,3-d $\bar{7}$ pyrimidiini (8)

Saanto 60 %, jp. 131°C

2-(4-dimetyyliaminofenyyli)-4-(2-piperidinoetyylitio)-5H- $\bar{1}$ 7bentsopyrano $\bar{2}$,3-d $\bar{7}$ pyrimidiini (9)

Saanto 87 %, jp. 162°C

4-(3-dimetyyliaminopropyylitio)-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5H- $\bar{1}$ 7bentsopyrano $\bar{2}$,3-d $\bar{7}$ pyrimidiini (12)

Saanto 66 %, sp. 125°C

4-(2-dimetyyliaminoetyylitio)-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5H- $\bar{1}$ 7bentsopyrano $\bar{2}$,3-d $\bar{7}$ pyrimidiini (13)

Saanto 70 %, jp. 167°C

4-(2-piperidinoetyylitio)-2-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-5H- $\bar{1}$ 7bentsopyrano $\bar{2}$,3-d $\bar{7}$ pyrimidiini (14)

Saanto 84 %, jp. 168°C

- 4-(2-dietyyliaminoetyylitio)-2-(4-metyylifenyyli)-5H-
/17bentsopyrano/2,3-d7pyrimidiini (15)
Saanto 59 %, jp. 118°C
- 5 4-(3-dimetyyliaminopropyylitio)-2-(4-metyylifenyyli)-5H-
/17bentsopyrano/2,3-d7pyrimidiini (16)
Saanto 65 %, jp. 109°C
- 4-(2-morfolinoetyylitio)-2-(4-metyylifenyyli)-5H-/17bentso-
pyrano/2,3-d7pyrimidiini (17)
Saanto 87 % jp. 178°C
- 10 4-(3-dimetyyliaminopropyylitio)-2-(4-metoksifenyyli)-5H-
/17bentsopyrano/2,3-d7pyrimidiini (18)
Saanto 70 %, jp. 100°C
- 4-(2-dimetyyliaminoetyylitio)-7-metoksi-2-fenyyli-5H-/17bentso-
pyrano/2,3-d7pyrimidiini (19)
15 Saanto 61 %, jp. 140°C
- 7-bromi-4-(2-morfolinoetyylitio)-2-fenyyli-5H-/17bentsopyra-
no/2,3-d7pyrimidiini (20)
Saanto 73 %, jp. 190°C
- 9-etoksi-2-fenyyli-4-(2-pyrrolidinoetyylitio)-5H-/17bentsopyra-
no/2,3-d7pyrimidiini (21)
20 Saanto 52 %, jp. 150°C
- 6,8-dimetoksi-2-fenyyli-4-(2-piperidinoetyylitio)-5H-/17
bentsopyrano/2,3-d7pyrimidiini (22)
Saanto 55 %, jp. 165°C
- 25 4-(2-aminoetyylitio)-2-fenyyli-5H-/17bentsopyrano/2,3-d7
pyrimidiini (23)
Saanto 70 %, jp. 152°C
- 4-(2-aminoetyylitio)-7-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)5H-
/17bentsopyrano/2,3-d7pyrimidiini (24)
30 Saanto 78 %, jp. 153°C
- 4-(2-aminoetyylitio)-7-bromi-2-(4-metoksifenyyli)-5H-/17
bentopyrano/2,3-d7pyrimidiini (25)
Saanto 60 %, jp. 196°C
- 2-(4-metyylifenyyli)-4-(3-morfolinopropyylitio)-5H-/17bentso-
pyrano/2,3-d7pyrimidiini (26)
35 Saanto 73 %, jp. 139°C

- 4-(3-aminopropyykitio)-2-(4-metyylifenyyli)-5H- $\underline{1}$ $\overline{7}$ bentsopyrano/ $\underline{2}$,3- $\underline{d}$ $\overline{7}$ pyrimidiini (27)
Saanto 32 %, jp. 131°C
- 5 11-(2-dietyyliaminoetyylitio)-9-fenyyli-12H-nafto/ $\underline{1}$ ',2':5, $\underline{6}$ $\overline{7}$ pyrano/ $\underline{2}$,3- $\underline{d}$ $\overline{7}$ pyrimidiini (27)
Saanto 70 %, jp. 174°C
- 4-(3-metyyliaminopropyylitio)-2-(4-metyylifenyyli)-5H- $\underline{1}$ $\overline{7}$ bentsopyrano/ $\underline{2}$,3- $\underline{d}$ $\overline{7}$ pyrimidiini (27a)
Saanto 46 %, jp. 125-127°C
- 10 4-(2-dietyyliaminoetyylitio)-2-(4-hydroksifenyyli)-5H- $\underline{1}$ $\overline{7}$ bentsopyrano/ $\underline{2}$,3- $\underline{d}$ $\overline{7}$ pyrimidiini (10)
Saanto 59 %, jp. 178°C
- 2-(4-hydroksifenyyli)-4-(2-morfolinoetyylitio)-5H- $\underline{1}$ $\overline{7}$ bentsopyrano/ $\underline{2}$,3- $\underline{d}$ $\overline{7}$ pyrimidiini (11)
15 Saanto 47 %, jp. 225°C
- 4-heksyylitio-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5H- $\underline{1}$ $\overline{7}$ bentsopyrano/ $\underline{2}$,3- $\underline{d}$ $\overline{7}$ pyrimidiini (35)
Saanto 68 % jp. 111°C
- 4-(3-dimetyyliaminopropyylitio)-2-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-5H- $\underline{1}$ $\overline{7}$ bentsopyrano/ $\underline{2}$,3- $\underline{d}$ $\overline{7}$ pyrimidiini (36)
20 Saanto 70 %, jp. 162°C
- 4-(3-dimetyyliaminopropyylitio)-7,8-metyleenidioksid-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5H- $\underline{1}$ $\overline{7}$ bentsopyrano/ $\underline{2}$,3- $\underline{d}$ $\overline{7}$ pyrimidiini (37)
25 Saanto 49 %, jp. 164°C
- 4-(6-dimetyyliaminoheksyylitio)-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5H- $\underline{1}$ $\overline{7}$ bentsopyrano/ $\underline{2}$,3-pyridimiidini (38)
Saanto 56 %, jp. 96°C
- 6-(3-dimetyyliaminopropyylitio)-2,3-dihydro-8-(4-metyylifenyyli)-5H-furo/ $\underline{2}$ ',3':7, $\underline{8}$ $\overline{7}$ $\underline{1}$ $\overline{7}$ bentsopyrano/ $\underline{2}$,3- $\underline{d}$ $\overline{7}$ pyrimidiini (39)
30 Saanto 69 %, jp. 171°C,

Yhdisteitä (10) ja (11) valmistettaessa käytetään tautomerisointireaktiossa 3 mooliekvivalenttia natriumia ja seosta käsitellään seuraavasti:

Reaktioseos haihdutetaan rotaatiohaihduttimessa, jään-
 5 nös kaadetaan 300 ml:aan vettä ja pH saatetaan laimennetulla suolahapolla arvoon 7. Tällöin saostunut sakka imusuodattetaan ja kiteytetään etanolista.

Mainittujen yhdisteiden valmistukseen käytettyjä, yleisen kaavan II mukaisia 2-aryyli-2,3-dihydro-4-tiokso-
 10 bentsopyrano(2,3-d)-pyrimidiinejä saadaan esimerkin l. mukaisesti kondensoimalla yleisen kaavan VI mukaiset 2-imino-3-tiokarbamoyyli(2H)-kromeenit sopivilla, yleisen kaavan VII mukaisilla aldehydeilla:

2-(4-kloorifenylyli)-2,3-dihydro-4-tiokso- $\text{--}\overline{17}$ bentsopyrano
 15 $\text{--}\overline{2,3-d7}$ pyrimidiini

Saanto 61 %, keltaisia kiteitä, jp. 246°C, hajoten.

2-(4-dimetyyliaminofenylyli)-2,3-dihydro-4-tiokso $\text{--}\overline{17}$ bentsopyrano $\text{--}\overline{2,3-d7}$ pyrimidiini

Saanto 63 %, oranssinvärisiä kiteitä, jp. 218°C, hajoten

20 2,3-dihydro-2-(4-hydroksifenylyli)-4-tiokso- $\text{--}\overline{17}$ bentsopyrano
 $\text{--}\overline{2,3-d7}$ pyrimidiini

Saanto 80 %, keltaisia kiteitä, jp. 248°C, hajoten.

2,3-dihydro-2-(4-metyylifenylyli)-4-tiokso $\text{--}\overline{17}$ bentsopyrano
 $\text{--}\overline{2,3-d7}$ pyrimidiini

25 Saanto 52 %, keltaisia kiteitä jp. 205°C, hajoten

2,3-dihydro-2-(4-metoksifenylyli)-4-tiokso $\text{--}\overline{17}$ bentsopyrano
 $\text{--}\overline{2,3-d7}$ pyrimidiini

Saanto 52 %, keltaisia kiteitä, jp 202°C, hajoten

2,3-dihydro-2-(3,4-metyleenidioksifenylyli)-4-tiokso- $\text{--}\overline{17}$
 30 bentsopyrano $\text{--}\overline{2,3-d7}$ pyrimidiini

Saanto 56 %, keltaisia kiteitä jp. 226°C, hajoten

2,3-dihydro-2-(3,4,5-trimetoksifenylyli)-4-tiokso- $\text{--}\overline{17}$ bentsopyrano $\text{--}\overline{2,3-d7}$ pyrimidiini

Saanto 85 %, keltaisia kiteitä, jp. 290°C, hajoten

35 2,3-dihydro-7-metoksi-2-fenylyli-4-tiokso- $\text{--}\overline{17}$ bentsopyrano
 $\text{--}\overline{2,3-d7}$ pyrimidiini

Saanto 87 %, keltaisia kiteitä, jp. 223°C, hajoten

- 9,10-dihydro-9-fenyyli-11-tiokso-nafto/1',2';5,6pyrano
/2,3-d7pyrimidiini
Saanto 85 %, jp. 320°C, hajoten
- 7-bromi-2,3-dihydro-2-fenyyli-4-tiokso-/17bentsopyrano
/2,3-d7pyrimidiini
Saanto 80 %, jp. 330°C. hajoten
- 9-etoksi-2,3-dihydro-2-fenyyli-4-tiokso/17bentsopyrano/2,3-d7
pyrimidiini
Saanto 77 %, jp. 215°C, hajoten
- 2,3-dihydro-6,8-dimetoksi-2-fenyyli-4-tiokso-/17bentsopyrano
/2,3-d7pyrimidiini
Saanto 68 %, jp 298°C, hajoten
- 2,3-dihydro-7-metoksi-2-(4-metoksifenyyli)-4-tiokso-/17
bentsopyrano/2,3-d7pyrimidiini
Saanto 72 %, jp 250°C, hajoten
- 7-bromi-2,3-dihydro-2-(4-metoksifenyyli)-4-tiokso-/17bentso-
pyrano/2,3-d7pyrimidiini
Saanto 75 %, jp. 235°C, hajoten
- 2,3-dihydro-7,8-metyleenidioksi-2-(3,4-metyleenidioksife-
nyyli)-4-tiokso-/17bentsopyrano/2,3-d7pyrimidiini
Saanto 93 %, jp 270°C, hajoten
- 2,3,7,8-tetrahydro-8-(4-metyylifenyyli)-6-tiokso-furo
/2',3':7,87/17bentsopyrano/2,3-d7pyrimidiini
Saanto 80 % jp. 210°C:sta alkaen, hajoten
- Esimerkki 3
- 2-fenyyli-4-tiokso-3H,5H-/17bentsopyrano/2,3-d7pyrimidiini (29)
- 1,1 g natriumia liuotetaan 300 ml:aan abs. etanolia,
lisätään 14,6 g 2,3-dihydro-2-fenyyli-4-tiokso-/17-bentsopy-
rano/2,3-d7pyrimidiiniä ja kuumennetaan 1 tunnin ajan kiehu-
vana. Tämän jälkeen reaktioseos haihdutetaan rotaatiohaidut-
timessa, kaadetaan 300 ml:aan vettä ja saatetaan varovasti
laimennetulla suolahapolla happameksi. Saostunut sakka imu-
suodatetaan ja kiteytetään dimetyyliformamidi/etanolistä.
- Saanto: 80 % keltaisia kiteitä, jp. 245°C (hajoten).

Vastaavalla tavalla saadaan:

2-(4-dimetyyliaminofenyyli)-4-tiokso-3H,5H- $\underline{17}$ bentsopyrano/ $\underline{2,3-d7}$ pyrimidiini (30)

Saanto 76 %, keltaisina kiteinä, jp. 245°C, hajoten

5 2-(4-metoksifenyyli)-4-tiokso-3H,5H- $\underline{17}$ bentsopyrano/ $\underline{2,3-d7}$ pyrimidiini (31)

Saanto 74 %, keltaisina kiteinä, jp. 265°C, hajoten

2-(4-kloorifenyyli)-4-tiokso-3H,5H- $\underline{17}$ bentsopyrano/ $\underline{2,3-d7}$ pyrimidiini (32)

10 Saanto 70 %, keltaisina kiteinä, jp. 340°C, hajoten

4-tiokso-2-(3,4,5-trimetoksifenyyli)-3H,5H- $\underline{17}$ bentsopyrano/ $\underline{2,3-d7}$ pyrimidiini (33)

Saanto 79 %, okranvärisinä kiteinä, jp. 290°C, hajoten

15 2-(4-hydroksifenyyli)-4-tiokso-3H,5H- $\underline{17}$ bentsopyrano/ $\underline{2,3-d7}$ pyrimidiini (34)

Saanto 65 %, kellertävinä kiteinä, jp. 274°C, hajoten

Esimerkki 4

4-(3-dimetyyliamiinipropyylitio)-2-fenyyli-5H- $\underline{17}$ bentsopyrano/ $\underline{2,3-d7}$ pyridimiini

20 8,1 g 4-hydroksi-2-fenyyli- $\underline{17}$ bentsopyrano/ $\underline{2,3-d7}$ pyrimidiiniä, 9,0 g fosforipentakloridia ja 36 ml fosforioksikloridia kuumennetaan 2 tunnin ajan palauujäähdyttäen.

Tämän jälkeen ylimäärä fosforioksikloridia tislataan vesisuihkuvakuumissa ja jäännös jaetaan kloroformin ja veden

25 välillä, jolloin pH säädetään suunnilleen arvoon 6 lisää-

mällä 10 %:sta natronlipeätä. Orgaaninen faasi erotetaan, kloroformi poistetaan rotaatiohaiduttimessa ja jäännös

kromatografioidaan silikageelillä käyttäen sykloheksaani/kloroformia (1:1) eluointiaineena. Saadaan 4,0 g 4-kloori-2-

30 fenyyli- $\underline{17}$ bentsopyrano/ $\underline{2,3-d7}$ pyrimidiiniä, jp:een ollessa 168-170°C värittöminä kiteinä.

0,05 g natriumia liuotetaan 10 ml:aan abs. etanolia ja liuokseen lisätään 0,25 g 3-dimetyyliamino-1-propaanitiolia. Tämä

liuos tiputetaan palauujäähdytyslämpötilassa liuokseen, jos-

35 sa on 0,6 g 4-kloori-2-fenyyli- $\underline{17}$ bentsopyrano/ $\underline{2,3-d7}$ pyrimidiiniä ja tämän jälkeen kuumennetaan 2 tunnin ajan palauujäähdyttäen.

Jäähdyttämisen jälkeen suodatetaan, suodos haihdutetaan kuiviin ja jäännös jaetaan kloroformin ja veden välillä. Orgaaninen faasi erotetaan, kloroformi poistetaan tislamalla ja jäännös kiteytetään etanolista.

5 Saadaan 0,4g värittömiä, joiden jp. on 93°C.

Vastaavalla tavalla saadaan:

4-(4-dimetyyliaminobutyyylitio)-2-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-5H-[1,7]bentsopyrano[2,3-d]pyrimidiini

Saanto 64 %, jp. 97-98°C.

10 Seuraavat vertailukokeet osoittavat yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden uudenlaisen vaikutustavan simetidiiniin verrattuna.

Farmakologiset menetelmät

1. Indometanisiinilla aiheutettu mahahaava

15 Koe-eläiminä käytettiin uros-rottia (Sprague Dawley SIV 50), joiden paino oli 150-200 g. Koe-eläimiä pidettiin 24 tunnin ajan ennen kokeen alkua ravinnotta. Juomavettä oli vapaasti käytettävissä. Eläimet jaettiin kolmeen, kulloinkin kymmenen rottia käsittäviin ryhmiin. Haavaumien aiheuttamiseksi kaikille eläimille annosteltiin indometasiinia intragastralisesti annostuksen ollessa 40 mg/kg. Ryhmät saivat samanaikaisesti välityksainetta (kontrolliryhmä), ainesuspensiota (estiryhmä) tai vertailuainetta (simetidiiniä 100/200 mg/kg). 5 tunnin kuluttua annostelusta eläimet 20 tapettiin CO₂-kaasulla, mahalaukku poistettiin ja avattiin isoa kaarretta pitkin. Sen jälkeen kun pH-arvo oli mitattu, tutkittiin mahdollisten haavaumien esiintyminen mahalaukussa stereosuurenuslasia käyttäen. Haavauminen arviointi ja haavaumaindeksin laskeminen (HI) tapahtuivat julkaisussa 25 "Chaumontet et al. Arznei. u. pharm. Forschung/Drug Research 28 (II) s. 2119-2121 (1978) "kuvatun menetelmän mukaisesti. Aineiden vaikutus ilmoitettiin indometasiinilla aiheutettujen haavaumien muodostuksen prosentuaalisena estymisenä 30 käsittelemättömään kontrolliryhmään verrattuna.

2. Kylmyyden-stressin aiheuttama mahahaava

Koe-eläiminä käytettiin uros-rottia (Sprague Dawley SIV 50), joiden paino oli 110-150 g. Koe-eläimiä pidettiin 24 tunnin ajan ennen kokeen alkua ravinnotta; juomavettä oli vapaasti käytettävissä.

Rotat jaettiin kolmeen, kulloinkin 10 rottia käsittäviin ryhmiin, jolloin yhdelle ryhmälle annosteltiin välityssainetta (0,8 % metoceliä), toiselle ryhmälle annosteltiin testiainetta suspensiona 0,8 5:ssa metocelissä ja kolmannelle ryhmälle annosteltiin vertailustandardia (simetidiiniä 50 mg/kg) intragastraalisesti. Välittömästi aineiden annostelun jälkeen eläimet nukutettiin Penthrane'lla ja kiinnitettiin kiinnityssiteellä selällään maaten pieneen puulautaan.

Näin liikkumattomiksi saatetut eläimet vietiin 14 tunnin ajaksi +15°C:een säädettyyn, pysyvästi valaistuun huoneeseen, jonka suhteellinen ilman kosteus oli 50 - 60 %.

Mainitun valotusajan jälkeen rotat tapettiin CO₂:lla mahalaukku poistettiin ja avattiin isoa kaarretta pitkin.

Sen jälkeen kun pH-arvo oli mitattu, tutkittiin mahan limakalvolla mahdollisesti esiintyvät haavaumat stereosuurenuslasia käyttäen. Haavauminen arviointin ja haavauma-indeksin (HI) laskeminen tapahtuivat kuten kokeessa 1., jolloin aineiden vaikutus ilmoitettiin mahahaavan muodostuksen prosentuaalisena estymisenä käsittelemättömään kontrolliryhmään verrattuna.

3. Mahahapon erityksen estymisen tutkiminen Ghosh'in ja Schilt'in mukaan (Brit. J. Pharmacol. 13.S 54-61 (1958)).

Koe-eläiminä käytettiin uros-rottia (Sprague Dawley SIV 50), joiden paino oli 300-450 g. Eläimiä pidettiin 24 tunnin ajan ennen kokeen alkua ravinnotta, vettä oli vapaasti käytettävissä.

Eläimet nukutettiin annostelemalla intraperitoneaalisesti 1,25 g/kg Uretha'ia.

Henkitorvi, kaulalaskimo, pään valtimo ja ruokatorvi vapautettiin, lopuksi tehtiin mahanportti-avanne. Ruokatorvi-sondin kautta annosteltiin mahaan perfuusiona 1/4000 N NaOH:ta virtausnopeuden ollessa 3 ml/min. NaOH-perfuusion avulla mahanesteen pH-arvo säädettiin lähes 7:ksi ja pH mitattiin jatkuvasti mittauselektrodia käyttäen.

Kaulalaskimon kautta annosteltiin nyt infuusiona happia stimuloivaa ainetta (karbakoliinia 0,25 µg/min. tai pentagastriinia 1 µg/kg/min). Saavutettaessa maksimi-mahaeritys (pH 3,5) voitiin testiainetta annostella suspensiona 0,8 %:ssa metocelissä pohjukkaissuolikatetrin kautta.

Tunnin kuluttua testiaineen annostelusta annettiin pohjukkaissuolen kautta mahaeritystä ehkäisevää vertailuainetta simetidiiniä 30 mg/kg. Koe päätettiin, sen jälkeen kun oli saavutettu jälleen lähtö-pH-arvo 7.

Akuutin toksisuuden tutkiminen

Menetelmä:

Akuutin toksisuuden määrittäminen suoritettiin uros- hiirille (NMRI), joiden paino oli 20-35 g. Kaikkia koe-eläimiä pidettiin 20 tunnin ajan ennen kokeen alkua ravinnotta. Vettä on vapaasti käytettävissä. Kuhunkin annostusryhmään kuului 4 eläintä. Annossarja oli logaritminen. Testiaineita annosteltiin intragastralisesti suspensiona 0,8 %:ssa metocelissä. Annostelumäärä oli 20 ml/painokilo. Eläimiä tarkkailtiin yhteensä 7 päivän ajan.

Eläinten säästämiseksi annostuksia, jotka vastasivat yli 1600 mg/kg:n LD₅₀-arvoja, ei otettu huomioon.

Seuraavassa taulukossa ovat ilmoitettuna kokeiden tulokset.

Taulukko I

Aine	Annos intragast-raalises- ti annosteltuna	Haavaumamalli: suojaava vaikutus%:ssa "Indometasiini"	"Stressi"	Mahaerityksen estyminen (Gosh+Schild- menetelmä)	LD50 (hiiri) mg/kg intraaagest- raalisesti annos- teltuna 7-päivän arvot
Yhdiste (1)	125 250	88 95	70 86	ei vaikutusta ei vaikutusta	> 1600
Yhdiste (16)	125 250	83 99,5	72	ei vaikutusta ei vaikutusta	> 1600
Yhdiste (26)	250	50		ei vaikutusta	> 1600
Yhdiste (27a)	250	94		ei vaikutusta	> 1600
Simeti- diini	5 i.v. 100 200 3 x 100	80 89	53 54 39	pH 7,9 35 min. kuluttua	2600

Vertailukokeiden tulokset osoittavat, että yleisen kaavan I mukaisilla yhdisteillä havaitaan molemmissa haavaumamalleissa hyvä mahahaavan muodostukselta suojaava vaikutus, joka on selvästi parempi kuin simetidiinin vastaava vaikutus.

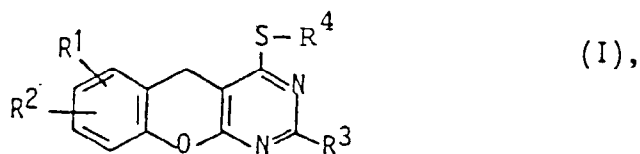
5 Tällöin keksinnön mukaisilla aineilla ei havaita missään tapauksessa antiseptetorista eli mahaeristystä ehkäisevää vaikutusta. Toksisuus on kaikilla tutkituilla yhdisteillä yli 1600, so. samaa suuruusluokkaa kuin simetidiinin toksisuus.

Tällöin on kysymyksessä tähän mennessä tuntematon,

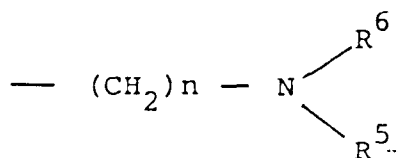
10 hyvin tehokas mahahaavan muodostukselta suojaava ainetyyppi, jolla ei ole mainittavia sivuvaikutuksia.

Patenttivaatimukset:

1. Tapa valmistaa yhdisteitä, joilla on yleinen
kaava I,

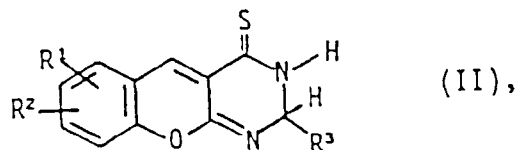


jossa R^1 ja R^2 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsevät vety- tai halogeeniatomia, hydroksyyli-ryhmää tai suoraketjusta tai haarautunutta alkoksiryhmää, jossa on korkeintaan 4 hiiliatomia tai ne merkitsevät yhdessä alkyleeni-oksi- tai alkyleenidioksiryhmää, jossa on 1-3 hiiliatomia tai liittynyttä aromaattista rengasta, R^3 on mahdollisesti substituoitu fenyyli-ryhmä, R^4 on suoraketjuinen tai haarautunut alkyyli-ryhmä, jossa on 1-8 hiiliatomia tai ryhmä



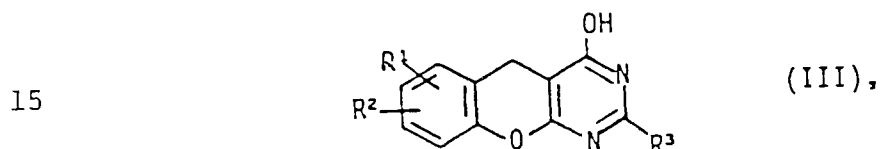
jossa R^5 ja R^6 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsevät vetyatomia, suoraketjuista tai haarautunutta alkyyli-ryhmää, jossa on korkeintaan 6 hiiliatomia tai ne merkitsevät yhdessä typpi-atomin kanssa tyydytettyä 5- tai 6-rengasta, joka sisältää mahdollisesti muita heteroatomeja ja n merkitsee lukuja 2-6, sekä niiden orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa muodostettuja farmakologisesti hyväksyttäviä suoloja, menetelmä on t u n n e t t u siitä, että joko

a) yhdiste, jolla on yleinen kaava II



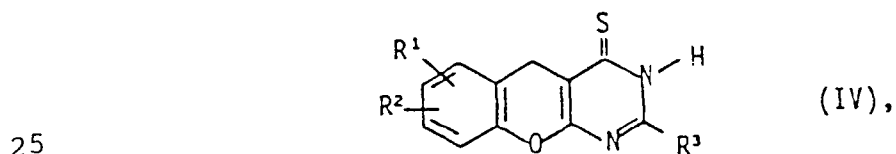
10 jossa ryhmät R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä,
tautomerisoidaan orgaanisessa liuottimessa emäksellä tai
siitä, että

b) yhdisteen, jolla on yleinen kaava III,



jossa R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä, joko

20 1. annetaan reagoida fosforipentasulfidin kanssa py-
ridiinissä ja lopuksi menetelmän a) tai b) mukaan saadun
yhdisteen, jolla on yleinen kaava IV,



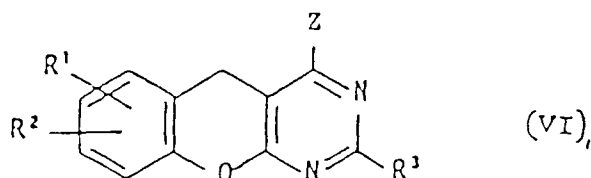
jossa ryhmät R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä,
annetaan reagoida, mahdollisesti ilman eristämistä, alky-
lointiaineen kanssa, jolla on yleinen kaava V,

30

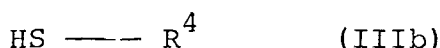


jossa R^4 merkitsee samaa kuin edellä ja X on reaktiivinen esteriryhmä, tai

2. annetaan reagoida epäorgaanisten happohalogenidien kanssa, edullisesti fosforioksidikloridin/fosforipentakloridin kanssa yhdisteiksi, joilla on yleinen kaava VI,

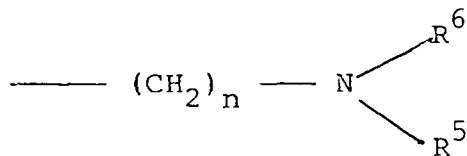


jossa ryhmät R^1 , R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä ja Z on kloori- tai bromiatomi, ja näiden annetaan reagoida tioalkoholin kanssa, jolla on yleinen kaava IIIb,



jossa R^4 merkitsee samaa kuin edellä, ja näin saadut, yleisen kaavan I mukaiset emäkset muutetaan mahdollisesti lopuksi sinänsä tunnetulla tavalla orgaanisilla tai epäorgaanisilla happoilla niiden farmakologisesti hyväksyttäviksi suoloiksi.

2. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 määritellyn yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että R^1 ja R^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja merkitsevät vety- tai bromiatomia, hydroksyyli-, metoksi- tai etoksiryhmää tai ne merkitsevät yhdessä substituotonta, 6,7-asemassa liittynyttä bentseenirengasta, R^3 on substituotomien tai halogeeniatomilla, dimetyyliamino-, metyyli-, metyleenidiksiryhmällä tai korkeintaan 3 metoksiryhmällä substituoitu fenyyli-ryhmä, R^4 on alkyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia tai dialkyyliaminoryhmä, jolla on kaava,



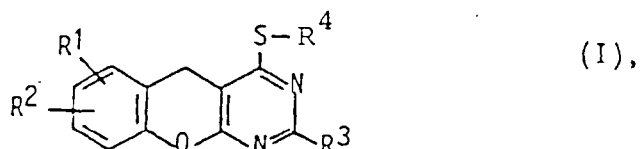
jossa R^5 ja R^6 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, merkitsevät vetyatomia, metyyli- tai etyyli-ryhmää, tai ne merkitsevät yhdessä typpi-atomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, pyrrolidino-, piperidino-, morfolino- tai piperatsi-
 5 noryhmää ja n merkitsee lukuja 2 tai 3, sekä niiden farmakologisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä
 4-(3-dimetyyliaminopropyyli-)-2-fenyyli-5H-1/bentsopyrano
2,3-d7pyrimidiini(1):n valmistamiseksi.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av föreningar
med den allmänna formeln I

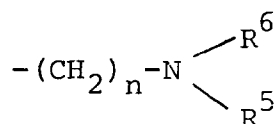
5



10

där R^1 och R^2 som kan vara lika eller olika står för en väte- eller halogenatom, en hydroxylgrupp eller en rak-
kedjig eller grenad alkoxigrupp med upp till 4 kolatomer,
eller betyder gemensamt en alkylenoxi- eller en alkylen-
dioxigrupp med 1-3 kolatomer eller en ankondenserad aro-
matisk ring, R^3 är en eventuellt substituerad fenylrest,
 R^4 är en rakkedjig eller grenad alkylgrupp med upp till
8 kolatomer eller resten

20

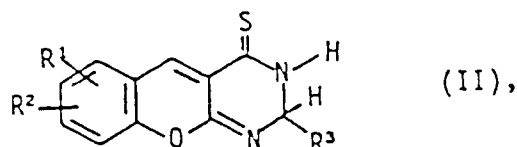


25

där R^5 och R^6 som kan vara lika eller olika står för en
väteatom, en rakkedjig eller grenad alkylgrupp med upp
till 6 kolatomer eller betyder gemensamt med kväveato-
men en mättad 5- eller 6-ring med eventuellt ytterligare
heteroatomer och n betyder talen från 2 till 6; och de-
ras farmakologiskt godtagbara salter med organiska eller
oorganiska syror; k ä n n e t e c k n a t därav, att
antingen

30

(a) en förening med den allmänna formeln II



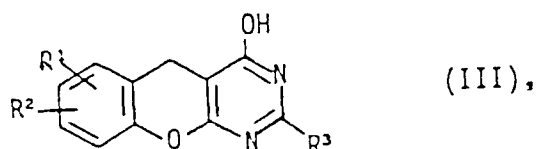
35

där resterna R^1 , R^2 och R^3 har den ovan nämnda betydelsen,

tautomeriseras i ett organiskt lösningsmedel med en bas
eller genom att

(b) en förening med den allmänna formeln III

5

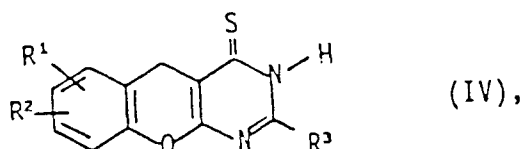


där R^1 och R^2 och R^3 har den ovan nämnda betydelsen, an-
tingen

10

1. reageras med fosforpentasulfid i pyridin och därefter
den enligt förfarandet a) eller b) erhållna föreningen
med den allmänna formeln IV

15



där resterna R^1 , R^2 och R^3 har den ovan nämnda betydelsen,
eventuellt utan isolering omsätts med ett alkyl-
ringsmedel med den allmänna formeln V

20

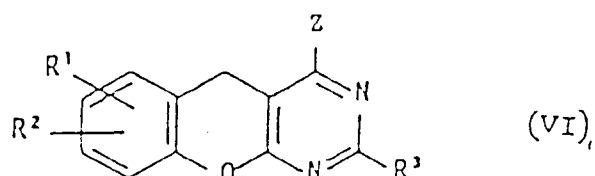


där R^4 har den ovan nämnda betydelsen och X är en reaktiv
estergrupp, eller

25

2. reageras med oorganiska syrahalogenider, företrädesvis
med fosforoxiklorid/fosforpentaklorid till föreningar med
den allmänna formeln VI

30



där resterna R^1 , R^2 och R^3 har den ovan nämnda betydelsen
och Z står för en klor- eller bromatom; och dessa reageras

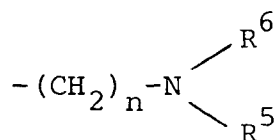
35

med en tioalkohol med den allmänna formeln IIIb



där R^4 har den ovan nämnda betydelsen; och de så erhåll-
na baserna med den allmänna formeln I enligt önskan där-
efter på ett i och för sig känt sätt med organiska eller
oorganiska syror överförs till deras farmakologiskt ofar-
liga salter.

2. Förfarande för framställning av föreningar med
den allmänna formeln I enligt patentkravet I, där R^1 och
 R^2 är lika eller olika och står för en väte- eller brom-
atom, en hydroxyl-, metoxi-, eller etoxigrupp eller bety-
der gemensamt en osubstituerad, i 6,7-positionen ankonden-
serad bensenring, R^3 är en osubstituerad eller med en halo-
genatom, en dimetylamino-, en metyl-, en metylendioxigrupp
eller en med upp till 3 metoxigrupper substituerad fenyl-
rest, R^4 är en alkylrest med 1-6 kolatomer eller en di-
alkylaminorest med formeln



där R^5 och R^6 som kan vara lika eller olika står för en
väteatom, en metyl- eller etylrest eller betyder till-
sammans med kväveatomen på vilken de är bundna, en pyr-
rolidin-, piperidin-, morfolin- eller piperazingrupp och
 n betyder talen 2 eller 3, och deras farmakologiskt god-
tagbara salter.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2 för
framställning av 4-(3-dimetylamino-propyltio)-2-fenyl-5H-
[1]bensopyran[2,3-d]pyrimidin(1).