



C
 (45) Patentansökan för ett läkemedel

(51) Kvlk⁴/Int Cl⁴ C 07 D 335/06, A 01 N 43/18

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus – Patentansökning 851459
 (22) Hakemispäivä – Ansökningsdag 11.04.85
 (24) Alkupäivä – Giltighetsdag 11.04.85
 (41) Tullut julkiseksi – Blivit offentlig 13.10.85
 (44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. –
 Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 31.08.89
 (86) Kv. hakemus – Int. ansökan
 (32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus – Begärd prioritet 12.04.84

Ranska-Frankrike(FR) 8405794 Toteennäytetty-Styrkt

(71) LIPHA, Lyonnaise Industrielle Pharmaceutique, 34, rue Saint Romain, Lyon, Ranska-Frankrike(FR)

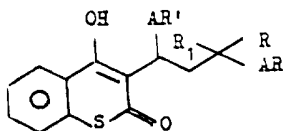
(72) Jean-Jacques Berthelon, Decines-Charpieu, Ranska-Frankrike(FR)

(74) Forssén & Salomaa Oy

(54) 4-hydroksi-2H-1-bentsotiopyran-2-onin johdannaiset, niiden valmistaminen ja käyttö - Derivat av 4-hydroxi-2H-1-bensotiopyran-2-on, deras framställning och användning

(57) Tiivistelmä

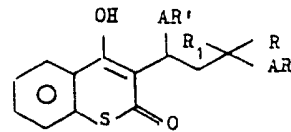
Tämä keksintö kohdistuu hydroksi-4-2H-1-bentsotiopyran-2-oneihin, jotka voidaan esittää seuraavalla kaavalla:



(I)

(57) Sammandrag

Denna uppfinning avser hydroxi-4-2H-1-benzotiopyran-2-oner, som kan presenteras med följande formel:



(I)

missä R ja AR' voivat muodostaa tetrahydronaftyylirenkaan, mikäli R₁ on vetyä; R ja R₁ voivat muodostaa karbonyyliryhmä; R on hydroksyyli-ryhmä, kun R₁ on vetyä; AR on bifenyylitai fenoksisfenyyli-ryhmä, joka on substituoitu tai substituoi-maton halogeenilla, ja AR' on substituoitu tai substituoi-maton fenyyli-ryhmä, joka voi muodostaa R:n kanssa tetrahydronaf-tyylirenkaan tai tienyyli-ryhmän. Näillä yhdisteillä on mer-kittäviä ominaisuuksia ja niitä voidaan käyttää erityisesti jyrksijöitä tappavina aineina.

där R och AR' kan bilda en tetrahydronaftyylring, ifall R₁ är väte; R och R₁ kan bilda en karbonylgrupp; R är en hydroxylgrupp, då R₁ är väte; AR är en bifenyli- eller fenoxifenylgrupp, som är substituerad eller icke-substituerad med halogen, och AR' är en substituerad eller icke-substituerad fenylgrupp, som tillsammans med R kan bilda en tetrahydronaftyylring eller en tienylgrupp. Dessa föreningar har märkbara egenskaper och speciellt kan de användas som ämnen som dödar gnagare.

1 4-Hydroksi-2H-1-bentsotiopyran-2-onin johdannaiset, niiden valmistaminen ja käyttö

Derivat av 4-hydroxi-2H-1-bentsotiopyran-2-on, deras framställning och använding

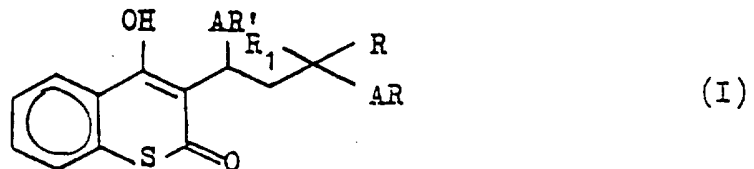
5

Tämä keksintö kohdistuu kaavan (I) mukaisiin 4-hydroksi-2H-1-bentsotiopyran-2-oneihin, niiden valmistamiseen sekä niitä sisältäviin seoksiin.

10

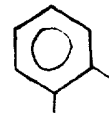
Nämä yhdisteet voidaan esittää kaavalla:

15



missä

R ja AR' voivat yhdessä muodostaa ryhmän



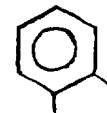
kun R₁ on vety;

20

R ja R₁ voivat yhdessä olla happiatomi; kun R on vety, voi R₁ olla hydroksyyli-ryhmä; AR on bifenyylitai fenoksisfenyyliryhmä, joka on substituoitu tai substituuton halogeenilla; AR' on fenyyliryhmä tai tie-

25

nyyliryhmä tai se voi muodostaa R:n kanssa ryhmän

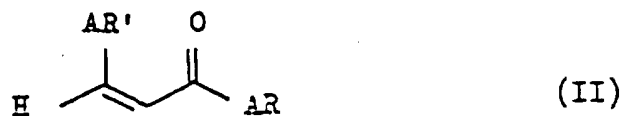


kun R₁ on vety.

Nämä yhdisteet voidaan valmistaa eräällä seuraavista menetelmistä.

30 Kun kaavassa (I) RR₁ = O, saadaan tuotteet antamalla 4-hydroksi-2H-1-bentsotiopyran-2-onin reagoita sellaisten yhdisteiden kanssa, joilla yhdisteillä on seuraava kaava:

35



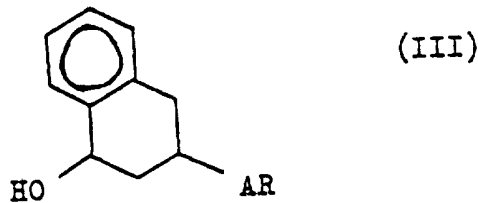
liuottimessa kuten etanolissa tai dioksaanissa, kondensaatioaineen kuten piperidiinin läsnäollessa, usean tunnin ajan kiehumispisteessä olevassa lämpötilassa.

1 Kun kaavassa (I) $R = H$ ja $R_1 = OH$, niin tuotteet saadaan pelkistämällä
 kaavan (I), missä $RR_1 = O$, mukainen yhdiste natriumborohydridillä liuot-
 timessa, kuten metanolissa, dimetyyliformamidissa tai jonkin tällaisen
 liuottimen ja veden välisessä seoksessa.

5

Siinä tapauksessa, että R ja AR' muodostavat tetrahydronaftyylirenkaan
 ja R_1 on vetyä, niin kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan siten,
 että 4-hydroksi-2H-1-bentsotiopyran-2-onin annetaan reagoita sellaisen
 yhdisteen kanssa, jolla on seuraava kaava:

10



15

liuottimessa kuten etikkahapossa, rikkihapon läsnäollessa ja lämpötilan
 ollessa 20-150°C.

20 Kun $R_1 = OH$ tai kun R ja R' muodostavat tetrahydronaftyylirenkaan ja kun
 R_1 on vetyä, niin yhdisteet ovat diasteroisomeriensä seoksena, mikä näh-
 dään ohutkerroskromatografian tai korkeapaineisen nestekromatografian
 avulla.

25 Tämän keksinnön mukaisilla tuotteilla on mielenkiintoisia ominaisuuksia,
 erityisesti koaguloimista estävinä aineina, mikä nähdään villillä rotalla
 (Rattus Norvegicus) suoritettujen kokeiden tuloksista.

30 Tätä tarkoitusta varten valmistetaan 50 ppm:ää tutkittavaa ainetta sisäl-
 tävä syötti siten, että vaseliinilla voidellut vehnänjyvät kyllästetään
 seoksella, joka muodostuu tärkkelyksestä ja tutkittavasta yhdisteestä.
 Tämän jälkeen täysikasvuisia, uros- tai naaraspuolisia villoja rottia
 ruokitaan tällä syöttillä 3 vuorokauden ajan, ja syötin aktiivisuutta tar-
 kastellaan kuolleisuuden perusteella. Saadut tulokset on esitetty seuraava-
 vassa taulukossa I.

35

1

TAULUKKO 1

 Aktiivisuus Rattus Norvegious-rotissa (Kumafeenille herkkä kanta)

5

Yhdiste	Annos	Käsittelyn kesto	Kuolleisuus
---------	-------	------------------	-------------

	1	50 ppm	3 vrk	10/10
	2	50 ppm	3 vrk	10/10
10	3	50 ppm	3 vrk	10/10
	4	50 ppm	3 vrk	10/10
	5	50 ppm	3 vrk	10/10
	6	50 ppm	3 vrk	10/10
	7	50 ppm	3 vrk	10/10
15	8	50 ppm	3 vrk	10/10

(Kumafeeni = Warfariini = 4-hydroksi-3-(fenyyli-1-okso-3-butyyl)-2H-1-bentsopyran-2-oni).

20

Myös yhden annoksen tapauksessa nämä yhdisteet ovat osoittaneet, että tuloksena on 100 %:n kuolleisuus Rattus Norvegious-rotille annettuna, kuten nähdään seuraavasta taulukosta II:

25

TAULUKKO 2

 Aktiivisuus Rattus Norvegious-rotissa (Kumafeenille herkkä kanta)

30

Yhdiste	Annos	Kesto	Kuolleisuus
---------	-------	-------	-------------

	1	50 ppm	1 vrk	10/10
	2	50 ppm	1 vrk	10/10
35	3	50 ppm	1 vrk	10/10

1 Edelleen on todettu, että keksinnön mukaiset tiopyraanijohdannaiset (I)
ovat vaikutukseltaan parempia vastaaviin pyraanijohdannaisiin verrattuna,
mikä tuloksena on yllättävä. Todellakin tiedetään, että 3-asetastaan substi-
tuoituidut hydroksi-4-kumariinin johdannaiset ovat tehokkaita K-vitamiinia
5 vastaan vaikuttavia aineita, ja niitä käytetään jyrsijöitä tappavana ai-
neena. Lisäksi julkaisussa Mentzer, Bull. Soc. Chim. Biol. 25, sivut 379-
383 (1943) esitetään, että dikumarolin heterosyklisen hapen korvaaminen
rikillä johti sellaiseen tuotteeseen, jolla oli erittäin vähän aktiivisuut-
ta. Tämä tulos varmistettiin ja lisäksi sen todettiin pätevän kumafeenin
10 ja sen rikkiä sisältävän homologin, tiokumafeenin, suhteen. Seuraavassa
taulukossa III esitetään nämä tulokset:

TAULUKKO III

15

Aktiivisuus Rattus Norvegicus-rotissa (Kumafeenille herkkä kanta)

Yhdiste	Annos	Kesto	Kuolleisuus
Kumafeeni	250 ppm	3 vrk	8/10
Tiokumafeeni	250 ppm	3 vrk	5/10

20

25 Suositeltava, esimerkin 1 mukainen yhdiste, verrattuna hapettuneeseen
vastineeseensa (A) 3-[3-(4'-bromi-4-bifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-
naftyyli]-4-hydroksi-2H-[1]-bentsotiopyran-2-oni, on aktiivisuudel-
taan selvästi parempi viimeksi mainittuun yhdisteeseen nähden. Vertai-
levat kokeet suoritettiin Rattus rattus-rotalla (Kumafeenille resistentti
30 kanta); Mus musculus-hiirellä (Kumafeenille herkkä kanta); Mus musculus-
hiirellä (kumafeenille resistentti kanta). Saadut tulokset on esitetty
seuraavissa kolmessa taulukossa:

35

1

TAULUKKO IV

Koe Rattus rattus-rotalla (Kumafeenille rsistentti kanta)			
Yhdiste	Annos	Käsittelyn kesto	Kuolleisuus
1	5 ppm	2 vrk	20/20
A	5 ppm	2 vrk	11/20

10

TAULUKKO V

Koe Mus musculus-hiirellä (Kumafeenille herkkä kanta)			
Yhdiste	Annos	Käsittelyn kesto	Kuolleisuus
1	5 ppm	7 vrk	20/20
A	5 ppm	7 vrk	15/20

20

TAULUKKO VI

Koe Mus musculus-hiirellä (Kumafeenille resistentti kanta)			
Yhdiste	Annos	Käsittelyn kesto	Kuolleisuus
1	5 ppm	7 vrk	10/10
A	5 ppm	7 vrk	7/10

30

Nämä taulukot osoittavat, että kaavan (I) mukaisten yhdisteiden tapauksessa bentsotiopyraanirenkaan läsnäolo johtaa parantuneeseen aktiivisuuteen analogiseen bentsopyraaniin verrattuna.

35

Edelleen odottamattomana tuloksena todettiin keskinön mukaisten yhdis-

1 teiden alhaisempi toksisuus hapettuneisiin homologeihinsa verrattuna, erityisesti eläimissä, jotka eivät ole jyrksijöitä. Esimerkin vuoksi seuraava koe suoritettiin Beagle-rotuisella koiralla.

5 3 Beagle-rotuiselle koiralle annettiin 50 ug/kg esimerkin 1 mukaista yhdistettä, jota nimitetään yhdisteeksi 1, päivittäin suun kautta, ja 3 Beagle-rodun koiralle annettiin sama annos yhdistettä A samalla antotavalla. Biologinen seuranta käsitti Quick-ajan määrittämisen, ja koe keskeytettiin tämän ajan saavuttaessa 300 sekunnin arvon. Liitteenä olevan piirustuksen kuvassa I esitetyistä käyristä nähdään Beagle-koiran Quick-ajan aikaansaatu pirtteneminen, sekunteina ilmoitetut Quick-ajat ovat ordinaattana (TQs) ja päivinä (j) mitatut käsittelyajat ovat abskissana. Käyrät 1,2 ja 3 vastaavat yhdisteen A vaikutuksia ja käyrät 4,5 ja 6 vastaavat yhdisteen 1 vaikutuksia. Kirjain M osoittaa eläimen kuolemis-

10 hetken.

15

Lisäksi havaittiin, että yhdisteellä A käsiteltyjen koirien tapauksessa kuolema seurasi erittäin nopeasti, välittömästi Quick-ajan pidentyessä, joten vastamyrkyn käyttäminen oli mahdotonta. Toisaalta keksinnön mukaisen yhdisteen 1 tapauksessa Quick-ajan piteneminen ja kliinisen tilan huononeminen tapahtuvat asteittain. Quick-ajan saavuttaessa arvokseen 300 sekuntia on jäljellä vielä riittävästi aikaa soveltaa tavanomaista, K₁-vitamiiniin perustuvaa suojaavaa käsittelyä; 5 mg/kg olevan annoksen I.V.-injektioiminen, joka toistettiin suun kautta annettuna käsittelynä.

20 Näin ollen näiden 3 koiran kohdalla Quick-aika alkoi nopeasti ja lopullisesti palautua normaaleihin arvoihinsa.

Tämän keksinnön mukaisest yhdisteet, ja erityisesti esimerkin 1 mukainen yhdiste, toimivat rontanmyrkyinä käytetyissä seoksissa aktiivisina, koaguloitumista estävinä aineina, liittyneinä sellaiseen tukiaineeseen, jota jyrksijät syövät.

30

Seuraavassa on esitetty esimerkkejä, jotka havainnollistavat tätä keksintöä sitä mitenkään rajoittamatta.

1 Esimerkki 1

3-[3-(4'-bromi-4-bifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyli]-4-hydroksi-2H-[1]-bentsotiopyran-2-oni

5

60 ml:ssa etikkahappoa oleva liuos, joka käsittää 14,2 g (0,08 mol) 4-hydroksi-2H-1-bentsotiopyran-2-onia ja 30,2 g (0,08 mol) 3-(4'-bromi-4-bifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftolia, lämmitetään 110°C:hen. Tämän jälkeen siihen lisätään 2,6 ml väkevää rikki-happoa ja lämmittämistä
 10 jatketaan 3 tunnin ajan. Jäähdytymisen jälkeen reaktioseos kaadetaan veteen ja tuote uutetaan eetterillä. Eetteriliuos pestään laimealla soodaliuoksella ja muodostunut liukenematon öljy dekantoidaan ja liuotetaan 10 N suolahappoon. Etyyliasetaatilla suoritettua uuttamista ja haihuttamista
 15 jälkeen sekä sen jälkeen, kun näin saatu öljy on johdettu kloroformilla eluoidun silikakolonnin läpi, saatu kiinteä aine kiteytetään uudelleen tolueenista. Saadaan 9,5 g (22 % teoreettisesta) valkoista kiinteää ainetta $C = 0 : 1600 - 1620 \text{ cm}^{-1}$.

	<u>Painoanalyysi</u> : Y	C %	H %	Br %	S %	O %
20	Laskettu	60,01	4,30	14,81	5,94	5,93
	Todettu	68,97	4,15	14,85	5,82	

Ohutkerroskromatografisesti suoritettua tarkastelua perusteella todetaan kahden isomeerin vaihtelevien osuuksien läsnäolo, toisen isomeerin muodostaessa pääasiällisen osan. Tämän seurauksena sulamispisteeksi saadaan alue, joka kuvattua tuotteen tapauksessa on $SP_G = 203-227^\circ\text{C}$. Nämä kaksi isomeeriä saadaan erotettua puhdistamalla, ja pääasiällisen osan muodostava isomeeri, tolueenista uudelleenkiteytettynä, sulaa alueella 227-230°C. Pienemmän osan muodostava isomeeri sulaa alueella 209-211°C.

30

Esimerkki 2

3-[3-(4-(4'-Bromifenoksi)fenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyli]-4-hydroksi-2H-[1]-bentsotiopyran-2-oni

35

$C_{31}H_{23}BrO_3S$ (kaava 2) M.P. = 555,47.

1 Yhdiste valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti käyttäen 6 g (0,015 mol)
4-(4'-bromifenoksi)-3-fenyyli-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftolia ja 2,7 g
(0,015 mol) 4-hydroksi-2H-1-bentsotiopyran-2-onia. Heksaanilla suoritettun
käsittelyn jälkeen saadaan vaaleanruskeata kiinteää ainetta, jonka sulamispiste
5 $SP_G = 95-105^{\circ}C$. IR $C = 0 : 1595$.

<u>Painoanalyysi:</u>	C %	H %	Br %	O %	S %
Laskettu	67,03	4,17	14,39	8,64	5,77
Todettu	67,22	4,23	14,09		5,79

10

Esimerkki 3

3-[3-(4'-Kloori-4-bifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyli]-4-hydroksi-2H-[1]-bentsotiopyran-2-oni, (kaava 3)

15 $C_{31}H_{23}ClO_2S$, MP = 495,01.

Yhdiste valmistetaan esimerkin 1 mukaisesti käyttäen 7 g (0,04 mol)
4-hydroksi-2H-1-bentsotiopyran-2-onia ja 13,4 g (0,04 mol) 3-(4'-kloori-4-bifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftolia. Etyyliasetaatissa suoritettun
20 puhdistamisen jälkeen saadaan valkoista kiinteää ainetta,
 $SP_G : 220-222^{\circ}C$, IR $= 0 : 1590$.

<u>Painoanalyysi:</u>	C %	H %	Br %	O %	S %
Laskettu	75,21	4,68	7,16	6,46	6,48
25 Todettu	75,19	4,72	7,02		6,20

Esimerkki 4

3-[3-(4'-Bromi-4-bifenyyli)-3-okso-1-fenyyli]propyyli-4-hydroksi-2H-[1]-bentsotiopyran-2-oni, (kaava 4)

30

$C_{30}H_{21}BrO_3S$, MP = 541,45.

5 g (0,020 mol) 4-hydroksi-2H-1-bentsotiopyran-2-onia ja 9,1 g (0,025 mol)
3-(4'-bromi-4-bifenyyli)-1-fenyyli-3-propenonia laitetaan 50 ml:aan
35 etanolia, joka sisältää 0,4 ml piperidiiniä. Tätä suspensiota palautusjähdytetään ja siihen lisätään niin paljon dioksaania, että saadaan liuos. Tämän jälkeen reaktioseosta palautusjähdytetään 6 tunnin ajan. Sen jäl-

1 keen, kun seos on jäähtynyt huoneen lämpötilaan, liukenematon osa poiste-
 taan ja suodosta jäädytetään voimakkaasti. Muodostunut saostuma kuiva-
 taan ja se puhdistetaan johtamalla se silikakolonnin läpi, jonka jälkeen
 tuote kiteytetään uudestaan toluenista. Näin saadaan vaaleanruskeata
 5 kiinteää ainetta. SP_G : 160-171°C. IR C = 0: 1580.

<u>Painoanalyysi:</u>	C %	H %	Br %	O %	S %
Laskettu	66,54	3,91	14,76	8,87	5,92
Todettu	66,43	3,82	14,73		5,80

10

Esimerkki 5

3-[3-(4'-Bromi-4-bifenyyl)-3-hydroksi-1-fenyyl]propyyli-4-hydroksi-
2H-[1]-bentsotiopyran-2-oni (kaava 5),

15 $C_{30}H_{23}BrO_3S$, MP = 543,46.

250 ml:n reaktoriin laitetaan 7,9 g (0,0146 mol) esimerkin 4 mukaista
 tuotetta, 70 ml etanolia, 1,7 g (0,043 mol) soodarakeita. Seos lämmitte-
 tään 30°C:een ja siihen lisätään 1,1 g (0,0292 mol) natrium borohydridiä
 20 pieninä annoksina. Sitten tuote jätetään 2 tunniksi 30-35°C:n lämpötilaan,
 suodatetaan, jonka jälkeen suodos kaadetaan väkevään vesisuolahappo-liuok-
 seen (600 ml - 30 ml). Muodostunut valkea sakka kuivataan ja puhdistetaan
 johtamalla se silikakolonnin läpi, jota eluoidaan sykloheksaani- $CHCl_3$ -
 MeOH-seoksella (125:75:25). SP_G : 110-120°C. IR C = 0 : 1600.

25

<u>Painoanalyysi:</u>	C %	H %	Br %	O %	S %
Laskettu	66,30	4,27	14,71	8,83	5,90
Todettu	66,25	4,28	14,82		5,86

30

Esimerkki 6

3-[3-(4'-Kloori-4-bifenyyl)-3-okso-1-fenyyl]propyyli-4-hydroksi-2H-
[1]-bentsotiopyran-2-oni (kaava 6),

35 $C_{30}H_{21}ClO_3S$, MP = 496,99.

Yhdiste valmistetaan esimerkin 4 mukaisesti käyttäen 8,7 g (0,0273 mol)
 3-(4'-kloori-4-bifenyyl)-1-fenyyl-3-propenonia ja 5,3 g (0,03 mol)

1 4-hydroksi-2H-[1]-bentsotiopyran-2-oni:a. Tolueenilla suoritettun puhdistamisen jälkeen saatiin valkoista kiinteää ainetta.

SP_G : 171-3°C, IR C = O : 1590.

5	<u>Painoanalyysi:</u>	C %	H %	Cl %	O %	S %
	Laskettu	72,50	4,26	7,13	9,66	6,45
	Todettu	72,76	4,37	7,25		6,21

Esimerkki 7

10

3-[3-(4'-Kloori-4-bifenyyl)-3-hydroksi-1,-fenyyli]propyyli-4-hydroksi-2H-[1]-bentsotiopyran-2-oni (kaava 7)

C₃₀H₂₃ClO₃S, MP = 499.

15 Yhdiste valmistetaan esimerkin 5 mukaisesti käyttäen 8 g (0,0161 mol) esimerkin 6 tuotetta, 1,9 g (0,0474 mol) soodarakeita, 50 ml dimetyyli-formamidia, 10 ml vettä ja 1,2 g (0,0322 mol) natrium borohydridiä. Vaa-leanruskea tuote saadaan eristettyä. SP_G : 105-125°C (hajoaa)
IR γ C = O : 1585.

20

	<u>Painoanalyysi:</u>	C %	H %	Cl %	O %	S %
	Laskettu	72,20	4,65	7,11	6,42	9,62
	Todettu	72,24	5,01	7,17	6,21	

25 Esimerkki 8

3-[3-(4'-Bromi-4-bifenyyl)-3-okso-1-(2-tienyyli)]propyyli-4-hydroksi-2H-[1]-bentsotiopyran-2-oni (kaava 8),

C₂₈H₁₉BrO₃S₂, MP = 547,47.

30

Yhdiste valmistettiin esimerkin 4 mukaisesti käyttäen 11 g (0,03 mol) 1-(3-(4-bromi-4-bifenyyl)-2-tienyyli)-3-propenonia ja 5,8 g (0,033 mol) hydroksi-4-2H-[1]-bentsotiopyran-2-oni:ta. Etikkahaposta suoritettulla uudelleenkitetyksellä saadaan valkoista kiinteää ainetta.

35 SP_G: 140-5°C. IR γ C = O : 1600.

1	<u>Painoanalyysi:</u>	C %	H %	Br %	S %	O %
	Laskettu	61,42	3,50	14,60	11,71	8,77
	Todettu	61,65	3,52		12,00	

5

10

15

20

25

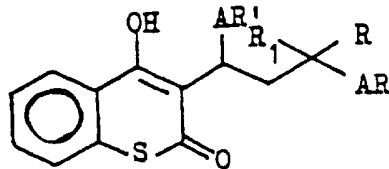
30

35

1 Patenttivaatimukset

1. 4-Hydroksi-2H-1-bentsotiopyran-2-onit, joilla on seuraava kaava:

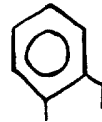
5



10

missä

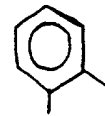
R ja AR' voivat yhdessä muodostaa ryhmän



kun R₁ on vety;

R ja R₁ voivat yhdessä olla happiatomi; kun R on vety, voi R₁ olla
15 hydroksyyli-ryhmä; AR on bifenyylitai fenoksisfenyyliryhmä, joka on substituoitu tai substituuton halogeenilla; AR' on fenyyliryhmä tai tie-

nyyliryhmä tai se voi muodostaa R:n kanssa ryhmän

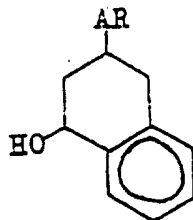


kun R₁ on vety.

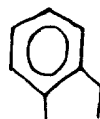
20 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on 3-[3-(4'-bromi-4-bifenyylitai 1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyli]-4-hydroksi-2H-[1]-bentsotiopyran-2-oni.

3. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,
25 jossa menetelmässä 4-hydroksi-2H-1-bentsotiopyran-2-onin annetaan reagoida sellaisen yhdisteen kanssa, jolla yhdisteellä on kaava:

30



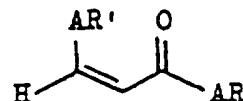
kun AR' ja R muodostavat ryhmän



; tai sellaisen yhdisteen

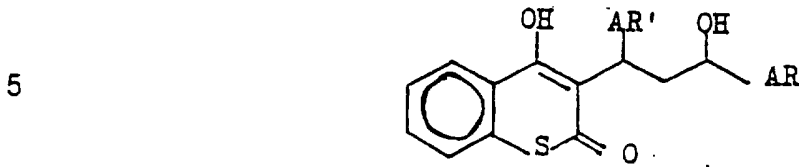
35

kanssa, jolla yhdisteellä on yleinen kaava

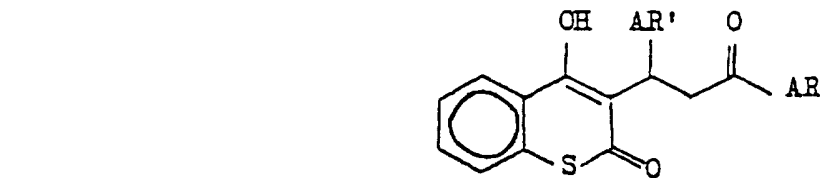


kun RR₁ on happiatomi.

- 1 4. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla yhdisteillä on kaava:



- 10 t u n n e t t u siitä , että nämä mainitut yhdisteet saadaan pelkistämäl- lä kaavan



mukaisia yhdisteitä.

- 20 5. Jyrsijöitä tappava valmiste, joka aktiivisena aineenaan sisältää patentti vaatimuksen 1 mukaista yhdistettä, yhdistyneenä sellaiseen tukia- neeseen, jota jyrsijät syövät.

- 25 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen jyrsijöitä tappava valmiste, joka aktiivisena aineenaan sisältää 3-[3-(4'-bromi-4-bifenyyli)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyyli]-4-hydroksi-2H-[1]-bentsotiopyran-2-oni.

30

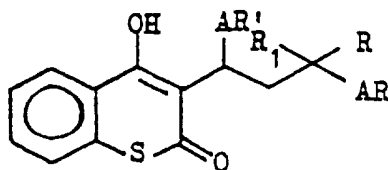
35

35

1 Patentkrav

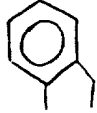
1. 4-Hydroxi-2H-1-benzotiopyran-2-oner med följande formel:

5



10

där

15 R och AR' tillsammans kan bilda gruppen , då R₁ är väte;

R och R₁ kan tillsammans vara en syreatom; då R är väte, kan R₁ vara en hydroxylgrupp; AR är en bifenyl eller fenoxifenylgrupp, som är substituerad eller icke-substituerad med halogen; AR' är en fenylgrupp eller tienyl-

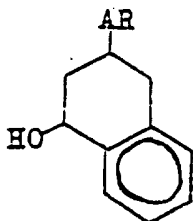
20

grupp eller den kan bilda gruppen  med R, då R₁ är väte.

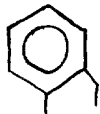
2. Förening enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den är 3-[3-(4'-brom-4-bifenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl]-4-hydroxi-
25 2H-[1]-benzotiopyran-2-on.

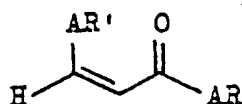
3. Förfarande för framställning av föreningar enligt patentkravet 1, vid vilket förfarande man låter 4-hydroxi-2H-1-benzotiopyran-2-on reagera med en sådan förening som har formeln:

30



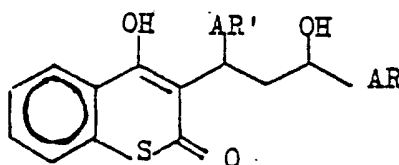
35

1 då AR' och R bildar gruppen  ; eller med sådana föreningar som har den allmänna formeln



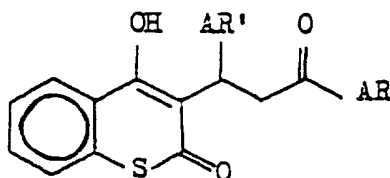
då RR₁ är en syreatom.

4. Förfarande för framställning av föreningar enligt patentkravet 1, vilka har formeln:



15

k ä n n e t e c k n a t därav, att dessa nämnda föreningar fås genom reducering av föreningar med formeln



25

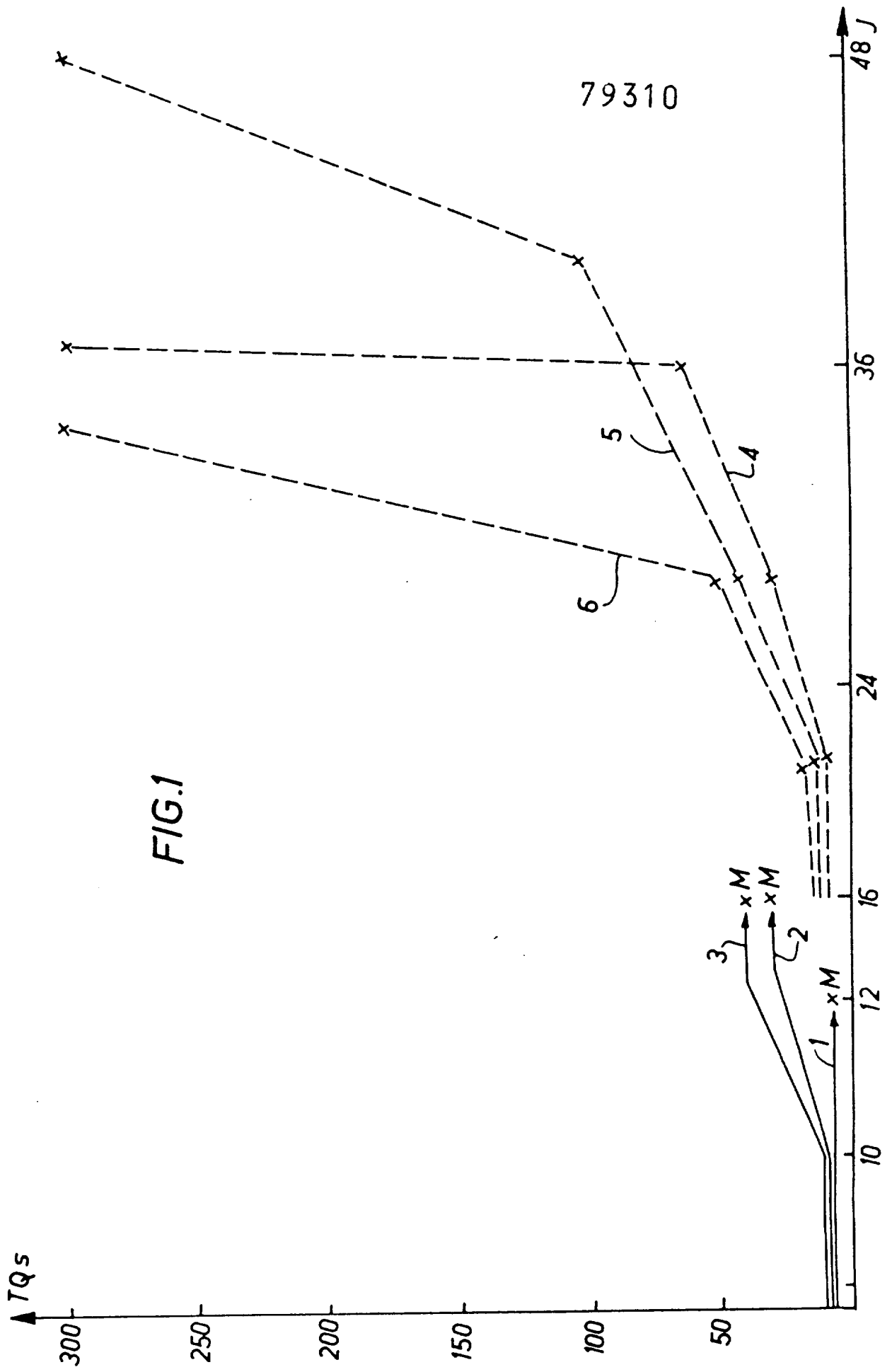
5. Preparat som dödar gnagare, vilket som aktiv ingrediens innehåller en förening enligt patentkravet 1, förenat med ett sådant stödämne som gnagarna äter.

30

6. Preparat som dödar gnagare enligt patentkravet 5, vilket som aktiv ingrediens innehåller 3-[3-(4'-brom-4-bifenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl]-4-hydroxi-2H-[1]-benzothiopyran-2-on.

35 Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patent-ansökningar: 832093 (C 07 D 311/56).
Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 022 317 (260-343.2), 3 764 693 (A 01 n 9/28).



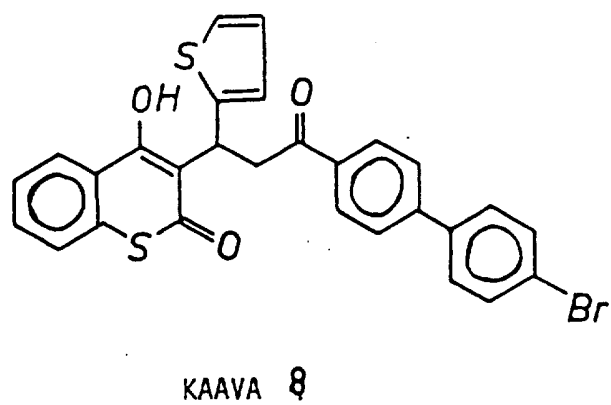
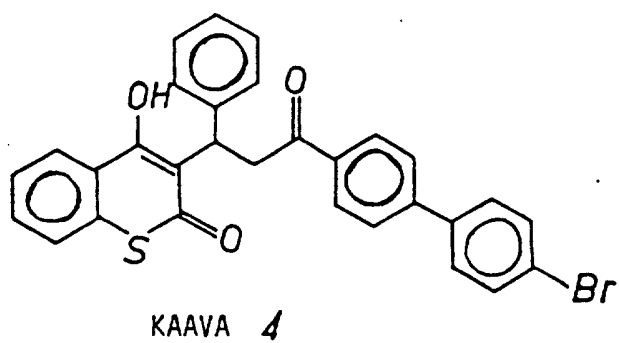
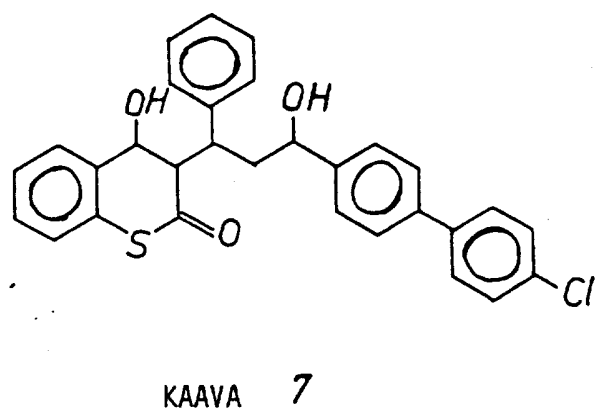
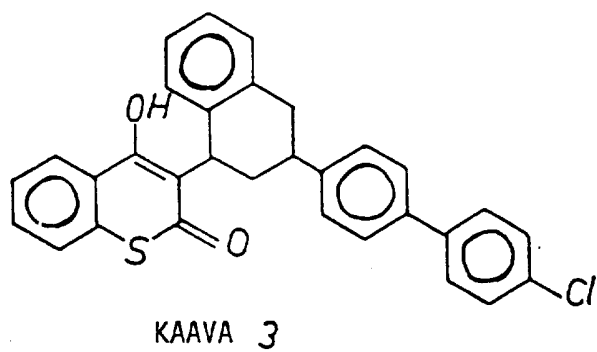
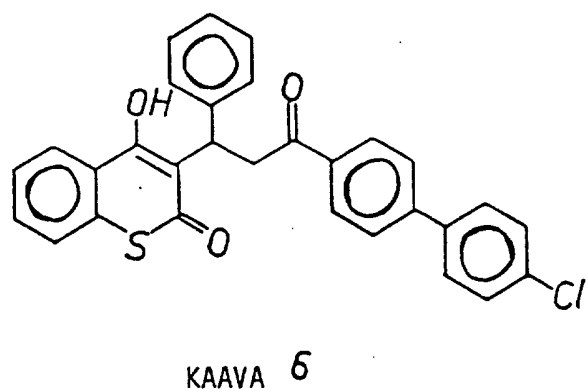
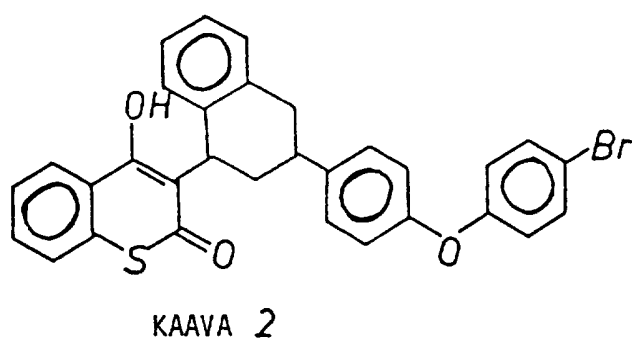
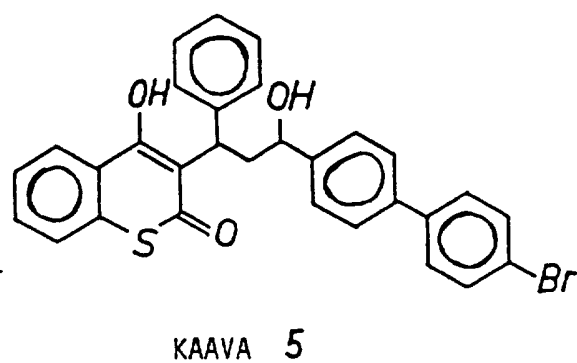
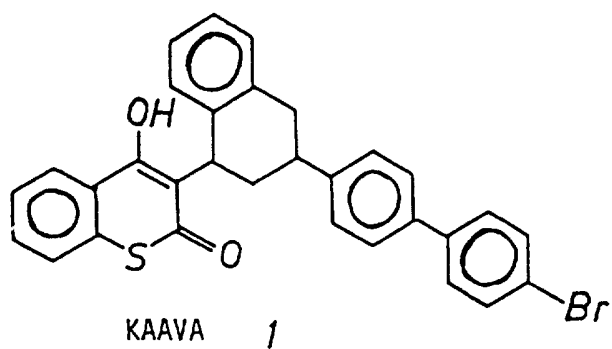


FIG. 2