

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 761993 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 761993

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.07.1976**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.07.1976**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **09.01.1977**

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

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

08.07.1975 DE 2530405 02.10.1975 DE 2543945

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Troponwerke Dinklage & Co, Berliner Strasse 220-232 5 Köln 80 (Mülheim), BRD, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Boltze, Karl-Heinz, BRD, SAKSA, (DE)

2 • Seidel, Peter-Rudolf, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Jakobi, Haireddin, BRD, SAKSA, (DE)

4 • Schwarz, Helmut, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

DI Antti Impola, Ruoholahdenkatu 16 B 26, 00180 Helsinki

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

Uudet 2-bentsopyranonijohdannaiset, niiden valmistusmenetelmät ja niiden käyttö lääkkeinä

Nya 2-benzopyranonderivat, deras framställningsförfaranden och deras användning som läkemedel

L3

Uudet 2-bentsopyranonijohdannaiset, niiden valmistusmenetelmät ja niiden käyttö lääkkeinä

Nya 2-benzopyranonderivat, deras framställningsförfaranden och deras användning som läkemedel

Keksinnön kohteena ovat uudet 2-bentsopyranonijohdannaiset, niiden valmistusmenetelmät ja niiden käyttö lääkkeinä, erikoisesti sepelvaltimoita laajentavina lääkkeinä.

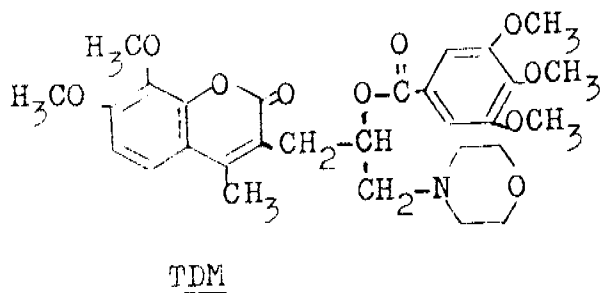
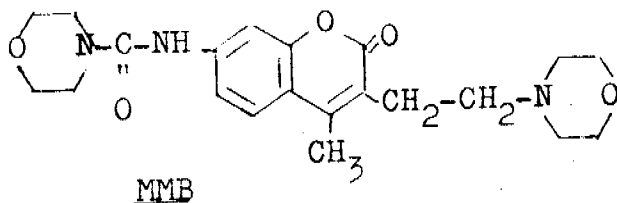
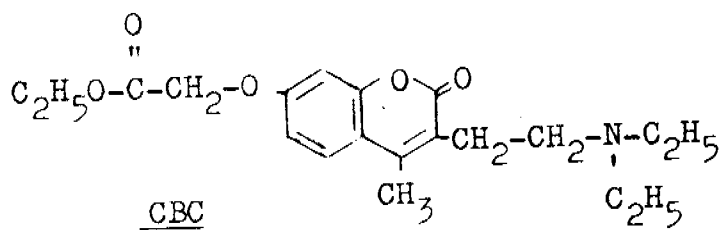
On ennestään tunnettua käyttää 2-bentsopyranonijohdannaisia mm. myös sepelvaltimoita laajentavina lääkkeinä ihmisten lääkinnässä. Niinpä on esim. yhdistetty α -[3-(2-dietyyliaminoetyyli)-4-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli]-7-oksietikkahappoetyyliesteriä (I.N.N.= "Carbocromen", josta seuraavassa käytetään lyhennettä CBC) jo vuosikausia käytetty ihmisten lääkinnässä sepelvaltimoita laajentavana lääkkeenä, jolloin yhdiste laskimonsisäisesti annettuna voimakkaasti lisää veren virtausta sepelvaltimoiden läpi. Sen sijaan CBC suolistoon annettuna ei vaikuta veren virtaukseen sepelvaltimoiden läpi (vertaa D. LORENZ ja H.D.Dell, 10. Frühjahrstagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft, 16...19.3.1969, Sonderdruck aus Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmakol. 264 (1969), sivut 272-73; D.LENKE, Arzneimittelforschung 20 (1970), sivu 655), mikä sellaisenaan ei ole yllättävää, koska M.KLARWEIN ja kumpp. (Arzneimittel-Forschung 15 (1965), sivu 555) jo ovat todenneet, että CBC kokoveressä ja maksahomogenaatissa 37 °C:ssa haudottuna jo noin 10 minuutin kuluttua 97...100 prosenttisesti hajoaa metaboliitiksi, joka ei vaikuta sepelevaltimoihin.

On myös ehdotettu käytettäväksi sepelvaltimoita laajentavana

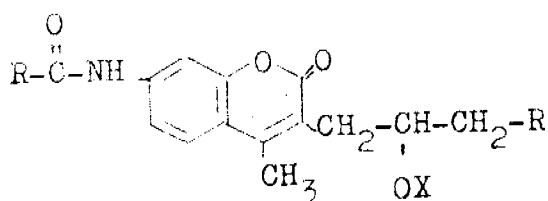
lääkkeenä yhdistettä N- β -(2-morfolinoetyyli)-4-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli-4-morfolinokarboksamidia, (josta seuraavassa käytetään lyhennettä MMB, vertaa julkaisua DOS 2 035 536). MMB:n etuna yhdisteeseen CBC verrattuna on kylläkin, että se vaikuttaa myös suolistoon annettuna, eikä se yhtä nopeasti hajoa entsymaattisesti, mutta sillä on kuitenkin keksinnön mukaisiin yhdisteisiin nähden sekä kvalitatiivisia että myös kvantitatiivisia haitallisia eroja.

Lopuksi on vielä ehdotettu käytettäväksi yhdistettä 3,4,5-trimetoksibentsoehappo- β -(7,8-dimetoksi-4-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-3-yyli)-3-morfolino-2-propyyliesteriä, (josta seuraavassa myös käytetään lyhennettä TDM, vertaa julkaisua S.A.P. Nr. 6900365; Chem. Abstracts 79 (1970), 100516 c), mutta jolla kuitenkin myös on eräitä haittoja keksinnön mukaisiin yhdisteisiin verrattuna, kuten myöhemmät vertailukokeet esittävät.

Mainittujen yhdisteiden kaavat ovat



Keksinnön kohteena ovat uudet seuraavan yleisen kaavan mukaiset 2-bentsopyreronijohdannaiset



sekä niiden suolat fysiologisesti siedettävien happojen kanssa, jolloin tässä kaavassa symbolit X ja R tarkoittavat seuraavaa:

X tarkoittaa 3, 4, 5-trimetoksibentsoyyliryhmää tai 3, 4, 5-trimetoksisinnamoyyliryhmää,

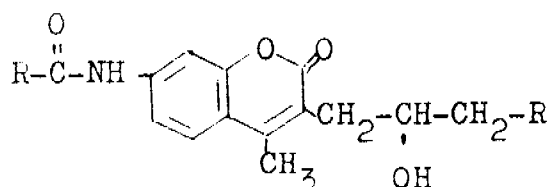
R tarkoittaa sopivasti samanlaisia tähteitä ryhmästä, jonka muodostavat aminoryhmä, joka voi olla substituoimaton tai yksin- tai kaksinkertaisesti substituoitu alkyylitähteillä, joissa on 1...6 hiiliatomia, ja joissa yksi hiiliatomi voi olla korvattu happiatomilla, ja joissa yksi vetyatomi voi olla korvattu hydroksyyli-ryhmällä, joka puolestaan voi olla esteröity 3, 4, 5-trimetoksibentsoyyl-, vast. 3, 4, 5-trimetoksisinnamoyyliryhmällä,

tai aminoryhmä, joka voi olla yksin- tai kaksinkertaisesti substituoitu alkenyyli-ryhmällä, jossa on 2...4 hiiliatomia, aralkyyli-ryhmällä, jossa on jopa 10 hiiliatomia, tai sykloalkyyli-ryhmällä, jossa on 4...7 hiiliatomia,

tai typpi-atomi, joka on osana 4-...7-osaisessa heterorengasjärjestelmässä, jossa on enintään 4, sopivasti 1 tai 2 heteroatomia, jolloin heterorengas vielä voi olla substituoitu fenyyli-ryhmällä tai alkyyliryhmällä, jossa on enintään 3 hiiliatomia, tai hydroksialkyyliryhmällä, jossa on 1...3 hiiliatomia, jolloin hydroksiryhmä voi olla esteröity 3, 4, 5-trimetoksibentsoyyl-, vast. 3, 4, 5-trimetoksisinnamoyyliryhmällä. Heteroatomina ovat sopivasti typpi ja happi.

Uudet yhdisteet soveltuvat lääkkeeksi, ja niillä on erikoisesti voimakkaita verenvirtausta sydänlihaksen läpi edistäviä ominaisuuksia.

Edelleen on todettu, että yleisen kaavan I mukaisia uusia 2-bentsopyranonijohdannaisia voidaan valmistaa saattamalla seuraavan yleisen kaavan mukaiset bentsopyranonijohdannaiset



II

jossa kaavassa R tarkoittaa samaa kuin edellä, reagoimaan 3, 4, 5-trimetoksibentsoyylihalogenidien tai 3, 4, 5-trimetoksisinnamoyylihalogenidien, erikoisesti vastaavien happokloridien kanssa happoa sitovien yhdisteiden ollessa läsnä, ja muuttamalla mahdollisesti saadut yhdisteet niiden suoloiksi fysiologisesti siedettävien happojen kanssa.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on yllätyksellisesti voimakas ja kauemmin kestävä, veren virtausta sydänlihaksen läpi edistä-

vä vaikutus kuin tekniikan nykyisen tason mukaisilla yhdisteillä.

Keksinnön mukaisina tehollisina yhdisteinä mainittakoon eriksei-
sesti seuraavat:

$N-\left\{3-\sqrt{3}-(4\text{-fennyli-1-piperatsinyyli})-2-(3,4,5\text{-trimetoksibentso-}\right.$
 $\left.yylioksi)\text{-propyyli/}-4\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\right\}-4\text{-}$
 $\text{fennyli-1-piperatsinyylikarboksamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}-(4\text{-fennyli-1-piperatsinyyli})-2-(3,4,5\text{-trimetoksisinna-}\right.$
 $\left.moyylioksi)\text{-propyyli/}-4\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\right\}-4\text{-}$
 $\text{fennyli-1-piperatsinyylikarboksamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-piperidino-2-(3,4,5-trimetoksisinnamoyylioksi)\text{-propyy-}\right.$
 $\left.\text{li/}-4\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\right\}-1\text{-piperidiinikarboks-}$
 $\text{amidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}-(2,6\text{-dimetyyli-4-morfolinyyli})-2-(3,4,5\text{-trimetoksisinna-}\right.$
 $\left.moyylioksi)\text{-propyyli/}-4\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\right\}-2,6\text{-}$
 $\text{dimetyyli-4-morfoliinikarboksamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}-(2,6\text{-dimetyyli-4-morfolinyyli})-2-(3,4,5\text{-trimetoksi-}\right.$
 $\left.\text{bentsoyylioksi)\text{-propyyli/}-4\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\right\}-$
 $2,6\text{-dimetyyli-4-morfoliinikarboksamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}-(4\text{-metyylipiperidino})-2-(3,4,5\text{-trimetoksibentsoyylioksi})\right.$
 $\left.\text{propyyli/}-4\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\right\}-4\text{-metyyli-1-pi-}$
 $\text{peridiinikarboksamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-piperidino-2-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksi)\text{-propyyli/}-}\right.$
 $\left.\text{4-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\right\}-1\text{-piperidiinikarboksamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-diallyyliamino-2-(3,4,5-trimetoksisinnamoyylioksi)\text{-pro-}\right.$
 $\left.\text{pyyli/}-4\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\right\}-N',N'\text{-diallyyli-}$
 $\text{karbamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-dietyyliamino-2-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksi)\text{-propyy-}\right.$
 $\left.\text{li/}-4\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\right\}-N',N'\text{-dietyylikarb-}$
 $\text{amidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-dietyyliamino-2-(3,4,5-trimetoksisinnamoyylioksi)\text{-pro-}\right.$
 $\left.\text{pyyli/}-4\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\right\}-N',N'\text{-dietyylikarb-}$
 $\text{amidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-metyylibentsoyyliamino)-2-(3,4,5-trimetoksibentsoyyli-}\right.$
 $\left.\text{oksi)\text{-propyyli/}-4\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\right\}-N'\text{-bentsyyli-}$
 $N'\text{-metyylikarbamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-(metyylibentsyyliamino)-2-(3,4,5-trimetoksisinnamoyyli-}\right.$
 $\left.\text{oksi)\text{-propyyli/}-4\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\right\}-N'\text{-bentsyy-}$
 $\text{li-}N'\text{-metyylikarbamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-(sykloheksyyli-metyyliamino)-2-(3,4,5-trimetoksibentso-}\right.$
 $\left.\text{yylioksi)\text{-propyyli/}-4\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\right\}-N'\text{-}$
 $\text{sykloheksyyli-}N'\text{-metyylikarbamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}-(\text{metyylisykloheksyyliamino})-2-(3,4,5\text{-trimetyyllisinna-}\right.$
 $\text{moyylioksi})\text{-propyyli}\sqrt{4}\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\left.\right\}\text{-}$
 $N'\text{-sykloheksyyli-}N'\text{-metyylikarbamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-morfoliino-2-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksi)-propyyli}\sqrt{4}\text{-}\right.$
 $4\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\left.\right\}\text{-4-morfoliinikarboksamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-morfolino-2-(3,4,5-trimetoksisinnamoyylioksi)-propyy-}\right.$
 $\text{li}\sqrt{4}\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\left.\right\}\text{-4-morfoliinikarboks-}$
 $\text{amidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-perhydroatsepino-2-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksi)-}\right.$
 $\text{propyyli}\sqrt{4}\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\left.\right\}\text{-1-perhydro-}$
 $\text{atsepiinikarboksamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-perhydroatsepino-2-(3,4,5-trimetoksisinnamoyylioksi)-}\right.$
 $\text{propyyli}\sqrt{4}\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\left.\right\}\text{-1-perhydroatse-}$
 $\text{piinikarboksamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-pyrrolidino-2-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksi)-pro-}\right.$
 $\text{pyyli}\sqrt{4}\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\left.\right\}\text{-1-pyrrolidiini-}$
 $\text{karboksamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-pyrrolidino-2-(3,4,5-trimetoksisinnamolyylioksi)-pro-}\right.$
 $\text{pyyli}\sqrt{4}\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\left.\right\}\text{-1-pyrrolidiini-}$
 $\text{karboksamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-di-n-butyyliaamino-2-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksi-}\right.$
 $\text{propyyli}\sqrt{4}\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\left.\right\}\text{-}N',N'\text{-di-n-bu-}$
 $\text{tyylikarbamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-di-n-butyyliaamino-2-(3,4,5-trimetoksisinnamoyylioksi-}\right.$
 $\text{propyyli}\sqrt{4}\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\left.\right\}\text{-}N',N'\text{-di-n-bu-}$
 $\text{tyylikarbamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-diallyyliamino-2-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksi)-}\right.$
 $\text{propyyli}\sqrt{4}\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\left.\right\}\text{-}N',N'\text{-dial-}$
 $\text{lyylikarbamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-(2-etyylipiperidino)-2-(3,4,5-trimetoksibentsoyyli-}\right.$
 $\text{oksi)-propyyli}\sqrt{4}\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\left.\right\}\text{-2-etyy-}$
 $\text{li-1-piperidiinikarboksamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-(2-etyylipiperidino)-2-(3,4,5-trimetoksisinnamoyyli-}\right.$
 $\text{oksi)-propyyli}\sqrt{4}\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\left.\right\}\text{-2-etyy-}$
 $\text{li-1-piperidiinikarboksamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-(4-metyyli-1-piperatsinyyli)-2-(3,4,5-trimetoksibent-}\right.$
 $\text{soyylioksi)-propyyli}\sqrt{4}\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}\left.\right\}\text{-}$
 $4\text{-metyyli-1-piperatsinyylikarboksamidi};$

$N-\left\{3-\sqrt{3}\text{-(N-metyyli-N-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksietyyli)-}\right.$
 $\text{amino)-2-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksi)-propyyli}\sqrt{4}\text{-metyyli-2-}$

okso-2H-1-bentsopyraani-7yyli}-N'-metyyli-N'-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksietyyli)-karbamidi;

N-{3- $\sqrt{3}$ -(N-metyyli-N-(3,4,5-trimetoksisinnamoyylioksietyyli)-amino)-2-(3,4,5-trimetoksisinnamoyylioksi)-propyyli-4-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}-N'-metyyli-N'-(3,4,5-trimetyyllisinnamoyylioksietyyli)-karbamidi;

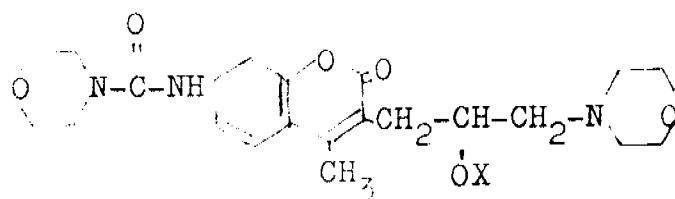
N-{3- $\sqrt{3}$ -(N-metyyli-N-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksietyyli)-amino)-2-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksi)-propyyli-4-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}-N'-metyyli-N'-(3,4,5-trimetoksisinnamoyylioksietyyli)-karbamidi;

N-{3- $\sqrt{3}$ -(N-metyyli-N-(3,4,5-trimetoksisinnamoyylioksietyyli)-amino)-2-(3,4,5-trimetoksisinnamoyylioksi)-propyyli-4-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}-N'-metyyli-N'-(3,4,5-trimetoksisinnamoyylioksietyyli)-karbamidi;

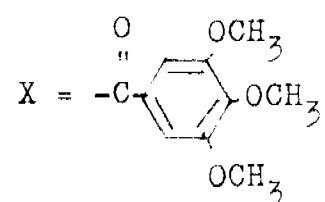
N-{3- $\sqrt{3}$ -(4-(2-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksietyyli)-1-piperatsinyyli)-2-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksi)-propyyli-4-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli)-4-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksietyyli)-1-piperatsinylikarboksamidi};

N-{3- $\sqrt{3}$ -(4-(2-(3,4,5-trimetoksisinnamoyylioksietyyli)-1-piperatsinyyli)-2-(3,4,5-trimetoksisinnamoyylioksi)-propyyli-4-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli)-4-(3,4,5-trimetoksisinnamoyylioksietyyli)-1-piperatsinylikarboksamidi};

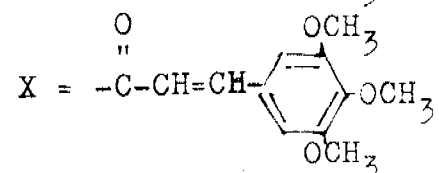
Keksinnön mukaisten yhdisteiden prototyyppinä tutkittiin farmakologisesti lähemmin N-{3- $\sqrt{3}$ -morfolino-2-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioksi)-propyyli-4-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}-morfoliinikarboksamidia (josta seuraavassa käytetään nimitystä TVX 2209, katso lisäksi taulukon 1 sarakkeessa 1 olevia seuraavia koemarkintöjä "TVX"). Yhdistettä laskimonsisäisesti ruiskutettaessa nukutettuihin koiriin voitiin todeta, että TVX 2209 säännöllisesti johtaa sangen voimakkaaseen ja kauan kestävään virtaukseen sydämen sepelpoukamasta (katso taulukkoa 1). Samanaikaisesti esiintyi sydänvaltimon veressä voimakas ja kauan kestävä happikonsentraation nousu.



TVX 2209:



TVX 2284:



Samoin voitiin nukutetuissa koirissa todeta, että yhdisteet myös pohjukaissuoleen annettuina ovat tehokkaita, toisin sanoen resorboituvat riittävästi myös suolistossa. Yhdisteen TVX 2209 ja sen johdannaisten yhteydessä on kysymys ns. varovasti vaikuttavista sepelvaltimoita laajentavista lääkkeistä, koska mitattuna sepelvaltimoveren maitohappokonsentraatiosta ja verrattuna vasemmassa sydänkammiossa olevan veren laktaattikonsentraatioon ei voitu esim. yhdisteen TVX 2284 seurauksena todeta mitään ylimääräistä maitohapon muodostumista sydänlihaksessa, mikä siis tarkoittaa, että ei ollut todettavissa mitään syanoottista vaikutusta.

Nämä kokeet suoritettiin yhdisteannoksilla, joilla oli täysin tehokas vaikutus sepelvaltimoihin.

Kuten kuviosta 1 nähdään, on yhdisteiden TVX 2209, vast. sen johdannaisten ja MMB:n välillä sekä kvalitatiivisia että myös kvantitatiivisia eroja. Kuten näytetyt esimerkit osoittavat, ovat 0,5 mg TVX 2209/kg, vast. 0,5 mg TVX 2284/kg suuruiset annokset, mitattuina sydämen sepelpoukamasta tulevan veren virtauksen lisäyksenä, selvästi tehokkaammat kuin yhtä suuret MMB-annokset. Jopa 0,0625 mg TVX 2209/kg suuruinen annos vaikuttaa voimakkaammin sepelvaltimoihin kuin edellä mainittu MMB-annos. Mitattaessa vaikutusta sydämen verisuoniston laskimonpuolelta virtaavaan vereen on myös TDM (katso kuviota 1) todettava toiminnaltaan heikommaksi, koska vertailu esimerkkeihin TVX 2209 ja TVX 2284 näyttää, että näillä yhdisteillä tällä tavoin verrattuinkin on pienempinä annoksina voimakkaampi vaikutus sydämen sepelvaltimoihin.

Tämä toteamus pätee yleisesti keksinnön mukaisille yhdisteille, kuten kuvioiden 2 ja 3 vertailu näyttää. Tästä voidaan päätellä, että kaikilla farmakologisesti lähemmin tutkituilla yhdisteillä on yhtä suurin annoksin käytettyinä voimakkaampi vaikutus kuin yhdisteellä TDM, mitattuna sydämen sepelpoukamasta tulevan veren virtauksesta. Lisäksi on todettava, että keksinnön mukaiset yhdisteet säännöllisesti (yhdiste 2209 pienempänä annostuksena, katso kuviota 1) johtavat sydämen lyöntitaajuuden alenemiseen, mikä ominaisuus puuttuu yhdisteeltä TDM.

Seuraavaan taulukkoon on merkitty eräillä lähemmin tutkituilla yhdisteillä saadut tiedot. Taulukkoon on koottu seuraavat osoitukset

Sarake 1: Esimerkin numero ja kokeen merkintä

Sarake 2: Virtauksen lisääntyminen sydämen sepelpoukaman alueella

Sarake 3: Kestoaika minuutteina (sarakeesta 2)

Sarake 4: Valtimoveren O_2 -konsentraation lisääntyminen

Sarake 5: Kestoaika minuutteina (sarakeesta 4)

Kestoaikana pätee aika minuutteina siitä hetkestä laskettuna, jolloin yhdisteen vaikutus alkaa, siihen asti, kunnes jälleen on saavutettu 50 % maksimivaikutuksesta.

Nousu / lasku	Sarake 2 Verenvirtaus sydämen sepel- poukamasta %	Sarakkeet 3 ja 5 kestoaika minuutteina	Sarake 4 O_2 -kyllästys- aste %
∅ ∅	— 10	< 5	— 10
(+) (-)	10 — 20	5 — 15	10 — 20
+ -	20 — 50	15 — 30	20 — 30
++ --	50 — 100	30 — 60	30 — 50
+++ ---	100 — 200	60 — 120	50 — 100
++++ ----	yli 200	> 120	yli 100

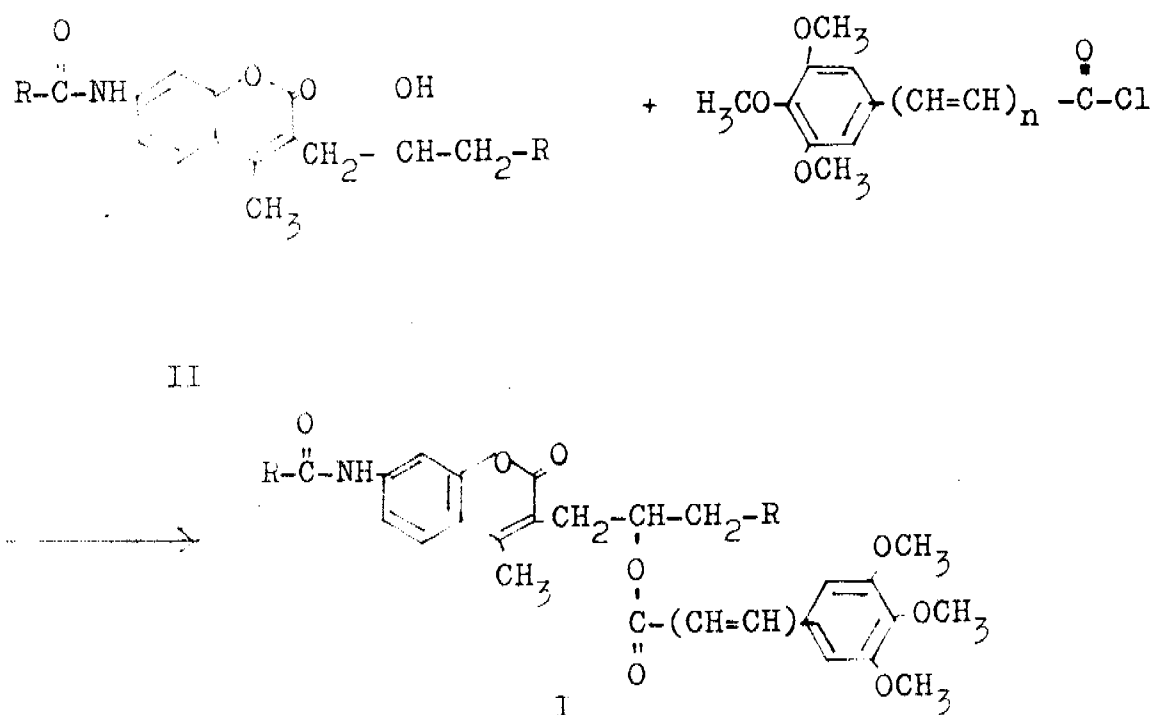
T a u l u k k o 1

Vaikutus verenvirtaukseen sydämen sepelvaltimoiden läpi nukutetuissa koirissa laskimonsisäisesti annettuina, annos 2 mg/kg.

1	2	3	4	5
16 (TVX 2209)	++++	++	+++	++++
18 (TVX 2283)	++++	+	++++	++
17 (TVX 2284)	+++	+++	+++	+++
19 (TVX 2285)	++++	∅	++++	++++
22 (TVX 2308)	++++	∅	+++	+
30 (TVX 2324)	++++	++	+++	++
14 (TVX 2331)	+++	+	+++	+
23 (TVX 2314)	++++	+	+++	+
MMB	++++	∅	+++	∅

Keksinnön mukaisten yhdisteiden akuuttinen myrkyllisyys on pieni. Yhdisteen TVX 2209 DL₅₀, toisin sanoen annos, jolla 50 % eläimistä kerta-annoksen jälkeen kuolee, on laskimonsisäisesti annettuna 190 mg/kg elävää painoa, ja suun kautta annettuna 1600 mg/kg. Verrattaessa näitä arvoja niihin annoksiin, jotka tehoavat sydämen sepelvaltimoihin, saadaan erittäin edullisia lääkintäindeksejä, jotka varmistavat terapeuttisesti varman käsittelyn.

Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa esim. soveltamalla seuraavaa reaktiokaavaa



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä ja n on 0 tai 1. Reaktio suoritetaan sopivasti laimentimien ollessa läsnä. Laimentimina tulevat kysymykseen sopivat inertit orgaaniset liuottimet, kuten halogeenihiilivedyt, esim. kloroformi tai dikloorietaani, alifaattiset ketonit, esim. asetonit, metyylietyyliketoni tai dietyyliketoni, ja edelleen voimakkaasti dipolaarisen luonteen omaavat erikoisliuottimet. Näistä mainittakoon heksametyylifosforihappotriamidi, tetrahydrofuraani, dimetyyliformamidi, dioksaani ja sen kaltaiset. Reaktio suoritetaan sopivasti siten, että läsnä on kondensoimisvälineitä vapautuvan hapon sitomiseksi. Hapon sitomiseksi voidaan käyttää kaikkia tavanomaisia emäksisesti reagoivia epäorgaanisia tai orgaanisia yhdisteitä, jotka eivät osallistu reaktioon. Näistä mainittakoon erikoisesti alkali- vast. maa-alkalimetallien tai alumiinin oksidit, hydroksidit ja karbonaatit, vast. bikarbonaatit, sekä

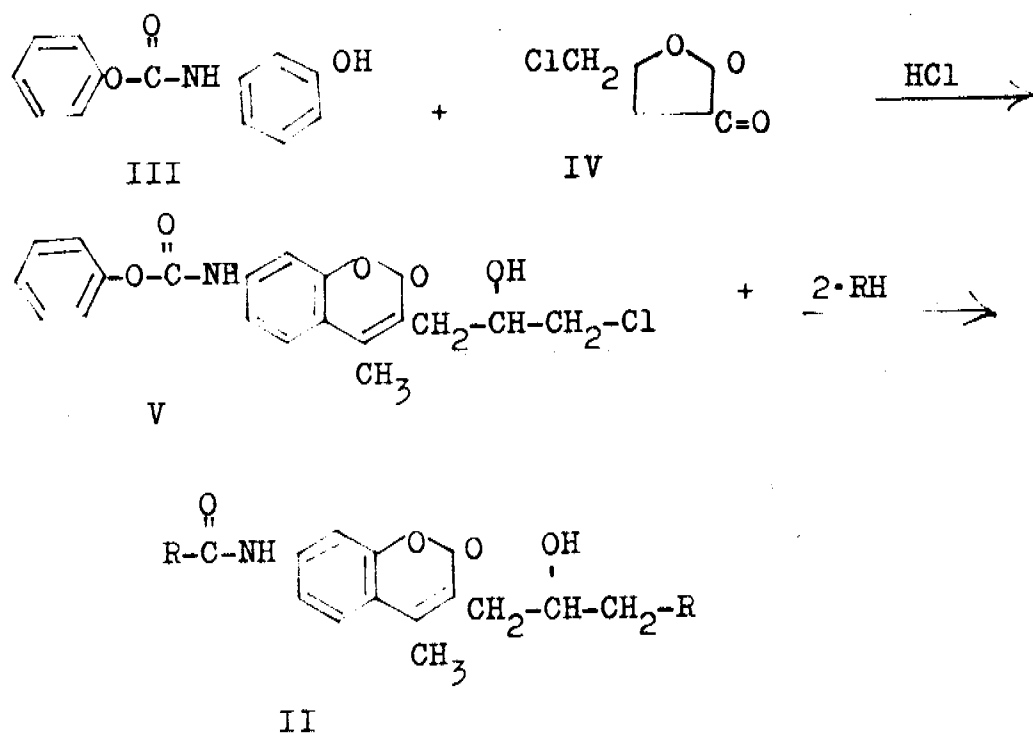
tertiääriset orgaaniset amiinit. Erikoisen edullisiksi ovat osoittautuneet kaliumkarbonaatti, trietyyliamiini ja disykloheksyyliamiini.

Reaktiolämpötiloja voidaan vaihdella laajoissa rajoissa, jolloin ennen kaikkea käytetään lämpötila-aluetta 0...80 °C. Reaktio suoritetaan sopivasti 10...50 °C:ssa, sopivasti 15...30 °C:ssa.

Reaktio suoritetaan sopivasti normaalipaineessa.

Keksinnön mukaista menetelmää sovellettaessa lisätään 1 mooliin esteröitävää alkoholia 1...1,5 moolia happohalogenidia ja 1,5...2 moolia yhdistettä, joka sitoo happea. Reaktio suoritetaan sopivasti voimakkaasti sekoittaen, ja reaktio sujuu normaalisti loppuun 1/2...2 tunnissa. Jatkokäsittely tapahtuu veteen sekoittamalla sekä suodattamalla muodostunut sakka. Tuote puhdistetaan kiteyttämällä uudelleen sopivista orgaanisista liuottimista.

Yleisen kaavan II mukaiset lähtöyhdisteet ovat osittain ennestään tunnetut kirjallisuudesta. Mikäli nämä yhdisteet ovat tuntemattomia, valmistetaan niitä seuraavan reaktiokaavan mukaan:



R tarkoittaa tässä samaa kuin edellä.

Reaktiossa $\text{III} + \text{IV} \longrightarrow \text{V}$ käytetään sopivasti 1,5...2,5 moolia yhdistettä IV yhdisteen III moolia kohden sekä sopivasti myös laimentimia. Tällaisina voidaan käyttää kaikkia sellaisia laimentimia, jotka eivät itse osallistu reaktioon. Edullisia laimentimia ovat sellaiset luonteeltaan polaariset yhdisteet kuten alkoholit, sopivasti metanoli ja etanoli, alifaattiset ketonit, dimetyyli-formamidi, tetrahydrofuraani ja senkaltaiset. Syklisointi suorite-

taan sopivasti 0 °C:n alapuolella olevissa lämpötiloissa, erikoiden -20...-50 °C:ssa.

Syklisointi suoritetaan kyllästämällä yhdisteiden III ja IV liuos halogeenivedyllä ja tämän jälkeen antamalla liuoksen olla useita päiviä suljetussa tilassa huoneenlämmössä. Jatkokäsittely tapahtuu sopivasti laimentaen vedellä tai veden ja alemman alifaattisen alkoholin seoksella, joka sopivasti ennalta tehdään emäksiseksi.

Puhdistus tapahtuu normaalisti uudelleen kiteyttämällä sopivasta orgaanisesta liuottimesta.

Reaktiossa $V + 2RH \rightarrow II$ käytetään 2...5 moolia RH yhdisteen V moolia kohden. Reaktio suoritetaan sopivasti inerteissä orgaanisissa liuottimissa, joista mainittakoon bentseeni, tolueni, klooribentseeni jne. Hyviä tuotoksia saavutetaan reaktiolämpötiloissa, jotka kulloinkin vastaavat käytetyn liuottimen kiehumapistettä. Reaktio sujuu normaalisti loppuun 5...25 tunnin kuluessa.

Keksinnön piiriin kuuluvat myös lääkevalmisteet, jotka ei-myrkyllisten inerttien farmaseuttisesti sopivien kantimien ohella sisältävät yhtä tai useampaa keksinnön mukaista tehollista ainetta.

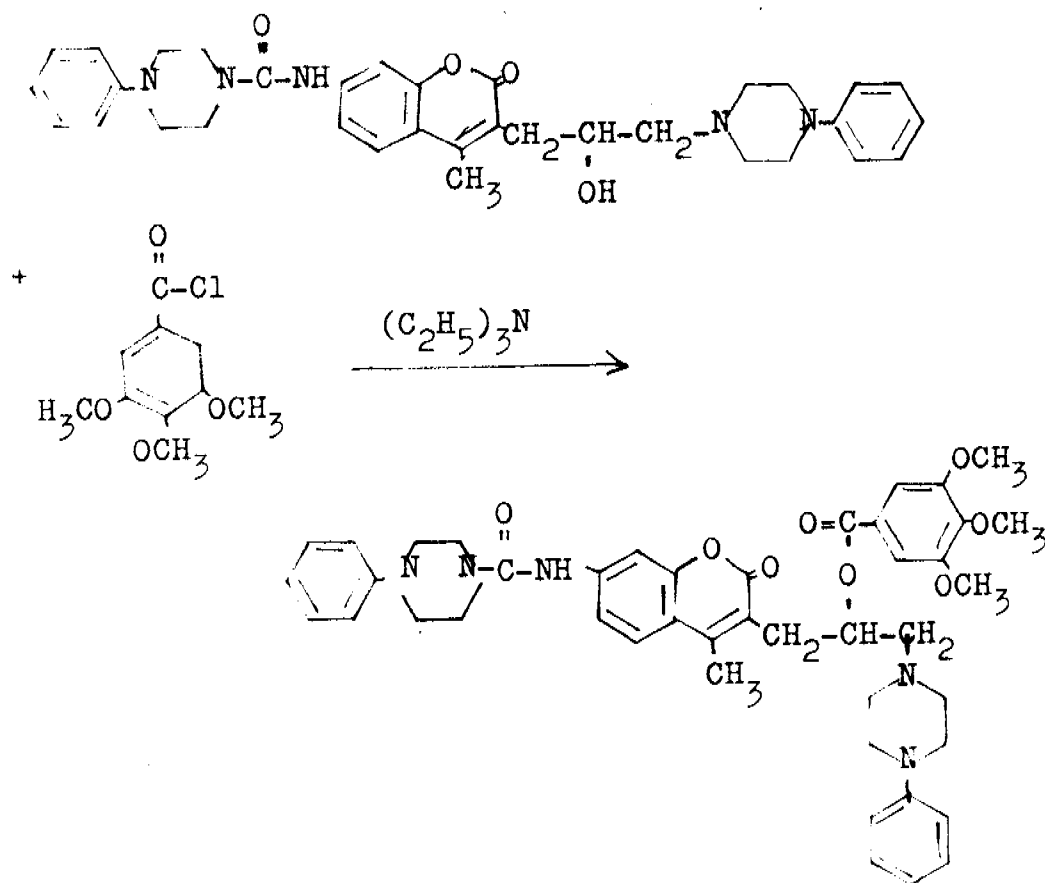
Lääkevalmisteina tarkoitetaan tabletteja, kapseleita, drageita, rakeita, peräpuikkoja, liuoksia, suspensioita, emulsioita ja ruiskeita. Farmaseuttisilla kantimilla tarkoitetaan täyte- ja lisäaineita (joista mainittakoon esim. tärkkelykset, maitosopkeri, ruokosokeri, glukoosi, manniitti ja piihappo), sidosaineita (esim. karboksimeetyyliselluloosa, alginaatti, gelatiini ja polyvinyylipyrrolidoni), kostutusaineita (esim. glyseroli), laimennusaineita (esim. agar-agar, kalsiumkarbonaatti ja natriumbikarbonaatti), liukenemista hidastavia aineita (esim. parafiini), resorboitumista kiihdyttäviä aineita (esim. kvaternääriset ammoniumyhdisteet), kostutusaineita (esim. setyylialkoholi, glyserolimonostearaatti), absorptioaineita (esim. kaoliini, bentoniitti), liukuaineita (esim. talkki, kalsium- ja magnesiumstearaatti, polyetyleeniglykoli). Peräpuikot voivat lisäksi sisältää veteen liukenemattomia kantimia, joista esimerkiksi mainittakoon polyetyleeniglykooli, pitkäketjuisten karbonihappojen ja alkoholien (C_{14} -alkoholi ja C_{16} -rasvahappo) rasvat ja esterit. Liuoksissa ja emulsiossa voi edelleen olla laimentimia (esim. vettä, alkoholeja) ja suspendoimisaineita (esimerkkeinä mainittakoon etoksiloidut isostearyylialkoholit, polyoksietyleenisorbiitti- ja sorbitaaniesterit, bentoniitti ja agar-agar). Mainittuihin valmistemuotoihin voidaan edelleen lisätä väriaineita, säilöntä-

aineita, sekä hajua- ja makuaineita. Edellä mainitut kiinteät valmistemuodot, esim. tabletit, drageet ja rakeet voidaan varustaa tavanomaisiin päällyksin ja vaipoin, jotka mahdollisesti sisältävät läpikuultamattomiksi tekeviä aineita.

Edellä mainittuihin lääkemuotoihin voidaan sisällyttää tehollisia aineita, mikäli on kysymys suun kautta annettavista muodoista, 50...300 mg, erikoisesti 100...200 mg suuruisin annoksin, jolloin päivittäiset annokset ovat 3 x 1...3 x 2 yksikköä. Laskimonsisäisiin ruiskeisiin käytetään ampulleja, jotka sisältävät 5...15 mg/tehollista ainetta /ml liuosta. Päivittäisinä annoksina käytetään sopivasti 1...2 ampullia, jotka kukin sisältävät 2 ml liuosta.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä käytetään ihmislääkinnässä sydämen ja sen suoniston sairauksissa, kuten sepelvaltimoiden puutteellisen toiminnan, angina pectoris-taudin ja senkaltaisten yhteydessä, joten nämä yhdisteet rikastavat lääkevalikoimaa.

E s i m e r k k i 1



7 g (0,012 moolia) $N-(3-(4\text{-fenyyl-1-piperatsinyyli})-2\text{-hydroksi-propyyli})-4\text{-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}$ piperatsinyylikarboksamidia liuotetaan 50 ml:aan absoluuttista heksametyylifosforihappotriamidia, ja lisätään 1,8 ml (0,0132 moolia)

trietyyliamiinia. Tämän jälkeen tiputetaan huoneenlämmössä liuos, jossa on 3,1 g (0,0132 moolia) 3,4,5-trimetoksibentsoylikloridia 50 ml:ssa absoluuttista asetonia. Sekoitetaan noin puoli tuntia, minkä jälkeen panokseen lisätään 1 l vettä ja erotetaan muodostuva kiteinen sakka imemällä. Sakka otetaan kloroformiin, kloroformiliuos pestään kahdesti vedellä ja kuivataan natriumsulfaatin avulla.

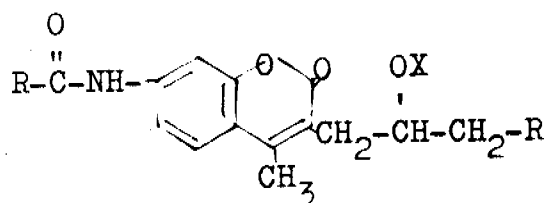
Tämän jälkeen kromatografoidaan pihappogeelin avulla ja eluoidaan kloroformin ja etanolin 95:5-seoksella, haihdutetaan ja kiteytetään uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saadaan 6,2 g (=66,7 % teoreettisesta määrästä) N-{3- $\sqrt{3}$ -(4-fenyyli-1-piperatsinyyli)-2-(3,4,5-trimetoksibentsoyylioni)-propyyli-7-4-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli}-4-fenyyli-1-piperatsinyylikarboksamidia, joka hajoten sulaa 237 °C:ssa.

Yhdisteen $C_{44}H_{49}N_5O_8$ analyysi

laskettu: C 68,11 %, H 6,37 %, N 9,03 %;

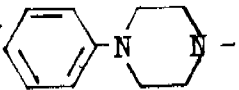
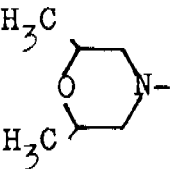
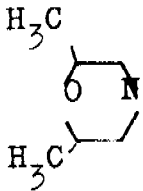
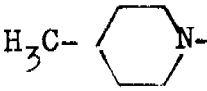
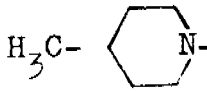
todettu: C 68,00 %, H 6,40 %, N 8,70 %.

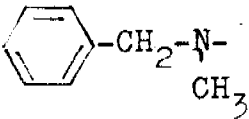
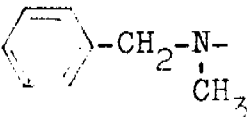
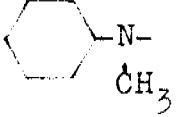
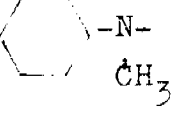
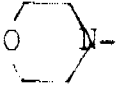
Esimerkin 1 mukaisella tavalla valmistetaan seuraavia taulukosta 2 yhteenvetona esitettyjä yhdisteitä

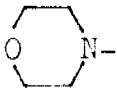


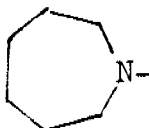
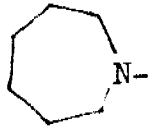
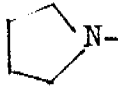
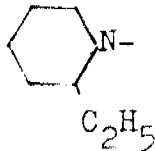
jolloin X tarkoittaa joko 3,4,5-trimetoksibentsoyylitähdettä (merkitty taulukossa kirjaimella A) tai 3,4,5-trimetoksisinnamoyylitähdettä (merkitty taulukossa kirjaimella B).

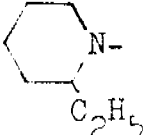
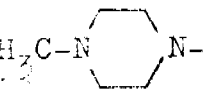
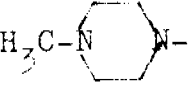
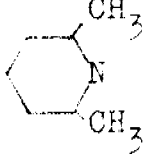
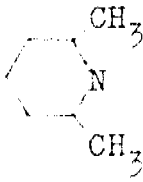
T a u l u k k o 2

Esimerkki	R	X	Analyysi, % Laskettu (b) Todettu (g)			Sulamispiste, °C	Tuotos, %	Protone- ja vas- taanotta- va yhdis- te (apu- emäs)
			C	H	N			
2		B	b: 66,75 g: 67,00	7,00 7,10	6,49 6,50	133	60,8	(C ₂ H ₅) ₃ N
3		B	b: 68,90 g: 69,90	6,41 6,30	8,73 8,75	218 haj.	53	sama
4		B	b: 64,48 g: 64,40	6,97 7,20	5,93 5,70	233,5 235,5	41	sama
5		A	b: 63,42 g: 62,90	6,95 6,90	6,16 5,90	185 -187	61,3	sama
6		B	b: 67,53 g: 67,20	7,31 7,40	6,22 5,80	147 148	68	sama
6a	samoin: maleaatti		b: 63,70 g: 63,77	6,75 6,83	5,31 5,17	147 148 haj.	-	-
7		A	b: 66,54 g: 67,10	7,29 7,30	6,47 6,40	159 -160	68	(C ₂ H ₅) ₃ N
8		A	b: 65,68 g: 65,50	6,97 7,00	6,76 6,50	173	67	sama

Esimerkki	R	X	Analyysi, % Laskettu (b) Todettu (g)			Sulamispiste, °C	Tuotos, %	Protone- ja vas- taanotta- va yhdis- te (apu- emäs)
			C	H	N			
9	$(\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2)_2\text{N}-$	B	b: 67,94 g: 67,70	6,75 6,90	6,26 6,10	133	67,6	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$
10	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-$	A	b: 64,30 g: 64,70	7,25 7,20	7,03 7,00	155	67,4	sama
11	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-$	B	b: 65,47 g: 65,30	7,27 7,40	6,74 6,60	168	57	sama
12		A	b: 69,25 g: 69,20	6,25 6,20	6,06 5,90	167	80	sama
13		B	b: 70,08 g: 70,40	6,30 6,30	5,84 5,70	179	80,5	sama
14		A	b: 67,33 g: 67,70	7,58 7,80	6,20 5,90	136	67	sama
15		B	b: 68,26 g: 67,90	7,59 7,40	5,97 6,00	146	54	sama
16		A	b: 61,43 g: 61,32	6,72 6,47	6,72 6,77	198	61	sama
16a	semoin: hydro- kloridi		b: 58,05 g: 58,10	6,09 6,20	6,35 6,20	> 200	-	-

Esimerkki	R	X	Analyysi, % Laskettu (b) Todettu (g)			Sulamispiste, °C	Tuotos, %	Protone- ja vas- taanotta- va yhdis- te (apu- emäs)
			C	H	N			
16b	samoin:sulfaatti		b: 56,96 g: 56,63	5,98 6,27	6,23 6,04	172 -174 haj.	-	-
16c	samoin:D,L- kamferi-10- sulfonaatti		b: 58,60 g: 58,23	6,46 6,40	4,90 4,56	> 128	-	-
17		B	b: 62,66 g: 62,20	6,34 6,20	6,45 6,40	185 haj.	51	(C ₆ H ₁₁) ₂ NCH
17a	samoin: hydro- bromidi		b: 55,74 g: 55,76	4,78 6,00	5,73 5,49	220	-	-
17b	samoin: maleaatti		b: 59,45 g: 59,40	5,91 6,07	5,47 5,35	137 -140 haj.	-	-
17c	samoin: vety- sulfaatti		b: 54,46 g: 54,88	5,78 5,82	5,60 5,74	191 haj.	-	-
17d	samoin:p-toluoli- sulfaatti-hyd- raatti		b: 58,49 g: 58,55	6,11 6,23	4,99 4,89	148 - 153 haj.	-	-
17e	samoin: oksilaat- ti-hydraatti		b: 56,91 g: 57,19	5,97 5,70	5,53 5,62	156 -158	-	-
17f	samoin: metaani- sulfonaatti		b: 56,21 g: 56,20	6,07 6,05	5,62 5,52	230 haj.	-	-

Esimerkki	R	X	Analyysi, % Laskettu (b) Todettu (g)			Sulamispiste, °C	Tuotos, %	Protoneja vastaan- ottava yh- diste (apuemäs)
			C	H	N			
17g	samoin: nafta- liini-(1,5)-di- sulfonaatti		b: 58,86 g: 58,74	5,70 5,87	5,28 5,21	>200	-	-
17h	samoin: hydro- kloridi		b: 59,34 g: 59,21	6,15 6,21	6,11 6,11	190	-	-
18		A	b: 66,54 g: 66,60	7,29 7,50	6,47 6,40	180	63	$C_6H_{11})_2NCH_3$
19		B	b: 67,53 g: 67,50	7,31 7,30	6,22 6,10	134,6	56,7	sama
20		A	b: 64,74 g: 64,70	6,62 6,60	7,08 7,20	206 haj.	68	sama
21		B	b: 65,90 g: 65,60	6,67 6,90	6,78 6,90	151	73,3	sama
22	$(n-C_4H_9)_2N-$	A	b: 67,67 g: 67,40	8,38 8,50	5,92 5,80	123	48	sama
23	$(n-C_4H_9)_2N-$	B	b: 68,54 g: 68,20	8,36 7,90	5,71 5,80	105	58	sama
24	$(CH_2=CH-CH_2)_2N-$	A	b: 66,96 g: 66,80	6,71 6,60	6,50 6,20	118	69,4	$(C_2H_5)_3N$
25		A	b: 67,33 g: 67,20	7,58 7,40	6,20 5,90	93 - 96	30	K_2CO_3

Esimerkki	R	X	Analyysi, % Laskettu (b) Todettu (g)			Sulamispiste, °C	Tuotos, %	Protoneja vastaan- ottava yhdiste (apuemäs)
			C	H	N			
26		B	b: 68,25 g: 68,20	7,59 7,60	5,97 6,20	101 -103	57	(C ₂ H ₅) ₃ N
27		A	b: 62,66 g: 62,30	6,96 6,70	10,74 10,30	185 -187	35	"Amber- lyst" A 26
28	A-O-CH ₂ -CH ₂ -N- CH ₃	A	b: 60,66 g: 60,20	6,01 5,90	4,24 4,40	70 - 72	70	(C ₂ H ₅) ₃ N
29	B-O-CH ₂ -CH ₂ -N- CH ₃	B	b: 62,97 g: 62,15	6,13 6,19	3,93 3,77	86 -88,5 (epä- tark- ka)	49	sama
30		B	b: 63,79 g: 63,70	6,99 7,00	10,33 10,00	110	30	"Amber- lyst"
31		A	b: 67,34 g: 67,37	7,58 7,56	6,20 6,17	178	52	(C ₂ H ₅) ₃ N
32		B	b: 68,26 g: 68,17	7,59 7,56	5,97 5,78	156	50	sama

Esimerkki	R	X	Analyysi, %			Sulamispiste, °C	Tuotos, %	Protoneja vastaanottava yhdiste (apuemäs
			C	H	N			
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-N-}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_2\text{-Z} \\ 33 \\ \text{Z} = \text{-C-} \begin{array}{c} \text{OCH}_3 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OCH}_3 \end{array} \\ \\ \text{OCH}_3 \end{array}$		A	b: 60,16	6,26	3,90	58	45	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$
			g: 60,10	6,41	3,92			

Esimerkki 34

Tässä esimerkissä selitetään useiden kaavan II mukaisten lähtöyhdisteiden valmistus.

a)

230 g (1mooli) 3-hydroksifenyylkarbamiinihappofenyyliesteriä ja 300 g (1,7 moolia) 3-asetyyli-5-kloorimetyyli-2-okso-2,3,4,5-tetrahydrofuraania liuotetaan 2 l:aan absoluuttista etanolia ja 100 ml:aan absoluuttista dimetyyliformamidia, ja liuos kyllästetään -40 °C:ssa kloorivedyllä. Reaktioseoksen annetaan seistä 3 vuorokautta huoneenlämmössä, minkä jälkeen muodostunut sakka erotetaan imemällä, ja pestään ensin metanolin natriumbikarbonaattipitoisella vesiliuoksella ja tämän jälkeen puhtaalla metanolilla. Kiteyttämällä uudelleen dikloorietaanin ja isopropanolin 4:1-seoksesta saadaan 252 g (= 65 % teoreettisesta määrästä) N- β -(3-kloori-2-hydropropyyli)-4-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli- β -karbamiinihappofenyyliesteriä, jonka sulamispiste on 208...210 °C.

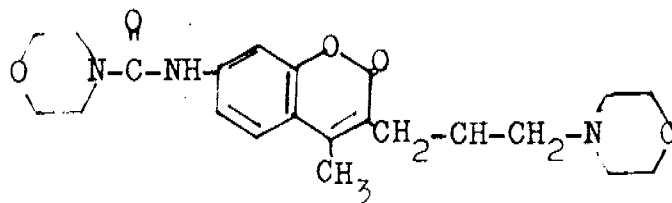
Yhdisteen $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5$ analyysi (387,829)

laskettu: C 62,00 %, H 4,66 %, Cl 9,12 %, N 3,61 %;

todettu: C 61,00 %, H 4,70 %, Cl 9,30 %, N 3,20 %.

b)

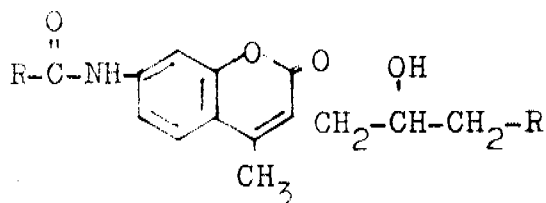
N- β -(3-morfolino-2-hydroksipropyyli)-4-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli-/ β -morfoliinikarboksamidi.



61,6 g (0,0556 moolia) N-[3-(3-kloori-2-hydroksipropyyli)-4-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli]-karbamiinihappofenyyliesteriä ja 33,9 g (0,39 moolia) morfoliinia liuotetaan 200 ml:aan klooribentseeniä, lisätään 6,4 g (0,06 moolia) natriumkarbonaattia ja keitetään noin 15 tuntia. Tämän jälkeen muodostunut sakka erotetaan ime-mällä ja pestään perusteellisesti etanolin 50-prosenttisella vesi-liuoksella. Kuivataan alipaineessa, jolloin saadaan 17,8 g (=74,1 % teoreettisesta määrästä) N-[3-(3-morfolino-2-hydroksipropyyli)-4-metyyli-2-okso-2H-1-bentsopyraani-7-yyli]-morfoliinikarboksamidia, joka hajoaa 220 °C:n yläpuolella.

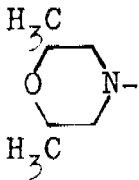
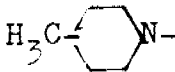
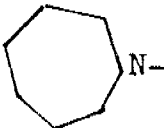
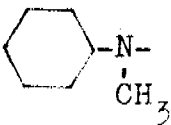
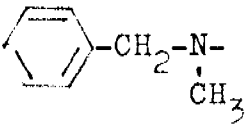
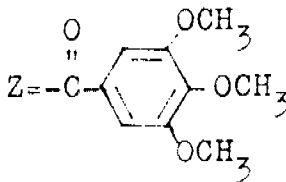
c)

Vastaavalla tavalla valmistetaan seuraavia taulukossa 3 yhteenvetona esitettyjä yhdisteitä



T a u l u k k o 3

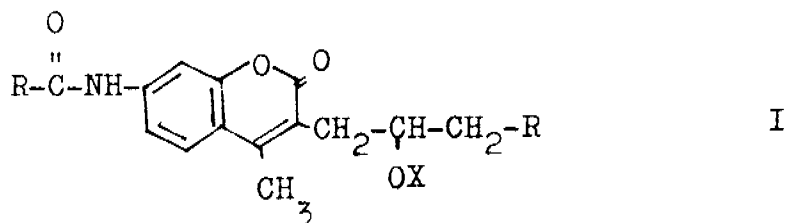
R	Analyysi, % Laskettu (b) Todettu (g)			Sulamis- piste °C	Tuotos %
	C	H	N		
	b: 69,53	8,55	8,69	149,5 -150,5	66
	g: 69,30	8,20	8,40		
(C ₂ H ₅) ₂ N-	b: 65,48	8,24	10,42	149	26,5
	g: 65,45	8,40	10,35		

R	Analyysi, % Laskettu (b) Todettu (g)			Sula- mis- piste °C	Tuotos %
	C	H	N		
$(\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2)_2\text{N}-$	b: 69,15 g: 68,90	7,37 7,60	9,51 9,50	97	41
	b: 64,00 g: 63,80	7,65 7,60	8,60 8,60	209 - 210	60
	b: 68,54 g: 69,02	8,19 8,21	9,22 8,98	207 (haj.)	70
	b: 68,54 g: 68,30	8,19 8,20	9,22 9,20	211	55
	b: 69,54 g: 69,10	8,54 8,55	8,69 8,80	200	65
$(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{N}-$	b: 69,86 g: 70,10	9,58 9,50	8,15 8,00	120	52
	b: 72,12 g: 71,95	6,66 6,45	8,41 8,45	195	67
$\text{Z}-(\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2)_2\text{N}-$ CH_3	b: 58,17 g: 58,05	7,52 7,49	8,48 8,53	96-98	57
					

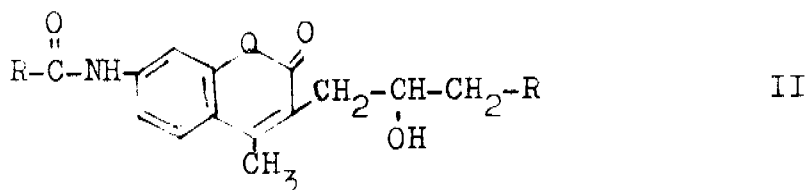
Patenttivaatimukset

L4

1. Menetelmä seuraavan yleisen kaavan mukaisten 2-bentsopyranonijohdannaisien



sekä niiden muodostuneiden suolojen valmistamiseksi fysiologisesti siedettävien happojen kanssa, jolloin tässä kaavassa symbolit X ja R tarkoittavat seuraavaa: X tarkoittaa 3,4,5-trimetoksibentsoyyliryhmää tai 3,4,5-trimetoksisinnamoyyliryhmää, R tarkoittaa sopivasti samanlaisia tähteitä, ryhmästä, jonka muodostavat aminoryhmä, joka voi olla substituimaton tai yksin- tai kaksinkertaisesti substituoitu alkyylitähteillä, joissa on 1...6 hiiliatomia, ja joissa yksi hiiliatomi voi olla korvattu happiatomilla, ja joissa yksi vetyatomi voi olla korvattu hydroksyyli-ryhmällä, joka puolestaan voi olla esteröity 3,4,5-trimetoksibentsoyyl-, vast. 3,4,5-trimetoksisinnamoyyliryhmällä, tai aminoryhmä, joka voi olla yksin- tai kaksinkertaisesti substituoitu alkenyyli-ryhmällä, jossa on 2...4 hiiliatomia, aralkyyli-ryhmällä, jossa on jopa 10 hiiliatomia, tai sykloalkyyli-ryhmällä, jossa on 4...7 hiiliatomia, tai typpi-atomi, joka on osana 4-...7-osaisessa heterorengasjärjestelmässä, jossa on enintään 3, sopivasti 1 tai 2 heteroatomia, jolloin heterorengas vielä voi olla substituoitu fenyyli-ryhmällä tai alkyyliryhmällä, jossa on enintään 3 hiiliatomia, tai hydroksialkyyliryhmällä, jossa on 1...3 hiiliatomia, jolloin hydroksiryhmä voi olla esteröity 3,4,5-trimetoksibentsoyyl-, vast. 3,4,5-trimetoksisinnamoyyliryhmällä, t u n n e t t u s i i t ä, että seuraavan yleisen kaavan mukaiset bentsopyranonijohdannaiset



jossa kaavassa R tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan 3,4,5-trimetoksibentsoyylihalogenidin tai 3,4,5-trimetoksisinna-

noyylialkalogenidien, erikoisesti vastaavien happokloridien kanssa happoa sitovien yhdisteiden ollessa läsnä, ja muutetaan mahdollisesti saadut yhdisteet niiden suoloiksi fysiologisesti siedettävien happojen kanssa.

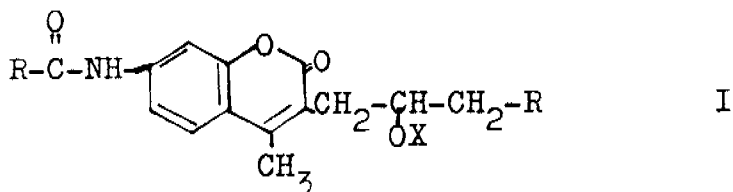
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u s i i t ä , että reaktio suoritetaan inerteissä liuottimissa.

3. Patenttivaatimuksen 1 ja 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u s i i t ä , että reaktio suoritetaan 0...80 °C:ssa, sopivasti 10...50 °C:ssa.

Patentkrav

L5

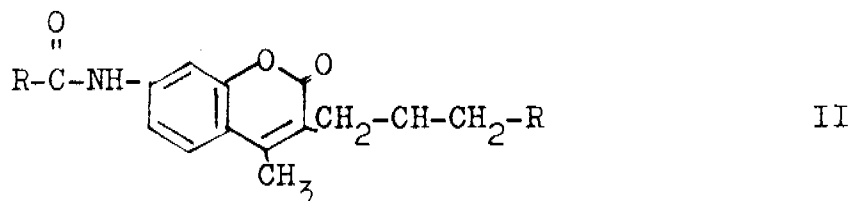
1. Förfarande för framställning av nya benzopyranonderivat med den allmänna formeln



och deras salter med fysiologiskt fördragbara syror, i vilken formel X betecknar en 3,4,5-trimetoxibenzoylgrupp eller en 3,4,5-trimetoxicinnamoylgrupp

R betecknar lika eller olika rester av följande grupper:

en aminogrupp, som kan vara osubstituerad eller enkelt eller dubbelt substituerad med alkylrester med 1...6 kolatomer, varvid en kolatom kan vara utbytt mot en syreatom och varvid en väteatom kan vara ersatt med en hydroxylgrupp, som även kan vara förestrad med en 3,4,5-trimetoxibenzoyl-, resp. 3,4,5-trimetoxicinnamoylgrupp, eller en aminogrupp, som kan vara enkelt eller dubbelt substituerad med alkenylrester med 2...4 kolatomer, med aralkylrester med upp till 10 kolatomer eller med cykloalkylrester med 4...7 kolatomer, eller en kväveatom ingår som komponent i en heteroring med 4...7 komponenter med upp till 3 heteroatomer, varvid heteroringen ytterligare kan vara substituerad med en fenylrest eller en alkylrest med upp till 3 kolatomer eller med en hydroxialkylrest med 1...3 kolatomer, varvid hydroxylgruppen kan vara förestrad med en 3,4,5-trimetoxibenzoyl-, resp. 3,4,5-trimetoxicinnamoylgrupp, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v, att man bringar benzopyranonderivat med den allmänna formeln



där R betecknar detsamma som ovan att reagera med en 3,4,5-trimetoxibenzoylhalogenid eller en 3,4,5-trimetoxicinnamoylhalogenid, lämpligen i närvaro av syrabindare, och eventuellt omvandlar föreningarna med formeln I till sina salter med fysiologiskt fördragbara syror.

2. Förfarande enligt krav 1, k ä n n e t e c k n a t
d ä r a v , att man utför reaktionen i inerta lösningsmedel.

3. Förfarande enligt krav 1 och 2, k ä n n e t e c k n a t
d ä r a v , att man utför reaktionen vid temperaturer om 0...80 °C,
lämpligen 10...50 °C.

Vaikutus veren virtaukseen sepelvaltimoiden läpi ja sydämen lyöntitaajuuteen
nukutetuissa koirissa

Laskimonsisäisen anto

Virtaus sydämen sepelpoukamasta

Sydämen laskimoveren O₂-pitoisuus

Taajuus



Lähtöarvon prosentuaaliset muutokset

%

400

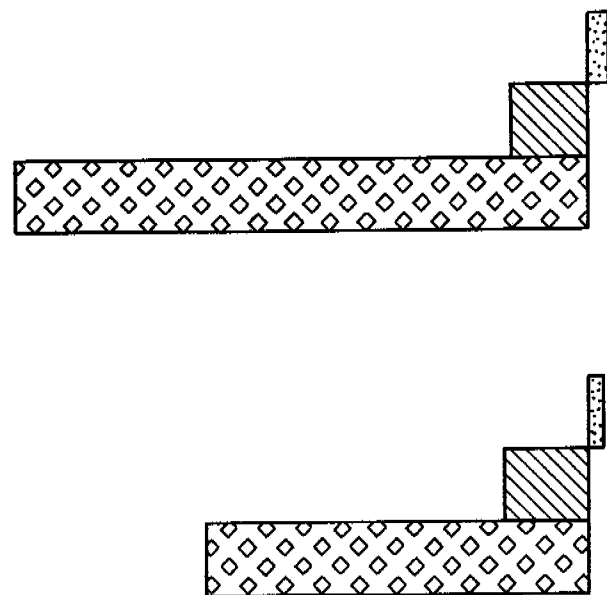
300

200

100

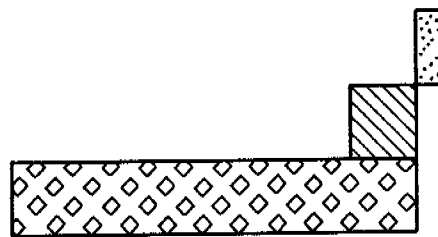
0

FIG.1



TVX 2209
0,5 mg/kg

TVX 2209
0,0625 mg/kg



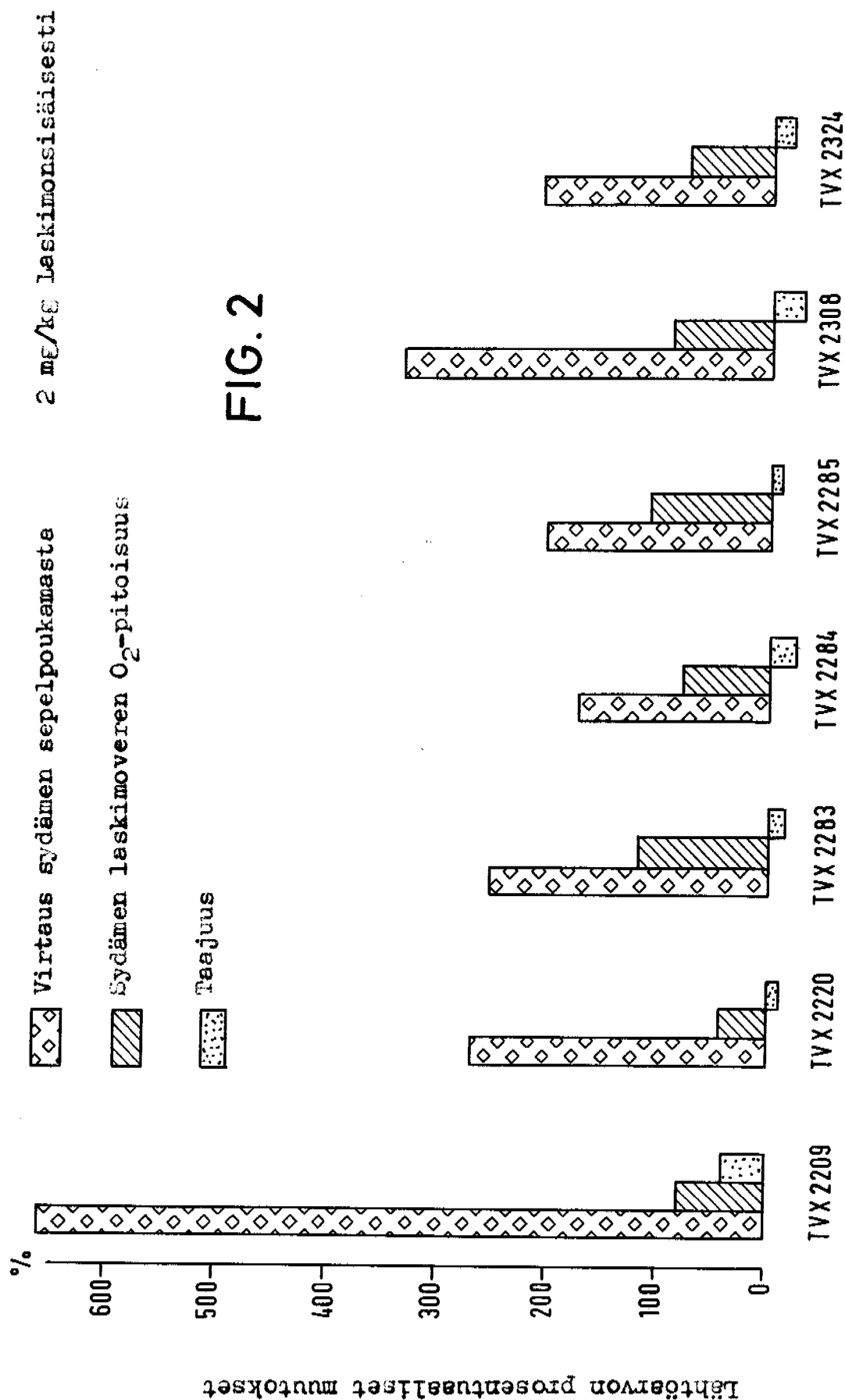
TVX 2284
0,5 mg/kg



MMB
0,5 mg/kg

TDM
2 mg/kg

Vaikutus veren virtaukseen sepelvaltimoiden läpi ja sydämen lyöntitaajuuteen
nukutetuissa koirissa



Vaikutus veren virtaukseen sepelvaltimoiden läpi ja sydämen lyöntitaajuuteen
nukutetuissa koirissa

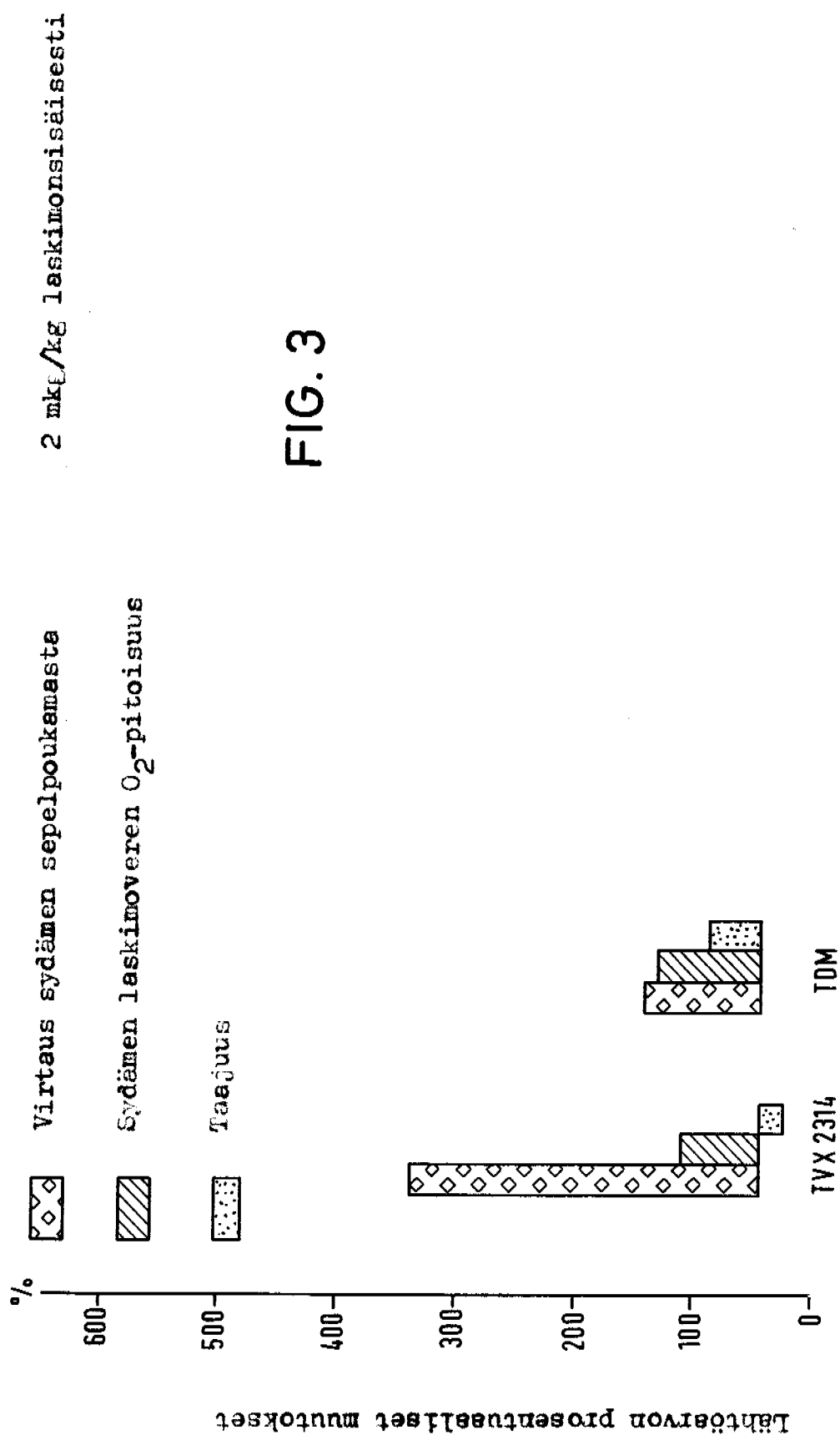


FIG. 3