

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 811855 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 811855

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
C07D247/02
C07D239/16
C07D243/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 15.06.1981

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 15.06.1981

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 17.12.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

16.06.1980	US	159,985	16.06.1980	US	159,986
16.06.1980	US	159,988	16.06.1980	US	159,987

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • McNeilab, Inc., Camp Hill Road Fort Washington, Pennsylvania, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Rasmussen, C. Royce, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä N-aryyli-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)- tai (4,5,6,7-tetrahydro-1-H-1,3-diatsepinyyli)/ureoiden valmistamiseksi suolistohäiriöiden hoitoon tai antihypeantihypertensiiviksi aineiksi.

Förfarande för framställning av N-aryl- N'/(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-yl)- eller

(4,5,6,7-tetrahydro-1-1,3-diazepin-2-yl)/urinämnen för skötsel av tarmstörningar eller som antihypertensiva medel.

Menetelmä N-aryyli-N'-[(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)- tai (4,5,6,7-tetrahydro-1-H-1,3-diatsepin-2-yyli)]ureoiden valmistamiseksi suolistohäiriöiden hoitoon tai antihypertensiivisiksi aineiksi

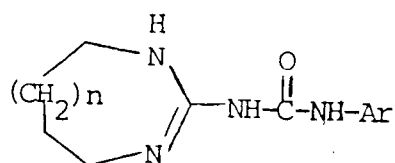
5

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä hypertension säätelämiseksi, menetelmä ärtyneeseen suoliaoireyhtymään liittyvien oireiden lievittämiseksi ja menetelmä ripulin säätelämiseksi, jossa käytetään tiettyjä N-aryyli-N'-
 10 [(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)- tai (4,5,6,7-tetrahydro-1-H-1,3-diatsepin-2-yyli)]ureoita, tietyt mainitut ureayhdisteet sinänsä ja farmaseuttiset seokset, jotka sisältävät mainittuja ureayhdisteitä.

Ärtynyt suoliaoireyhtymä on toiminnallinen häiriö,
 15 jolle on ensisijaisesti tunnusomaista vatsakipu, mutta myös ripuli ja ummetus ja vastaavat oireet. Uskotaan, että tähän oireyhtymään liittyvä kipu johtuu liiallisesta herkistymisestä suolen laajenemiseen, jonka aiheuttaa joko suolisto-
 kaasuu ja/tai ulosteaine. Käsittelyt, jotka tuottaisivat helpotusta tällaisiin oireisiin liittyviin vaivoihin ja/tai
 20 häiriöön, joka tuottaa tällaisia oireita, ovat suuresti toivottuja.

Esillä oleva keksintö käsittää menetelmän hypertensiivisten eläinten valtimopaineen pienentämiseksi, menetelmän ärtyneeseen suoliaoireyhtymään liittyvien oireiden lie-
 25 vittämiseksi ja menetelmän ripulin säätelämiseksi eläimillä, joilla on mainittu oireyhtymä tai eläimillä, joilla on ripuli, vastaavasti, antamalla mainitulle eläimelle farmaseuttisesti hyväksyttävässä kantaja-aineessa terapeuttisesti
 30 tehokas määrä yhdistettä, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, joka on kaavaltaan:

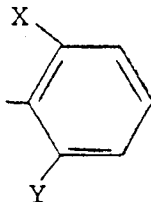
35



(I)

Edellä esitettyssä ja seuraavissa kaavoissa Ar on fe-
nyyliradikaali kaavaltaan:

5



10

jossa X ja Br tai Cl ja Y on Br, Cl tai CH_3 ; ja n on 0
tai 1.

Tämä keksintö käsittää myös yhdisteinä sinänsä yh-
disteen, jossa X ja Y molemmat ovat Cl, joka on aktiivisin
15 yhdiste yllä esitettyihin menetelmiin, jotka käsittelevät
suolistohäiriöitä, ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävät
suolat, ja yhdisteen ja sen suolat, jossa X on Cl ja Y on
 CH_3 .

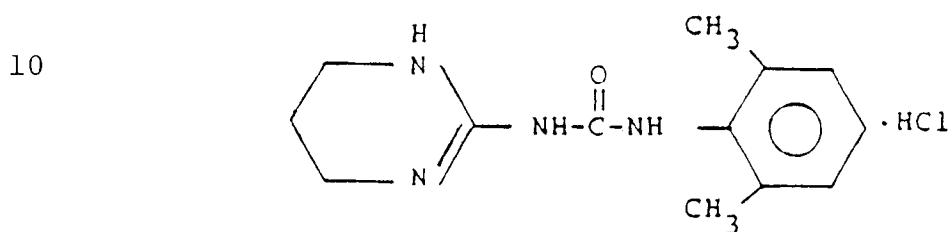
Keksintö sisältää myös seokset, jotka sopivat käy-
20 tettäväksi yllä esitettyssä antihypertensiivisessä menetel-
mässä, jossa edellä esitetty ureayhdiste on seoksessa far-
maseuttisesti hyväksyttävän kantaja-aineen kanssa. Edulli-
sin seos sisältää yhdisteen, jossa X ja Y molemmat ovat Cl,
joka on aktiivisin antihypertensiivinen yhdiste, tai sen
25 farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Yllä esitettyjen yhdisteiden aktiivisuudet ovat pe-
räisin ureaemäksestä, niin että käyttökelpoisia happoadi-
tiosuoloja voidaan saada eri hapoista, edellyttäen vain,
että hapot ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä. Edustaviin
30 happoaditiosuoloihin kuuluvat hydrokloridi, hydrobromidi,
fosfaatti, sulfaatti, p-tolueenisulfonaatti, bentseenisul-
fonaatti, malonaatti, sukkinatti, metosulfonaatti, metaa-
nisulfonaatti, 2-napsylaatti ja vastaavat.

Tiettyjä N-(aryyli)tetrahydropyrimidin-2-yyliureoi-
35 ta on geneerisesti esitetty US-patentissa nro 3 168 520,
mutta ainoa ehdotettu käyttö on värjäyksen yhteydessä, ei-
kä mitään farmaseuttista käyttöä ole ehdotettu eikä mitään

esillä olevassa keksinnössä käytettyä yhdistettä ole erikokoisesti esitetty.

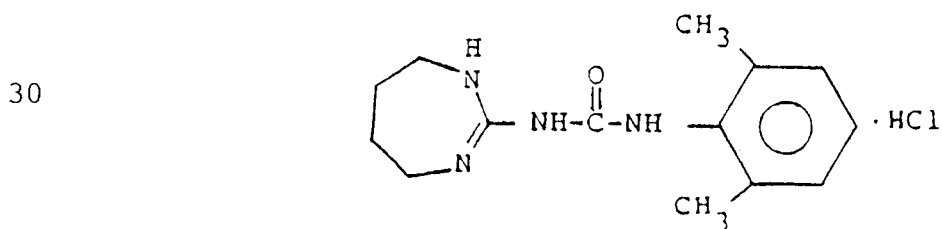
Julkaisussa G.H. Douglas, et al., *Arzneimittel Forschung*, Vol. 28 (II) täydennysosa 8a, 1435-1441 (1978) esitetään yhdisteenä 109 sivulla 1438 (tautomeerisessa muodossaan) yhdiste kaavaltaan:



15

joka tuotiin esiin aktiivisena mahahapon eritystä ehkäisevänä aineena. Julkaisu ei opeta antihypertensiivistä aktiivisuutta, aktiivisuutta ripulia ehkäisevänä aineena eikä ärtyneeseen suolioireyhtymään liittyvien oireiden lievittämisessä tälle 2,6-dimetyylifenyyliyhdisteelle, joiden hakija keksi olevan olemassa.

Yllä esitetty julkaisu G.H. Douglas, et al., *Arzneimittel-Forschung*, Vol. 28 (II) täydennysosa 8a, 1435-1441 (1978) esittää virheellisesti yhdisteenä 109 sivulla 1438 (tautomeerisessa muodossaan) yhdisteen kaavaltaan:



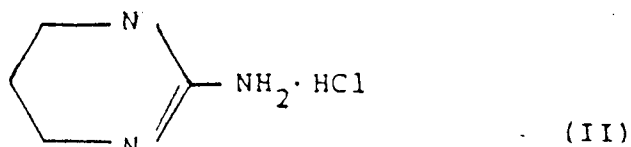
35 joka tuotiin esiin aktiivisena mahahapon eritystä ehkäisevänä aineena. Julkaisu ei opeta antihypertensiivistä aktiivisuutta, aktiivisuutta ripulia ehkäisevänä aineena eikä

ärtyneeseen suolioireyhtymään liittyvien oireiden lievittämisessä tälle 2,6-dimetyylifenyyliyhdisteelle, joiden hakija keksi olevan olemassa.

Mainitussa julkaisussa sivulla 1438 taulukossa 3

- 5 R_2 ja R_3 otsikoidut sarakkeet vaihdettiin keskenään virheellisesti, joka johti yllä esitettyyn rakenteeseen, joka sitten esitettiin julkaisussa Chem. Abstracts, 90, 48236a (1979), jossa se nimettiin osassa Chem. Abstracts, Vol. 90, 1970 - Formula Index ja sille annettiin julkaisun
10 Chem. Abstracts rekisterinumero.

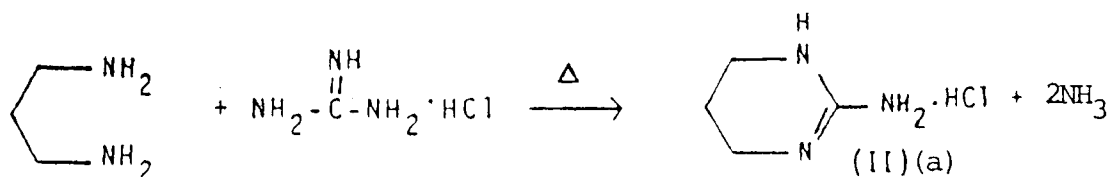
Farmakologisesti käyttökelpoiset N-aryyli-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)ureayhdisteet valmistetaan 2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidiini·HCl:sta, jonka rakenne on:



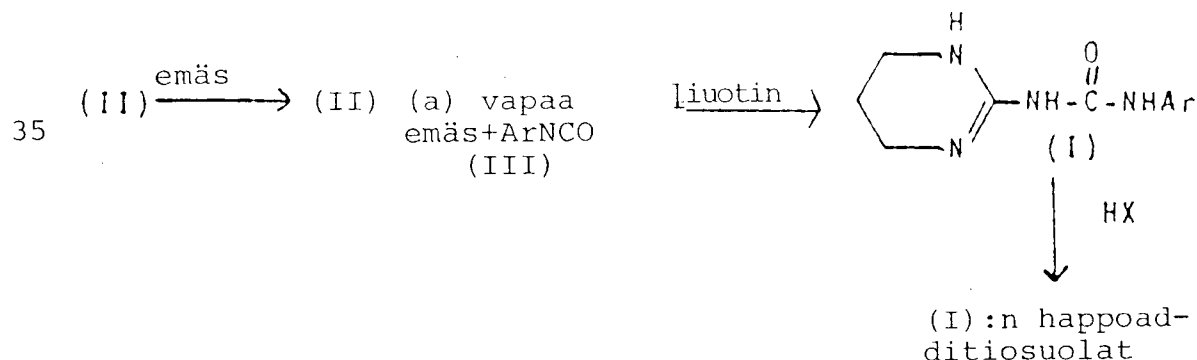
20

ja joka on tunnettu yhdiste [R.F. Evans ja D.J. Brown, J. Chem. Soc. 4039 (1962)] ja valmistetaan seuraavan reaktio-
kaavion mukaan:

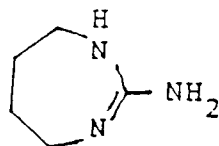
25



30

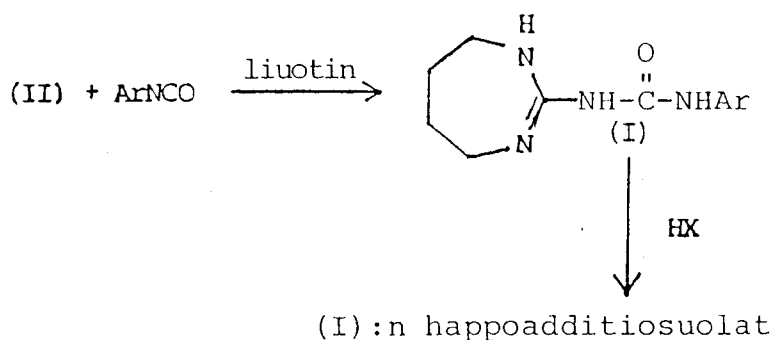
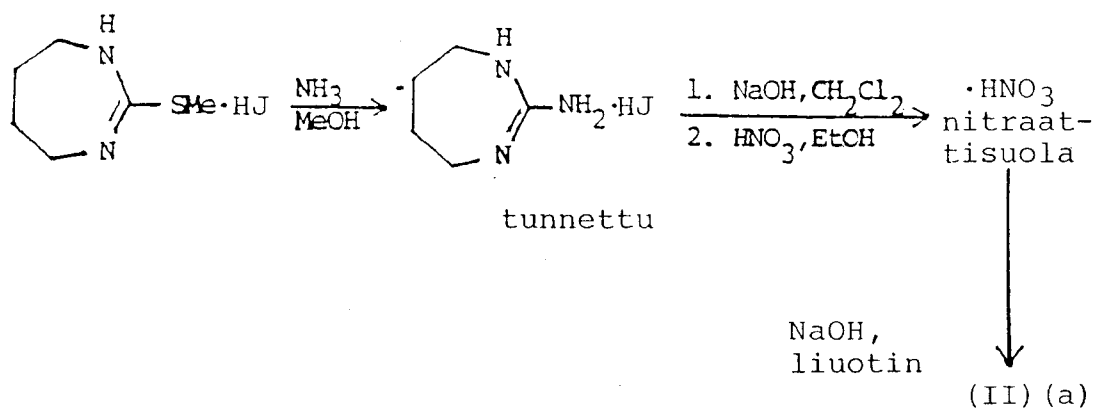


Farmakologisesti käyttökelpoiset N-aryyli-N'-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diatsepin-2-yyli)ureayhdisteet valmistetaan 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diatsepiini II:sta, joka on rakenteeltaan:



(II) (b)

ja joka on tunnettu yhdiste.



II:n vapaa emäsmuoto voidaan muodostaa käsittelemällä II HCl suspensiota liuottimissa, kuten CH_2Cl_2 (metyleenikloridi), tetrahydrofuraani, dioksaani ja vastaavat

väkevillä emäksillä, kuten NaOH vesiliuos (50 %), väkevä KOH ja vastaavat; NaOH (50 %) ollessa edullinen. Saatu vapaa emäs II liuos kuivataan sopivalla kuivausaineella, kuten Na_2SO_4 tai K_2CO_3 . Kuivattuja liuoksia voidaan joko
 5 käyttää sellaisinaan reaktioihin aryyli-isosyanaattien kanssa tuotteiden I saamiseksi tai uuttamisliuotin voidaan haihduttaa tyhjössä ja jäljelle jäänyt vapaa emäs II ottaa eri orgaaniseen liuottimeen, esim. DMF, DMSO ja vastaavat; mainittuja II:n liuoksia käsitellään sitten sopivalla isosyanaatilla III vapaa emäs tuotteiden I saamiseksi. Vaikka
 10 II:n reaktiot III:n kanssa voidaan suorittaa ekvimolaarisilla määrillä reagoivia aineita, käytetään yleensä stökiometristä ylimäärää yleensä noin 0,25 - 1,0 moolia vapaata emästä II aryyli-isosyanaattia III kohti haitallisten sivureaktioiden, kuten II:n bis-aryyli-isosyanaattiadduktien
 15 muodostumisen minimoimiseksi. Lämpötila-alueet näille reaktioille voivat mukavasti olla noin $-20 - 70^\circ\text{C}$. Tuotteet I, jotka on saatu vapaassa emäsmuodossa, voidaan mukavasti puhdistaa liuottamalla orgaaniseen liuottimeen, joka on veden sekoittumaton, kuten CH_2Cl_2 , pesemällä H_2O :lla ylimäärän II poistamiseksi, mikäli sitä esiintyy, jota seuraa I:n eristäminen liuottimesta kuivaamalla, suodattamalla kuivausaine ja poistamalla liuotin.

Vaihtoehtoisesti II vapaan emäksen reaktiot III:n
 25 kanssa voidaan suorittaa lisäämällä II HCl:n liuos DMF:ssä, DMSO:ssa ja vastaavassa sekoitettuun stökiometrisen määrän alkalimetallihydridiä, kuten LiH, NaH ja vastaavat, LiH ollessa edullinen, suspensioon, joka muodostaa II vapaan emäksen, vastaavaa alkalimetallikloridia ja H_2 kaasua.

30 Näin saatua vapaa emäs II liuosta (metallikloridin läsnäolo ei häiritse seuraavaa reaktiota) käsitellään sopivalla määrällä aryyli-isosyanaattia III. Kun reaktio on lopussa, laimentaminen H_2O :lla tai jää- H_2O :lla ylimäärin aiheuttaa raakatuotteen I saostumisen ja jättää mahdollisen
 35 reagoimattoman II liuokseen. Suodattaminen sen jälkeen saa aikaan raakaa I eristämisen.

Mainittu I, vapaassa emäsmuodossa, voidaan edelleen puhdistaa, tarvittaessa, kiteyttämällä uudelleen ja kromatografisilla menetelmillä ja niin edelleen alalla tunnettujen vakiomenetelmien mukaan. Lisäpuhdistusmenetelmänä voidaan edelleen käyttää liuottamista laimeaan hapon vesiliuokseen, kuten HCl, edullisin, H_2SO_4 , HBr, HNO_3 ja vastaavat, mahdollisten liukenemattomien epäpuhtauksien suodatusta, jota seuraa neutralointi sopivilla epäorgaanisilla emäksillä, kuten natrium- ja kaliumbikarbonaateilla ja -karbonaateilla ja vastaavilla, laimeilla alkalimetallihydroksideilla, kuten NaOH, KOH ja vastaavat, ja orgaanisilla emäksillä, kuten trietyyliamiini, di-isopropyylietyyliamiini, ja vastaavat, joka aiheuttaa I vapaan emäksen saostumisen. Näin saatu vapaa emäs I voidaan sitten puhdistaa kiteyttämällä uudelleen jne. kuten yllä on kuvattu tai se voidaan muuttaa sopivaan farmaseuttisesti hyväksyttävään I:n suolan muotoon, joka voidaan myös puhdistaa kiteyttämällä uudelleen tai alalla hyvin tunnetuilla saostusmenettelyillä.

Mainitut farmaseuttisesti hyväksyttävät I:n suola-
muodot sisältävät yleensä I yhdessä sopivien mineraalihappojen kanssa, kuten HCl (edullisin), HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 ja vahvat orgaaniset hapot, kuten bentseenisulfony-, p-tolueenisulfony-, 1- ja 2-naftaleenisulfony-, etaanidisulfony-, metaani- ja etaanisulfony-, metyyliirikki- ja vastaavat, jotka ovat edullisimmat. Vaikkakin I:n suolat heikompien happojen, kuten bentsoe-, fumaari-, maleiini-, sitruuna-, jne. happojen kanssa muodostuvat, ne ovat suhteellisen helposti dissosioituvia I:n suhteellisen heikosta emäsväkevyydestä johtuen. Tämä dissosiaatio voi aiheutua tyhjäkuivausta yritettäessä, liuotettaessa H_2O :hon jne. Dissosioitumisen helppous ei kuitenkaan välttämättä sulje pois tämän-
tyyppisten suolojen käyttöä farmaseuttisissa valmisteissa sikäli kuin ne pysyvät riittävän stabiileina puhdistettaviksi uudelleen kiteyttämällä jne. ja ne pystytään muotoilemaan farmaseuttisiksi valmisteiksi, kuten tableteiksi, kapseleiksi ja vastaaviksi.

I:n edulliset suolamuodot ovat lisäksi kykeneviä muodostamaan hydraatteja ja solvaatteja H_2O :n kanssa ja tiettyjen orgaanisten liuottimien kanssa, vastaavasti. Myös I ja sen suolamuodot voivat esiintyä useissa tautomeerisissa muodoissa. Luonnollisesti on tarkoitus, että I:n eri hydraatit, solvaatit ja tautomeeriset muodot sisältyvät tämän keksinnön piiriin.

N-aryyli-N'-/(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli) tai (4,5,6,7-tetrahydro-1-H-1,3-diatsepin-2-yyli)/ureayhdisteiden on keksitty olevan käyttökelpoisia ripulia ehkäisevinä aineina ja tuottavan helpotusta vaivaan, joka liittyy toiminnallisiin suolistohäiriöihin, joita kutsutaan ärtyneeksi suoliaoireyhtymäksi. Häiriölle on tunnusomaista mahakipu, ripuli, ummetus ja vastaavat oireet, jotka aiheutuvat liikaherkkyydestä suolen laajenemiselle suolistokaasun ja/tai ulosteaineen vuoksi.

Esillä olevassa keksinnössä käyttökelpoistan N-(substituoitu fenyyli)-N'-/(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli) tai (4,5,6,7-tetrahydro-1-H-1,3-diatsepin-2-yyli)/ureayhdisteiden on keksitty lievittävän hypertensiota ja edelleen yleensä saavan tämän aikaan ilman siihen liittyvää sydämen lyöntirytmin nopeutumista. Esillä olevassa keksinnössä käyttökelpoisimmat yhdisteet eivät osoita sydämen lyöntirytmin nopeutumista, vaan lyöntirytmin hidastumista ja yleensä pitkää kestoaa. Ainetta, jolla on antihypertensiivinen vaikutus lisäämättä, vaan pikemminkin ylläpitäen tai hidastaen sydämen lyöntirytmiä, pidetään käyttökelpoisimpana hypertensiivisen kohteen suotuisaan käsittelyyn. Missä määrin yhdisteellä on näitä ominaisuuksia, voidaan ensisijaisesti määrittää seuraavassa kuvatulla antihypertensiivisellä kokeella.

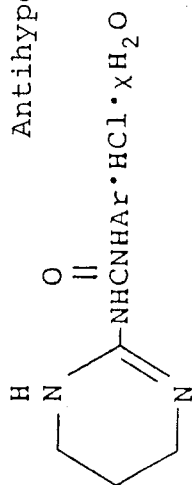
Antihypertensiivinen jyrsijäkoe - Tämä koe arvostelee yhdisteitä niiden valtimopaineeseen ja sydämen lyöntirytmiin kohdistuvien vaikutusten suhteen. Tässä kokeessa spontaanista hypertensiivisten täysikasvuisten rottien (SHR) (Charles River) valtimopainetta tarkkaillaan suoraan aorttakanyylin välityksellä. Rotat nukutetaan sisäänhengi-

- tysnukutusaineella (metoksifluraani). Vasen kaulavaltimo eristetään ja kanyloidaan. Kanyylin kärki viedään aorttaan ja kanyyli paikallistetaan niskan taakse lapaluun tasolle. Eläimet sijoitetaan erillisiin häkkeihin ja niiden annetaan
- 5 tointua nukutusaineesta ja olla vapaasti. Valtimokanyyli liitetään paineanturiin, joka on kiinnitetty piirturiin. Sydämen lyöntirytmi määritetään valtimopainetallenteelta. Kokeiltavat yhdisteet annetaan joko suullisesti (p.o.) letkuruokinnalla tai intraperitoneaalisisella (i.p.) ruiskeella.
- 10 Valtimopainetta ja sydämen lyöntirytmiä tarkkaillaan vähintään 24 tunnin ajan. Kokeiltavaa yhdistettä pidetään aktiivisena antihypertensiivisenä aineena, jos valtimopaineen keskiarvossa (MAB) esiintyy >15 mmHg lasku. Jokainen eläin on oma vertailunsa.
- 15 Tulokset tästä kokeesta, jossa käytetään vähintään kolmea rottaa annostasoa kohti jokaiselle yhdisteelle ja suoritetaan N-aryyli-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)ureayhdisteillä, on esitetty taulukossa I.
- Taulukoissa IA ja IB esitetyt tulokset osoittavat,
- 20 ettei N-(substituoitu fenyyli)-N'-/(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli) tai (4,5,6,7-tetrahydro-1-H-1,3-diatsepin-2-yyli)/ureayhdisteillä ja niiden suoloilla ole vain suotuisaa antihypertensiivistä ominaisuutta, vaan myös toivotu ominaisuus ylläpitää tai alentaa sydämen lyöntirytmiä.
- 25 Esillä olevassa keksinnössä käytetyt yhdisteet ovat käyttökelpoisia käsiteltäessä hypertensiota (korkeaa verenpainetta) antamalla käsittelyn tarpeessa oleville kohteille terapeuttisesti tehokas hypertensiota alentava määrä kaavan I mukaista N-(substituoitu fenyyli)-N'-/(1,4,5,6-
- 30 tetrahydropyrimidin-2-yyli) tai (4,5,6,7-tetrahydro-1-H-1,3-diatsepin-2-yyli)/ureayhdistettä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa aktiivisena aineena. Aktiiviset aineet voidaan antaa ilman kantaja-ainetta tai sen kanssa jäljessä esitetyissä määrissä. Edullinen antomenetelmä on farmaseut-
- 35 tisten seosten käyttö yksikköannosmuodossa, kuten alla on kuvattu. Käsittelyn suorituksen käyttökelpoinen alue on anto suullisesti tai parenteraalisesti, noin 1 mg - noin 500 mg

mainittua N-(substituoitu fenyyli)-N'-[(1,4,5,6-tetrahydro-
pyrimidin-2-yyli) tai (4,5,6,7-tetrahydro-1-H-1,3-diatse-
pin-2-yyli)]ureayhdistettä annosyksikkömuodossa. Vaikka te-
rapeuttinen menetelmä onkin käyttökelpoisin ihmiskohteille,
5 sitä voidaan myös käyttää muille nisäkkäille. Käyttökelpoiset määrät ovat yleensä alueella noin 0,5 - 100 mg/kg ruumiin painosta.

Taulukko IA

Antihypertensiiviset ja sydämen lyöntitrytmin
määrittymiset



SHR-rotta

Ar	MCN-	χ	MAP Δ mmHg (mg/kg, tie)	Δ HR lyöntiä/ min	Kesto tunteina
2,6-Cl ₂ Ph	4951 (emäs)	-	-54 (35 p.o.)	-86	21
2,6-Cl ₂ Ph	4951 (emäs)	-	-79 (100 p.o.)	-114	>24
2,6-Cl ₂ Ph	4951 (emäs)	-	-58 (30 p.o.)	-140	>24
2,6-Cl ₂ Ph	4951 (emäs)	-	-78 (30 i.p.)	-100	>24
2,6-Cl ₂ Ph	4951 (emäs)	-	-41 (10 p.o.)	-76	>24
2,6-Cl ₂ Ph	4951 (emäs)	-	-42 (3 p.o.)	-36	17
2,6-Cl ₂ Ph	4951 (emäs)	-	-24 (1 p.o.)	-44	1
2-CF ₃ Ph	5027-11-98	1	-49 (30 i.p.)	-110	11
			-65 (100 p.o.)	-74	11
2,6-Me ₂ Ph	5028-11-98	1.1	-70 (30 i.p.)	-126	23
keinoalk.yhdiste			-82 (100 p.o.)	-168	>24
2-Cl-6-MePh	5058-11-98	0.5	-73 (30 i.p.)	-103	>24
			-66 (100 p.o.)	-118	>24
2,6-Br ₂ -4-FPh	5042-11	0	-90 (30 i.p.)	-60	17
			-37 (100 p.o.)	-71	11

MAP = Valtimopaineen keskiarvo

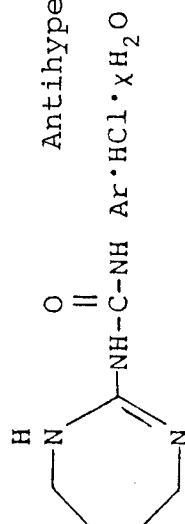
Δ = Muutos

HR = Sydämen lyöntitrytmi

Taulukko IB

Antihypertensiiviset ja sydämen lyöntirytmin

määrittäykset



Ar	$\frac{X}{-}$	$\frac{MCN-}{-}$	SHR-rotta		Keto tunteja
			MAP mmHg (mg/kg, tie)	HR lyöntiä/ min	
2,6-Cl ₂ Ph	0.5	4967-11-98	-49(35 p.o.)	-78	21
			-50(30 p.o.)	-124	>24
			-48(10 p.o.)	-67	23
			-31(1 p.o.)	-64	17
2-CF ₃ Ph	0	5036-11	-43(30 i.p.)	+39	<1
			-39(100 p.o.)	-98	11
2,6-Me ₂ Ph	1/3	5076-11-98	-94(30 i.p.)	-127	>24
			-64(100 p.o.)	-112	>24
2-Cl-6-MePh	1/3	5075-11-98	-81(30 i.p.)	-108	17
			-58(100 p.o.)	-104	23
2,6-Br ₂ -4-F Ph	0	5037-11	-30(30 i.p.)	+58	1
			-43(100 p.o.)	+41	23
2,6-(OMe) ₂ Ph	0	5040-11	-87(30 i.p.)	+62	1
			-79(100 p.o.)	-50	11

MAP = Valtimopaineen keskiarvo

 Δ = Muutos

HR = Sydämen lyöntirytmi

"Ärtyneen suolioireyhtymän" määrittely - tämä tila, joka myös tunnetaan ärtyneenä paksusuolena, joustakankeana paksusuolena, limaisena paksusuolentulehduksena, on kliininen häiriö, jolle on tunnusomaista joko ripuli tai ummetus, yhdessä mahakivun kanssa, mutta ilman määritettävää rakenteellista suolistosairautta. Se on luokiteltu toiminnalliseksi suolistosairaudeksi. Käytännössä se on yksi suurimmista ruoansulatushäiriöistä ja johtava syy työstä poissaoloon ja aihe lääkäriissä käyntiin. Nykykäytössä "ärtynyt suolioireyhtymä" on edullinen termi tälle tilalle.

Patofysiologia - vaikka etiologia on tuntematon, hyljättäiset tutkimukset ovat selventäneet tämän tilan patofysiologian ominaisuuksia. Paksusuolen liikkuvuuden vaihtelua on ehdotettu tämän oireyhtymän mekanismiksi. Tälle on tunnusomaista lisääntynyt perusaktiivisuus, samoin kuin herkkyys sisä- ja ulkosyntyisille ärsykkeille. Koska syöminen usein saattaa oireet näkyviin, on oletettu, että kolekystokiniini, jota vapautuu ohutsuolesta syömisen jälkeen, on osittain vastuussa.

Ihmisen paksusuolensähköiset tallenteet ovat myös osoittaneet, että potilailla, joilla on ärtynyt suoli, on eroa luonteenomaisessa hitaassa aallon taajuudessa.

Potilailla, joilla on ärtynyt suolioireyhtymä, on matalampi laajenemisen kipukynnys kuin normaalisti. Siten he ovat herkempiä tuntemaan laajenemisen, jonka aiheuttavat normaalit määrät kaasua tai ulosteaineita paksussa suolella. Jos laajenemiselle herkkyyttä voidaan pienentää, pienenee välttämättä kipu, joka liittyy ärtyneeseen suolioireyhtymään.

Ärtynyt suoli näyttää olevan yksinomaan ihmiselle ominainen, eikä mitään luonnollisesti ilmenevää sairautta, joka olisi samanlainen kuin ärtynyt suoli, ole löydetty eläimissä. Yhdisteiden tähän tilaan kohdistuvan mahdollisen aktiivisuuden tutkimiseksi täytyy käyttää sairauden patofysiologisia ominaisuuksia valmisteltaessa eläinkokeita tällaisten yhdisteiden kokeilemiseksi. Alla kuvattu "lasi-helmikoe" on kehitetty testaamaan yhdisteiden tehokkuutta

yhtä tämän sairaustilan komponenttia vastaan, paksusuolen reaktiota laajenemiseen, joka voi tuottaa mahakipua. Vaikkakaan ei hiiressä ole keksitty mitään tapaa tuottaa lisääntyntä herkkyyttä suolen laajenemiselle, käytetään suuremman kuin normaalin laajentavan voiman aiheuttamaa ärsytystä. Lääke, joka vaikuttaa tähän laajenemisreaktioon, saattaa olla käyttökelpoinen käsiteltäessä ärtynyttä suolioireyhtymää, jos sillä on muita ominaisuuksia, jotka saattavat tuottaa vaikutuksia.

10 "Lasihelmikoetta" voidaan myös käyttää ripulia ehkäisevän aktiivisuuden arvioimiseen. Vaikkakin useimmat lääkkeet, jotka aiheuttavat ummetusta ihmisellä, ovat tehokkaita lasihelmikokeessa, monet toimivat mekanismeilla, jotka eivät täytä sellaisen aineen ominaisuuksia, joka sekä
15 vähentää reaktiota laajenemiselle että aiheuttaa epänormaalista liikkeellepanevaa aktiivisuutta. Yksi esimerkki ovat narkoottiset analgetikat, jotka ovat tehokkaita lasihelmikokeessa, mutta lisäävät suoliston jaksoittaista liikkeelle panevaa aktiivisuutta, eivätkä ole käyttökelpoisia ärtyneessä suolessa. Muita koemalleja pitäisi sen vuoksi
20 käyttää mahdollisen yhdisteen käyttökelpoisuuden varmistamiseksi tai tarkemmaksi määrittämiseksi silmällä pitäen sen sopivuutta ärtynyttä suolta ehkäisevänä aineena.

Eräs koe lasihelmikokeessa tehokkaiden yhdisteiden
25 käyttökelpoisuuden vahvistamiseksi, jota voidaan käyttää ärtyneen suolioireyhtymän tuottamaan ripulitilaan kohdistuvan tehokkuuden indikaattorina, on "risiiniöljyripulikoe" hiirissä tai rotissa. (Tämän kokeen kuvaus on annettu jäljempänä). Se yhdistesarja, jonka väitetään olevan ärtynyttä
30 suolta ehkäisevästi aktiivinen, on tosiasiaassa aktiivinen risiiniöljyripulia vastaan, tehokkaiden annosten vastatesa hyvin niitä, jotka ovat tehokkaita lasihelmikokeessa.

Koska tämän tilan ummetusjaksoa varten ei ole mitään mallia, ei yhdisteen vakinaistamistoimintaa voida tutkia.
35 Kuitenkin, koska ummetus ärtyneessä suolioireyhtymässä on usein toissijainen ripulin rinnalla, olisi odotettavissa, että ripulin estäminen lievittäisi ummetusjaksoa.

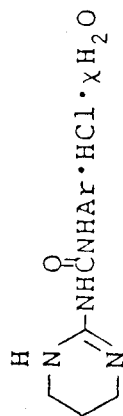
Lasihelmikoe: Määrä, johon yhdiste on tehokas tuottaessaan helpostusta ärtyneeseen suolioireyhtymään liittyviin oireisiin, voidaan määrittää kokeella, jossa lasihelmi sijoitetaan sisään peräsuoleen ja kulunut aika sisään
 5 viemisen ja ulostuksen välillä määritetään. Yhdisteet, jotka ovat tehokkaita vähentämään herkkyyttä havaita paksusuolen seinän laajeneminen, pitkittävät helmen ulostusta.

Koe suoritettiin albinouroshiirillä ruumiin painoltaan 18-25 g käyttäen viiden hiiren ryhmiä jokaiselle kokeiltavalle yhdisteannokselle. Ensimmäinen seulonta-annos, joka on valittu kaikille yhdisteille, on 50 mg ruumiin
 10 paino-kg kohti (mg/kg) annettuna suullisesti tilavuudessa 0,1 ml 10 g ruumiin painoa kohti. Vertailuryhmät saavat si-deaineen, 0,5 % methocel, jota käytetään sekä suullisessa
 15 että intraperitoneaalisisessa annossa. Hiiriä pidetään syömättä tunnin ajan ennen koetta ja kokeiltavat lääkkeet annetaan tuntia ennen lasihelmen sisään sijoitusta.

Esikäsittelyajan lopussa hiireen tartutaan ja sitä pidetään lujasti toisessa kädessä vatsa tekniikkoon päin.
 20 Halkaisijaltaan 3 ml:n lasihelmi sijoitetaan peräaukkoon ja käyttäen peukalon ja etusormen nipistävä otetta, helmi työnnetään peräsuoleen. Sitten käyttäen halksisijaltaan 3 ml:n lasisauvaa, joka on voideltu 0,5 % methocel-liuoksella sisään työntämisen helpottamiseksi, lasihelmi työnnetään
 25 ylös peräsuoleen 2 cm:n matka käyttäen hidasta varovaista kääntyvää liikettä. Hiiret ajoitetaan ryhmänä käyttäen viimeistä käsiteltyä hiirtä nolla-aikana ja ryhmässä ulostettujen helmien lukumäärä eri pituisten aikojen kuluttua otetaan talteen. Ryhmät perustuvat ajoitetuille 0-5 minuutin,
 30 5-10 minuutin, 10-20 minuutin, 20-40 minuutin ja yli 40 minuutin väleille. Niille annetaan aktiivisuusindeksi-arvot 0, 1, 2, 3 ja 4 vastaavasti. Hiiristä, jotka eivät ole ulostaneet helmiään 40 minuutin sulkuajan jälkeen, tutkitaan puhkaisut. Ne hiiret, joiden paksusuolet ovat puhj-
 35 neet, eliminoidaan ryhmästä. Arvojen summa jaettuna hiirien tai helmien lukumäärällä määritellään kokeiltavan lääkkeen aktiivisuusindeksiksi. ED₅₀ määritellään regressiosuorien

avulla käyttäen pienimmän neliösumman menetelmää. ED_{50} määritellään mielivaltaisesti siksi annokseksi, joka saa aikaan aktiivisuusindeksin 2. ED_{50} on varsinaisesti ekvivalentti ED_{50} kanssa, jolloin aktiivisuus ilmaistaan asteikolla 0-4 lasihelmikokeessa.

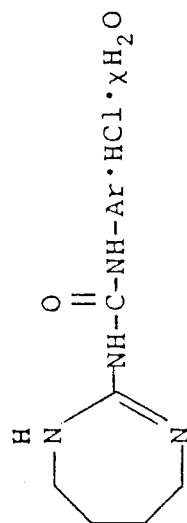
Tulokset tästä kokeesta, jossa käytetään N-aryyli-N'-[(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli) tai (4,5,6,7-tetrahydro-1-H-1,3-diatsepin-2-yyli)]ureayhdisteitä annettuna intraperitoneaalisesti ja suullisesti, on esitetty taulukoissa 1A ja 2B. Taulukot 2A ja 2B sisältävät myös tulokset alla kuvatussa hiiren risiiniöljymenetelmäkokeesta.



Taulukko 2A

Ar	x	MCN-	M=5-10 Lasihelmikoe ED ₂ p.o. mg/kg	M=5 risiiniöljyripur- koe mg/kg p.o. 1 h	5 h	
2,6-Cl ₂ Ph	-	4951 (emäs)	9.4	1.6	3.9 (ED ₅₀)	17
2,6-Cl ₂ Ph	0	4951-11	7 mg/kg p.o. 4.3 mg/kg i.p.		6.5 (ED ₅₀)	
2-CF ₃ Ph	1	5027-11-98	>200	100	>100 200 tappava (4/5)	
2,6-Me ₂ Ph keinotek.yhdiste	1.1	5028-11-98	28.6	<50	21.5 (ED ₅₀)	
2-Cl-6-Me ₂ Ph	0.5	5058-11-98	<6.25	--	18	
2,6-Br ₂ -4-F Ph	0	5042-11	>200	50	145	

Taulukko 2B



Ar	$\frac{X}{-}$	$\frac{MCN-}{-}$	n=5-10 Lasihelmikoe ED ₅₀ p.o. mg/kg		3n=5 Risiiniöljyripurikoe mg/kg p.o.	
			1 h	5 h	1 h	5 h
2,6-Cl ₂ Ph	0.5	4967-11-98	9.7		6.25	10.4 (ED ₅₀)
2-CF ₃ Ph	0	5036-11	146		50	>100 200 tappava (4/5)
2,6-Me ₂ Ph keinotek.yhdiste (kuuluu vaatimuksiin, mutta ei tehty itse asiassa)	1/3	5076-11-98	22.3		-	41 (ED ₅₀)
2-Cl-6-MePh	1/3	5075-11-98	16.2		-	26 (ED ₅₀)
2,6-Br ₂ -4-FPh	0	5037-11	91.4		50	108 (ED ₅₀)
2,6-(OMe) ₂ Ph	0	5040-11	200		50	>100 200 tappava (4/5)

Hiiren risiiniöljymenetelmäkoe - Albinohiiriuroksia painoltaan 18-30 g käytetään tähän tutkimukseen. Hiiriä pidetään syömättä yli yön ennen koetta; vettä kuitenkin annetaan paaston aikana mielin määrin. Koepäivänä hiiret punnitaan etukäteen keskipainon saamiseksi käyttäen yksittäistä painoaluetta ± 5 g.

Lääkkeitä annetaan haluttua tietä (suullisesti, ihon alle tai vatsakalvon sisäisesti) suspendoituna tai liuotettuna 0,5 %:iseen methocel:iin käyttäen tilavuutta 1 ml/100 g keskimääräistä ruumiin painoa (0,1 ml/10 g) viiden hiiren ryhmälle kutakin kokeiltavaa yhdisteannosta kohti. Vertailuhiiret saavat kokeen sideainetta. Tunnin kuluttua annetaan yksinkertainen annos risiiniöljyä (0,3 ml hiirtä kohti) suullisesti kaikille ryhmille. Hiiret palautetaan häkkeihinsä, joissa niillä on pääsy ruoalle ja vedelle kokeen loppuajan.

Yli yön paastonneilla hiirillä on ripuli yleensä tunnin kuluessa risiiniöljyn antamisesta. Ripulin ilmene-mishavainnot tehdään kerran tunnissa viiden tunnin ajan. Käytetään positiivista tai negatiivista vastinetta. Ripu-lin puuttuminen ilmoitetaan inhiboitumisprosenttina verrat-tuna ripulin esiintymiseen samana aikana vertailuryhmässä. ED₅₀ määritetään laskemalla regressioanalyysillä käyttäen pienimmän neliösumman menetelmää. Vaikutusta kokeen koko-naiskestoon käytetään tässä laskennassa.

Edellä annetut tulokset taulukoissa 2A ja 2B kuvaavat N-aryyli-N'-/(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli) tai (4,5,6,7-tetrahydro-1-H-1,3-diatsepin-2-yyli)/ureayhdistei-den suotuisaa vaikutusta suolen laajenemistuntemuksen epä-normaalien herkkyyden pienentämisessä. Näitä ominaisuuksia käytetään esillä olevan keksinnön menetelmissä ja seoksis-sa.

Esillä olevan keksinnön menetelmä, nimittäin mene-telmä suoliston toimintahäiriöiden lievittämiseksi ja siihen liittyvien haittojen käsittelemiseksi, sisältää terapeutti-sesti tehokkaan määrän kaavan I mukaista N-aryyli-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)ureayhdistettä tai sen

farmaseuttisesti aktiivista suolaa aktiivisena aineena antamisen käsittelyä tarvitseville kohteille. Aktiiviset aineet voidaan antaa kantaja-aineen kanssa tai ilman sitä jäljessä esitetyissä määrin. Edullinen antomenetelmä on
 5 käyttämällä farmaseuttisia seoksia yksikköannosmuodossa alla kuvatusti.

Käyttökelpoiset alueet menetelmän suorittamiseksi on 1 mg:n - 500 mg:n N-aryyli-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli) tai (4,5,6,7-tetrahydro-1-H-1,3-diatsepin-2-
 10 yyli)ureayhdistettä antaminen suullisesti tai parenteraalisesti annosyksikkömuodossa. Vaikkakin terapeuttinen menetelmä on käyttökelpoisiin ihmisille, sitä voidaan myös käyttää muihin nisäkkäisiin. Käyttökelpoiset määrät ovat yleensä alueella noin 0,50 - 100 mg/kg.

15 Huomattavat ominaisuudet ovat tehokkaimmin käytetyt käyttämällä esillä olevan keksinnön mukaisia farmaseuttisia seoksia. Farmaseuttiset seokset, jotka sisältävät N-aryyli-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)ureayhdistettä tai sen happoadditiosuolaa aktiivisena aineosana voidaan valmistaa sekoittamalla ureayhdiste huolellisesti farmaseuttiseen kantaja-aineeseen käyttäen tavanomaisia farmaseuttisia yhdistämismenetelmiä, joka kantaja-aine voi olla lukuisissa eri muodoissa riippuen annettavaksi halutun valmisteen muodosta, esim. suullinen tai parenteraalinen.
 20 Valmistettaessa seoksia suulliseen annosmuotoon mitä tahansa tavallista farmaseuttista väliainetta voidaan käyttää. Siten nestemäisiin suullisiin valmisteisiin, kuten suspensioihin, eliksiireihin ja liuoksiin, sopiviin kantaja-aineisiin ja lisäaineisiin kuuluvat vesi, glykolit, öljyt, alkoholit, makuaineet, säilöntäaineet, väriaineet ja vastaavat; kiinteisiin suullisiin valmisteisiin, kuten jauheisiin, kapseliin ja tabletteihin sopiviin kantaja-aineisiin ja lisäaineisiin kuuluvat tärkkelykset, sokerit, laimentimet, granulointiaineet, voiteluaineet, sideaineet,
 30 hajottamisaineet ja vastaavat. Antonsa helppouden vuoksi tabletit ja kapselit muodostavat edullisimmin suullisen annosyksikkömuodon, jossa tapauksessa kiinteitä farmaseut-

tisia kantaja-aineita käytetään. Haluttaessa tabletit voidaan päällystää sokerilla tai suolipäällystää vakiomenetelmällä. Parenteraaliseen käyttöön kantaja-aineen muodostaa yleensä steriili vesi, vaikkakin muita aineosia, esimerkiksi liukoisuutta tai säilymistä auttaviin tarkoituksiin voidaan sisällyttää seokseen. Ruiskesuspensioita voidaan myös valmistaa, jossa tapauksessa sopivia nestemäisiä kantaja-aineita, suspendointiaineita ja vastaavia voidaan käyttää. Termi "annosyksikkömuoto" käytettynä tässä patenttihakemuksessa ja vaatimuksissa viittaa fysikaalisesti erillisiin yksiköihin, jotka sopivat yksikköannoksiksi, kunkin yksikön sisältäessä ennalta määritellyn määrän aktiivista aineosaa, jonka on laskettu tuottavan halutun terapeuttisen vaikutuksen yhdessä halutun farmaseuttisen kantaja-aineen kanssa.

Esimerkkejä tällaisista annosyksikkömuodoista ovat tabletit, kapselit, pillerit, jauhepakkaukset, vohvelit, teelusikalliset, ruokalusikalliset ja vastaavat ja niiden ryhmiteltyt kerrannaiset. Annosyksikkö sisältää yleensä noin 10 - noin 500 mg N-aryyli-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)ureayhdisteitä käytettäväksi suolistohäiriöissä ja noin 1-500 mg mainittuja yhdisteitä käytettäväksi antihipertensiiveinä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat esillä olevan keksinnön käytäntöön sopivien ureayhdisteiden valmistusta, ~~mutta niitä ei ole pidettävä rajoittavina.~~

Esimerkki I-A

N-(2,6-dikloorifenyyli)-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)urea

Liuos, joka sisälsi 4,20 g (0,0424 mol) 2-aminotetrahydropyrimidiiniä 30 ml:ssa kuivaa DMF, lämmitettiin 70°C:seen ja sekoittaen lisättiin 7,16 g (0,0381 mol) 2,6-dikloorifenyyli-isosyanaattia 25 ml:ssa kuivaa DMF 0,5 tunnin aikana. Kun oli sekoitettu kahden tunnin ajan 70°C:ssa, reaktioseos jäähdytettiin, laimennettiin H₂O:lla ja ilma-
kuivattiin. Raakatuote, 5,1 g (47 %) liuotettiin CH₂Cl₂:een, kuivattiin K₂CO₃:lla, suodatettiin esipestyn suodatusapainetyynyn läpi ja heksaania lisättiin samennuspisteeseen

asti. Saadut kiteet suodatettiin, pestiin heksaanilla ja kuivattiin tyhjössä kolmen tunnin ajan (50°C ; 0,7 kPa), jolloin saatiin puhdasta N-(2,6-dikloorifenyyli)-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)ureaa. 4,71 g (43 %); sp. 179-
 5 180,5 $^{\circ}\text{C}$. TLC: 5 x 20 cm silikageeli; tolueeni-eetteri-MeOH (8:4:1) tai CHCl_3 -MeOH- NH_4OH (90:10:1) osoitti homogeenisuutta; IR (KBr) 3421, 1628 cm^{-1} ; UV max. (MeOH) 222 nm (ϵ = 28 300) ja 239 nm (mutka) (ϵ = 18 000).

Analyysi $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$:lle

10 Laskettu: C 46,01 H 4,21 N 19,51

Saatu: C 45,98 H 4,23 N 19,48.

Lähtöaine 2-aminotetrahydropyrimidiini valmistettiin julkaisun R.F. Evans, D.J. Brown, J. Chem. Soc., 4039
 (1962) menetelmän mukaan, joka vapautettiin hydrokloridista ylimäärällä 50 % NaOH, uutettiin CH_2Cl_2 :lla, kuivattiin
 15 (K_2CO_3) ja haihdutettiin tyhjössä öljyksi.

Esimerkki I-B

N-(2,6-dikloorifenyyli)-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)ureamonohydrokloridi

20 Seosta, joka sisälsi 8,50 g (0,0625 mol) 2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-hydrokloridia, 10,0 g (0,12 mol) 50 % NaOH ja 70 ml THF, sekoitettiin 0,5 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja sitten lisättiin 10,0 g Na_2SO_4 . Kun vielä oli sekoitettu 0,5 tunnin ajan, 9,4 g (0,050 mol) 2,6-dikloorifenyyli-isosyanaattia 50 ml:ssa THF sisältävä liuos
 25 lisättiin tunnin aikana. Kun oli sekoitettu tunnin ajan, reaktioseos suodatettiin, suodos haihdutettiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin 25 ml:aan 10 % HCl ja 25 ml:aan H_2O lämmittäen. Kun oli suodatettu piimaatyydyn läpi, jäissä
 30 jäädyttäminen tuotti kiteistä hydrokloridia, joka kiteytettiin uudelleen MeOH-eetteristä, joka tuotti 12,40 g. Tämä aine jauhettiin hienoksi jauheeksi ja kuivattiin vakio- painoon tyhjössä (60°C , 0,7 kPa), jolloin saatiin 11,97 g (74 %) otsikkoyhdistettä; sp. 215-217 $^{\circ}\text{C}$, haj., homogeeninen
 35 TLC:llä $\sqrt{5}$ x 20 cm silikageeli GF CHCl_3 -MeOH- NH_4OH (90:9:1) ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 1,85 [pentetti, (heikosti hajonnut) 2H]; 3,35 (t, J = 5 Hz, 4H); 7,2 - 7,7 (m, 3H); 9,16

(leveä s, 2H) vaihtokelpoinen; 10,02 (leveä s, 1H) vaihtokelpoinen; 11,19 (leveä s, 1H) vaihtokelpoinen. IR (KBr) 3125, 1717, 1678, 1628 cm^{-1} ; UV max. (MeOH) 241 mutk. ($\epsilon = 11\ 200$) ja 220 nm mutk. ($\epsilon = 23\ 500$).

5 Analyysi $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NH}_4\text{O}\cdot\text{HCl}$:lle
 Laskettu: C 40,83 H 4,05 N 17,31
 Saatu: C 40,78 H 4,05 N 17,30.

Esimerkki 2

N-(2-kloori-6-metyylifenyyli)-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)ureamonohydrokloridihemihydraatti
 10 Seosta, joka sisälsi 8,14 g (0,060 mol) 2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidiinihydrokloridia, 6,0 g (0,075 mol) 50 % NaOH ja 75 ml THF sekoitettiin 0,5 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja sitten lisättiin 15 g Na_2SO_4 .
 15 Kun oli sekoitettu 0,5 tunnin ajan, lisättiin liuos, joka sisälsi 6,70 g (0,040 mol) 2-kloori-6-metyylifenyyli-isosyanaattia 50 ml:ssa THF, 0,5 tunnin aikana. Kun oli sekoitettu tunnin ajan, reaktioseos suodatettiin, suodos haihdutettiin tyhjiössä ja jäännös liuotettiin 25 ml:aan 10 %
 20 HCl ja 25 ml:aan H_2O lämmittäen. Piimaan läpi suodatuksen jälkeen jäissä jäädytys tuotti kiteistä hydrokloridia, joka kiteytettiin uudelleen kylmästä H_2O :sta hiilellä käsitteilyn jälkeen tuottaen 7,15 g (59 %). Tämä aine kuivatettiin tyhjiössä (20°C, 0,7 kPa) vakiopainoon, jolloin saatiin
 25 7,11 g (59 %) puhdasta N-(2-kloori-6-metyylifenyyli)-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)ureamonohydrokloridihemihydraattia, sp. 243-245°C; IR (CHCl_3) 3224, 1713, 1677, 1641, 1543 cm^{-1} ; UV max. (MeOH) 236 (16 200) ja 217 nm mutk. (21 500).

30 Analyysi $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot\text{O}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$:lle
 Laskettu: C 46,17 H 5,49 N 17,94 H_2O 2,89
 Saatu: C 46,21 H 5,53 N 17,75 H_2O 3,14.

Esimerkki 3

Esimerkkien 1-2 opetusten mukaan valmistetaan seuraavat yhdisteet:
 35 1. N-(2,6-dibromifenyyli)-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)urea ja happoadditiosuolat.

2. N-(2-bromi-6-kloorifenyyli)-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)urea ja happoadditiosuolat.

3. N-(2-bromi-6-metyylifenyyli)-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)urea ja happoadditiosuolat.

5 Esimerkki 4

1 000 kovaa gelatiinikapselia, joista kukin sisälsi 200 mg N-(2,6-dikloorifenyyli)-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)ureaa, valmistetaan seuraavan kaavan mukaan:

	g
10 N-(2,6-dikloorifenyyli)-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)urea	200
Tärkkelys	250
Laktoosi	750
Talkki	250
15 Kalsiumstearaatti	10

Aineksista valmistetaan sekoittamalla tasa-aineinen seos ja se käytetään kaksiosaisten kovien gelatiinikapselien täyttämiseen. Kapselit soveltuvat annettavaksi suullisesti kohteille, joilla on toiminnallisia suolihäiriöitä ja hypertensiivisille kohteille verenpaineen alentamiseksi.

Esimerkki 5

Gelatiinikapseleita valmistetaan, kuten on kuvattu esimerkissä 4 paitsi, että kaavassa käytetään (käytettäväksi suolistohäiriöissä) 400 g N-(2,6-dibromifenyyli)-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)ureaa aktiivisena aineena, jolloin saadaan kapseleita, jotka sisältävät 400 mg N-(2,6-dibromifenyyli)-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)ureaa.

30 Esimerkki 6

Gelatiinikapseleita valmistetaan, kuten on kuvattu esimerkissä 5 paitsi, että aktiivisena aineena käytetään N-(2-kloori-6-metyyli-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)ureaa.

35 Esimerkki 7

1 000 puristettua tablettia, joista kukin sisältää 500 mg N-(2-kloori-6-metyylifenyyli)-N'-(1,4,5,6-tetrahyd-

ropyrimidin-2-yyli)ureaa, valmistetaan seuraavan kaavan mukaan:

	g
N-(2-kloori-6-metyylifenyyli)-N'-(1,4,5,6-	
5 tetrahydropyrimidin-2-yyli)urea	500
Tärkkelys	750
Kaksiemäksinen kalsiumfosfaatti vesipit.	5 000
Kalsiumstearaatti	2,5

Hienoksi jauhetut ainekset sekoitetaan hyvin ja granuloidaan 10 %:isen tärkkelyspastan kanssa. Granulaatti kuivataan ja puristetaan tableteiksi käyttäen tärkkelystä hajottavana aineena ja kalsiumstearaattia voiteluaineena.

Esimerkki 8

Gelatiinikapseleita valmistetaan, kuten on kuvattu
15 esimerkissä 7 paitsi, että aktiivisena aineena käytetään N-(2,6-dibromifenyyli)-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)ureaa.

Esimerkki 9-A

2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diatsepiinimono-
20 nitraatti

Suspensiota, joka sisälsi 217,9 g 2-metyylitio)-
4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diatsepiinihydrojodidia 400 ml:ssa MeOH, käsiteltiin vedettömällä NH_3 (NaOH- + NaOCl-lukot) voimakkaasti tunnin ajan. Kaikki kiinteä aine liukeni. Liuos
25 kyllästettiin NH_3 :lla ja sen annettiin seistä yli viikonloppu huoneen lämpötilassa. TLC osoitti reaktion oleellisesti loppuun kuluneeksi. MeOH keitettiin pois t-BuOH:lla korvaten, jäädytettiin sitten ja Et_2O lisättiin, jolloin saatiin HJ-suola (hygroskooppinen). Aine muutettiin vapaaksi
30 emäkseksi CH_2Cl_2 :ssa. Orgaaninen kerros kuivatettiin (K_2CO_3), suodatettiin ja liuotin poistettiin tyhjössä, joka tuotti raskasta öljyä. Öljy otettiin absoluuttiseen EtOH:hon ja neutraloitiin varovaisesti HNO_3 :lla (väk. vesipitoinen). Pieni määrä kiinteää epäpuhtautta saostui aikaisin, joka
35 olisi ollut poistettava ja hävitettävä. Ennen kuin kaikki happo oli lisätty, seos tuli liian paksuksi perinpohjin sekoitettavaksi. Ensimmäinen suolasaanto otettiin talteen

ja pestiin tuoreella EtOH:lla (95 %). Suodos neutraloitiin sitten pH:hon 7 tuottaen toisen saannon. Näiden saantojen uudelleenkiteytys oli pitkä ja vaivalloinen menetelmä, jossa käytettiin MeOH-EtOH (95 %), sitten keitettiin MeOH pois ja suodatettiin kuumana huonoliukoisemmilta epäorgaanisilta epäpuhtauksilta.

Monien uudelleenkiteytysten jälkeen saatiin saanto melko puhdasta tuotetta, 24,7 g (121,8 %); sp. 165-167°C, vähemmän puhdas saanto; sp. 156 - 161,5°C, 20,9 g (10,8 %);
10 IR (KBr) 3251, 3108, 1660, 1598 cm⁻¹; NMR.

Analyysi C₅H₁₁N₃·HNO₃ (113,16/176,175):lle

Laskettu: C 34,09 H 6,87 N 31,80

Saatu: C 34,28 H 6,36 N 31,59.

Esimerkki 9-B

15 N-(2,6-dikloorifenyyli)-N'-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diatsepin-2-yyli)ureamonohydrokloridihemihydraatti
300 ml:n kolviin panostettiin 12,1 g (0,05 mol) 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diatsepiinihydrokloridia 1), 10,0 g 50 % NaOH ja 70 ml THF. Kun oli sekoitettu huoneen lämpötilassa tunnin ajan, 10,0 g Na₂SO₄ lisättiin ja seosta sekoitettiin vielä 1,5 tunnin ajan. Reaktioseos jäädytettiin -30°C:seen. (2-prOH, kuiva jää) ja liuos, joka sisälsi 6,3 g (0,033 mol) 2,6-dikloorifenyyli-isosyanaattia 80 ml:ssa THF, lisättiin kahden tunnin aikana. Li-
25 säyksen lopussa reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan ja sekoittamista jatkettiin tunti. Kiinteät aineet suodatettiin ja suodos haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös liuotettiin laimeaan HCl, liukenemattomat aineet poistettiin suodattamalla ja vesiliuos pestiin eetterillä, tehtiin emäksiseksi kylmällä 30 % NaOH:lla ja uutettiin CH₂Cl₂:lla. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin (K₂CO₃), suodatettiin piimaatyynyn läpi ja haihdutettiin tyhjiössä. Jäännös liuotettiin MeOH:hon, neutraloitiin HCl:n eetteriliuoksella ja käsiteltiin eetterillä, jolloin saatiin kiteitä,
35 jotka kiteytettiin uudelleen MeOH/eetteristä ja sitten minimimäärästä H₂O, jolloin saatiin puhdasta N-(2,6-dikloorifenyyli)-N'-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diatsepin-2-yyli)-

ureamonohydrokloridihemihydraattia; sp. (175) 177-179°C
haj.; UV max. (MeOH) 244 (ϵ = 20 100) ja 224 nm olka
(ϵ = 20 800); IR (KBr) 3420, 3200, 1710, 1675, 1535 cm⁻¹.

Analyysi C₁₁H₁₄Cl₂N₄O·HCl·5H₂O:lle

5 Laskettu: C 41,59 H 4,65 N 16,16 H₂O 2,60

Saatu: C 41,88 H 4,70 N 16,12 H₂O 2,92.

P. Stefanye ja Willian L. Howard, J. Am. Chem. Soc.,
77, 761 (1955) ja Brit. Pat. nro 612 693, Nov. 16, 1948;
Chem. Abstr. 43, 6670d (1949). Aine kuivattiin tyhjössä
10 50°C:ssa (0,7 kPa) neljän tunnin ajan (vakiopainoon).

Esimerkki 10

Esimerkin 9-B opetuksen mukaan valmistetaan seuraavat
yhdisteet:

1. N-(2-kloori-6-metyylifenyyli)-N'-(4,5,6,7-tetra-
15 hydro-1H-1,3-diatsepin-2-yyli)ureamonohydrokloridi; sp.
159-161°C, haj. 245-250°C.

2. N-(2,6-dibromifenyyli)-N'-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-
1,3-diatsepin-2-yyli)ureamonohydrokloridi ja happoadditio-
suolat (solvaatit).

20 3. N-(2-bromi-6-kloorifenyyli)-N'-(4,5,6,7-tetra-
hydro-1H-1,3-diatsepin-2-yyli)ureamonohydrokloridi ja hap-
poadditiosuolat (solvaatit).

4. N-(2-bromi-6-metyylifenyyli)-N'-(4,5,6,7-tetra-
hydro-1H-1,3-diatsepin-2-yyli)ureamonohydrokloridi ja hap-
25 poadditiosuolat (solvaatit).

Seuraavat esimerkit kuvaavat erilaisten farmaseut-
tisten seosten valmistusta, jotka ovat käyttökelpoisia esil-
lä olevassa keksinnössä:

Esimerkki 11

30 1 000 kovaa gelatiinikapselia, joista kukin sisältää
200 mg N-(2,6-dikloorifenyyli)-N'-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-
1,3-diatsepin-2-yyli)ureaa, valmistetaan seuraavan kaavan
mukaan:

	g
35 N-(2,6-dikloorifenyyli)-N'-(4,5,6,7-tetra-	
hydro-1H-1,3-diatsepin-2-yyli)urea	200
Tärbkelys	250

Laktoosi	750
Talkki	250
Kalsiumstearaatti	10

Aineksista valmistetaan sekoittamalla tasa-aineinen seos ja sitä käytetään kaksiosaisten kovien gelatiinikapseleiden täyttämiseen. Kapselit soveltuvat annnettaviksi suullisesti kohteille, joilla on toiminnallisia suolistohäiriöitä.

Esimerkki 12

10 Gelatiinikapseleita valmistetaan, kuten esimerkissä 11 on kuvattu, paitsi että kaavassa käytetään 400 g N-(2,6-dibromifenyyli)-N'-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diatsepin-2-yyli)ureaa aktiivisena aineena, jolloin saadaan kapseleita, jotka sisältävät 400 mg N-(2,6-dibromifenyyli)-
15 N'-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diatsepin-2-yyli)ureaa.

Esimerkki 13

Gelatiinikapseleita valmistetaan, kuten esimerkissä VII on kuvattu, paitsi että N-(2,6-dibromifenyyli)-N'-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diatsepin-2-yyli)ureaa käytetään
20 aktiivisena aineena.

Esimerkki 14

1 000 puristettua tablettia, joista kukin sisältää 500 mg N-(2-kloori-6-metyylifenyyli)-N'-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diatsepin-2-yyli)ureaa, valmistetaan seuraavan
25 kaavan mukaan:

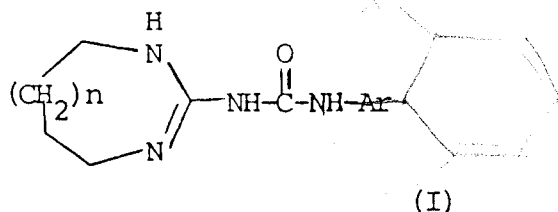
	g
N-(2-kloori-6-metyylifenyyli)-N'-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diatsepin-2-yyli)urea	500
Tärkkelys	750
30 Kaksiemäksinen kalsiumfosfaatti vesipit.	5 000
Kalsiumstearaatti	2,5

Hienoksi jauhetut ainekset sekoitetaan hyvin ja granuloidaan 10 % tärkkelyspastan kanssa. Granulaatti kuivataan ja puristetaan tableteiksi käyttäen tärkkelystä hajoittavana aineena ja kalsiumstearaattia voiteluaineena.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kaavan

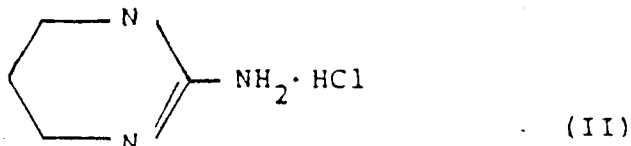
5



10

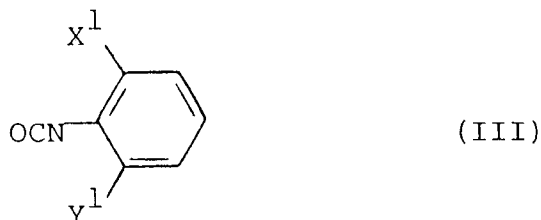
jossa n on 0 tai 1, X on Br tai Cl ja Y on Br, Cl tai CH₃; mukaisen N-(fenyyli)-N'-[1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli) tai (4,5,6,7-tetrahydro-1-H-1,3-diatsepin-2-yyli)]-urean tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mukainen yhdiste

20



25 jossa n on 0 tai 1, saatetaan reagoimaan kaavan

30



35 mukaisen yhdisteen kanssa sopivassa liuottimessa lämpötiloissa välillä -20 - 70°C ja haluttaessa valmistetaan siitä farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola.

2. Menetelmä N-(2,6-dikloorifenyyli)-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)urean valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin saatetaan reagoimaan 2,6-dikloorifenyyli-isosyanaatin kanssa.
5

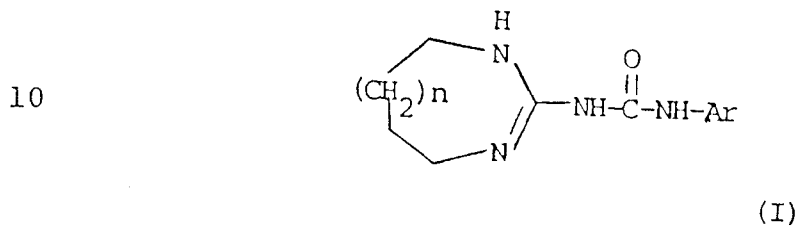
3. Menetelmä N-(2-kloori-6-metyylifenyyli)-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yyli)urean valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidiini saatetaan reagoimaan 2-kloori-6-metyylifenyyli-isosyanaatin kanssa.
10

4. Menetelmä N-(2,6-dikloorifenyyli)-N'-(4,5,6,7-tetrahydro-1-H-1,3-diatsepin-2-yyli)urean valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diatsepiini saatetaan reagoimaan 2,6-dikloorifenyyli-isosyanaatin kanssa.
15

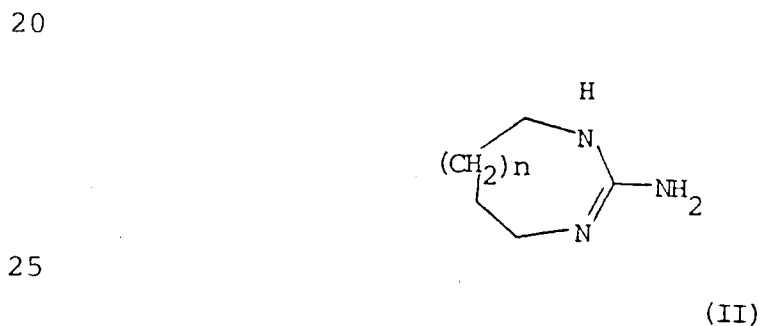
5. Menetelmä N-(2-kloori-6-metyylifenyyli)-N'-(4,5,6,7-tetrahydro-1-H-1,3-diatsepin-2-yyli)urean valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diatsepiini saatetaan reagoimaan 2-kloori-6-metyylifenyyli-isosyanaatin kanssa.
20

Patentkrav:

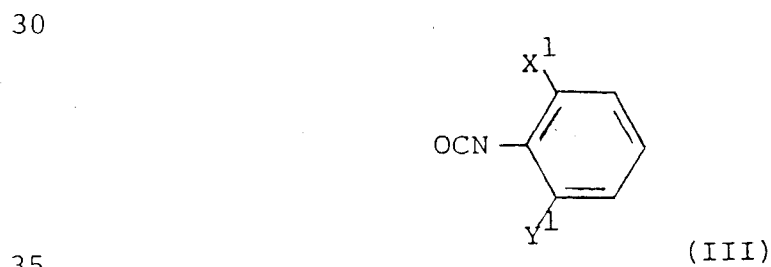
1. Förfarande för framställning av N-(fenyl)-N'-
 5 /[(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)- eller (4,5,6,7-tetra-
 hydro-1-H-1,3-diazepin-2-yl)]urea med formeln



- 15 eller farmaceutiskt godtagbara salt därav, varvid n är 0
 eller 1, X är Br eller Cl och Y är Br, Cl eller CH₃;
 k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar en förening
 med formeln



vari n är 0 eller 1, med en förening med formeln



i ett lämpligt lösningsmedel, vid temperaturer mellan

-20°C och 70°C, och, ifall önskvärt, framställer ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav.

2. Förfarande för framställning av N-(2,6-diklorfenyl)-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)urea, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar 2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin med 2,6-diklorfenylisocyanat.

3. Förfarande för framställning av N-(2-klor-6-metylfenyl)-N'-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)urea, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar 2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin med 2-klor-6-metylfenylisocyanat.

5. Förfarande för framställning av N-(2,6-diklorfenyl)-N'-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diazepin-2-yl)urea, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diazepin med 2,6-diklorfenylisocyanat.

5. Förfarande för framställning av N-(2-klor-6-metylfenyl)-N'-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diazepin-2-yl)urea, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diazepin med 2-klor-6-metylfenylisocyanat.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US P 4 060 635 (A 61 K 31/17) ja P 4 204 000
(C 07 C 127/19)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. sukunimi, Offentlig meddelande) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

TVK

Allekirjoitus