(19) 

SUOMI - FINLAND
(FI)

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

(10) **FI 954746 A7**

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

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 954746

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
C07C275/28
C07C233/29
C07C235/38
C07C279/18
C07C335/16
C07D213/62
C07D213/72

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **30.03.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **05.10.1995**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **17.11.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **30.03.1994 PCT/EP1994/001008**

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

07.04.1993 DK 0411/93

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **NeuroSearch A/S,** Pederstrupvej 93, 2750 Ballerup, TANSKA, (DK)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Olesen, Soeren-Peter,** Danmark, TANSKA, (DK)
2 • **Moldt, Peter,** Danmark, TANSKA, (DK)
3 • **Pedersen, Ove,** Danmark, TANSKA, (DK)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Urea- ja amidijohdannaisia ja niiden käyttö solukalvojen kaliumkanavie n säätelyyn
Urea- och amidderivat och användning av desamma för reglering av kaliu mkanaler

Urea- ja amidijohdannaisia ja niiden käyttö solukalvojen kaliumkanavien säätelyyn

Ureajohdannaiset ja niiden käyttö

Tämä keksintö koskee uusia ureajohdannaisia, menetelmää niiden valmistamiseksi, hoitomenetelmää, jossa käytetään uusia ureajohdannaisia, ja niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia.

Keksinnön tavoite

Tämän keksinnön tavoitteena on tarjota uusia ureayhdisteitä, jotka ovat käyttökelpoisia elävän eläimen kehon, mukaan lukien ihmisen, häiriötilojen tai sairauksien hoidossa ja erityisesti sellaisten häiriötilojen tai sairauksien hoidossa, joita voidaan hoitaa avaamalla tällaisen elävän eläimen kehon solukalvojen kaliumkanavia.

Tämän keksinnön toisena tavoitteena on tarjota menetelmä elävän eläimen kehon, mukaan lukien ihmisen, häiriötilojen tai sairauksien hoitamiseksi, jotka häiriötilat tai sairaudet ovat herkkiä kaliumkanavien avautumiselle, joka menetelmä käsittää keksinnön mukaisen yhdisteen antamisen tällaiseen sen tarpeessa olevan elävän eläimen kehoon.

Tämän keksinnön kolmantena tavoitteena on tarjota uusia farmaseuttisia koostumuksia elävän eläimen kehon, mukaan lukien ihmisen, häiriötilojen tai sairauksien hoitamista varten, jotka häiriötilat tai sairaudet ovat herkkiä kaliumkanavien avautumiselle.

Muut tavoitteet ilmenevät alan ammattimiehelle jäljempänä.

Keksinnön tausta

EP-patenttihakemusjulkaisussa nro 477 819 esitetään, että tietyt yhdisteet ovat BK-kanavien avaajia.

On yleisesti tunnettua, että kalium- (K^+-) kanavien avaaminen johtaa solujen hyperpolarisaatioon ja relaksaatioon. Tällä hetkellä tunnetut K^+-kanavan avaajat (esim.

kromakaliimi ja pinasidiili) vaikuttavat ensisijaisesti vuorovaikutuksella K^+-kanavan alatyypin K_{ATP} kanssa. Näillä yhdisteillä on suuri affiniteetti verisuonten sileän lihaksen soluja kohtaan ja siten ne ovat suurimmaksi osaksi verisuonia laajentavia aineita. Viimeaikaiset tutkimukset kuitenkin osoittavat, että K^+-kanavien avaajilla, jotka hyperpolarisoivat hermosoluja, on myös kouristusten vastaisia ja iskemian vastaisia vaikutuksia keskushermostossa (CNS), European Journal of Pharmacology 167, 181 - 183 (1989), Neuroscience Letters 115, 195 - 200 (1990), Neuroscience 37(1), 55 - 60 (1990), The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 25(1), 98 - 104 (1989). Lisäksi viimeaikaiset tutkimukset osoittavat, että kaliumkanavan avaajilla, jotka vaikuttavat hengitystiehyiden sileään lihakseen (henkitorven sileään lihakseen), on astman vastaisia vaikutuksia (Williams et al., The Lancet 336, 334 - 336 (1990)).

On olemassa muitakin K^+-kanava-alatyyppejä kuin K_{ATP}, ja yksi tällainen alatyyppi on BK-kanava, jota kutsutaan myös maksi-K-kanavaksi tai suurkonduktanssi-Ca^{2+}-riippuvaiseksi K^+-kanavaksi. BK-kanavaa esiintyy monissa soluissa, joihin kuuluu suurin osa keskushermoston ja perifeerisistä hermosoluista, juovikkaan lihaksen solut, hengitystiehyiden, verisuoniston, gastrointestinaalisen alueen ja virtsarakon sileän lihaksen solut, umpieritys- ja avoeritysrauhasissa, joihin kuuluvat haiman ß-solut, ja munuaistiehyissä (R. Latorre et al., Annu. Rev. Physiol. 51, 385 (1989)).

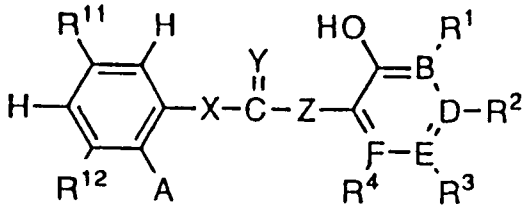
Skorpioninmyrkkypeptidiä, karybdotoksiinia, joka salpaa BK-kanavan melko spesifisesti, on käytetty sen seikan osoittamiseen, että BK-kanavalla on tärkeä merkitys relaksoivana negatiivisena palautteena, kun näiden kudosten solut muuttuvat erittäin aktiivisiksi tai spastisiksi (J.E. Brayden ja M.T. Nelson, Science 256, 532 (1992); T.R. Jones et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 255, 697

(1990); R. Robiteille ja M.P. Charlton, J. Neurosci. 12, 297 (1992); G. Suarez-Kurtz et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 259 (1991)).

Keksinnön yhteenveto

Keksintö käsittää siis muun muassa seuraavat kohdat, yksinään tai yhdistelmänä:

yhdiste, jolla on kaava



tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa kaavassa

X ja Z merkitsevät toisistaan riippumatta ryhmää NH tai CH_2, jolloin ainakin toinen ryhmistä X ja Z on NH;

Y on O, S, NCN tai NH;

B, D, E ja F merkitsevät kukin toisistaan riippumatta C:tä tai N:ä, jolloin ainakin kolme radikaaleista B, D, E ja F merkitsee C:tä;

R^1 ja R^4 merkisevät kumpikin toisistaan riippumatta vetyä, halogeenia, CF_3:a, COOH:a, COO-alkyyliä, COO-aryyliä, CO-aminoa, CN:a, alkyyliä, alkoksia, hydroksia, nitroa, hydroksimetyyliä, sulfamoyyliä, aminoa, aryylioksia, alkyylikarbonyyliä, aryylikarbonyyliä, aryylikarbonyylioksia tai alkyylikarbonyylioksia;

R^2 on vety, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkoksi, hydroksi, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi;

R^3 on vety, halogeeni, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikar-

bonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi; tai

R^2 ja R^3 tai R^3 ja R^4 muodostavat yhdessä hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, fuusioituneen karbosyklisen lisärenkaan, joka voi olla täysin tai osittain tyydyttymätön;

ainakin toinen radikaaleista R^{11} ja R^{12} on halogeeni, OCF_3, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkyyli, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi ja toinen radikaaleista R^{11} ja R^{12} on vety, halogeeni, OCF_3, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkyyli, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi;

A on vety tai se muodostaa yhdessä R^{12}:n kanssa ja hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, fuusioituneen karbosyklisen lisärenkaan, joka voi olla täysin tai osittain tyydyttymätön, ja

edellä esitetty yhdiste, joka on

N-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-3-(trifluorimetyyli)fenyylietikkahapon amidi,

N-(3-(trifluorimetoksi)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksifenyyli)urea,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-6-nitrofenyyli)urea,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-hydroksi-5-kloorifenyylietikkahapon amidi,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)tiourea,

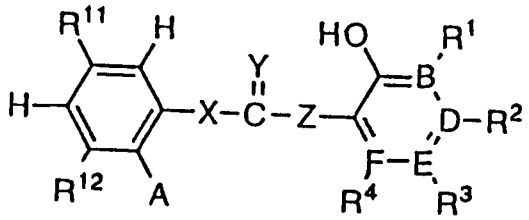
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-metoksikarbonyylifenyyli)urea,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksikarbonyyli-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksikarbonyylifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-kloorifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-6-metoksi-3-pyridyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloori-3-pyridyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-3-nitrofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,4-dihydroksifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-nitrofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(3-hydroksi-2-naftyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(3-hydroksi-2-pyridyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-1-naftyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-metoksifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-(fenyyliamino)fenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,5-dihydroksifenyyli)urea,
N-(3-bentsoyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-urea,

N-(3-karbamoyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-urea,
N-(3-karboksifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-hydroksifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-metoksikarbonyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-metyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea tai
N-(3-nitrofenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)ureatai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, ja

farmaseuttinen koostumus, joka sisältää terapeuttisesti tehokkaan määrän mitä tahansa edellä esitettyä yhdistettä yhdessä ainakin yhden farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan kanssa, ja

menetelmä elävän eläimen kehon, mukaan lukien ihmisen, häiriötilan tai sairauden hoitamiseksi, joka häiriötila tai sairaus on herkkä kaliumkanavien avautumiselle, jossa menetelmässä tällaiseen sen tarpeessa olevan elävän eläimen kehoon, ihminen mukaan lukien, annetaan tehokas määrä yhdistettä, jolla on kaava



tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, jossa kaavassa

X ja Z merkitsevät toisistaan riippumatta ryhmää NH tai CH_2, jolloin ainakin toinen ryhmistä X ja Z on NH;

Y on O, S, NCN tai NH;

B, D, E ja F merkitsevät kukin toisistaan riippumatta C:tä tai N:ä, jolloin ainakin kolme radikaaleista B, D, E ja F merkitsee C:tä;

R^1 ja R^4 merkisevät kumpikin toisistaan riippumatta vetyä, halogeenia, CF_3:a, COOH:a, COO-alkyyliä, COO-aryyliä, CO-aminoa, CN:a, alkyyliä, alkoksia, hydroksia, nitroa, hydroksimetyyliä, sulfamoyyliä, aminoa, aryylioksia, alkyylikarbonyyliä, aryylikarbonyyliä, aryylikarbonyylioksia tai alkyylikarbonyylioksia;

R^2 on vety, halogeeni, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkyyli, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi;

R^3 on vety, halogeeni, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkyyli, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi; tai

R^2 ja R^3 tai R^3 ja R^4 muodostavat yhdessä hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, fuusioituneen karbosyklisen lisärenkaan, joka voi olla täysin tai osittain tyydyttymätön;

ainakin toinen radikaaleista R^{11} ja R^{12} on halogeeni, OCF_3, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkyyli, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi ja toinen radikaaleista R^{11} ja R^{12} on vety, halogeeni, OCF_3, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkyyli, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi;

A on vety tai se muodostaa yhdessä R^{12}:n kanssa ja hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, fuusioituneen karbosyklisen lisärenkaan, joka voi olla täysin tai osittain tyydyttymätön, ja

edellä esitetty menetelmä, jossa hoidetaan verenpainetautia, sepelvaltimokouristuksia, astmaa, ärsytyssuolioireyhtymää, spastista virtsarakkoa, iskemiaa, psykoosia tai kouristuksia, ja

mikä tahansa edellä esitetty menetelmä, jossa yhdiste annetaan farmaseuttisen koostumuksensa muodossa, jossa se on läsnä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimentimen kanssa, ja

mikä tahansa edellä esitetty menetelmä, jossa käytetään

N-(1-naftyyli)-N'-(2-hydroksi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli)ureaa,

N-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-3-(trifluorimetyyli)fenyylietikkahapon amidia,

N-(3,5-dikloorifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli)ureaa,

N-(3-(trifluorimetoksi)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)ureaa,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksifenyyli)-ureaa,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-6-nitrofenyyli)ureaa,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli)tioureaa,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-hydroksi-5-kloorifenyylietikkahapon amidia,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)tioureaa,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-metoksikarbonyylifenyyli)ureaa,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-nitro-5-karboksifenyyli)ureaa,

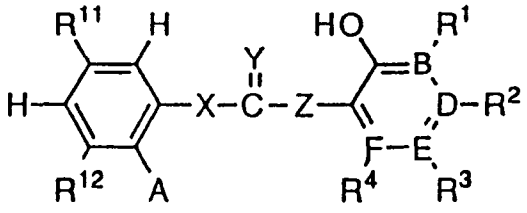
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-nitro-5-metoksikarbonyylifenyyli)ureaa,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksikarbonyyli-5-kloorifenyyli)ureaa,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksi-karbonyylifenyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-kloorifenyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-6-metoksi-3-pyridyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloori-3-pyridyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-3-nitrofenyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloori-4-nitrofenyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksifenyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,4-dihydroksifenyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-metoksi-4-nitrofenyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-nitrofenyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(3-hydroksi-2-naftyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(3-hydroksi-2-pyridyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-1-naftyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-tert-butyylifenyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-metoksifenyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-nitrofenyyli)ureaa,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-aminofenyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-(fenyyliamino)fenyyli)ureaa,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,5-dihydroksifenyyli)ureaa,
N-(3-bentsoyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)ureaa,
N-(3-karbamoyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-ureaa,
N-(3-karboksifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-ureaa,
N-(3-hydroksifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-ureaa,
N-(3-metoksikarbonyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)ureaa,
N-(3-metyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)ureaa tai
N-(3-nitrofenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)ureaa, ja

yhdisteen käyttö, jolla yhdisteellä on kaava



tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttö, jossa kaavassa

X ja Z merkitsevät toisistaan riippumatta ryhmää NH tai CH_2, jolloin ainakin toinen ryhmistä X ja Z on NH;

Y on O, S, NCN tai NH;

B, D, E ja F merkitsevät kukin toisistaan riippumatta C:tä tai N:ä, jolloin ainakin kolme radikaaleista B, D, E ja F merkitsee C:tä;

R^1 ja R^4 merkisevät kumpikin toisistaan riippumatta vetyä, halogeenia, CF_3:a, COOH:a, COO-alkyyliä, COO-aryyliä, CO-aminoa, CN:a, alkyyliä, alkoksia, hydroksia, nitroa, hydroksimetyyliä, sulfamoyyliä, aminoa, aryylioksia, alkyylikarbonyyliä, aryylikarbonyyliä, aryylikarbonyylioksia tai alkyylikarbonyylioksia;

R^2 on vety, halogeeni, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkyyli, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi;

R^3 on vety, halogeeni, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkyyli, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi; tai

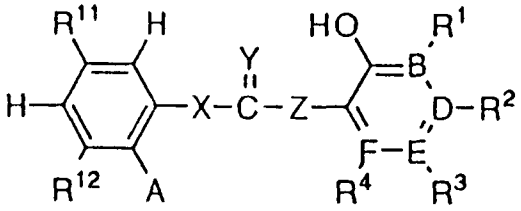
R^2 ja R^3 tai R^3 ja R^4 muodostavat yhdessä hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, fuusioituneen karbosyklisen lisärenkaan, joka voi olla täysin tai osittain tyydyttymätön;

ainakin toinen radikaaleista R^{11} ja R^{12} on halogeeni, OCF_3, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkyyli, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi ja toinen radikaaleista R^{11} ja R^{12} on vety, halogeeni, OCF_3, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkyyli, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi;

A on vety tai se muodostaa yhdessä R^{12}:n kanssa ja hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, fuusioitu-

neen karbosyklisen lisärenkaan, joka voi olla täysin tai osittain tyydyttymätön, elävän eläimen kehon, mukaan lukien ihmisen, häiriötilan tai sairauden hoitoon tarkoitetun lääkkeen valmistukseen, joka häiriötila tai sairaus on herkkä kaliumkanavien avautumiselle, ja

yhdisteen käyttö, jolla yhdisteellä on kaava



tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttö, jossa kaavassa

X ja Z merkitsevät toisistaan riippumatta ryhmää NH tai CH_2, jolloin ainakin toinen ryhmistä X ja Z on NH;

Y on O, S, NCN tai NH;

B, D, E ja F merkitsevät kukin toisistaan riippumatta C:tä tai N:ä, jolloin ainakin kolme radikaaleista B, D, E ja F merkitsee C:tä;

R^1 ja R^4 merkisevät kumpikin toisistaan riippumatta vetyä, halogeenia, CF_3:a, COOH:a, COO-alkyyliä, COO-aryyliä, CO-aminoa, CN:a, alkyyliä, alkoksia, hydroksia, nitroa, hydroksimetyyliä, sulfamoyyliä, aminoa, aryylioksia, alkyylikarbonyyliä, aryylikarbonyyliä, aryylikarbonyylioksia tai alkyylikarbonyylioksia;

R^2 on vety, halogeeni, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkyyli, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi;

R^3 on vety, halogeeni, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkyyli, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyy-

li, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi; tai

R^2 ja R^3 tai R^3 ja R^4 muodostavat yhdessä hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, fuusioituneen karbosyklisen lisärenkaan, joka voi olla täysin tai osittain tyydyttymätön;

ainakin toinen radikaaleista R^{11} ja R^{12} on halogeeni, OCF_3, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkyyli, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi ja toinen radikaaleista R^{11} ja R^{12} on vety, halogeeni, OCF_3, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkyyli, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi;

A on vety tai se muodostaa yhdessä R^{12}:n kanssa ja hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, fuusioituneen karbosyklisen lisärenkaan, joka voi olla täysin tai osittain tyydyttymätön, verenpainetaudin, sepelvaltimokouristuksien, astman, ärsytyssuolioireyhtymän, spastisen virtsarakon, iskemian, psykoosin tai kouristuksien hoitoon tarkoitetun lääkkeen valmistukseen, ja

edellä esitetty käyttö, jossa käytettävä yhdiste on

N-(1-naftyyli)-N'-(2-hydroksi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli)urea,

N-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-3-(trifluorimetyyli)fenyylietikkahapon amidi,

N-(3,5-dikloorifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli)urea,

N-(3-(trifluorimetoksi)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,

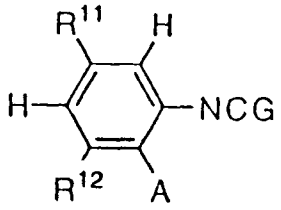
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksifenyyli)-urea,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-6-nitrofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli)tiourea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-hydroksi-5-kloorifenyylietikkahapon amidi,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)tiourea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-metoksikarbonyylifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-nitro-5-karboksifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-nitro-5-metoksikarbonyylifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksikarbonyyli-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksikarbonyylifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-kloorifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-6-metoksi-3-pyridyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloori-3-pyridyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-3-nitrofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloori-4-nitrofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,4-dihydroksifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-metoksi-4-nitrofenyyli)urea,

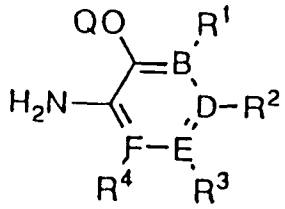
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-nitrofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(3-hydroksi-2-naftyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(3-hydroksi-2-pyridyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-1-naftyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-tert-butyylifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-metoksifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-nitrofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-aminofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-(fenyyliamino)fenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,5-dihydroksifenyyli)urea,
N-(3-bentsoyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-karbamoyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-urea,
N-(3-karboksifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-hydroksifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-metoksikarbonyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-metyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea tai
N-(3-nitrofenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea, ja

menetelmä edellä ensimmäisenä esitetyn yhdisteen valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää vaiheen, jossa

a) yhdiste, jolla on kaava

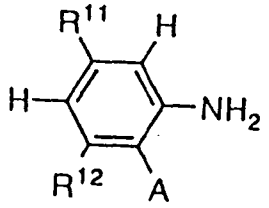


jossa radikaalien A, R^{11} ja R^{12} merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1 ja G on O tai S, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

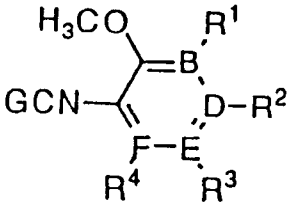


jossa radikaalien B, D, E, F, R^1, R^2, R^3 ja R^4 merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1 ja Q on H tai CH_3 tarpeen mukaan, minkä jälkeen poistetaan suojaus BBr_3:lla, mikäli Q on CH_3, tai

b) yhdiste, jolla on kaava

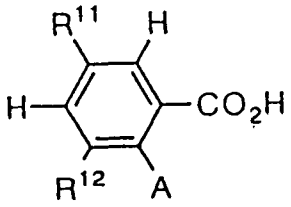


jossa radikaalien A, R^{11} ja R^{12} merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

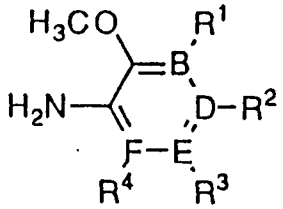


jossa radikaalien B, D, E, F, R^1, R^2, R^3 ja R^4 merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1 ja G on O tai S, minkä jälkeen poistetaan suojaus BBr_3:lla, tai

c) yhdiste, jolla on kaava

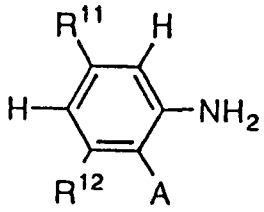


jossa radikaalien A, R^{11} ja R^{12} merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

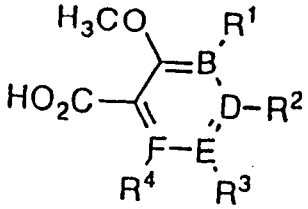


jossa radikaalien B, D, E, F, R^1, R^2, R^3 ja R^4 merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, käyttäen disyklohek-syylikarbodi-imidiä kytkentäaineena, minkä jälkeen poistetaan suojaus BBr_3:lla, tai

d) yhdiste, jolla on kaava

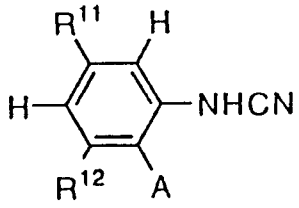


jossa radikaalien A, R^{11} ja R^{12} merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

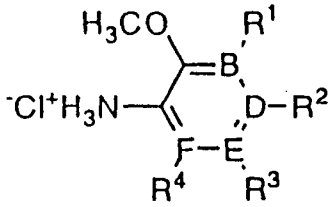


jossa radikaalien B, D, E, F, R^1, R^2, R^3 ja R^4 merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, käyttäen disyklohek-syylikarbodi-imidiä kytkentäaineena, minkä jälkeen poiste-taan suojaus BBr_3:lla, tai

e) yhdiste, jolla on kaava

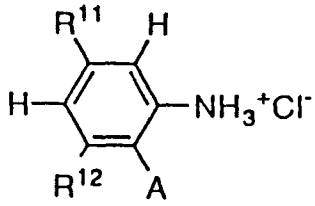


jossa radikaalien A, R^{11} ja R^{12} merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

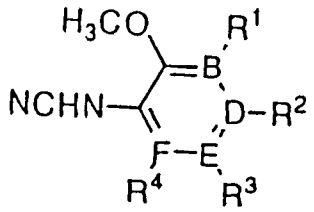


jossa radikaalien B, D, E, F, R^1, R^2, R^3 ja R^4 merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, minkä jälkeen poiste-taan suojaus BBr_3:lla, tai

f) yhdiste, jolla on kaava

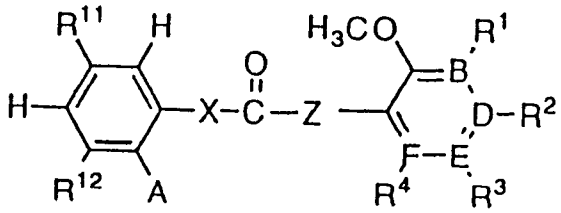


jossa radikaalien A, R^{11} ja R^{12} merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa radikaalien B, D, E, F, R^1, R^2, R^3 ja R^4 merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, minkä jälkeen poistetaan suojaus BBr_3:lla, tai

g) yhdiste, jolla on kaava



jossa radikaalien X, Z, A, B, D, E, F, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{11} ja R^{12} merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, saatetaan reagoimaan Lawessonin reagenssin tai P_2S_5:n kanssa, minkä jälkeen poistetaan suojaus BBr_3:lla, ja

edellä esitetty menetelmä, jossa valmistetaan

N-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-3-(trifluorimetyyli)fenyylietikkahapon amidi,

N-(3-(trifluorimetoksi)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksifenyyli)urea,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-6-nitrofenyyli)urea,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-hydroksi-5-kloorifenyylietikkahapon amidi,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)tiourea,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-metoksikarbonyylifenyyli)urea,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksi-karbonyyli-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksi-karbonyylifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-kloorifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-6-metoksi-3-pyridyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloori-3-pyridyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-3-nitrofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,4-dihydroksifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-nitrofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(3-hydroksi-2-naftyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(3-hydroksi-2-pyridyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-1-naftyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-metoksifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,5-dihydroksifenyyli)urea,
N-(3-bentsoyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-urea,
N-(3-karbamoyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-urea,
N-(3-karboksifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,

N-(3-hydroksifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-metoksikarbonyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-metyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea
tai
N-(3-nitrofenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea.

Halogeeni on fluori, kloori, bromi tai jodi.

Alkyyli tarkoittaa haarautumatonta tai haarautunutta ketjua, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, syklistä alkyyliä, jossa on 3 - 7 hiiliatomia, tai sykloalkyylialkyyliä ja käsittää näihin kuitenkaan rajoittumatta metyylin, etyylin, propyylin, isopropyylin, butyylin, isobutyylin, t-butyylin, pentyylin, heksyylin, syklopropyylin, syklobutyylin, syklopentyylin, sykloheksyylin ja syklopropyylimetyylin; metyyli, etyyli, propyyli ja isopropyyli ovat edullisia ryhmiä.

Alkoksi tarkoittaa O-alkyyliä, jossa alkyyli on edellä määritelty.

Asyyli tarkoittaa (C=O)-alkyyliä, jossa alkyyli on edellä määritelty.

Amino tarkoittaa NH_2:a tai NH-alkyyliä, N-(alkyyli)$_2$:a, NH-asyyliä, NH-fenyyliä tai N-(asyyli)$_2$:a.

Sulfamoyyli tarkoittaa SO_2-aminoa, jossa amino on edellä määritelty.

Esimerkkejä farmaseuttisesti hyväksyttävistä additiosuoloista ovat epäorgaaniset ja orgaaniset happoadditiosuolat, kuten vetykloridi, vetybromidi, fosfaatti, nitraatti, perkloraatti, sulfaatti, sitraatti, laktaatti, tartraatti, maleaatti, fumaraatti, mandelaatti, bentsoaatti, askorbaatti, kinnamaatti, bentseenisulfonaatti, metaanisulfonaatti, stearaatti, sukkinaatti, glutamaatti, glykollaatti, tolueeni-p-sulfonaatti, formaatti, malonaatti, naftaleeni-2-sulfonaatti, salisylaatti ja asetaatti. Tällaiset suolat muodostetaan alalla hyvin tunnetuilla menetelmillä.

Muut hapot, kuten oksaalihappo, vaikka ne eivät itse ole farmaseuttisesti hyväksyttäviä, voivat olla käyttökelpoisia välituotteina käyttökelpoisten suolojen valmistuksessa, kun aikaansaadaan keksinnön mukaisia yhdisteitä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja.

Edelleen tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voivat esiintyä solvatoitumattomissa sekä solvatoiduissa muodoissa farmaseuttisesti hyväksyttävien liuottimien, kuten veden, etanolin ja niiden kaltaisten, kanssa. Yleisesti solvatoitujen muotojen katsotaan olevan tämän keksinnön tarkoituksiin yhtä hyviä kuin solvatoitumattomat muodot.

Jotkut tämän keksinnön mukaiset yhdisteet esiintyvät (+)- ja (-)-muodoissa sekä raseemisissa muodoissa. Raseemiset muodot voidaan erottaa optisiksi antipodeiksi tunnetuilla menetelmillä, esimerkiksi erottamalla niiden diastereomeeriset suolat optisesti aktiivisella hapolla ja vapauttamalla optisesti aktiivinen amiiniyhdiste käsittelemällä emäksellä. Toinen menetelmä rasemaattien erottamiseksi optisiksi antipodeiksi perustuu kromatografointiin optisesti aktiivisella matriisilla. Tämän keksinnön mukaiset raseemiset yhdisteet voidaan siten erottaa optisiksi antipodeikseen esimerkiksi d- tai l- (tartraattien, mandelaattien tai kamferisulfonaatin) suolojen jakokiteytyksellä.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan myös erottaa isomeereiksi muodostamalla diastereomeerisiä amideja tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden reaktiolla optisesti aktiivisen aktivoidun karboksyylihapon kanssa, kuten (+)- tai (-)-fenyylialaniinista, (+)- tai (-)-fenyyliglysiinistä, (+)- tai (-)-kamfaanihaposta johdetun hapon kanssa, tai muodostamalla diastereomeerisiä karbamaatteja tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden reaktiolla optisesti aktiivisen kloroformaatin tai sen kaltaisen kanssa.

Muita alan ammattimiehen tuntemia menetelmiä optisten isomeerien erottamiseksi voidaan käyttää ja ne ovat tavalliselle alan ammattimiehelle ilmeisiä. Tällaisia menetelmiä ovat mm. julkaisussa J. Jaques, A. Collet ja S. Wilen, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981) esitetyt menetelmät.

Lähtöaineet tässä hakemuksessa kuvattuja menetelmiä varten ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä kaupallisesti saatavissa olevista kemikaaleista.

Tässä kuvattujen reaktioiden tuotteet eristetään tavanomaisilla keinoilla, kuten uuttamalla, kiteyttämällä, tislaamalla, kromatografoimalla ja niiden kaltaisilla tavoilla.

Biologia

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita suurkonduktanssi-BK-kanavan avaajia ja tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden kyky avata BK-kanavia voidaan osoittaa useilla tavoilla.

Kaikki kokeet suoritettiin laastaripuristustekniikalla (Hamill et al., Pflügers Arch. 391, 85 - 100 (1981)). Sisäisen liuoksen ionikoostumus oli (mM:na) 140 KCl:a, 1 $CaCl_2$:a, 1 $MgCl_2$:a, 2 EGTA:a, 10 HEPES:ä ja ulkoinen liuos sisälsi 140 NaCl:a, 4 KCl:a, 2 $CaCl_2$:a, 1 $MgCl_2$:a ja 10 HEPES:ä.

Kokosolurekisteröinnit

Vasikan aortan sileän lihaksen solujen kalvovirrat määritettiin kokosolurekisteröinneissä käyttäen jännitepuristintapaa (HEKA EPC-9 -laastaripuristusvahvistin). N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urean antaminen hauteeseen 1 - 10 µM:n pitoisuuksina aktivoi spesifisesti BK-virrat, jotka olivat karybdotoksiinilla estettävissä, lisäämällä ulosvirtausta jopa 10-kertaiseksi ja siirtämällä aktivoitumiskäyrää yli -60 mV negatiivisia kalvopotentiaaleja kohti.

K-virtojen selektiivinen aktivoituminen todettiin myös viljellyissä kortikaalisissa hermosoluissa, aivojen jyvässoluissa, PC12-soluissa ja ihmisen sepelvaltimon sileän lihaksen soluissa. Mitään vaikutusta ei todettu Na^+-virroissa tai jänniteriippuvaisissa K^+-virroissa (A-tyyppi, viivytetty tasasuuntaajatyyppi), joita myös on hermosoluissa.

Yhden kanavan kokeet

Ihmisen sepelvaltimon sileän lihaksen solukalvon nurin päin olevissa laastareissa yksittäiset BK-kanavat aktivoitiin esimerkiksi N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urealla (1 - 10 µM). Tämä yhdiste lisäsi BK-kanavan avautumistodennäköisyyttä useilla sadoilla prosenteilla.

Samoin viljellyissä naudan aortan sileän lihaksen soluissa, joissa BK-kanava on vallitseva K^+-kanava, esimerkiksi N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea (1 µM) aktivoi BK-kanavaa huomattavasti. BK-kanavat aktivoituivat myös N-(3-(trifluorimetyyli)-fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urealla ja N-fenyyli-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urealla pitoisuuksina, jotka olivat 3 µM tai yli, ja N-(3-(trifluorimetyyli)-fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli)urealla pitoisuuksina, jotka olivat yli 10 µM.

Marsun sykkyräsuolikoe

Yhdisteestä N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea on tutkittu sen kyky relaksoida asetyylikoliinin supistamaa marsun sykkyräsuolta. Sykkyräsuolen sileän lihaksen soluissa on monia BK-kanavia ja tällä mallilla ennustetaan relaksoivat vaikutukset gastrointestinaalisilla tai virtsa-sukupuolielinten alueilla. Edellä mainittu yhdiste relaksoi sykkyräsuolen annoksesta riippuvaisella tavalla (3 - 30 µM).

Menetelmä: Marsujen sykkyräsuoli eristetään ja kiinnitetään isometriseen supistuskammioon. Sitä kyl-

vetetään fysiologisessa Krebs-liuoksessa 98 °F:ssa (37 °C:ssa). Sykkyrä suoli esisupistetaan lisäämällä asetyylikoliinin pitoisuuksia (0,015 - 5,0 µM). Supistukset kumotaan lisäämällä yhdistettä haudeliuokseen.

Kokaiinikoe

Yhdistettä N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea on tutkittu kokaiiniliikkuvuuskokeessa. Kokaiini indusoi liikaliikkuvuutta dopamiinin uudelleenpidättymisen inhibition vuoksi. Koe tunnetaan antipsykoottista aktiivisuutta ennustavana kokeena. Edellä mainittu yhdiste (10 - 30 mg/kg) antagonisoi kokaiinin indusoimaa liikaliikkuvuutta alla kuvatun koemenettelyn mukaisesti.

Menetelmä: Kaksi naaraspuolista NMRI-hiirtä (20 - 25 g) pannaan kumpikin koelaatikkoon (tavallinen läpinäkyvä pleksilasihäkki, leveys, pituus, korkeus = 21 x 39 x 19 cm) koehuoneeseen vähintään 16 tunniksi ja niille annetaan ruokaa ja vettä rajoittamatta ennen koetta eläinten totuttamiseksi tilanteeseen. Koeyhdistettä annetaan i.p. 15 minuuttia ennen suolaliuosta tai 25 mg/kg:aa kokaiinia i.p. 32 hiirelle (16 laatikkoa) annosta kohti. Ruoka ja vesi otetaan pois ja liikkuvuus mitataan keskeytettyjen infrapunavalosäteiden määränä (kahdeksan laatikkoa kohti, 5 cm toisistaan ja 3 cm häkin pohjasta) seuraavan 120 minuutin aikana.

Nämä tulokset osoittavat myös, että tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat mahdollisia antipsykoottisia aineita, jotka toimivat uudella löydetyllä mekanismilla.

Farmaseuttiset koostumukset

Vaikka terapiassa käyttöä varten keksinnön mukaiset yhdisteet on mahdollista antaa raakakemikaalina, on edullista antaa aktiivinen aineosa farmaseuttisena formulaationa.

Siten keksintö tarjoaa edelleen farmaseuttisen formulaation, joka sisältää keksinnön mukaista yhdistettä tai

sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai johdannaista yhdessä yhden tai useamman farmaseuttisesti hyväksyttävän sitä varten tarkoitetun kantajan kanssa ja mahdollisesti muiden terapeuttisten ja/tai ennaltaehkäisevien aineosien kanssa. Kantajan (kantajien) täytyy olla "hyväksyttävä" sikäli, että se on formulaation muiden aineosien kanssa yhteensopiva eikä se ole haitallinen sen saajalle.

Farmaseuttisia formulaatioita ovat formulaatiot, jotka sopivat oraaliseen, rektaaliseen, nenään, paikalliseen (mukaan lukien poskeen ja kielen alle), emättimeen tai parenteraaliseen (mukaan lukien lihaksensisäiseen, ihonalaiseen ja laskimonsisäiseen) antamiseen tai jotka ovat muodossa, joka sopii inhalaationa tai insuflaationa antamiseen.

Keksinnön mukaiset yhdisteet, yhdessä tavanomaisen adjuvantin, kantajan tai laimentimen kanssa, voidaan siten saattaa farmaseuttisten koostumusten ja niiden yksikköannostusten muotoon ja käyttää tällaisessa muodossa kiinteinä aineina, kuten tabletteina tai täytettyinä kapseleina, tai nesteinä, kuten liuoksina, suspensioina, emulsioina, eliksiireinä tai niitä sisältävinä kapseleina, jotka kaikki on tarkoitettu oraaliseen käyttöön, peräpuikkojen muodossa rektaalista antamista varten tai steriilien injektoitavien liuosten muodossa parenteraalista (mukaan lukien ihonalaista) käyttöä varten. Tällaiset farmaseuttiset koostumukset ja niiden yksikköannostusmuodot voivat sisältää tavanomaisia aineosia tavallisissa suhteissa muiden aktiivisten yhdisteiden tai aineosien kanssa tai niitä ilman, ja tällaiset yksikköannostusmuodot voivat sisältää minkä tahansa sopivan tehokkaan määrän aktiivista aineosaa käytettäväksi aiotun vuorokausiannostusalueen mukaisesti. Formulaatiot, jotka sisältävät kymmenen (10) milligrammaa aktiivista aineosaa tai yleisemmin sanottuna 0,1 - sata (100) milligrammaa tablettia kohti, ovat siten sopivia esimerkkiyksikköannostusmuotoja.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan antaa useina erilaisina oraalisina ja parenteraalisina annostusmuotoina. Alan ammattimiehelle on ilmeistä, että seuraavat annostusmuodot voivat sisältää aktiivisena aineosana joko keksinnön mukaista yhdistettä tai keksinnön mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa.

Farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi tämän keksinnön mukaisista yhdisteistä farmaseuttisesti hyväksyttävät kantajat voivat olla joko kiinteitä tai nestemäisiä. Kiinteitä valmistemuotoja ovat mm. jauheet, tabletit, pillerit, kotelot, kapselit, peräpuikot ja dispergoituvat rakeet. Kiinteä kantaja voi muodostua yhdestä tai useammista aineista, jotka voivat myös toimia laimentimina, aromiaineina, solubilisointiaineina, voiteluaineina, suspendointiaineina, sideaineina, säilöntäaineina, tabletin hajottavina aineina tai kotelointiaineena.

Jauheissa kantaja on hienojakoinen kiinteä aine, joka on seoksena hienojakoisen aktiivisen aineosan kanssa.

Tableteissa aktiivinen aineosa on sekoitettu kantajan kanssa, jolla on tarvittava sitoutumiskapasiteetti, sopivissa suhteissa ja puristettu haluttuun muotoon ja kokoon.

Jauheet ja tabletit sisältävät edullisesti 5 tai 10 - noin 70 % aktiivista yhdistettä. Sopivia kantajia ovat magnesiumkarbonaatti, magnesiumstearaatti, talkki, sokeri, laktoosi, pektiini, dekstriini, tärkkelys, gelatiini, tragantti, metyyliselluloosa, natriumkarboksimetyyliselluloosa, alhaisen sulamispisteen omaava vaha, kaakaovoi ja niiden kaltaiset. Termin "valmiste" tarkoitetaan käsittävän aktiivisen yhdisteen formulaation kantajana toimivan kotelointiaineen kanssa, jolloin saadaan kapseli, jossa aktiivinen aineosa, kantajien kanssa tai niitä ilman, on kantajan ympäröimänä, joka on siten liittynyt yhteen sen kanssa. Samoin kapselit ja pastillit luetaan mukaan. Tabletteja, jauheita, koteloita, pillereitä, kapse-

leita ja pastilleja voidaan käyttää kiinteissä muodoissa, jotka sopivat oraaliseen antamiseen.

Peräpuikkojen valmistusta varten alhaisessa lämpötilassa sulava vaha, kuten rasvahappoglyseridien tai kaakaovoin seos, ensin sulatetaan ja aktiivinen aineosa dispergoidaan siihen homogeenisesti esimerkiksi sekoittamalla. Sen jälkeen sulatettu homogeeninen seos kaadetaan sopivan kokoisiin muotteihin, annetaan jäähtyä ja siten muuttua kiinteäksi.

Formulaatiot, jotka sopivat emättimeen antamiseen, voidaan antaa pessaareina, tamponeina, voiteina, geeleinä, tahnoina, vaahtoina tai sumutteina, jotka sisältävät aktiivisen aineosan lisäksi sellaisia kantajia, kuin alalla tiedetään olevan tarkoituksenmukaisia.

Nestemäisiä valmistemuotoja ovat mm. liuokset, suspensiot ja emulsiot, esimerkiksi vesi- tai vesi-propyleeniglykoliliuokset. Esimerkiksi parenteraaliset nestemäiset injektiovalmisteet voidaan formuloida liuoksiksi vesipitoiseen polyetyleeniglykoliliuokseen.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan siis formuloida parenteraalista antamista varten (esim. injektiolla, esimerkiksi bolus-injektiona tai jatkuvalla infuusiolla) ja ne voidaan tarjota yksikköannosmuodossa ampulleissa, esitäytetyissä ruiskuissa, pienen tilavuuden infuusiona tai moniannossäiliöissä, joihin on lisätty säilöntäainetta. Koostumukset voivat olla sellaisissa muodoissa kuin suspensiot, liuokset tai emulsiot öljypitoisissa tai vesipitoisissa vehikkeleissä, ja ne voivat sisältää formulointiaineita, kuten suspendointi-, stabilointi- ja/tai dispergointiaineita. Vaihtoehtoisesti aktiivinen aineosa voi olla jauhemuodossa, joka on saatu steriilin kiinteän aineen aseptisella erotuksella tai lyofilisoinnilla liuoksesta, saatettavaksi käyttömuotoon käyttäen sopivaa vehikkeliä, esim. steriiliä pyrogeenitöntä vettä, ennen käyttöä.

Vesipitoiset liuokset, jotka sopivat oraaliseen käyttöön, voidaan valmistaa liuottamalla aktiivinen aineosa veteen ja lisäämällä haluttaessa sopivia väriaineita, aromiaineita, stabilointiaineita ja sakeuttamisaineita.

Vesipitoiset suspensiot, jotka sopivat oraaliseen käyttöön, voidaan valmistaa dispergoimalla hienojakoinen aktiivinen aineosa veteen käyttäen viskoosia ainetta, kuten luonnon tai synteettisiä kumeja, hartseja, metyyliselluloosaa, natriumkarboksimetyyliselluloosaa ja muita hyvin tunnettuja suspendointiaineita.

Mukaan luetaan myön kiinteät valmistemuodot, jotka on tarkoitettu muutettaviksi juuri ennen käyttöä nestemäisiksi valmistemuodoiksi oraalista antamista varten. Tällaisia nestemäisiä muotoja ovat mm. liuokset, suspensiot ja emulsiot. Nämä valmisteet voivat sisältää aktiivisen aineosan lisäksi väriaineita, aromiaineita, stabilointiaineita, puskureita, keinotekoisia ja luonnollisia makeutusaineita, dispergointiaineita, sakeuttamisaineita, solubilisointiaineita ja niiden kaltaisia.

Iholle paikallista antamista varten keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan formuloida salvoiksi, voiteiksi tai liuoksiksi tai ihon läpi vaikuttavaksi laastariksi. Salvat ja voiteet voidaan esimerkiksi formuloida käyttäen vesipitoista tai öljypitoista pohja-ainetta ja lisäämällä sopivia sakeuttamis- ja/tai hyytelöimisaineita. Liuokset voidaan formuloida käyttäen vesipitoista tai öljypitoista pohja-ainetta, ja yleensä ne sisältävät myös yhtä tai useampia emulgointiaineita, stabilointiaineita, dispergointiaineita, suspendointiaineita, sakeuttamisaineita tai väriaineita.

Formulaatioita, jotka sopivat paikalliseen antamiseen suuhun, ovat mm. pastillit, jotka käsittävät aktiivisen aineen maustetussa pohja-aineessa, tavallisesti sakkaroosissa ja akaasiassa tai tragantissa; pastillit, jotka käsittävät aktiivisen aineosan inertissä pohja-aineessa,

kuten gelatiinissa ja glyserolissa tai sakkaroosissa ja akaasiassa; ja suuvedet, jotka käsittävät aktiivisen aineosan sopivassa nestemäisessä kantajassa.

Liuoksia tai suspensioita käytetään suoraan nenäonteloon tavanomaisilla keinoilla, esimerkiksi käyttäen tiputinta, pipettiä tai sumutinta. Formulaatiot voidaan antaa yksittäisen annoksen tai moniannosmuodossa. Jälkimmäisessä tiputtimen tai pipetin tapauksessa tämä voidaan aikaansaada antamalla potilaalle sopiva ennaltamäärätty määrä liuosta tai suspensiota. Sumuttimen kyseessä ollessa tämä voidaan aikaansaada esimerkiksi annossuihkepumpun avulla.

Hengitystiealueelle antaminen voidaan myös aikaansaada aerosoliformulaation avulla, jolloin aktiivinen aineosa tarjotaan paineistetussa pakkauksessa, jossa on sopivaa ponneainetta, kuten kloorifluorihiiltä (CFC), esimerkiksi diklooridifluorimetaania, trikloorifluorimetaania tai diklooritetrafluorietaania, hiilidioksidia tai muuta sopivaa kaasua. Aerosoli voi sopivasti sisältää myös pinta-aktiivista ainetta, kuten lesitiiniä. Lääkkeen annosta voidaan kontrolloida käyttämällä mittaventtiiliä.

Vaihtoehtoisesti aktiiviset aineosat voidaan tarjota kuivan jauheen muodossa, esimerkiksi yhdisteen jauheseoksena sopivan jauhemaisen pohja-aineen kanssa, kuten laktoosin, tärkkelyksen, tärkkelysjohdannaisten, kuten hydroksipropyylimetyyliselluloosan ja polyvinyylipyrrolidiinin (PVP), kanssa. Jauhemainen kantaja muodostaa sopivasti geelin nenäontelossa. Jauhemainen koostumus voidaan tarjota yksikköannosmuodossa, esimerkiksi gelatiinia olevina kapseleina tai patruunoina tai kuplapakkauksina, joista jauhe voidaan antaa höyryhengityslaitteen avulla.

Formulaatioissa, jotka on tarkoitettu annettaviksi hengitystiealueelle, ja jotka käsittävät nenänsisäiset formulaatiot, yhdisteellä on yleensä pieni hiukkaskoko, esimerkiksi suuruusluokkaa 5 mikronia tai vähemmän. Täl-

lainen hiukkaskoko voidaan aikaansaada alalla tunnetuilla keinoilla, esimerkiksi mikronisoimalla.

Haluttaessa voidaan käyttää formulaatioita, jotka on suunniteltu niin, että aikaansaadaan jatkuva aktiivisen aineosan vapautuminen.

Farmaseuttiset valmisteet ovat edullisesti yksikköannostusmuodoissa. Tällaisessa muodossa valmiste jaetaan yksikköannoksiin, jotka sisältävät sopivat määrät aktiivista aineosaa. Yksikköannostusmuoto voi olla pakattu valmiste, jolloin pakkaus sisältää erillisiä määriä valmistetta, kuten pakatut tabletit, kapselit ja jauheet viaaleissa tai ampulleissa. Yksikköannostusmuoto voi myös olla itse kotelo, tabletti, kapseli tai pastilli tai se voi olla sopiva määrä mitä tahansa näitä pakatussa muodossa.

Tabletit tai kapselit oraalista antamista varten ja nesteet laskimonsisäistä antamista varten ovat edullisia koostumuksia.

Hoitomenetelmä

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat erittäin käyttökelpoisia nisäkkäiden häiriötilojen tai sairauksien hoidossa, koska niillä on tehokkaita kaliumkanavia aktivoivia ominaisuuksia. Nämä ominaisuudet tekevät tämän keksinnön mukaiset yhdisteet erittäin käyttökelpoisiksi hoidettaessa kaliumkanavariippuvaisia kouristuksia, kaliumkanavariippuvaista astmaa, kaliumkanavariippuvaista verenpainetautia, kaliumkanavariippuvaisia sepelvaltimokouristuksia, kaliumkanavariippuvaista ärsytyssuolta, kaliumkanavariippuvaista spastista virtsarakkoa, kaliumkanavariippuvaista iskemiaa ja muita häiriötiloja, jotka ovat herkkiä kaliumkanavien aktivoitumisen aktiivisuudelle. Tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan siten antaa kaliumkanaviin liittyvän indikaation hoidon, lievityksen tai poistamisen tarpeessa olevalle kohteelle, ihminen mukaan luettuna. Tämä käsittää erityisesti kouristukset ja epilepsian, astman, kohonneen verenpaineen, spastisen virtsa-

rakon, ärsytyssuolen, sepelvaltimokouristusten, verenpainetaudin, psykoosin ja iskemian kaikki muodot.

Sopiva annostusalue on 0,1 - 1 000 milligrammaa vuorokaudessa, 10 - 500 milligrammaa vuorokaudessa ja erityisesti 30 - 100 milligrammaa vuorokaudessa, riippuen, kuten tavallista, nimenomaisesta antotavasta, muodosta, jossa annetaan, indikaatiosta, johon antaminen kohdistetaan, kyseessä olevasta kohteesta ja kyseessä olevan kohteen kehon painosta, ja edelleen hoitavan lääkärin tai eläinlääkärin valinnasta ja kokemuksesta.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä edelleen, mutta niitä ei tule pitää rajoittavina.

Esimerkki 1

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-nitrofenyyli)urea

2-hydroksi-5-nitroaniliinia (1,25 g, 8,1 mmol) ja 3-(trifluorimetyyli)fenyyli-isosyanaattia (1,00 ml, 7,3 mmol) lisättiin tolueeniin (50 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli, tuote suodatettiin ja uudelleenkiteytettiin 8:1-suhteisesta metanolin ja veden seoksesta (45 ml). Eristettiin 1,39 g (56 %) otsikon yhdistettä. Sp. 226 °C (haj.).

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,5-dimetoksifenyyli)-urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-metoksi-5-(fenyyliamino)fenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-nitrofenyyli)urea, sp. 199 - 200 °C,
N-(3-(trifluorimetoksi)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea, sp. 171 - 173 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-tert-butyylifenyyli)urea, sp. 173 - 174 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-metoksifenyyli)urea, sp. 153 - 154 °C,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-metoksi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli)urea, sp. 192 - 194 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(3-hydroksi-2-naftyyli)urea, sp. 184 - 188 °C (haj.),
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(3-hydroksyyli-2-pyridyyli)urea, sp. 181 - 183 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-1-naftyyli)urea, sp. 187 - 189 °C (haj.),
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-metoksi-5-kloorifenyyli)urea, sp. 169 - 171 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-6-nitrofenyyli)urea, sp. 174 - 175 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksifenyyli)-urea, sp. 178 - 179 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,5-dimetoksi-4-nitrofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksikarbonyylifenyyli)urea, sp. 222 - 223 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-3-nitrofenyyli)urea, sp. 223 - 224 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,6-dimetoksi-3-pyridyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloori-3-pyridyyli)urea, sp. >310 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-kloorifenyyli)urea, sp. 173 - 174 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-metoksi-5-metoksikarbonyyli-4-nitrofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloori-4-nitrofenyyli)urea, sp. 201 - 203 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksikarbonyyli-5-kloorifenyyli)urea, sp. 173 - 174 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-metoksi-5-metoksikarbonyylifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-nitro-5-karboksifenyyli)urea.

Esimerkki 2

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-aminofenyyli)urea

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-nitrofenyyli)urealle (1,00 g, 2,9 mmol) suoritettiin katalyyttinen pelkistys tetrahydrofuraanissa (50 ml) käyttäen 5-%:ista palladiumia hiilellä (0,20 g). Reaktioseos suodatettiin celite-kerroksen läpi. Suodos haihdutettiin ja sen jälkeen raakatuote uudelleenkiteytettiin 1:1-suhteisesta metanolin ja veden seoksesta (50 ml), jolloin saatiin otsikon yhdiste. Eristettiin 0,68 g (75 %) otsikon yhdistettä. Sp. 200 - 202 °C.

Esimerkki 3

N-(1-naftyyli)-N'-(2-hydroksi-5-(trifluorimetyyli)-fenyyli)urea

2-hydroksi-5-(trifluorimetyyli)aniliini (0,12 g, 0,7 mmol), joka oli tolueenissa (3 ml), lisättiin α-naftyyli-isosyanaatin (0,11 g, 0,7 mmol) liuokseen tolueenissa (3 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli ja tuote suodatettiin. Eristettiin 0,17 g (72 %) otsikon yhdistettä. Sp. 205 - 207 °C.

Esimerkki 4

N-(2-metoksi-5-kloorifenyyli)-3-(trifluorimetyyli)-fenyylietikkahapon amidi

Disykloheksyylikarbodi-imidiä (2,20 g, 10,7 mmol) lisättiin 3-(trifluorimetyyli)fenyylietikkahapon (2,00 g, 9,8 mmol) ja 5-kloori-2-metoksianiliinin (1,55 g, 9,8 mmol) liuokseen dikloorimetaanissa (50 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin. Jäännös uudelleenkiteytettiin 2:1-suhteisesta metanolin ja veden seoksesta (30 ml). Eristettiin 2,05 g (61 %) otsikon yhdistettä.

Seuraava yhdiste valmistettiin samalla tavalla: N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-metoksi-5-kloorifenyylietikkahapon amidi käyttäen lähtöaineina 3-trifluorimetyylifenyyliamiinia ja 2-metoksi-5-kloorifenyylietikkahappoa.

Esimerkki 5

N-(3,5-dikloorifenyyli)-N'-(2-metoksi-5-(trifluorimetyyli)fenyyliurea

3,5-dikloorifenyyli-isosyanaatti (0,94 g, 5,0 mmol), joka oli tolueenissa (10 ml), lisättiin 2-metoksi-5-(trifluorimetyyli)aniliinin (0,96 g, 5,0 mmol) liuokseen tolueenissa (10 ml). Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunti ja tuote suodatettiin. Eristettiin 1,20 g (63 %) otsikon yhdistettä.

Esimerkki 6

N-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyyli)-N'-(2-metoksi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli)urea

2-metoksi-5-(trifluorimetyyli)fenyylikarbamoyylikloridia (0,81 g, 3,2 mmol), 1-amino-5,6,7,8-tetrahydronaftaleenia (445 µl, 3,2 mmol) ja trietyyliamiinia (446 µl, 3,2 mmol) lisättiin kloroformiin (20 ml) ja saatua seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Liuotin haihdutettiin tyhjössä ja jäännös uudelleenkiteytettiin tolueenista (20 ml). Eristettiin 0,45 g otsikon yhdistettä.

Esimerkki 7

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-metoksi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli)tiourea

3-(trifluorimetyyli)fenyyli-isotiosyanaattia, joka oli tolueenissa (0,76 ml, 5,0 mmol), lisättiin 2-metoksi-5-(trifluorimetyyli)aniliinin liuokseen tolueenissa (10 ml). Saatua seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli ja sen jälkeen tuote suodatettiin. Eristettiin 1,00 g (51 %) otsikon yhdistettä.

Seuraava yhdiste valmistettiin samalla tavalla: N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-metoksi-5-kloorifenyyli)tiourea.

Esimerkki 8

N-(3-metoksikarbonyylifenyyli)-N'-(2-metoksi-5-kloorifenyyli)urea

N-(3-karboksifenyyli)-N'-(2-metoksi-5-kloorifenyyli)ureaa (3,00 g, 9,4 mmol) suspendoitiin metanoliin (100 ml). Lisättiin väkevää rikkihappoa (1,0 ml) ja reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 6 tuntia. Reaktioseos kaadettiin kylmään (0 °C) veteen (600 ml). Suspensio suodatettiin, jolloin saatiin raakatuote. Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla silikalla käyttäen 19:1-suhteista dikloorimetaanin ja etyyliasetaatin seosta eluenttina. Eristettiin 2,35 g otsikon yhdistettä.

Esimerkki 9

1-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli-3-(2-metoksi-5-kloorifenyyli)guanidiini

Seos, jonka muodostivat 3-(trifluorimetyyli)fenyylisyaaniamidi (2,00 g, 10,7 mmol) ja 5-kloori-2-metoksianiliinivetykloridi (2,30 g, 11,8 mmol), suspendoitiin asetonitriiliin (80 ml). Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen neljä vuorokautta. Liuotin haihdutettiin tyhjössä. Jäännös liuotettiin uudelleen dikloorimetaaniin (100 ml) ja pestiin kylläisellä natriumbikarbonaattiliuoksella. Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä käyttäen aluksi dikloorimetaania eluenttina ja sen jälkeen 9:1-suhteista dikloorimetaanin ja metanolin seosta eluenttina. Saatiin 2,27 g otsikon yhdistettä tummana öljynä, joka hitaasti kiteytyy.

Esimerkki 10

N-(3-bentsoyylifenyyli)-N'-(2-metoksi-5-kloorifenyyli)urea

Seosta, jonka muodostivat 5-kloori-2-metoksifenyyli-isosyanaatti (1,00 g, 5,4 mmol) ja 3-aminobentsofenoni

(1,29 g, 6,5 mmol), sekoitettiin tolueenissa (20 ml) kaksi vuorokautta. Reaktioseos suodatettiin ja suodoskakku pestiin tolueenilla. Eristettiin 1,9 g otsikon yhdistettä.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla.

N-(3-karbamoyylifenyyli)-N'-(2-metoksi-5-kloorifenyyli)-urea,

N-(3-(trifluorimetoksi)fenyyli)-N'-(2-metoksi-5-kloorifenyyli)urea,

N-(3-metyylifenyyli)-N'-(2-metoksi-5-kloorifenyyli)urea,

N-(3-hydroksifenyyli)-N'-(2-metoksi-5-kloorifenyyli)urea,

N-(3-nitrofenyyli)-N'-(2-metoksi-5-kloorifenyyli)urea, ja

N-(3-karboksifenyyli)-N'-(2-metoksi-5-kloorifenyyli)urea.

Esimerkki 11

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-(fenyyliamino)fenyyli)urea

Kylmään (0 °C) suspensioon, jonka muodosti N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-metoksi-5-(fenyyliamino)-fenyyli)urea (1,00 g, 2,5 mmol) dikloorimetaanissa (50 ml), lisättiin booritribromidia (0,48 ml, 5,1 mmol). Booritribromidin lisäyksen jälkeen jäähaude poistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin jäähän (10 ml) ja lisättiin 1 M natriumbikarbonaattia (50 ml). Vesifaasia uutettiin etyyliasetaatilla (50 ml) ja orgaaninen faasi kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Saatiin 1,05 g raakatuotetta. Raakatuote puhdistettiin pylväskromatografialla silikageelillä käyttäen 1:1-suhteista petrolieetterin ja etyyliasetaatin seosta eluenttina. Osittain puhdistettu tuote (0,61 g) uudelleenkiteytettiin 1:1-suhteisesta etanolin ja veden seoksesta (20 ml). Eristettiin 0,20 g (21 %) otsikon yhdistettä. Sp. 166 - 168 °C.

Seuraavat yhdisteet valmistettiin samalla tavalla:

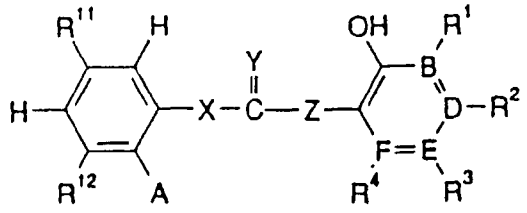
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,5-dihydroksifenyyli)urea, sp. 165 - 168 °C,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli)urea, sp. 160 - 162 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloori-bentsyyli)urea, sp. 56 - 66 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,3-dihydroksibentsyyli)urea, sp. 159 - 161 °C,
N-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-3-(trifluorimetyyli)fenyylietikkahapon amidi, sp. 148 - 153 °C,
N-(3,5-dikloorifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli)urea, sp. 202 °C,
N-(5,6,7,8-tetrahydro-1-naftyyli)-N'-(2-hydroksi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-(trifluorimetyyli)fenyyli)tiourea, sp. 124 - 125 °C,
N-(3-metyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea, sp. 179 - 180 °C,
N-(3-hydroksifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-nitrofenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea, sp. 194 - 196 °C,
N-(3-karboksifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea, sp. 216 °C,
N-(3-bentsoyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea, sp. 205 - 206 °C,
N-(3-karbamoylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-urea, sp. 203 - 204 °C,
N-(3-(trifluorimetoksi)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea, sp. 158 - 159 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-metoksi-4-nitrofenyyli)urea, sp. 220 - 222 °C,
N-(3-metoksikarbonyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea, sp. 182 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,4-dihydroksifenyyli)urea, sp. 179 - 180 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksi-fenyyli)urea, sp. 176 - 177 °C,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-6-metoksi-3-pyridyyli)urea, sp. 223 - 224 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-nitro-5-metoksikarbonyylifenyyli)urea, sp. 201 - 202 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-metoksikarbonyylifenyyli)urea, sp. 205 - 206 °C,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)tiourea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-nitro-5-karboksifenyyli)urea, sp. 201 - 203 °C,
1-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli-3-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)guanidiini, sp. 172 - 174 °C, ja
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-hydroksi-5-kloorifenyylietikkahapon amidi, sp. 148 - 150 °C.

Patenttivaatimukset:

1. Yhdiste, jolla on kaava



tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa kaavassa

X ja Z merkitsevät toisistaan riippumatta ryhmää NH tai CH_2, jolloin ainakin toinen ryhmistä X ja Z on NH;

Y on O, S, NCN tai NH;

B, D, E ja F merkitsevät kukin toisistaan riippumatta C:tä tai N:ä, jolloin ainakin kolme radikaaleista B, D, E ja F merkitsee C:tä;

R^1 ja R^4 merkisevät kumpikin toisistaan riippumatta vetyä, halogeenia, CF_3:a, COOH:a, COO-alkyyliä, COO-aryyliä, CO-aminoa, CN:a, alkyyliä, alkoksia, hydroksia, nitroa, hydroksimetyyliä, sulfamoyyliä, aminoa, aryylioksia, alkyylikarbonyyliä, aryylikarbonyyliä, aryylikarbonyylioksia tai alkyylikarbonyylioksia;

R^2 on vety, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkoksi, hydroksi, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi;

R^3 on vety, halogeeni, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi; tai

R^2 ja R^3 tai R^3 ja R^4 muodostavat yhdessä hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, fuusioituneen karbosyk-

lisen lisärenkaan, joka voi olla täysin tai osittain tyydyttymätön;
ainakin toinen radikaaleista R^{11} ja R^{12} on halogeeni, OCF_3, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkyyli, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi ja toinen radikaaleista R^{11} ja R^{12} on vety, halogeeni, OCF_3, CF_3, COOH, COO-alkyyli, COO-aryyli, CO-amino, CN, alkyyli, alkoksi, hydroksi, nitro, hydroksimetyyli, sulfamoyyli, amino, aryylioksi, alkyylikarbonyyli, aryylikarbonyyli, aryylikarbonyylioksi tai alkyylikarbonyylioksi;
A on vety tai se muodostaa yhdessä R^{12}:n kanssa ja hiiliatomien kanssa, joihin ne ovat kiinnittyneet, fuusioituneen karbosyklisen lisärenkaan, joka voi olla täysin tai osittain tyydyttymätön;
edellyttäen, että yhdiste ei ole N-(3-kloorifenyyli)-2-hydroksifenyylietikkahapon amidi.

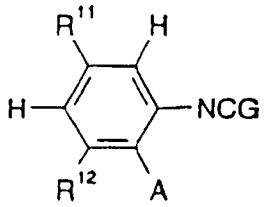
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, joka on
N-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-3-(trifluorimetyyli)fenyylietikkahapon amidi,
N-(3-(trifluorimetoksi)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksifenyyli)-urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-6-nitrofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-hydroksi-5-kloorifenyylietikkahapon amidi,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)tiourea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-metoksikarbonyylifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksikarbonyyli-5-kloorifenyyli)urea,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksikarbonyylifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-kloorifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-6-metoksi-3-pyridyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloori-3-pyridyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-3-nitrofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,4-dihydroksifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-nitrofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(3-hydroksi-2-naftyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(3-hydroksi-2-pyridyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-1-naftyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-metoksifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-(fenyyliamino)fenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,5-dihydroksifenyyli)urea,
N-(3-bentsoyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-urea,
N-(3-karbamoyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-urea,
N-(3-karboksifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,

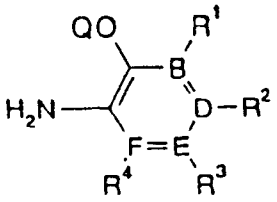
N-(3-hydroksifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-metoksikarbonyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-metyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea
tai
N-(3-nitrofenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)ureatai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

3. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää vaiheen, jossa

a) yhdiste, jolla on kaava

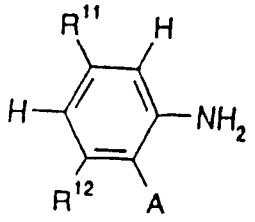


jossa radikaalien A, R^{11} ja R^{12} merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1 ja G on O tai S, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

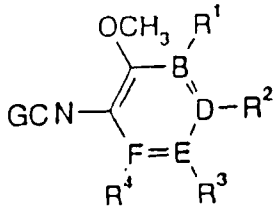


jossa radikaalien B, D, E, F, R^1, R^2, R^3 ja R^4 merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1 ja Q on H tai CH_3 tarpeen mukaan, minkä jälkeen poistetaan suojaus BBr_3:lla, mikäli Q on CH_3, tai

b) yhdiste, jolla on kaava

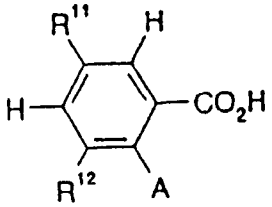


jossa radikaalien A, R^{11} ja R^{12} merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

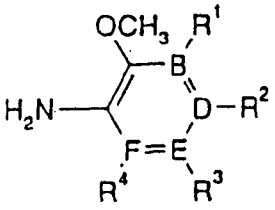


jossa radikaalien B, D, E, F, R^1, R^2, R^3 ja R^4 merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1 ja G on O tai S, minkä jälkeen poistetaan suojaus BBr_3:lla, tai

c) yhdiste, jolla on kaava

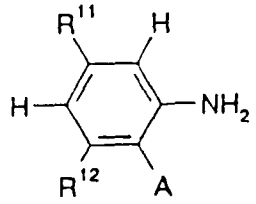


jossa radikaalien A, R^{11} ja R^{12} merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

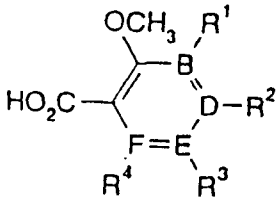


jossa radikaalien B, D, E, F, R^1, R^2, R^3 ja R^4 merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, käyttäen disykloheksyylikarbodi-imidiä kytkentäaineena, minkä jälkeen poistetaan suojaus BBr_3:lla, tai

d) yhdiste, jolla on kaava

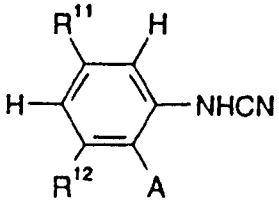


jossa radikaalien A, R^{11} ja R^{12} merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

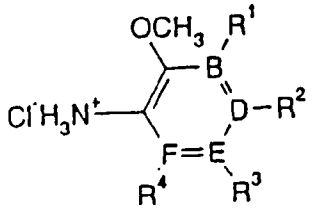


jossa radikaalien B, D, E, F, R^1, R^2, R^3 ja R^4 merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, käyttäen disykloheksyylikarbodi-imidiä kytkentäaineena, minkä jälkeen poistetaan suojaus BBr_3:lla, tai

e) yhdiste, jolla on kaava

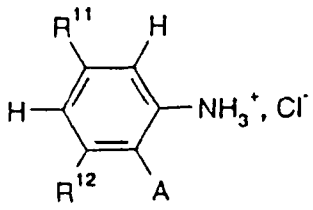


jossa radikaalien A, R^{11} ja R^{12} merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava

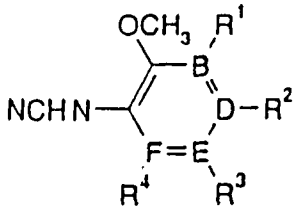


jossa radikaalien B, D, E, F, R^1, R^2, R^3 ja R^4 merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, minkä jälkeen poistetaan suojaus BBr_3:lla, tai

f) yhdiste, jolla on kaava

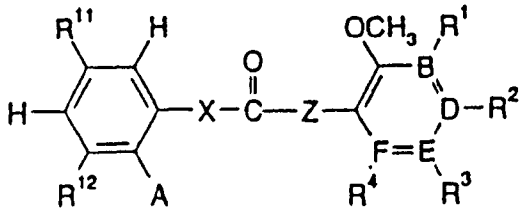


jossa radikaalien A, R^{11} ja R^{12} merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa radikaalien B, D, E, F, R^1, R^2, R^3 ja R^4 merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, minkä jälkeen poistetaan suojaus BBr_3:lla, tai

g) yhdiste, jolla on kaava



jossa radikaalien X, Z, A, B, D, E, F, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{11} ja R^{12} merkitykset on esitetty patenttivaatimuksessa 1, saatetaan reagoimaan Lawessonin reagenssin tai P_2S_5:n kanssa, minkä jälkeen poistetaan suojaus BBr_3:lla.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, jossa valmistetaan

N-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-3-(trifluorimetyyli)fenyylietikkahapon amidi,
N-(3-(trifluorimetoksi)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksifenyyli)-urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-6-nitrofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-2-hydroksi-5-kloorifenyylietikkahapon amidi,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)tiourea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-metoksikarbonyylifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksikarbonyyli-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksikarbonyylifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-kloorifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-6-metoksi-3-pyridyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloori-3-pyridyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-3-nitrofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-4-metoksifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,4-dihydroksifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-nitrofenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(3-hydroksi-2-naftyyli)urea,

N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(3-hydroksi-2-pyridyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-1-naftyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-metoksifenyyli)urea,
N-(3-(trifluorimetyyli)fenyyli)-N'-(2,5-dihydroksifenyyli)urea,
N-(3-bentsoyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-urea,
N-(3-karbamoyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)-urea,
N-(3-karboksifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-hydroksifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-metoksikarbonyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea,
N-(3-metyylifenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea
tai
N-(3-nitrofenyyli)-N'-(2-hydroksi-5-kloorifenyyli)urea.

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS **TUTKIMUSRAPORTTI**
Patentti- ja innovaatiolinja

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS
954746	C07C 275/28 ym.

TUTKITTU AINEISTO
Patenttijulkaisukokoelma (FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US), tutkitut luokat
Tiedonhaut ja muu aineisto

VIITEJULKAISUT

Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
A	Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 73, no 12, 1984, s. 1871-1873, A.-M. M. E. Omar et al.	
A	Chem. Pharm. Bull., vol. 21, no 4, 1973, s. 721-728, T. Yamana et al.	
A	DE-A 2260203 (C07c 103/82)	
A	US-A 3935262 (C07C 103/22)	
A	EP-A 354553 (C07C 279/28)	
A	EP-A 477819 (C07D 235/26)	
A	US-A 3331874 (260-562)	
A	DE-A 1912553 (C07c)	

*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna
Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu
A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este

Päiväys	Tutkija
24.10.2001	Eira Ylilammi