

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

180289

Nemzetközi osztályozás:

NSZO₃

C 07 D 251/14
C 07 D 401/06

Bejelentés napja: 1979. XI. 13. (RO-1042)

Elsőbbsége: 1978. XI. 13.
Amerikai Egyesült Államok
(959.611)

Közzététel napja: 1982. VI. 28.

Megjelent: 1987. II. 15.

Feltalálók(k):

Douglas George H., Malvern, vegyész, Nagy-Britannia,
Studd William L., Harleysville, Won Min Chong,
Warrington, Dodson Stuart A., Lansdale, Zalipsky
Jerome J., Melrose Park, vegyészek, Amerikai
Egyesült Államok

Szabadalmaz:

William H. Rorer, Inc., Virginia Drive, Fort
Washington, Amerikai Egyesült Államok

Eljárás s-triazin-származékok előállítására

A találmány tárgya eljárás új s-triazin-származékok előállítására. Az új s-triazin-származékok alkalmasak különféle gyomor- és bélrendszeri megbetegedések kezelésére, és az e vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására szolgáló eljárás szintén a találmány tárgykörébe tartozik.

Emberek gyógykezelésére szánt gyógyhatású vegyületek kutatásának fontos részét képezik azok a vizsgálatok, amelyek célja többek között a vegyületek hatásmechanizmusának, toxicitásának lebomlásának megismerése. A gyógyszer jelenlétének kimutatására a testszövetekben, a vérszérumban vagy számos egyéb anyagot is tartalmazó ürülék mintákban hasznos eszköznek bizonyult a gázkromatográfiás analízis. A gázkromatográfiás analízis azonban csak olyan esetekben alkalmazható, amikor a gyógyszer a vivőgáz hőmérsékletén bomlás nélkül gőz állapotban vihető, és inert a vivőgázzal és az oszlop megtöltésére használt anyaggal szemben is.

A közvetlen gázkromatográfiás eljárások nem alkalmasak amidino-karbamid-származékok közvetlen meghatározására. Általában megállapítható, hogy a poláris amidok gázkromatográfiás analízise nehézségekbe ütközik a funkcionális csoportok és a kromatográfiás oszlopot megtöltő anyag felületaktív helyei közötti erős kölcsönhatás miatt. Az utóbbi időben DMF DMA-t használnak karboxil- és aminocsoportok egyidejű előállítására csak primer amino- és karboxilcsoportot tartalmazó aminosavakkal való reakcióval /Analytical Letters, 5/8/, 519-529, 1972. Így az

amidino-karbamid-származékokban és az amidino-tiokarbamid-származékokban jelenlevő funkcionális csoportok átalakításának kedvez ez az átalakulás, és ugyanakkor a kapott származékok nem várt módon új s-triazinon-származékoknak bizonyultak, közelebbről 1,4-helyettesített-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on és 1,4-helyettesített-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-tion-származékok lettek.

Az amidino-karbamid és amidino-tiokarbamid az irodalomban leírt, ismert vegyületek, melyek farmakológiai aktivitást mutatnak. Ilyen vegyületekkel foglalkozott például a 4 060 635, 4 058 557 és 4 147 804 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás.

Amint a 4 147 804 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás leírja, az amidino-karbamidok különféle tautomer vagy strukturizomerek formájában létezhetnek. Ugyanez áll az amidino-tiokarbamidokra is. Az amidino-karbamidoknak a fenti szabadalmi leírásban ismertetett elméletileg lehetséges formái között léteznek olyan szerkezetek, amelyekben primer aminocsoportok szerepelnek, így megjósolható, hogy ezek az amidino-karbamidok DMF DMA segítségével átalakíthatók a megfelelő dimetil-amino-metil-származékokká. Az e vegyületek előállítására tett ismételt kísérletek azonban a várt vegyületek helyett új szerkezetű triazin-származékok keletkezéséhez vezettek. Hasonló módon a megfelelő amidino-tiokarbamidok triazin-származékai is előállíthatók.

A ciklusos származék felhasználható a megfelelő amino-karbamid vagy amino-tiokarbamid vizsgálatára úgy, hogy egy alkalmas, elpárologtatható vívőanyag segítségével egy mintát juttatunk egy gázkromatográfba. A vegyületek farmakoterápiás célokra is felhasználhatók megfelelő, emberek vagy állatok kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények formájában, amelyek a vegyületek hatásos mennyiségét tartalmazzák. A gyógyszerkészítmények gyomor- és bélrendszeri megbetegedések, így például diarrhea kezelésére alkalmasak.

A helyettesített triazinok, éppúgy, mint számos triazinon- és tion-származék jól ismert vegyületek, és előállításukra számos szintézist írtak le. Ilyen szintézist ismertet például a 3 585 197 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás. Sehol sem történik említés azonban az irodalomban arról, hogy az 1,4-helyettesített triazinon-származékok, különösen azok, amelyek aril- vagy aralkil-szubsztituenst tartalmaznak, könnyen és közel kvantitatív kitermeléssel előállíthatók a megfelelő amidino-karbamid-származékok ciklizálásával megfelelő ciklizáló reagens jelenlétében. Ez az eljárás képezi a találmány tárgyát. Ezzel az eljárással számos olyan új s-triazin-2-on- illetve s-triazin-2-tion-származék állítható elő, amelyek más mód-szerekkel nem lennének előállíthatók, és amelyek értékes gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek. Ezek az új vegyületek és gyógyszerkészítmények elfogadható sóik számos fiziológiai rendellenesség, például diarrhea vagy más gyomor- és bélrendszeri zavar kezelésére használhatók.

A találmány tárgya eljárás új s-triazin-származékok és gyógyszerkészítmények előállítására ciklizálási reakcióval.

A találmány tárgya ezen kívül eljárás az új s-triazin-származékokat hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az új s-triazin-származékok az /I/ általános képlettel jellemezhetők, ahol

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R₁ jelentése adott esetben egy vagy több 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal, halogénatommal vagy halogén-/1-4 szénatomos/-alkilcsoporttal helyettesített fenil-csoport, egy vagy több 1-4 szénatomos alkil-csoporttal helyettesített fenil-/1-4 szénatomos/-alkil-csoport vagy pirid-2-il-csoport;

R₂ hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R₃ és R₄ egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, 1-6 szénatomos alkoxycsoportot 1-4 szénatomos alkanoilcsoportot, halogén-/1-6 szénatomos/-alkil-csoportot, hidroxil-/1-6 szénatomos/-alkil-csoportot vagy piridil-/1-4 szénatomos/-alkil-csoportot jelent.

A helyettesítőktől függően az /I/ általános képletű vegyületek enol- vagy tautomer-formában lehetnek jelen. Egyes vegyületek hidrátok formájában vagy különféle polimorf formákban is előállíthatók. A vegyületek szemléltetésére használt képletek magukba foglalják mindezeket a lehetséges változatokat illetve átmeneti állapotokat. A találmány szerint előállítható új triazin-származékok elnevezésére használt nomenklatura az /I/ általános képletben feltüntetett gyűrű-szerkezeten alapul, ahol a triazin-gyűrűt az óramutató járásával ellentétes irányban számozzuk az R₁ helyettesítőt hordozó nitrogénatomtól kiindulva.

A következőkben megadjuk az egyes kifejezések közelebbi jelentését. A kifejezéseket, ha csak másként nem említjük, a leírás egészében ebben az értelemben használjuk.

Az "alkilcsoport" kifejezés telített, alifás, egyenes vagy elágazó szénláncu szénhidrogéncsoportot jelöl.

A "halogénatom" és "halogén" megjelölések mind a négy halogénatomot, tehát a fluor-, klór-, bróm és jódatomot is felölelik. A halogén-alkil- és halogén-fenil-csoportok egynél több halogénatomot tartalmazó csoportok is lehetnek. Ilyenek például a trifluormetil-, 1-klór-2-bróm-etil-, klór-fenil-csoportok. Látható, hogy a halogén-atomok azonosak vagy különbözőek is lehetnek.

Az "1-4 szénatomos alkanoilcsoport" kifejezés az 1-4 szénatomos alkénsavak savgyökeinek jelölésére szolgál. Ilyenek például az acetil-, és a propionilcsoport.

Az /I/ általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyekben R₁ jelentése fenil-csoport, különösen a 2- és 6-helyzetben helyettesített fenil-csoport /azaz a triazin-gyűrű nitrogénjéhez kapcsolódó szénatomhoz képest orto helyzetben/ vagy piridilcsoport. A fenil-csoport előnyös szubsztituensei az 1-6 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxycsoportok és a halogénatomok. R₂ és/vagy R₄ előnyösen rövidszénláncu alkil-, halogén-/1-6 szénatomos/-alkil-, /1-6 szénatomos/-alkoxil-/1-6 szénatomos/-alkil-csoportot jelent. Halogénatomként előnyösen klór- vagy brómatom szerepel. Az előnyös halogén/1-6 szénatomos/-alkil-csoportok a klór-metil- és trifluor-metil-csoport.

A piridil-szubsztituens 2-, 3- vagy 4-piridil-csoport egyaránt lehet. Előnyösek azok a piridilcsoportok, amelyekben a triazin-gyűrű nitrogénjéhez kapcsolódó szénatomhoz képest vicinális helyzetű szénatomhoz vagy szénatomokhoz szubsztituens kapcsolódik.

Azt találtuk, hogy az amidino-karbamid a megfelelő s-triazinonra ciklizálható, úgy, hogy az amidino-karbamidot egy aktivált metilidén-csoportot vagy egy aktivált metilidén-csoport képzésére alkalmas csoportot tartalmazó szerves reagenssel kondenzáljuk. A reagens például tartalmazhat olyan metilidén-csoportot, amely legalább egy szabad hidrogénatommal rendelkezik, és a lehasadó csoportot, így például diszubsztituált aminocsoportot, amely a metilidén-csoport szénatomjához kapcsolódik. Az amidino-karbamid- vagy -tiokarbamid kiindulási vegyület kondenzálásához s-triazinon- vagy s-triazin-tion-származékok előállítása céljából alkalmasan egy savamid vagy orto-észter aktivált formáját vagy egy acil-származékot használunk. Ilyen például a Vilsmeier reagens, amelynek hatására lejárásodik az amidino-karbamid- vagy -tiokarbamid-származék acilezése és gyűrűzárása, és létrejönnek a megfelelő s-triazinon- illetve s-triazin-tion-vegyületek. A ciklizálási reakció ugyanígy hajtható végre s-triazin-tionok előállítása esetén is, a megfelelő amidino-tiokarbamidokból kiindulva, és a következőkben, ha a triazinonok előállításáról beszélünk, értelemszerűen a megfelelő tionokat is ide értjük. Reagensként egy di-alkil-/rövidszénláncu/-karbonsav-amid dialkil-acetátját vagy egy di-alkil-/rövidszénláncu/-karbon-sav-amid és egy alkilezőszer reakciótermékét használjuk. A reagenst előállíthatjuk in situ vagy elkülönítve, reagens stabilitásától függően. Az s-triazinonok találmány szerinti előállítása során kiindulási anyagként ismert amidino-karbamidokat vagy más ismert kiindulási anyagokat használhatunk, vagy a kiindulási anyagként felhasznált vegyületek könnyen előállíthatók irodalomból ismert módszerekkel. Alkalmas amidino-karbamid-származékokkal foglalkoznak például a 4 060 635, 4 058 557 és 4 147 804 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások. A kiindulási anyagként felhasználható amidino-karbamid- vagy amidino-tio-karbamid-származékok a /II/ és /II-a/ általános képlettel foglalkoztatottak össze, ahol X, R₁, R₂ és R₄ a korábban megadott jelentésű.

Bár a képletek a szemléletesség kedvéért egy meghatározott konfigurációt mutatnak be, valójában, amikor a képletekre hivatkozunk, valamennyi lehetséges struktur-izomert értjük. A /II/ és /II-a/ képletek tehát csak két lehetséges struktur-izomert mutatnak be, szemléltetés céljából. A későbbiekben terminális nitrogénatom alatt a karbamid 1-helyzetű nitrogénatomját és az amidinocsoport helyettesített nitrogén-atomját értjük.

Igy a találmány szerinti eljárással az új 1,3,5-triazin-2-on- és 1,3,5-triazin-2-tion-származékok bármely az irodalomból ismert amidino-karbamidból vagy amidino-tio-karbamidból kiindulva előállíthatók, beleértve az 1-aril-amidino-karbamidokat és -tiokarbamidokat is, amelyek a /III/ általános képlettel jellemezhetők és a /II/ általános képletű vegyületek különösen előnyös csoportját alkotják. A /III/ általános képletben X, R₂ és R₄ a korábban megadott jelentésű.

A következőkben, a leírás egészében, ha amidino-karbamidokról vagy triazinonokról beszélünk, a mondottak értelemszerűen a megfelelő amidino-tio-karbamidokra illetve triazin-tionokra

is vonatkoznak; és a röviden triazinon-nak vagy tion-nak hívott vegyületek minden esetben 1,2-dihidro-1,3,5-triazinon-származékok illetve 1,2-dihidro-1,3,5-tirazin-2-tion-származékok.

A találmány szerint az s-triazinon-származékokat rendszerint úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő amidino-karbamidokat vagy amidino-tio-karbamidokat egy savamid aktivált formájával vagy egy orto-észterrel vagy acil-származékkal, így például Vilsmeier reagenssel reagáltatjuk. A végbemenő acilezési és gyűrűzárási reakció következtében az amidino-karbamid illetve amidino-tiokarbamid kiindulási vegyületek átalakulnak a megfelelő s-triazinon-származékká illetve tionokká. A reagáltatást egyszerűen a reagensok elegyítésével, alkalmas oldószerben, szobahőmérsékleten, keverés közben végezzük. A reakcióidőt lerövidíthetjük a reakcióelegy melegítésével, vagy a nyomás megnövelésével vagy e két módszer kombinálásával. Az oldószernek viszonylag magas forrásponttal és kis gőznyomással kell rendelkeznie, annak érdekében, hogy lehetőség nyíljon a reakcióelegy 100 °C fölötti hőmérsékletre való melegítésére. Alkalmas oldószer például a dimetil-formamid, különösen, ha ciklizálószerként egy dimetil-formamid származékot használunk, de más szerves oldószerek szintén alkalmazhatók. Az oldószerek közelebből lehetnek telített vagy telítetlen szénhidrogének, aromás oldószerek, alkoholok, így metanol vagy etanol, halogénezett szénhidrogének, így kloroform, széntetraklorid, etilén-klorid vagy más oldószerek, így metil-acetát, etil-acetát, acetonitril, aceton, éter, acetamin, tetrahydro-furán. Alkalmas oldószer-elegy szintén felhasználható. A reagáltatást előnyösen lényegében vízmentes körülmények között végezzük, bár víz jelenléte sem gátolja meg a reakció lejátszódását. Ha kis mennyiségű víz van jelen, hatása elenyésző, úgy hogy a ciklizáló reagenst feleslegben alkalmazzuk.

A legtöbb amidino-karbamid 100-120 °C körüli hőmérsékleten mintegy 20 perc alatt átalakítható a megfelelő s-triazin-származékká. Kivánt esetben alacsonyabb vagy magasabb hőmérsékleten is dolgozhatunk, így például a reakció szobahőmérsékleten is végrehajtható. Azokban az esetekben, amikor a reakció spontán lassan játszódik le, a reakcióidő lecsökkenthető a hőmérséklet és/vagy nyomás növelésével. A reakció atmoszférikus nyomáson is lejátszódik, de kivánt esetben megkönnyíthető a nyomás növelésével. A ciklizálási reakció egy előnyös végrehajtási módja szerint például a reakcióelegyet leforrasztott edényben melegítjük, és a reakciót autogén nyomáson hagyjuk lejátszódni. Másik lehetőség, hogy a reakció-elegyet körülbelül egy óráig vagy tovább visszafolyatás közben forraljuk. Ha kiindulási anyagként a megfelelő amidino-karbamid savaddíciós sóját használjuk, a reakció az esetek többségében már szobahőmérsékleten is csaknem pillanatszerűen lejátszódik. Ha azonban szabad bázis formájú amidino-karbamid vegyületből indulunk ki, kívánatos kevés sav, előnyösen ásványi sav, különösen sósav hozzáadása a reakcióelegyhez. Mint már említettük, a reagáltatást előnyösen oldószer jelenlétében végezzük. Az oldószer megválasztása általában a ciklizáló reagensként használt vegyülettől függ. Ha dimetil-formamid-származékot használunk ciklizáló reagensként, az előnyös oldószer dimetil-formamid, dimetil-formamid és dimetil-szulfát komplexe vagy dimetil-formamid és egy alkohol komplexe, a kapott termék oldhatóságától függően.

A legtöbb esetben a ciklizálással kapott végterméket közvetlen kristályosítással, majd szűréssel különíthetjük el a reakcióelegyből. Különösen áll ez arra az esetre, ha az oldószer úgy választottuk meg, hogy könnyítse a végtermék kinyerését. Ha a termék nem könnyen kristályosodik, valamely szokásos, vízzel nem elegyedő oldószerezrel végrehajtott extrakcióval, például szénhidrogénekkel, így hexánnal; klórozott szénhidrogénekkel, például kloroformmal vagy szén-tetrafluoriddal; aromás oldószerekkel, így benzollal, xilollal, toluollal vagy o-klór-toluollal; éterekkel, így dioxánnal; ketonokkal, például 2-pentanonnal különíthető el a reakcióelegyből. Az s-triazinon-származékok általában az oldószer lepárlása, illetve a reakcióelegy betöményítése után extraháljuk, a megfelelő oldószer és víz elegyével végzett kizárásával, majd az oldószerezes extraktum elkülönítésével, amikor a melléktermék a vizes fázisban marad. A kívánt végterméket az oldószer elpárologtatásával nyerjük ki. A termék kívánt esetben átkristályosítással tovább tisztítható. Az oldószer megválasztása nem kritikus, és általában a legkönnyebben hozzáférhető oldószereket használjuk.

A találmány szerinti eljárásban kiindulási anyagként használt amidino-karbamid-származékok ismert vegyületek, amelyek előállítására 4 060 635, 4 058 557 és 4 147 804 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban került ismertetésre.

A reakcióhoz ciklizálószerként bármely olyan kationos reagens rendszert használhatunk, amely képes arra, hogy egy stabilizált karbónium-iont hozzon létre a reakcióelegyben, amelynek oxidációs állapota egy savnak vagy savamidnak felel meg. Az ilyen ionok közül előnyös az immonium-ion. Előnyös reagensok például a di-alkil-karbonsav-amid-di-alkil-acetátok, ugymint a dialkil-formamid-di-alkil-acetát, előnyösen dimetil-formamid-dimetil-acetát; dialkil-acetamid-dialkil-acetátok, előnyösen dimetil-acetamid-dimetil-acetát; dialkil-propionamid-dialkil-acetátok, előnyösen dimetil-propionamid-dimetil-acetát. Más karbonsav-származékok szintén felhasználhatók, beleértve a helyettesített származékokat is. Miután a karboxilcsoport szénatomja beépül a gyűrűbe, a reagens megválasztása meghatározza az R_2 szubsztituens jelentését az /I/ általános képletben. Így a formamid-származék esetében R_2 jelentése hidrogénatom, és a kapott triazinszármazék nem tartalmaz helyettesítőt a 6-helyzetben; ha ciklizálószerként acetamid-származékokat használunk, R_2 metilcsoportot jelent, és a kapott triazin helyettesített a 6-helyzetben, és így tovább. Miután helyettesítőként előnyösek a rövidszénláncu alkilcsoportok, ciklizáló reagensként előnyösen rövidszénláncu-alkánsav-amid-származékokat használunk. A többi R_2 helyettesítőt az alkalmas alkánsavamid-származékok megválasztása útján állíthatjuk elő.

Általában az előnyös ciklizálószer a /IV/ általános képlettel foglalható össze, ahol

R_2 jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncu alkilcsoport és

$R_{10-R_{13}}$ mindegyike egymástól függetlenül rövidszénláncu alkilcsoportot vagy halogén-/rövidszénláncu-/alkilcsoportot jelent.

Más, ciklizálószerként felhasználható metilifén-származékok például N,N-diszubsztituált alkánsav-amidok és erős alkilező, előnyösen metilezőszerek kombinációi. Bármely az irodalomból

ismert erős alkilezőszert, így metil-jodidot, metil-fluor-szulfonátot, alkil-metán-szulfonátot, például metil-metán-szulfonátot és alkil- vagy dialkil-szulfátokat, például dimetilszulfátot használhatunk, könnyű hozzáférhetősége miatt azonban előnyösen dimetil-szulfátot használunk. Előnyös ciklizálószer például a dimetil-fluorid és dimetil-szulfát komplexe, különösen a DMF-metán-metil-szulfonát vagy DMF-metil-benzol-szulfonát.

A /IV/ általános képletű reagensok stabil termékek, amelyek kereskedelmi forgalomban vannak vagy a felhasználást megelőzően elkészíthetők.

A ciklizálási reakcióhoz a ciklizálószer általában előnyösen kis feleslegben használjuk. Előnyös ciklizálószer a dimetil-formamid-dimetil-acetát. Ha ciklizálószerként ezt a reagenst használjuk, az előnyös oldószer dimetil-formamid. Különösen előnyös reagens rendszer a dimetil-formamid és dimetil-szulfát elegye, ahol oldószerként a dimetil-formamid feleslege szolgál. Az ilyen, dimetil-szulfátot tartalmazó reagens rendszereket elkészíthetjük előre vagy in situ, a reakcióelegyben úgy, hogy a reagens komponenseit alkalmas oldószerben vagy oldószer elegyben közvetlenül a reakcióedénybe adagoljuk. Ha egy alkánsav-amidot és egy erős etilezőszert tartalmazó reagens rendszert használunk, a reagens maga savas, és a reakció, szabad bázis formájú kiindulási anyaggal szélsőképpen lejártszódik. Ilyen esetekben előnyös lehet, ha proton-megkötő jellegű oldószert alkalmazunk. Ilyen például a trietil-amin, és más tercier aminok, valamint a ciklusos aminok, például piridin. Az előnyösen alkalmazható aminok mellett más ezekkel elegyedő oldószerek, így például trietanol-amin, akrilnitril, etanol is felhasználhatók. Egy alkánsav-amid és egy erős alkilezőszer kombinációját tartalmazó rendszerben a reakciókörülmények hasonlóak a ciklizálószerként dimetil-formamid-dimetil-acetált tartalmazó rendszerek esetében szokásos reakciókörülményekhez.

Egy másik módszer szerint bizonyos triazon-származékok más ciklizálószerrel, például trietil-ortoformát segítségével is előállíthatók, savval vagy luggal katalizált reakcióelegyben, ezek a módszerek azonban általában nem olyan kedvezőek és alkalmasak, mint a korábban ismertetettek. Más szokásos ciklizálószerrel, például foszfonil-klorid és tionil-klorid pedig egyáltalán nem alkalmasak a találmány szerinti eljárás céljára.

Az /I/ általános képletű vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható sóit savaddíciós sók formájában állíthatók elő a megfelelő szabad bázisokból, egy nem-toxikus, gyógyászati lag elfogadható szerves vagy szervetlen sav /beleértve a Lewis savakat is/ oldatából végzett átkristályosítással. Más sók, például a kvaterner ammónium-sók a szerves nitrogén-vegyületeket kvaternizálására ismert módszerekkel állíthatók elő. A találmány szerinti új triazin-származékokból előállítható nem-toxikus savaddíciós sók előnyösen kis illékonyaságú, erős savakkal készült sók. Alkalmas savak például a következők: sósav, kénsav, foszforsav, metán-szulfonsav, benzol-szulfonsav, toluol-szulfonsav.

Mint már részletesen ismertettük, a találmány szerinti az új /I/ általános képletű amidino-karbamid- és amidino-tiokarbamid-származékok amidino-karbamidok és amidino-tiokarbamidok ciklizálásával állíthatók elő, úgy, hogy a terminális nitrogén-atomokat egy metilidén- vagy helyettesített metilidén-csoporttal kapcsoljuk, amelyet egy alkalmas reagenssel viszünk be a molekulába.

A ciklizálási reakciót az A reakcióvázlattal szemléltethetjük, ahol X jelentése kénatom vagy oxigénatom, illusztrálva, hogy kiindulási anyagként amidino-karbamid vagy amidino-tiokarbamid egyaránt felhasználható. A rajzokon szabadnak feltüntetett kötések bármely alkalmas szubsztituenssel kapcsolódhatnak, amely a megfelelő amidino-karbamid vagy amidino-tiokarbamid kiindulási anyagban jelen lehet.

Igy például az 1,3,5-triazin-2-on vagy 1,3,5-triazin-2-tion-végterméken feltüntetett szabad kötések a kiindulási anyagban az adott helyeken jelenlevő szubsztituensekhez kapcsolódnak.

A találmány szerinti eljárás a megfelelő kiindulási anyagok ciklizálásával olyan vegyületek előállítására alkalmas, amelyek az I/ általános képlettel jellemezhetők, ahol R_1 alkilcsoportot jelent, feltéve, hogy R_3 és R_4 egyike hidrogénatomtól eltérő jelentésű.

Az amidino-karbamidok és amidino-tiokarbamidok ciklizálására eddig ismertetett módszerekkel analóg módon a megfelelő triazinon- és tion-származékok is előállíthatók. Ugyanígy előállíthatók e vegyületek sói is.

A találmány szerinti 1-aril-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on- és tion-származékok értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, amelyek lehetővé teszik, hogy e vegyületeket mindenféle káros mellékhatás nélkül számos terápiás célra felhasználhatjuk, az ember- és állatgyógyászatban egyaránt.

Az 1-aril-1,2-dihidro-2-triazin-származékok ismert módon széles spektrumu biológiai aktivitást mutatnak /Heterocyclic Compound, Vol. 7, John Wiley and Sons, Inc., 1961, 717-718/. A találmány szerinti eljárással előállítható új vegyületek az 1-aril-1,2-dihidro-2-triazinok új csoportját képezik. Különösen közel esnek az 1-aril-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-származékokhoz, amelyek szintén széles spektrumu biológiai aktivitással rendelkeznek. E vegyületek többek között hatásosnak bizonyultak bizonyos gyomor- és bélrendszeri megbetegedések kezelésében, így felhasználhatók például diarrhea és egyéb gyomor- és bélrendszeri rendellenességek gyógyítására. Míg az amidino-karbamidok a diarrhea ellen hatásos dózisban adagolva helyi érzéstelenítő és egyéb farmakológiai hatást is mutatnak, az új triazinon-származékok jó diarrhea-ellenes hatást mutatnak anélkül, hogy bármilyen káros hatást mutatnának a hatásos dózissal megfelelő mennyiségben. Az új triazin-származékok egy része más gyomor- és bélrendszeri rendellenességek kezelésére is alkalmasnak bizonyult. Ilyen például a szekréció-ellenes hatás, ami például fekélyek kezelésére teszi alkalmassá a találmány szerinti vegyületeket. A vegyületek mozgékony-ellenes és görcsoldó hatást is mutatnak, és elsősorban izomgörcsök, különösen gyomor- és bélgörcsök kezelésére alkalmasak.

Az amidino-karbamidok, amelyekből a találmány szerint az új triazin-származékok készülnek, ismert módon értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, beleértve emelők esetében a diarrhea-ellenes hatást.

Azt találtuk, hogy a ciklizálás következtében az amidino-karbamidok nem veszítik el diarrhea-ellenes hatásukat. Így a találmány szerint előállított új triazin-származékok szintén hasznos diarrhea-ellenes szerek, amint ezt az állatkísérletek igazolják. Figyelembe véve az amidino-karbamidokkal kapcsolatban szerzett korábbi tapasztalatokat, ahol az állatkísérletek jó korrelációt mutattak az embereknél tapasztalt hatással, a

kísérletek a humán hatást is valószínűsítik.

Az összefüggések meghatározása céljából számos kísérlet végrehajtására van lehetőség. A következő kísérletek igazolják a vegyületek állatok esetében mutatott diarrhea-ellenes hatását, és ugyanakkor ismert módon jó korrelációt mutatnak az emberek esetében tapasztalható aktivitással. A kísérletek a diarrhea-ellenes hatás vizsgálatára ismert, bevált módszerek. Az, hogy a korreláció az embereken és állatokon tapasztalt hatás között fennáll, igazolható olyan vegyületek esetében nyert eredményekkel, amelyek már klinikailag is felhasználásra kerültek. A kísérletek alapján az 1,3,5-triazin-2-on és 1,3,5-triazin-2-tion-származékok egyaránt diarrhea-ellenes szereknek tekinthetők.

A vizsgálatokat a következőképpen hajtjuk végre. A vizsgálni kívánt vegyületet feloldjuk desztillált vízben, hacsak a konkrét esetben másként nem említjük. Az ED₅₀-értékeket és a 95 %-os megbízhatósági határokat D.F. Finney⁵⁰/Probit Analysis, 2. kiadás, University Press, Cambridge, 236. old. 1964/ határoztuk meg.

1. Ricinusolajjal kiváltott diarrhea ellenes hatás egereknél

Niemegeers és mtsai. /Arzneim. Forsch. 22, 516-518 /1972// módosított vizsgálati eljárását használtuk.

2. Ricinusolajjal kiváltott diarrhea ellenes hatás patkányoknál

Niemegeers és mtsai fenti módszerét használtuk.

3. Kémiaileg kiváltott diarrhea ellenes hatás egereknél

17-22 g súlyú, him Swiss Webster egereket véletlenszerűen válogatva 10-20-as csoportokba osztottunk. A vizsgálni kívánt vegyületeket illetve a vívíanyagot egy órával 400 µg/kg Carbachol /karbamikolin-klorid, Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri/ vagy 200 µg/kg szerotonin-kreatinin-szulfát /Schwartz/Mann Biochemicals, Orangeburg, New York/ intraperitoneális adagolása előtt orálisan adagoltuk. Miután minden egeret beoltottunk, az egereket elkülönített ketrecbe helyeztük és megfigyeltük diarreás viselkedésüket.

4. Csontszén liszt áthaladási idejének gátlása a gyomor- és bélrendszeren keresztül, egerek esetében

18-22 g súlyú Swiss Webster him egereket 10-es csoportokba osztottunk, majd 10 mg/kg dózisban 10 %-os csontszén szuszpenziót adtunk orálisan az egereknek, egy órával a vizsgálni kívánt vegyület illetve a vívíanyag adagolás után. Az egereket elpusztítottuk, és a has felmetésése után mm-ben meghatároztuk azt a távolságot, amit a csontszén liszt megtett a bélrendszerben. A kapott eredményt a kontrollnál tapasztalt értékhez viszonyítottuk, a következő összefüggés alapján.

átlagos távolság -	átlagos távolság	
a kontrollnál	a kezelt állatok-	
	nál	X 100 = %-os gátlás

átlagos távolság a kontrollnál

5. Naloxon hatása a triazinon-származékok gyomor- és bélrendszeri hatására

18-20 g súlyú Swiss Webster him egereket véletlenszerűen válogatva 10-es csoportokba osztottunk, és a csoportokat a vizsgálni kívánt vegyülettel illetve a vivőanyaggal, vagy ezek naloxon-nal készült kombinációjával kezeltük. A naloxont telített vizes só-oldatban oldottuk fel.

Az egerek szervezetébe egy órával a vivőanyag illetve a vizsgált vegyület/ek/ orális adagolása után 10 ml/kg 10 %-os csontszén szuszpenziót juttattunk. Harminc perccel a csontszén adagolása után elpusztítottuk az egereket és a has felnyitása útján mm-ben meghatároztuk azt az utat, amelyet a csontszén a bélrendszerben 30 perc alatt megtett. A kapott eredményt a kontrollnál kapott eredményhez viszonyítottuk.

6. Ürülék kiürítésének toleranciája patkányoknál

140-180 g súlyú him Wistar egerek szervezetébe orálisan a vizsgált vegyületet, difenoxilát-hidrokloridot /metil-cellulózban szuszpendálva/ illetve a vivőanyagot /desztillált víz vagy metil-cellulóz/ juttattuk. Az adagolást napi egy alkalommal, öt egymást követő napon keresztül folytattuk. A vivőanyagot vagy a vizsgált vegyületet naponta, 30 perccel az ürülék összegyűjtése előtt adagoltuk. Az ürüléket teljesen automatizált, négy soros metabolikus ketrecben gyűjtöttük össze, 12 órás periódus alatt, amely három, egyenként 4-órás intervallumból állt. Az összegyűjtést követően az ürüléket négy órán át 200 °C-on szárítottuk, majd megmértük.

7. Prosztoglandin-próba

A PGE₂ 100 µg/kg dózisban, intraperitoneális injekció formájában egerek szervezetébe juttatva 10 percen belül diarrheát okoz. Egerek csoportjainak orálisan a vizsgálni kívánt vegyület különböző dózisait adtuk, majd a fenti PGE₂ dózist juttattuk szervezetükbe, és 10 perc múlva megvizsgáltuk, hogy fellépett-e diarrhea, majd a vizsgálatok eredményéből meghatároztuk az ED₅₀-értéket.

A vizsgált /I/ általános képletű vegyületek a megfelelő amidino-karbamidokkal összemérhető hatást mutattak.

Az eddig felsorolt vizsgálatok végrehajtása során a triazinon-származékok egy képviselője, az 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-hidrokloriddal a következő eredményeket kaptuk.

1. Ricinusolajjal kiváltott diarrhea ellenes hatás vizsgálata egereknél

A ricinusolaj 0,3 ml-nyi mennyiségben orálisan adagolva a kontrollként használt 20 egernél 3 órán belül diarrheát okozott. A vizsgált vegyület, amelyet különböző dózisokban, a ricinusolaj adagolását megelőzően egy órával juttattunk az egerek szervezetébe, hat órás intervallumon belül a dózistól függő mértékben megvédte az egereket a diarrhea fellépésétől.

2. Ricinusolajjal kiváltott diarrhea ellenes hatás patkányoknál

A vizsgált vegyület a Wistar és Sprague-Dawley fajú nőstény patkányokat megvédte a ricinusolajjal kiváltott diarrheától.

3. Kémiailag kiváltott diarrhea ellenes hatás egereknél

A szerotonin intraperitoneális injekció formájában adagolt 200 µg/kg-os adagja 15 kontroll egéren az injekció után 15 percen belül diarrheát váltott ki. A vizsgált vegyület, amelyet orálisan, különböző adagokban adtunk 10 egének, megvédte az egereket a szerotoninnal kiváltott diarrheától.

A karbachol intraperitoneális injekció formájában adagolt 400 µg/kg-os adagja 15 kontroll egéren az injekció után 20 percen belül diarrheát váltott ki. A vizsgált vegyület, amelyet orálisan, különböző dózisokban adtunk 10 egének, megvédte az egereket a karbachollal kiváltott diarrheától.

4. Csontszén áthaladási idejének gátlása a gyomor- és bélrendszeren keresztül, egereknél

Kontrollként 20 egeret, minden dózisonál pedig 10-10 egeret használtunk. A vizsgált vegyület hatása függött az alkalmazott dózistól.

5. Naloxon hatása az 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-hidroklorid gátló hatására

A naloxon a morfin-szerű vegyületek jól ismert specifikus antagonistája. Mint már említettük, a csontszén-próba során a difenoxilátot naloxonnal antagonizáltuk. A naloxon semmi befolyással nem volt az 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-hidroklorid hatására.

A vizsgálat során a naloxon dózisa önmagában nem változtatta meg a csontszén liszt áthaladási idejét a gyomor- és bélrendszeren.

6. Ürülék kiürítésének toleranciája patkányoknál

5-5 patkányból álló csoportokat öt egymást követő napon keresztül 30 mg/kg vizsgált vegyülettel és 5 mg/kg difenoxiláttal kezeltünk. A triazinon nem mutatott toleranciát az öt napos periódus alatt, míg a difenoxilát a második nappal kezdve egészen az ötödik napig folytatódó aktivitás csökkenést okozott. Az 5 nap elteltével a difenoxilát az első napon mutatott eredeti aktivitásának 72 %-át elvesztette.

7. Proszttaglandin E₂-vel /PGE₂/ kiváltott diarrhea egereknél

A PGE₂ intraperitoneális injekció formájában adagolt 100 µg/kg-os dózisa /Analabs Inc., North Haven, Conn./ 15 kontroll egérenél az injekció után 15 napon belül diarrheát okozott. A vizsgált vegyület, amelyet dózisonként 10-10 egének adagoltunk orális formában, a dózistól függő mértékben megvédte az egereket a PGE₂-vel kiváltott diarrheától.

A kiindulási anyagként használt amidino-karbamid-származékok az antidiarrheális tulajdonságok mellett egyéb gyógyászati hatásokkal, így például helyi érzéstelenítő hatással és kardiovaszkuláris hatással is rendelkeznek. Ebben lényegesen különbözik a találmány szerinti új 1-aril-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on- és -tion-származékoktól, amelyek lényegesen specifikusabbak,

és a diarrhea-ellenes hatás kifejtéséhez szükséges dózisokban alkalmazva meglepő módon csak kis mértékben vagy egyáltalán nem mutatják a klasszikusnak minősíthető helyi érzéstelenítő illetve kardiovaszkuláris hatást. Ennek következtében a találmány szerint előállított /I/ általános képletű vegyületek különösen hasznos antidiarrheális szerek, amelyek minimális mellékhatást mutatnak és különösen gyomor-eredetű diarrhea kezelésére alkalmasak. Az ilyen tulajdonságokkal rendelkező /I/ általános képletű vegyületek különösen előnyös csoportja a /VI/ általános képlettel jellemezhető, ahol

- R_3 jelentése hidrogénatom, rövidszénláncu alkilcsoport vagy rövidszénláncu alkoxycsoport;
- R_5 és R_9 egymástól függetlenül rövidszénláncu alkilcsoportot, halogénatomot, nitrocsoporthat, rövidszénláncu alkoxi- vagy hidroxil-/rövidszénláncu/-alkil-csoportot jelent.

Különösen előnyösek azok a /VI/ általános képletű vegyületek, amelyek képletében R_5 és R_9 1-4 szénatomos alkil-csoportot jelent.

Az altató és kardiovaszkuláris hatás különválásának tanulmányozására a vegyületeket a diarrhea ellen hatásos dózisban alkalmazva a következő kísérletekben vizsgáltuk.

A helyi altatóhatás meghatározására néhány különböző, a helyi altatóhatás vizsgálatára általánosan használt módszert alkalmaztunk. Ezeket a vizsgálatokat a múltban is elterjedten használták és megállapításra került, hogy a vizsgálatok kielégítően alkalmasak különböző vegyületek helyi altató hatásának tanulmányozására.

A helyi altatóhatás tanulmányozására használt kísérleti eljárások részletes ismertetése megtalálható a következő szakirodalmi helyen: Evaluation of Drug Activities, Pharmacometrics, 1. kötet, D.R. Lawrence és A.L. Nacharach, Academic Press, Inc. /London/ Ltd. /1964/. Közelebbről hivatkozunk e könyv 9. fejezetére, amelynek címe: Local Anesthetics /204.-214. oldal/.

A következőkben azokat a vizsgálatokat ismertetjük, amelyek annak igazolására szolgáltak, hogy a találmány szerint előállított diarrhea-ellenes hatású triazinon-származékok mentesek a mellékhatásoktól.

1. A kiegyenesedési reflex hexokarbitállal kiváltott elvesztésére gyakorolt hatás

18-20 g súlyú Swiss Webster egerék tizes csoportjainak intraperitoneális injekció formájában 100 mg/kg, dózisban hexobarbitált adagoltunk. A hexobarbitál adagolása előtt 30 perccel 1-2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-hidrokloriddal és vívőanyaggal kezeltük az egereket, és megvizsgáltuk a kiegyenesedési reflex időtartamát illetve fellépésének hiányát /az a jelenség, hogy az egerek nem egyenesedtek fel 5 másodpercen keresztül/.

2. A plazma glükóz-tartalmára gyakorolt hatás patkányoknál

5-10 170-210 g súlyú Sprague-Dawley patkányt orálisan 1-2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-hidrokloriddal illetve vívőanyaggal kezeltünk. Az adagolás után három órával lefejezéssel elpusztítottuk a patkányokat,

és vérüket összegyűjtöttük a plazma glükóz-tartalmának meghatározása céljából.

3. Hányás kiváltása kutyáknál

6,0-10 kg súlyú nőtény beagle kutyákat intravénásan 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on hidrokloriddal kezeltünk. A vegyületet különböző dózisokban alkalmaztuk és minden dózist két vagy négy kutyán próbáltunk ki. Az injekciók beadása után közvetlenül megkezdtuk a kutyák megfigyelését és a figyelmet egy órán keresztül folytattuk.

A találmány szerinti eljárással előállított triazinon-vegyületek reprezentánsaként kiválasztott 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-hidroklorid a felsorolt kísérletek során a következő hatást mutatta.

1. A kiegyenesedési reflex hexobarbitállal kiváltott elvesztésére gyakorolt hatás

A vegyület az egereken ricinusolajjal végzett vizsgálatoknál tapasztalt ED_{100} -érték négyszeresének megfelelő dózisban sem mutatott hatást a kiegyenesedési reflex hexobarbitállal kiváltott elvesztésére.

2. A plazma glükóz-tartalmára gyakorolt hatás patkányoknál

A kísérleti patkányokat ötös csoportokba osztottuk, és az egyes csoportokat orálisan a vizsgált vegyület különböző, meghatározott dózisaival kezeltük. A plazma glükóz-tartalmának dózis-függő emelkedése volt megfigyelhető.

3. Hányás kiváltása kutyáknál

A vizsgált triazinon-vegyület és a megfelelő amidinokarbamid hatása között éles különbség volt megfigyelhető. A triazinon-vegyület az intravénás adagolást követő három percen belül az amidino-karbamid dózisa tízszeresének megfelelő dózisban sem váltott ki hányást.

A triazinon-vegyületek kardiovaszkuláris hatásának szemléltetésére szolgáló kísérleteket és a kapott eredményeket a következőkben ismertetjük.

Az 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-hidroklorid kardiovaszkuláris hatása

Az 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-hidroklorid intravénásan, diarrhea-ellenes hatást mutató dózisban adagolva nem változtatta meg szignifikánsan az artériás vérnyomást, de kissé csökkentette a szívfrekvenciát. A szimpatetikusan közvetített kardiovaszkuláris reflex aktivitást csak enyhén csökkentette. A mesterségesen kiváltott vérnyomás-változásokat nem változtatta meg szignifikánsan.

Arritmia-ellenes hatás ouabain-nal mérgezett kutyáknál

Az ouabain-mérgezést követően az egyik kutyának intravénás infúzió formájában 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-hidrokloridot adagoltunk. A teljes infúzió-mennyiség beadása után a szívfrekvencia enyhén csökkent és a vérnyomás emelkedett, és a szívkamrai tachikardia részben

átalakult elsődlegesen nodális ritmussá. Egy másik kutyát intravénás infúzió formájában 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-hidrokloriddal kezeltünk, az adagolást nagyobb sebességgel végezve. Ennél a kutyánál is a szívfrekvencia enyhe csökkenését és a vérnyomás emelkedését figyeltük meg az infúziót követően, de a tachikardia fenti átalakulása nem volt megfigyelhető, holott ugyanezeknél a kutyáknál a megfelelő amidino-karbamid már kis dózisban is normál szinuszos jeleket váltott ki.

Helyi érzéstelenítő hatás tengerimalacon.

Az 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-hidroklorid 0,25 %-os oldat formájában intradermális injekció formájában adagolva lényegében hatástalannak mutatkozott a bőr fájdalomérzékenysége csökkentésében. A koncentráció növelésével kismértékű érzéstelenítő hatás mutatkozott.

A találmány szerinti triazin-2-on és triazin-2-tion-származékok farmakológiai tulajdonságainak kiértékelése során azt találtuk, hogy bizonyos vegyületek értékes szekréció-ellenes vagy motilitás-ellenes hatással rendelkeznek. Ezt a megfigyelést olyan jól ismert állatkísérletek során tettük, amelyekről köztudott, hogy a laboratóriumi állatokon észlelt jelenségek jó egyezést mutatnak a humán eredményekkel. A szekréció-ellenes hatás vizsgálatára használt kísérleti módszert illetve a vegyületek egy képviselőjével kapott kísérleti eredményeket a következőkben ismertetjük.

A gyomorsav-szekréció gátlása patkányoknál

A vizsgálathoz Shay módszerét használtuk. Eszerint 140-160 g súlyu him Sprague-Dawley patkányokat 24 órán át éhezettünk. Az éheztetés során a patkányokat tetszés szerint hagytuk vizet fogyasztani. Egy órával pylorix leköttetése előtt 5-5 patkányt vagy 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-hidrokloriddal, vagy atropin-szulfáttal vagy vívíóanyaggal kezeltük. A vegyületeket metil-cellulózzal szereltük ki. A pylorix elköttetését nátrium-metohexilállal végzett altatás alatt hajtottuk végre. A leköttetés után négy órával a patkányokat a nyak kicsavarásával elpusztítottuk, eltávolítottuk a gyomrot és megmértük a gyomortartalom térfogatát, titrálható savasságát és a titrálható savkimenő mennyiséget -TAO/. A gyomortartalomból vett 1 ml-es aliquot mintát 0,1 n vizes nátrium-hidroxid oldattal 7,0 pH-értékig titráltuk a titrálható savasság meghatározásához. A %-os gátlást a következő összefüggés alapján határoztuk meg:

$$\frac{\text{kontroll átlag} - \text{kezelt átlag}}{\text{kontroll átlag}} \times 100$$

Az /I/ általános képletű vegyületek szekréció-ellenes hatásának szemléltetésére az egy jellegzetes képviselőjünkkel kapott eredményeket adjuk meg. Az 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-hidroklorid a Shay-féle skálát használva a következőképpen gátolta a gyomorsav-szekréciót: orális dózis mg/kg: 20; a patkányok száma: 5; térfogat: 81; koncentráció: 78; teljes sav kimenő mennyiség: 96. Az atropinnal ellentétben, amely már 2 mg/kg dózisban is mydriasis-t okozott, az 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-

-1,3,5-triazin-2-on hidroklorid 20 és 16 mg/kg dózisban egyaránt mentes volt ettől a hatástól.

Azok a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek, amelyek szekréció-ellenes hatást mutatnak, különösen pedig azok, amelyeknél a szekréció-ellenes hatás olyan dózisoknál jelentkezik, amelyeknél a vegyületek más hatást gyakorlatilag nem mutatnak, különösen fontosak az abnormális szekrécióból eredő gyomor- és bélrendszeri megbetegedések kezelésében. E vegyületek előnyös csoportját alkotják a /VIII/ általános képletű vegyületek, ahol

X jelentése oxigén- vagy kénatom /előnyösen oxigénatom/;

R₃ és R₄ a korábban megadott jelentésű; és

R₅ és R₉ egymástól függetlenül rövidszénláncú, 2-6 szénatomos alkilcsoportot vagy halogénatomot jelent,.

Mint említettük, a találmány szerinti vegyületek úgy csökkentik a gyomorsav-szekréciót, hogy közben nem vagy alig mutatnak mellékhatást, mert az emlősök szervezetének csupán a gyomorsav-szekréciót szabályozó részére hatnak. A vegyületek ezért kiválóan alkalmasak például gyomor- és nyombélfekélyek kezelésére.

Általában szólva, a találmány szerinti vegyületek a gyomor motilitás visszaszorítására is alkalmasak. A vegyületeknek ebből a szempontból előnyös csoportja egyben görcsoldó hatást is mutat, mégpedig olyan kis dózisban, amely biztosítja, hogy más hatások ne lépjenek fel. A vegyületek ebből a szempontból előnyös csoportja a /IX/ általános képlettel foglalható össze, ahol

X jelentése oxigén- vagy kénatom /előnyösen oxigénatom/;

R₁ és R₄ hidrogénatomot, 1-4 szénatomos alkil- vagy 1-4 szénatomos alkoxics csoportot jelent; és

R₅ és R₉ jelentése egyaránt 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxics csoport vagy halogénatom.

Az /I/ általános képletű vegyületek általában az emlősök számos olyan megbetegedésének kezelésére használhatók, amelyeknél a gyomor- és bélrendszer illetve a neuromuszkuláris rendszer működésének befolyásolására van szükség. Ezek a vegyületek például diarrhea- vagy szekréció-ellenes vagy görcsoldó célokra orálisan és/vagy parenterálisan alkalmazhatók. A parenterális adagolás alatt például intravénás, intramuszkuláris, intraperitoneális, injekciós és infúziós adagolási módokat értünk.

A találmány szerinti triazin-2-on- illetve triazin-2-tion-származékok olyan dózistartományon belül kerülhetnek felhasználásra, amelynek felső határa az a dózis, ameddig növelve az adagolt hatóanyag-mennyiséget még hatásjavulás tapasztalható, míg az alsó határ a minimális effektív dózis, azaz az a legkisebb mennyiség, amelynél már hatás tapasztalható. A vegyületeket általában olyan dózisban használjuk, amely terápiásan hatásosnak mutatkozik a diarrhea illetve más gyomor- és bélrendszeri megbetegedések kezelésében. Orális adagolás esetén a napi dózis általában körülbelül 0,1 - 70 mg/testsúly kg, előnyösen 0,5-50 mg/testsúly kg. Természetesen szem előtt kell tartani, hogy az alkalmas dózist minden esetben külön kell meghatározni,

a beteg súlyának, általános egészségi állapotának, korának és más a gyógyszer hatását befolyásoló tényezőknek figyelembe vételével.

Az orális adagolásra szánt készítmények bármely a technika állása szerint ismert módszerrel előállíthatók, és különböző segédanyagokat tartalmazhatnak. A segédanyagok például a következő anyagok közül kerülhetnek ki: édesítő szerek, ízesítő szerek, színezékek, tartósító szerek, sűrítő és szuszpendálószerke, inert hígítók, granuláló és a szétesést elősegítő anyagok, kötőanyagok és síkosítószerke. A segédanyagok hivatottak biztosítani, hogy megfelelő elfogadható ízű készítményeket lehessen előállítani. Az orális adagolásra szánt készítmények lehetnek bevonatos vagy bevonat nélküli tabletták, vizes vagy olajos szuszpenziók, diszpergálható porok vagy granulátumok, emulziók, kemény és lágy kapszulák, szirupok vagy elixírek. A gyógyszerkészítmények előállíthatók steril injekciós készítmények, például steril injektálható vizes szuszpenziók alakjában. A szuszpenziók az irodalomból ismert módszerekkel állíthatók elő, a korábban említett alkalmas diszpergálószerke felhasználásával. A steril injekciós készítmények lehetnek nem-toxikus, parenterálisan elfogadható oldószerkekel vagy hígítóanyagokkal készült steril, injektálható oldatok vagy szuszpenziók is. Így például előállíthatunk 4,0-7,0 pH-értékre puffertelt, majd nátrium-kloriddal izotóniássá alakított vizes oldatokat is.

Az aktív triazinon-származékok nemcsak egyedüli hatóanyagként szerepelhetnek, hanem más, azonos vagy eltérő farmakológiai tulajdonságú vegyületekkel kombinálva is felhasználhatók.

A vegyületek orális adagolás céljára olyan tabletták vagy más gyógyszerformák alakjában szerelhetők ki, amelyek a készítmény 100 súlyrésznyi mennyiségére számítva 5-95 súlyrész hatóanyagot tartalmaznak. Az egység dózis általában 1-500 mg találmány szerinti hatóanyagot tartalmaz. Az egység dózis előnyös hatóanyag-tartalma 10-100 mg. A gyógyszerek adagolása napi 1-8 alkalommal történhet, a szükséges egység dózistól függően.

A parenterális adagoláshoz szükséges dózisokat az orális dózisokhoz viszonyítva határozhatjuk meg. A parenterális dózisok általában kisebbek az orális dózisoknál, közelebbről az orális dózis 1/2 - 1/10 részének felelnek meg, de a dózis természetesen függ az alkalmazott hatóanyag abszorpciós jellemzőitől. A parenterális készítmények a szokásos formákban szerelhetők ki, de általában a parenterális kezelést végezhetjük magával a tiszta hatóanyaggal vagy a korábban felsorolt steril vízóanyagokkal készült megfelelő készítményekkel. Az egység dózis 1-500 mg, előnyösen 10-100 mg. A napi parenterális dózis 0,1 mg/testsúly kg és 70 mg/testsúly kg között, előnyösen 0,5 mg/testsúly kg és 50 mg/testsúly kg között van.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek állatgyógyászati célokra is felhasználhatók. A vegyületek különösen használatok hasmenésének kezelésére használhatók fel. A vegyületek felhasználásával előállított alkalmas készítmények felhasználhatók például bérnyok, borjúk, malacok hasmenésének megszüntetésére illetve enyhítésére.

Találmányunk további részleteit a következő példákkal szemléltetjük, anélkül, hogy találmányunkat a példákra kívánánk korlátozni.

1. példa

10 mg 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metil-amidino-karbamid-hidrokloridot feloldunk 1 ml dimetil-formamidban, majd 1 ml-es ampullában hozzáadunk 0,1 ml dimetil-formamid-dimetil-acetált. Az ampullát lezárjuk egy szilikongumi dugóval. Az elegyet össze-rázzuk és 2 μ l-nyi mennyiségét gázkromatográfba injektáljuk.

A készülék paraméterei:

oszlop: 15,24 cm hossz, 4 mm belső átmérőjű, üveg, 10 % SE-30 Chromosorb X /AW-DMCS/ töltetlen, nagynyomású,
 kályha hőmérséklete: 250 °C
 injektálás hőmérséklete: 270 °C
 detektor hőmérséklete: 270 °C
 vivőgáz: nitrogén, 45 ml/perc
 méréstartomány: 10^3
 az író teljes skálakitérése: 100 mv
 injektált térfogat: 2,0 μ l

Az 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metil-amidino-karbamid-származék $t_R=5,5$ perc/ legjobban SE-30 oszlopon különíthető el az oldószer csucstól. Belső összehasonlítóként tetrafenil-etilént $t_R=4,7$ perc/ választunk, mert ez a vegyület jó formált csucst ad, és nem interferál más csucsokkal. A trifenil-metán $t_R=10,1$ perc/ szintén alkalmas belső összehasonlítónak.

Az optimális átalakítási hőmérséklet és idő meghatározása céljából egy 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metil-amidino-karbamid-hidrokloridot és trifenil-etilént tartalmazó mintát reagáltatunk, majd az elegyet gázkromatográfba injektáljuk. Három órán keresztül szobahőmérsékleten követjük az 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metil-amidino-karbamid-származék csucsának arányát a belső összehasonlító csucsához viszonyítva. Azt találtuk, hogy az átalakulás a megfigyelési idő alatt nem válik teljessé. Ugyanezt a kísérletet emelt hőmérsékleten végezve /110 °C/ 16 percen belül teljes átalakulást tapasztalunk.

A dimetil-formamidot azért választjuk oldószerként, mert mind az 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metil-amidino-karbamid-hidrokloridot, mind a trifenil-etilént vagy tetrafenil-etilént jól oldja, és forráspontja magas /153 °C/.

2. példa

Az 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metil-amidino-karbamid dimetil-formamid-dimetil-acetál származékának elkülönítése és azonosítása

10 mg 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metil-amidino-karbamidot feloldunk 1 ml dimetil-formamidban, 1 ml-es ampullában. Ezután beadagoljuk a belső összehasonlító /trifenil-etilén vagy tetrafenil-etilén/, a minta sulya 1/3-ának megfelelő mennyiségben. Ezt követően fecskendővel 0,1 ml dimetil-formamid-dimetil-acetált juttatunk az edénybe. Az ampullát lezárjuk, összerázzuk, majd 105-110 °C-os kályhába helyezzük és 20 percen át ott tartjuk. Az 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metil-amidino-karbamid dimetil-formamid-dimetil-acetál származékát kloroformmal extraháljuk, míg a tetrametil-ammonium-klorid melléktermék a vizes fázisban marad. A kloroformos oldatot szárazra pároljuk, és a kapott terméket 3-pentanon-ból átkristályosítjuk.

A kapott származék tiszta formáját infravörös és magmágneses spektroszkópiával, tömegspektrometriás és kémiai uton analizáljuk, a feltételezett szerkezet igazolása céljából.

Infravörös spektrum analízis: a kloroformból kristályosított anyag IR spektruma 3300 cm^{-1} hullámhosszon egy szingulett csucst mutat, ami egy szekunder amin -NH csoportjának felel meg. 1700 cm^{-1} hullámhossznál egy dublett csucst találtunk, ami egy -C=N csoport jelenlétére utal, végül 1620 cm^{-1} hullámhossznál erős csucst figyelhetünk meg, amely egy amidocsoport karbonil funkciós csoportjának felel meg. A 2-pentanonból kristályosított anyag spektruma enyhén eltérő, ami arra utal, hogy a származék különböző polimorf formákban létezhet.

NMR spektrum analízis: Az NMR spektrum az aromás gyűrűn levő két metilcsoport hat protonját mutatja $2,20\text{ ppm}$ -nél /szingulett/, a metilcsoport három protonját NHCH_3 $3,10\text{ ppm}$ -nél /dublett/, az aromás gyűrű három protonját $7,26\text{ ppm}$ -nél /szingulett/ és egy protont N-CH=N/ $7,75\text{ ppm}$ -nél /szingulett/. A $3,10\text{ ppm}$ -nél mutatkozó dublett deuterezáció hatására szingulett lesz.

Tömegspektrometriás analízis: A vegyület kémiai ionizációs tömegspektrumát /GC/MS Finnigan készülék/ reagens gázként metánt használva vesszük fel. A sok protont tartalmazó molekuláris ion m/e 231 -es súlya a spektrumban igazolja a vegyület 230 -as molekulásúlyát.

A fenti spektrumadatok alapján az 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metil-amidino-karbamid dimetil-formamid-dimetil-acetát származéka 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on ként azonosítható.

3. példa

Az 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítás

Egy gázkromatográf ampullájába 200 mg 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metil-amidino-karbamid-hidrokloridot adagolunk, majd feloldjuk 1 ml acetonitrilben. Az oldathoz $0,2\text{ ml}$ dimetil-formamid-dimetil-acetált adunk. Az ampullát lezárjuk és 15 percen át 105°C -on, kályhában tartjuk. Hét ilyen ampullát készítünk. Az ampullák tartalmát ezután hosszunyaku gömbömbikba töltjük, majd bepárlón szárazra pároljuk. A szilárd anyagot feloldjuk 30 ml kloroform és 20 ml víz elegyében, és 60 ml -es elválasztó tölcserben alaposan összerázzuk. A vizes réteget elöntjük, a maradékhoz pedig 20 ml vizet adunk, és ismét összerázzuk. Ezután elválasztjuk a kloroformos réteget, hozzáadunk körülbelül 10 g vízmentes nátrium-szulfátot, majd a kloroformos oldatot dekantálással lombikba töltjük és szárazra pároljuk. A szilárd anyagot feloldjuk körülbelül 80 ml pentan-2-on-ban, 70°C -on. Az oldatot betöményítjük és lehűtéssel kikristályosítjuk a terméket. A kristályokat összegyűjtjük, és exsikkátorban, foszforpentoxid felett vákuumban egy órán át szárítjuk. Vékonyréteg kromatográfiás mérés szerint $\text{NH}_4\text{OH/PA/}$ $R_f = 0,575$ -nél kapunk egyetlen foltot, más foltok nem észlelhetők. Molekulásúly: $230,26$; olvadáspont: $225 - 226^\circ\text{C}$.

4. példa

1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítás

A 3. példa szerinti eljárást követve, de kiindulási anyagként 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metil-amidino-karbamidot használva, és az átkristályosítást pentanon és hexán 30:10 arányu elegyből végezve a cím szerinti vegyületet kapjuk.

5. példa

1-/2',6'-Dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-hidroklorid előállítás

10,0 g /39,0 mmól/ 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metil-amidino-karbamid-hidroklorid 50 ml akril-nitrillel készült szuszpenziójához 9,3 g /78,0 mmól/ dimetil-formamid-diacetált adunk, és a kapott oldatot bombában 100 - 105°C-on egy órán át melegítjük. A reakcióelegyet lehűtés után gömblombikba töltjük, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot megosztjuk víz és kloroform között, és elválasztjuk a rétegeket. A vizes réteget 50 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített kloroformos extraktumokat 50 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradék kis mennyiségét hexánnal eldörzsöljük, és így fehér szilárd anyagot kapunk, amelynek olvadáspontja 224°C. Az NMR és IR spektrum jellemző értékei alapján a termék azonos a 3. példában kapott termékkel. A maradék visszamaradó részét feloldjuk metanolban és sósav és metanol elegyével megsavanyítjuk. A metanolt vákuumban eltávolítjuk, és a maradékot CH_3CN -ből átkristályosítjuk. 6,8 g /65%/ 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-hidro-kloridot kapunk, amelynek olvadáspontja 234-238°C /bomlik/.

6. példa

1-/2',6'-Dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-metánszulfonát előállítás

6,0 g /0,026 mól/ 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-t melegítéssel feloldunk 100 ml izopropanolban. A meleg oldathoz 2,0 ml /0,031 mól/ metánszulfonsavat adunk. Az elegy felmelegszik és majdnem azonnal fehér kristályok kiválása figyelhető meg. Az elegyet engedjük lehűlni szobahőmérsékletre, vízfolytatás alatt, majd szűrjük. Az oldatot izopropanol és etanol elegyével mossuk, és egy éjszaka át 50-60°C-on vákuumban szárítjuk. 8,0 g 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-metánszulfonátot kapunk.

7. példa

1-/2',6'-Dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on-hidroklorid előállítás

22,8 g /80,0 mmól/ 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metil-amidino-karbamid-hidroklorid 100 ml CH_3CN -nel készült szuszpenziójához 19,1 g /160,0 mmól/ dimetil-formamid-dimetil-acetált adunk, és a reakcióelegyet visszafolytatás mellett 3 órán át forraljuk. A CH_3CN oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk, és a maradékot megosztjuk kloroform és víz között. A rétegeket elválasztjuk, és a vizes réteget 100 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített kloroformos extraktumokat 100 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és csökkentett nyomáson bepároljuk. Szürkésfehér szilárd anyagot kapunk, amely az NMR

spektrum adatai szerint a kivált szabad bázis. Az anyagot feloldjuk metanolban, és sósavas metanollal megsavanyítjuk. A metanolt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a kapott szürkés-fehér anyagot CH_3CN -ből átkristályosítjuk. Az anyagot egy hétvégen vákuumban szárítva $105^\circ\text{C}/16,7 \text{ g}/71 \%$ cím szerinti vegyületet kapunk. Az anyagot CH_3CN -ből átkristályosítva a fel nem oldott szilárd anyagot forrón, szűréssel eltávolítva $11,0 \text{ g}/47 \%$ tiszta cím szerinti vegyületet kapunk fehér kristályok formájában.

Hasonló módszerekkel állíthatjuk elő a következő táblázatban felsorolt triazinon-származékokat.

Triazinon	O.p. $^\circ\text{C}/$	Átkristályosításhoz használt oldószer
1-/2',6'-dimetil-fenil/-6 -metil-4-metil-amino-1,2- -dihidro-1,3,5-triazin- -2-on	251,5-252,5	CH_3CN
1-/2',6'-dimetil-fenil/-4- -dimetil-amino-1,2-di- hidro-1,3,5-triazin-2-on hidroklorid	anyag	
1-/2-klór-6-metil-fenil/- -4-metil-amino-1,2-dihid- ro-1,3,5-triazin-2-on	257,5-258,5	MeOH/AtoAc vagy EtOH
1-/2',6'-dimetil-fenil/-4- -amino-1,2-dihidro-1,3,5- -triazin-2-on	258,9-259	EtOH
1-/2',6'-dimetil-fenil/-4- -n-butoxi-amino-1,2-dihid- ro-1,3,5-triazin-2-on	144 - 145	
1-/2',6'-dimetil-fenil/-4- -szek-butoxi-amino-1,2-di- hidro-1,3,5-triazin-2-on	149	$\text{Et}_2\text{O}/\text{hexán}$
1-fenil-4-metil-amino-1,2- -dihidro-1,3,5-triazin-2-on- -hidroklorid		$\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_3\text{CH}$
1-/2'-metil-fenil/-4-etil- -amino-1,2-dihidro-1,3,5- -triazin-2-on	208,5-209,5	EtoAc
1-/2',6'-diklór-fenil/-4- -metil-amino-1,2-dihidro- 1,3,5-triazin-2-on	270	MeOH
1-/2'-metil-fenil/-4-metil- -amino-1,2-dihidro-1,2- -dihidro-1,3,5-triazin-2-on	191,5-192,5	EtOH
1-/2',6'-dimetil-fenil/-4- -2,2,2-trifluor-etilamino/- -1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2- -on	212,3	EtOH
1-/2-piridil/-4-metil-amino- -1,2-dihidro-1,3,5-triazin- -2-on	240,5-242	MeOH

Triazinon	O.p. /°C/	Átkristályosításhoz használt oldószer
1-/2'-bróm-6'-metil-fenil/- -4-metil-amino-1,2-dihid- ro-1,3,5-triazin-2-on	243 - 246	CH ₃ OH/EtoAc
1-/2',6'-dimetil-fenil/-4- -2-piridil/-metil-amino- -1,2-dihidro-1,3,5-triazin- -2-on	165 - 166	EtoAc/2x/
1-/2',6'-dimetil-fenil/-4- -metoxi-amino-1,2-dihidro- -1,3,5-triazin-2-on-hidrát	78 - 80	MeOH
1-/2',6'-dimetil-fenil/-4- -metil-amino-1,2-dihidro- -1,3,5-triazin-2-on metán- szulfonát	264 - 266 /bomlik/	
1-/2',6'-dietil-fenil/-4- -amino-1,2-dihidro-1,3,5- -triazin-2-on	136,5-138,5	EtoAc
1-/2',6'-dietil-fenil/-4- -dimetil-amino-metilén- amino-1,2-dihidro-1,3,5- -triazin-2-on	144 - 146	EtoAc
1-/2',6'-dietil-fenil/-4- -metil-amino-1,2-dihidro- -1,3,5-triazin-2-on hidro- klorid	213 - 215	CH ₃ CN
1-/2',6'-dietil-fenil/-4- -etil-amino-1,2-dihidro- -1,3,5-triazin-2-on	200,5-204,5	EtoAc/MeOH
1-/2',6'-dietil-fenil/-4- -n-propil-amino-1,2-di- hidro-1,3,5-triazin-2-on hidroklorid		
1-/2',6'-dietil-fenil/-4- -n-butyl-amino-1,2-dihidro- -1,3,5-triazin-2-on	178 - 179	EtoAc
1-/2',6'-dietil-fenil/-4- -metil-amino-1,2-dihidro- -1,3,5-triazin-2-on	210 - 211	pentanon-2/hexán
1-/2',6'-dimetil-benzil/-4- -metil-amino-1,3,5-dihidro- -triazin-2-on	210 - 212	

Ugyancsak analóg módon állíthatók elő a következő /I/ általá-
nos képletű vegyületek:

A vegyület száma	Op.(C°)	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Antimotilitásos aktivitás (%-os gátolás, dózis: 4 mg/kg	LD ₅₀ egér	Szekréció-ellenes hatás		Csukamáj-olajjal kiváltott diarrhe	
									10 mg/kg	konc. 1.A.O.		
1.	134,5-135,5	0	2-metil-fenil	H	CH ₃	CH ₃	0	>600	0	0	0	0
2.	231-231,5	0	2-metil-fenil	H	H	n-propil	9	>600	0	3	5	10
3.	229-229,5	0	2-klór-fenil	H	H	etil	10	>600	17	6	17	0
4.	149-151	0	2-klór-fenil	H	CH ₃	CH ₃	8	150	18	0	11	0
5.	193-194	0	2,6-dimetil-fenil	H	H	etil	51	250	72	73	93	10
6.	184,5-185	0	2-trifluorometil-fenil	H	H	etil	0	>600	0	3	9	0
7.	185-185,5	0	2-trifluorometil-fenil	H	CH ₃	CH ₃	10	>600	30	29	49	0
8.	207-208	0	2,4-diklór-fenil	H	H	CH ₃	5	375	21	15	31	0
9.	191,5-193	0	2,6-dimetil-fenil	H	H	n-propil	38	>600	32	30	52	20
10.	180-182	0	2,4-diklór-fenil	H	H	etil	0	450	28	8	34	0
11.	220-221	0	2-metoxi-fenil	H	H	CH ₃	0	>600	0	0	0	0
12.	178-179	0	2,6-dietil-fenil	H	H	n-butil	0	>600	0	0	1	0

Antimo-

A vegyület száma

A vegyület száma	Op.(C°)	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Antimotilitásos aktivitás (%-os gátolás, dózis: 4 mg/kg)	LD ₅₀ egér	Szekréció-ellenes hatás		Csukamáj-olajjal kiváltott diarrehea
									10 mg/kg terfő-konc. 1.A.U. gat	3 óra 6 óra	
13.	223-225	0	2,6-diizopropil-fenil	H	H	CH ₃ (HCl) ^x	2	>600	0	0	0
14.	166,5-170	0	2,6-dietil-fenil	H	H	n-propil (HCl) ^x	0	>600	11	16	24
15.	>250	0	2,6-dietil-fenil	H	H	H	0	>600	0	7	0
16.	199,5-203,5	0	2,6-dietil-fenil	H	H	etil (HCl)	0	>600	0	1	7
17.	234-235	0	2-metil-6-klór-fenil	H	H	CH ₂ CF ₃	21	400	40	2	41
18.	216-218	0	2,6-dimetil-fenil	H	H	n-butyl (HCl)	9	>600	0	0	0
19.	204-205	0	2,4,6-trimetil-fenil	H	H	CH ₃	4	>600	8	0	9
20.	209-210,5	0	2,4-diklór-fenil	H	H	CH ₃ CH ₃	10	>90	11	0	13
21.	185-186	0	2,6-dimetil-fenil	H	H	acetyl	54		90	51	95

180289

x () savaddíciós só

A vegyület száma	Op.(C°)	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Antimotilitásos aktivitás (3-os gátolás, dózis: 4 mg/kg	LD ₅₀ egér	Szekréció-ellenes hatás 10 mg/kg terfő-konc. f.A.O. gat	Csukamáj-olajjal kiváltott diarrehea 3 óra 6 óra		
22.	194-194,5	0	2,6-dimetil-fenil	H	H	-CH ₂ CH ₂ OH (HCl)	5		21	8	21	
23.	162-163	0	2-izopropil-fenil	H	H	-OCH ₂ CH ₃	0		19	6	22	
24.	209-215 (boml.)	0	2,6-dietil-fenil	H	H	CH ₃ (HCl)	0		4	0	0	0
25.	275	0	2,6-diklór-fenil	H	H	CH ₃	79	<50	93	88	99	100
26.	243-246	0	2-metil-6-bróm-fenil	H	H	CH ₃ (CH ₃ SO ₃ H)	73	250	89	57	96	100
27.	212-213	0	2,6-dimetil-fenil	H	H	CH ₂ CF ₃	10	>600	34	5	37	0
28.	258,5-259	0	2,6-dimetil-fenil	H	H	H	71	250	87	62	94	80
29.	257,5-258,5	0	2-klór-6-metil-fenil	H	H	CH ₃	79	70	85	50	93	80
30.	251,5-252,5	0	2,6-dimetil-fenil	CH ₃	H	CH ₃	0	>600	2	7	7	0
31.	270-272 (boml.)	S	2,6-dimetil-fenil	H	H	-CH ₃	0	>600	2	4	15	0
32.	231-235 (boml.)	0	fenil	H	H	-CH ₃ (HCl)	10	>600	0	5	0	0

180.289

A vegyület száma	Op.(C°)	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Antimotilitásos aktivitás (%-os gátolás, dózis: 4 mg/kg)	LD ₅₀ egér	Székreció-ellenes hatás 10 mg/kg terfő-konc. i.A.U. gat	Csukamáj-olajjal kiváltott diarrhea
33.	131,5-132,5	0	2,6-dimetil-fenil	H	CH ₃	-CH ₃	45	650	55 38 73	90 20
34.	165-166	0	2,6-dimetil-fenil	H	H	piridil-metil	0	>600	2 10 11	0 0
35.	208,5-209,5	0	2-metil-fenil	H	H	etil	0	>600	32 13 40	0 0
36.	229-230	0	2-metil-6-bróm-fenil	H	H	-CH ₂ CF ₃	27	>600	0 0 0	0 0
37.	199,5-203,5	0	2,6-dimetil-fenil	H	H	-CH ₂ CH ₃ (CH ₁)	0	>600	0 1 7	0 0
										180.289

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az /I/ általános képletű s-triazin-származékok - a képletben

X jelentése oxigén- vagy kénatom;

R₁ jelentése adott esetben egy vagy több 1-6 szénatomos alkilcsoporttal, 1-4 szénatomos alkoxycsoporttal, halogén-atommal vagy halogén-/1-4 szénatomos/-alkilcsoporttal helyettesített fenilcsoport, egy vagy több 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenil-/1-4 szénatomos/-alkil-csoport vagy pirid-2-il-csoport;

R₂ hidrogénatomot vagy 1-4 szénatomos alkilcsoportot jelent;

R₃ és R₄ egymástól függetlenül hidrogénatomot, 1-6 szénatomos alkilcsoportot, 1-6 szénatomos alkoxycsoportot, 1-4 szénatomos alkancsoportot, halogén-/1-6 szénatomos/-alkil-csoportot, hidroxil-/1-6 szénatomos/-alkil-csoportot vagy piridil-/1-4 szénatomos/-alkil-csoportot jelent - és nem-toxikus, gyógyászati lag elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy /II/ általános képletű amidino-karbamidot - a képletben X, R₁, R₂, R₃ és R₄ a tárgyi körben megadott jelentésű - vagy savaddíciós sóját, adott esetben hidrogén-ionok és adott esetben egy R₂ csoport bevitelére alkalmas alkilezőszer jelenlétében egy megfelelő N,N-diszubsztituált-alkánsav-amid-acetállal ciklizáljuk, majd adott esetben egy kapott /I/ általános képletű vegyületet nem-toxikus, gyógyászati lag elfogadható sójává alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a ciklizálást hidrogén-ionok jelenlétében végezzük.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy N,N-diszubsztituált alkánsav-amid-acetálként dimetil-formamid-dimetil-acetált használunk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metil-amidino-karbamidot használunk.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-dimetil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-dimetil-amidino-karbamidot használunk.

6. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1-/2'-klór-6'-metil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2'-klór-6'-metil-fenil/-3-metil-amidino-karbamidot használunk.

7. A 3. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2',6'-dimetil-fenil/-amidino-karbamidot használunk.

8. A 3. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-n-butoxi-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-n-butoxi-amidino-karbamidot használunk.

9. A 3. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-szek-butoxi-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-szek-butoxi-amidino-karbamidot használunk.

10. A 3. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-/2,2,2-trifluor-etil-amino/-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-/2,2,2-trifluor-etil/-amidino-karbamidot használunk.

11. A 3. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-/2-piridil/-metilén-amino/-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-/2-piridil/-metilén/-amidino-karbamidot használunk.

12. A 3. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metoxi-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metoxi-amidino-karbamidot használunk.

13. A 3. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metil-amidino-karbamidot használunk.

14. A 3. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-/2',6'-dietyl-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2',6'-dietyl-fenil/-3-metil-amidino-karbamidot használunk.

15. A 3. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-/2',6'-dietyl-fenil/-4-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2',6'-dietyl-fenil/-amidino-karbamidot használunk.

16. A 3. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-/2',6'-dimetil-fenil/-4-dimetil-amino-metilén-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2',6'-dietyl-fenil/-3-/dimetil-amino-metilén/-amidino-karbamidot használunk.

17. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1-/2',6'-dietil-fenil/-4-etil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2',6'-dietil-fenil/-3-etil-amidino-karbamidot használunk.

18. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1-/2',6'-dietil-fenil/-4-n-propil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2',6'-dietil-fenil/-3-n-propil-amidino-karbamidot használunk.

19. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1-/2',6'-dietil-fenil/-4-n-butyl-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2',6'-dietil-fenil/-3-n-butyl-amidino-karbamidot használunk.

20. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1-fenil-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-fenil-3-metil-amidino-karbamidot használunk.

21. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1-/2'-metil-fenil/-4-etil-amino-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2'-metil-fenil/-3-etil-amidino-karbamidot használunk.

22. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1-/2'-metil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2'-metil-amidino-karbamidot használunk.

23. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1-/2'-klór-6'-metil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2'-klór-6'-metil-fenil/-3-metil-amidino-karbamidot használunk.

24. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1-/2'-bróm-6'-metil-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2'-bróm-6'-metil-fenil/-3-metil-amidino-karbamidot használunk.

25. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1-/2',6'-diklór-fenil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2',6'-diklór-fenil/-3-metil-amidino-karbamidot használunk.

26. A 3. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja 1-/2'-piridil/-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2'-piridil/-3-metil-amidino-karbamidot használunk.

27. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy N,N-diszubsztituált-alkánsav-amid-acetálként dimetil-acetamid-dimetil-acetált használunk.

28. A 27. igénypont szerinti eljárás fogantatási módja 1-/2',6'-dimetil-fenil/-6-metil-4-metil-amino-1,2-dihidro-1,3,5-triazin-2-on előállítására, azzal jellemezve, hogy /II/ általános képletű amidino-karbamidként 1-/2',6'-dimetil-fenil/-3-metil-amidino-karbamidot használunk.

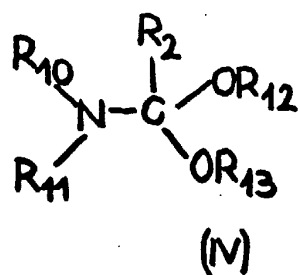
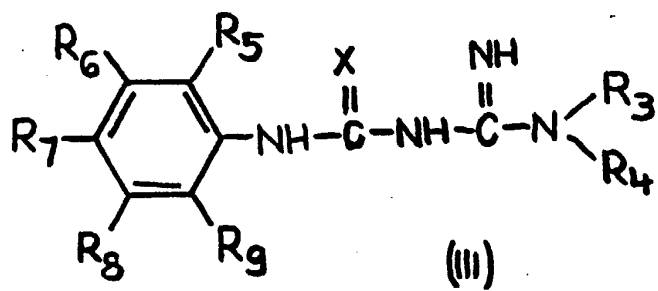
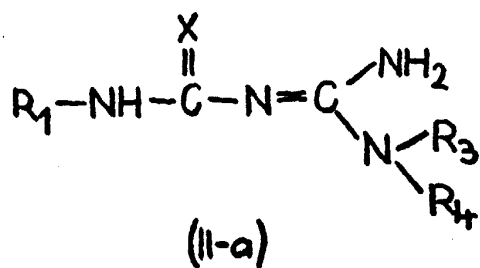
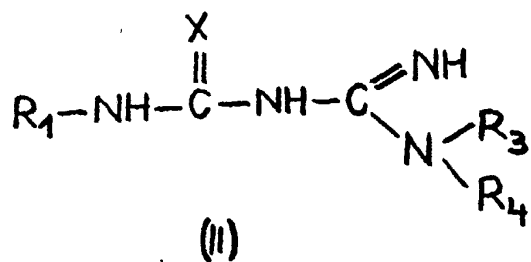
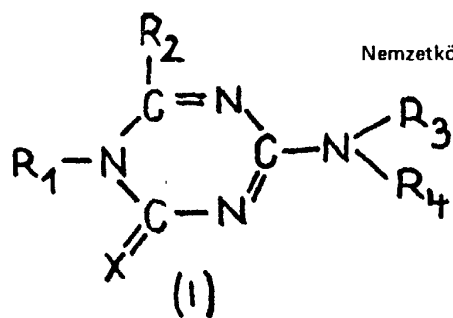
29. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy egy vagy több az 1.-28. igénypontok bármelyike szerint előállított /I/ általános képletű s-triazin-származékot - a képletben X, R₁, R₂, R₃ és R₄ az 1. igénypontban megadott jelentésű - vagy nem-toxikus, gyógyászatiilag elfogadható sóját egy vagy több gyógyszerészeti vívőanyaggal és adott esetben szokásos gyógyszerészeti segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

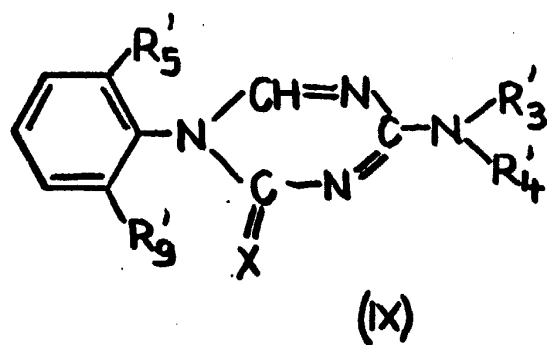
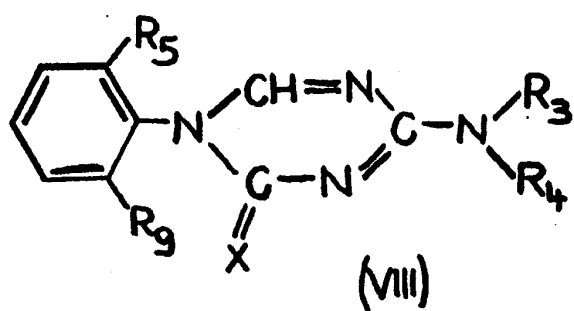
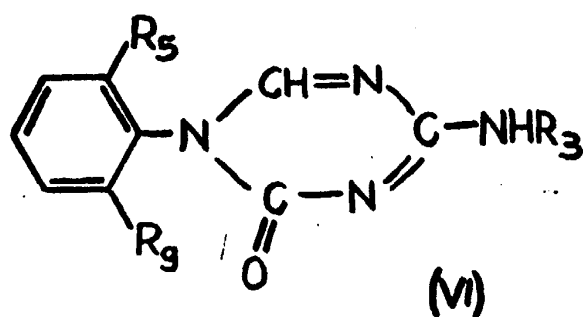
3 db rajz

F.k.: Himer Zoltán
Országos Találmányi Hivatal

70 - OTH - 83.239

79





REAKCIÓVÁZLAT

