

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 871448 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **871448**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D251/54

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **02.04.1987**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.04.1987**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **06.10.1987**

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

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

05.04.1986 DE P_3611427.8

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Hoechst Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Kreutzberger, Alfred, TOWN UNKNOWN, SAKSA, (DE)

2 • Söder, Alfons, BRD, SAKSA, (DE)

3 • Gerhards, Hermann-Josef, BRD, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Bis-tertiäributyylaminosubstituoituja 1,3,5-triaatsiinijohdannaisia, menetelmiä niiden valmistamiseksi, näitäyhdisteitä sisältäviä lääkkeitä ja niiden käyttö.

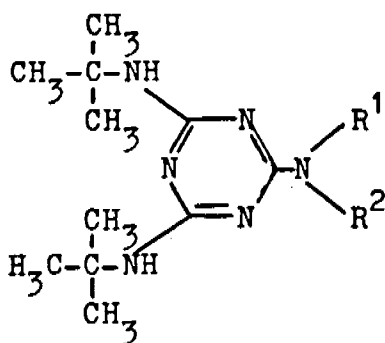
Bis-tertiäributylaminosubstituerade 1,3,5-triazinderivat, förfaranden för deras framställning, dessa föreningar innehållande läkemedel och deras användning.

Bis-tert.butyyliaminosubstituoituja 1,3,5-triatsiini johdannaissia, menetelmiä niiden valmistamiseksi, näitä yhdisteitä sisältäviä lääkeaineita ja niiden käyttö

5 Keksintö koskee uusia bis-tert.butyyliaminosubstituoituja 1,3,5-triatsiini johdannaissia, menetelmiä näiden yhdisteiden valmistamiseksi, farmaseuttisia aineita, jotka sisältävät keksinnön mukaisia aktiivisia yhdisteitä ja niiden käyttö lääkeaineina, erityisesti kaatumataudin ja
10 tuskatilojen ennalta ehkäisemiseen ja hoitamiseen.

2,4,5-tris-tert.butyyliamino-1,3,5-triatsiinia on jo selostettu (vrt. esim. US-patenttiin 2 691 021). Kirjallisuuden tietojen mukaisesti tälle 1,3,5-triatsiini johdannaisselle ilmenee käyttöä synteettisten hartsi-
15 pinta-aktiivisten aineiden valmistuksessa (US-patentti 2 691 021). Myöskin niiden käyttöä mykobakteereja vastaan (US-patentti 3 591 693) ja niveltulehduksen etenemistä vastaan (US-patentti 4 269 832) on selostettu.

Nyt on yllättäen keksitty, että 2,4-bis(tert.butyyliamino)-1,3,5-triatsiineilla, joiden yleiskaava I on
20



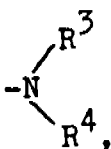
I

30 on kaatumatautia lievittäviä ja tuskaa lievittäviä vaikutuksia.

Keksintö koskee sen vuoksi 2,4-bis(tert.butyyliamino)-1,3,5-triatsiineja, jotka ovat yleiskaavan I mukaisia, jossa
35 R^1 merkitsee C_{1-6} -alkyyliä, C_{2-6} -alkyyliä, C_{2-6} -monohydroksialkyyliä, C_{3-6} -dihydroksialkyyliä, C_{4-6} -trihydroksi-

alkyyliä, alkoksialkyyliä, jossa on kaikkiaan 3 - 7 hiiliatomia, C_{3-7} -alkenyylä, C_{3-7} -sykloalkyyliä, sykloalkyylialkyyliä, jossa on kaikkiaan 4 - 7 hiiliatomia C_{1-6} -alkyyliaminoa, dialkyyliaminoa, jossa on kaikkiaan 2 - 10

5 hiiliatomia tai aminotähdettä, jonka kaava on



10

jossa

R^3 ja R^4 yhdessä merkitsevät alkyleeniketjua, jossa on 3 - 6 metyleeniryhmää, joista mahdollisesti yksi on korvattu O:lla tai S:llä tai joistakin mahdollisesti yhdes-

15 sä on substituenttina C_{1-3} -alkyyli ja

R^2 on vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -hydroksialkyyli, alkoksialkyyli, jossa on kaikkiaan 3 - 7 hiiliatomia tai C_{3-7} -alkenyylä tai

R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä typpiätomien kanssa 4 - 7-jäsenisen, yksi, kaksi tai kolme typpiätomia sisältävän, tyydyttymättömän, osittain hydratuun tai tyydyttyneen heterosyklisen rengassysteemin, jossa mahdollisesti on substituenttina C_{1-3} -alkyyli tai R^1 ja R^2 muodostavat yhdessä typpiätomien kanssa morfoliini- tai tiomorfoliini-

25 tähteen,

jolloin kuitenkin samanaikaisesti R^1 ei merkitse tert.-butyyliä ja R^2 vetyä.

Edellä esitetyissä ja seuraavissa selvityksissä alkyyliillä, alkoksilla ja alkenyyliillä tarkoitetaan sekä

30 suoraketjuisia että myöskin sivuketjuisia tähteitä. Alkoksialkyyliähteissä on yksi tai kaksi alkoksiryhmää.

R^1 merkitsee ensisijaisesti C_{1-6} -alkyyliä, C_{4-6} -mono-, di- tai trihydroksialkyyliä, C_{5-6} -sykloalkyyliä, dialkyyliaminoa, jossa on kaikkiaan 2 - 4 hiiliatomia tai

aminotähdettä $-N \begin{smallmatrix} \nearrow R^3 \\ \searrow R^4 \end{smallmatrix}$, jossa R^3 , R^4 ja typpi atomi yhdes-

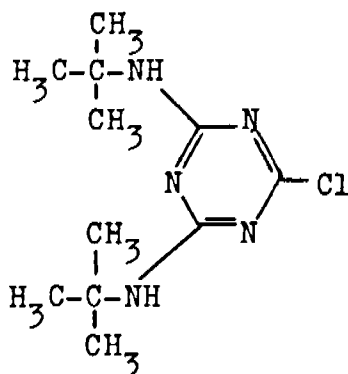
sä merkitsevät pyrrolidiino-, piperidiino-, morfoliino- tai tiomorfoliinotähdettä.

R^2 on ensisijaisesti vety, C_{1-6} -alkyyli tai C_{4-6} -monohydroksialkyyli.

Mikäli R^1 ja R^2 yhdessä typpi atomin kanssa muodostavat heterosyklisen renkaan, tämä on ensisijaisesti 5 - 6-jäseninen, siinä on 1 - 2 typpi atomia ja se on tyydyttynyt tai tyydyttymätön.

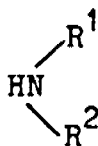
Keksintö koskee edelleen menetelmää yleiskaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, joka menetelmä on tunnettu siitä, että

a) yleiskaavan II mukaisen yhdisteen



II

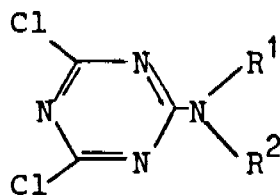
ja yleiskaavan III mukaisen amiinin



jossa R^1 :llä ja R^2 :lla on samat merkitykset kuin kaavassa I, annetaan reagoida keskenään tai

b) yhdisteen, joka on yleiskaavan IV mukainen

5



jossa R¹:llä ja R²:lla on myöskin samat merkitykset kuin
 kaavassa I, annetaan reagoida tertiäärisen butyyliamiinin
 10 kanssa.

Kaavan I mukaisten keksinnön mukaisten yhdisteiden
 valmistus menetelmän a) mukaisesti yleiskaavan II mukai-
 sesta yhdisteestä ja yleiskaavan III mukaisesta amiinista
 suoritetaan tarkoituksenmukaisesti lämpötilan ollessa vä-
 15 lillä 20 - 200°C, ensisijaisesti orgaanisen liuottimen
 läsnä ollessa, mahdollisesti paineastiassa. Sopivia neut-
 raaleja liuottimia ovat tähän tarkoitukseen alifaattiset,
 alisykliset ja aromaattiset hiilivedyt, erityisesti pet-
 rolieetteri, sykloheksaani, klooribentseeni, tolueeni,
 20 ksyleeni tai mesityleeni, eetterit kuten tetrahydrofuraa-
 ni, dioksaani tai dimetoksietaani sekä sulfolaani tai
 α-pyridoni. Ensisijaisia liuottimia ovat sykloheksaani,
 tetrahydrofuraani, tolueeni ja ksyleeni.

Kaavan I mukaisten keksinnön mukaisten yhdisteiden
 25 valmistus menetelmän b) mukaisesti yleiskaavan IV mukai-
 sesta yhdisteestä tertiäärisen butyyliamiinin kanssa ta-
 pahtuu ensisijaisesti lämpötilan ollessa välillä 80 -
 200°C, erityisesti välillä 100 - 170°C olevassa lämpöti-
 lassa paineastiassa jonkin edellä mainitun liuottimen
 30 läsnä ollessa.

Menetelmässä a) ja b) liuotin voi olla korvattu
 myös amiiniylimäärällä. Reaktion päätyttyä toivottu reak-
 tiotuote erotetaan muodostuneesta amiinihydrokloridista
 ja liuottimesta. Puhdistus tapahtuu edullisesti kiteyt-
 35 tämällä uudelleen tai pylväskromatografisesti.

Kaavan III mukaisina amiineina voidaan käyttää paitsi esimerkeissä mainittuja ensisijaisesti seuraavia amiineja:

- primaarisia amiineja: metyyliamiinia, etyyliamiinia,
 5 1-propyyliamiinia, 1-butyliamiinia, isobutyliamiinia,
 2-pentyyliamiinia, isopentyyliamiinia, neopentyyliamiinia,
 1-heksyyliamiinia, 2-heksyyliamiinia, 3-heksyyliamiinia,
 1-metyylipentyyliamiinia, 2-etyylibutyliamiinia,
 2-hydroksietyyliamiinia, 2-hydroksipropyyliamiinia,
 10 3-hydroksipropyyliamiinia, 2-amino-1-butanolia, 4-amino-
 1-butanolia, 2-metoksietyliamiinia, 2-(dietoksi)etyyliamiinia,
 allyyliamiinia, syklopropyyliamiinia, syklobutyliamiinia ja sykloheksyyliametyyliamiinia;
 Sekundaarisia amiineja: dimetyyliamiinia, dipropyyliamiinia,
 15 dibutyliamiinia, metyylibutyliamiinia, metyyliisopropyyliamiinia,
 metyyli-tert.butyliamiinia, diallyyliamiinia, metyyliallyyliamiinia,
 sykloheksyyliametyyliamiinia, sykloheksyyliallyyliamiinia;
 Hydratsiineja: metyylihydratsiinia, etyylihydratsiinia,
 20 propyylihydratsiinia, isopropyylihydratsiinia, butyylihydratsiinia,
 2-butylihydratsiinia, isobutylihydratsiinia, tert.butylihydratsiinia,
 N,N-dietyylihydratsiinia, N,N'-dietyylihydratsiinia, N,N-metyylipropyylihydratsiinia,
 N-metyyli-N'-butyylihydratsiinia, N-aminopyrrolidiniä,
 25 N-aminotiomorfoliinia;
 Syklisiä amiineja: 3-pyrrolidiinia, 4-metyylipiperidiiniä,
 2-etyylipiperidiiniä, 3,5-dimetyylipiperidiiniä, 1,2,5,6-tetrahydropyridiiniä,
 heksametyleeni-iminiä, morfoliinia, tiomorfoliinia, imidatsolia, 2-metyyli-imidatsolia,
 30 4-etyyli-imidatsolia, pyratsolia ja 1,2,4-triat-solia.

- Yleiskaavan I mukaisilla yhdisteillä on farmakologisia ominaisuuksia, jotka luonnehtivat niitä mahdollisina kouristusta ehkäisevinä ja tuskaa lievittävinä lääke-
 35 aineina.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden kouristusta ehkäisevää (kouristuslääke) vaikutusta kokeiltiin hiirillä pentetratsolilla - ja sähköshokilla - indusoituja kouristuksia vastaan SWINYARD'in järjestelmän yhteydessä.

5 Pentetratsolilla indusoitujen kouristusten vastainen vaikutus (hiirellä)

Menetelmä (E.A. SWINYARD, J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, (1952), 319-330):

Tässä kokeessa käytetään 10 uroshiiren ryhmiä
 10 (kanta: NMRI, SPF-71, KF) painojen ollessa 18-22 g. Kokeiltavat aineet suspendoidaan 1-%:iseen ^RTylose'n (metyyli-hydroksi-etyyliselluloosa) vesilietteeseen ja annetaan suun kautta mahaletkulla tilavuuksiin 10 ml/kg kehon painoa. Kontrolliryhmä saa vastaavan tilavuuden tyloosiususpensiota ilman koeainetta.
 15

Pentetratsolia (Cardiazol^R) injektoidaan vesiliuoksessa ihonalaisesti annoksena 125 mg/kg kehon painoa tunnin kuluttua koeaineen antamisesta. Tämä annos aiheuttaa 90 - 100 %:lla kontrollieläimistä 60 minuutin havainto-
 20 ajan kuluessa injektoinnista takaraajojen yhtäjaksoisia ojentajalihaskouristuksia. Koeaineen suojavaikutuksena pidetään kun kouristuksia saaneiden eläinten lukumäärä on pienentynyt kontrolliryhmään verrattuna.

Koeaineen suojavaikutuksen ilmetessä keskimääräinen tehoava annos (ED-50) määritetään graafisesti
 25 (Litchfield ja Wilcoxon) tai laskennollisesti (probit-analyysi).

Sähköiskulla indusoitujen kouristusten vastainen vaikutus (hiirellä)

30 Menetelmä (E.A. SWINYARD, julkaisussa: Experimental Models of Epilepsy, Raven Press, New York, 1972, s. 433 - 458):

Tässä kokeessa käytetään kuuden uroshiiren (kanta: NMRI, SPF-71, KF) ryhmiä, painot 18-22 g. Kokeiltavat aineet suspendoidaan 1-%:iseen Tylose'n (metyyli-hydroksi-
 35 etyyli-selluloosa) vesilietteeseen ja annetaan suun kautta

mahaletkulla tilavuuksin 10 ml/mg kehon painoa. Kontrolliryhmä saa vastaavan tilavuuden tyloosisuspensiota ilman koeainetta.

Tunnin kuluttua koeaineen antamisesta eläimille annetaan sarveiskalvoelektrodin avulla sähköisku (virranvoimakkuus 12-22 mA, kesto 0,2 s, 50 Hz), sen jälkeen kun sitä ennen toisen kontrolliryhmän osalta oli määritetty virranvoimakkuus, joka aiheuttaa 100 %:lla eläimistä takaraajojen yhtäjaksoisen ojentajalihaskouristuksen. Koeaineen ojentajalihaskouristukselta suojaamien eläinten lukumäärä ilmaisee kouristuksen vastaisen vaikutuksen määrän tässä kokeessa.

Koeaineen suojavaikutuksen ilmetessä keskimääräinen tehoava annos (ED-50) määritetään graafisesti (Litchfield ja Wilcoxon) tai laskennallisesti (probit-analyysi).

Määritetyt 50 %:n estoannokset suun kautta annettaessa ovat välillä 2,0 ja 30 mg/kg pentetratsoli-kouristuksen osalta ja 14 ja 46 mg/kg sähköiskulla indusoitujen kouristusten osalta (ks. taulukkoa).

Keksinnön mukaisten yhdisteiden tuskaa poistava (tuskaisuuden vastainen) vaikutus koestettiin VOGEL'in mukaisesti "Lick-shock-conflict Test" -kokeella ja GELLER'in ja SEIFTER'in mukaisesti "Geller-Seifter-Konflikt-Test" -kokeella Wistar-rotilla.

Lick-shock-conflict-Test

Menetelmä (VOGEL, J.R., Psychopharmacologia 21 (1971), 1 - 7):

Menetelmässä käytetään Wistar-urosrottia, omaa jälkikasvua (SPF Hattershein), joiden paino on välillä 90 - 120 g. 48 tunnin aikana ennen kokeen alkua eläimet eivät saaneet juomavettä. Koetta varten eläimet pannaan muovilaatikkoon (14 x 12 x 28 cm, BxTxH), joka on varustettu vesipullolla, jossa on metallijuomaputki ja joka lisäksi mahdollistaa sähköisen kytkennän avulla eläimen kielen kontaktien lukumäärän mittaamisen juomaputken

kanssa. Laatikon pohja muodostuu metallisauvoista, joihin voidaan johtaa virta ohjauselektroniikan avulla.

Laatikkoon panemisen jälkeen eläimillä on aikaa viisi minuuttia löytää juomaputki ja nuolaista sitä 50
 5 kertaa. Eläimiä, jotka tämän ajan kuluessa eivät ole löytäneet juomaputkea, ei käytetä kokeessa. Näiden 50:n nuolutapahtuman (nuolaisujen) jälkeen juomaputkeen ja pohjasauvoihin yhdistetään kulloinkin virta viideksi sekunniksi (tasavirta 300 μ A) ja katkaistaan sitten jälleen vii-
 10 deksi sekunniksi. Tätä sarjaa jatketaan edelleen vaihdellen viiden minuutin ajan, jolloin eläimen juomaputkikontaktien lukumäärä ärsytysvirtafaasin ja ärsytysvirrattoman faasin aikana rekisteröidään erilaisilla elektronisilla laskimilla.

15 Kulloinkin kahdeksan eläimen ryhmiä annosta kohden käsitellään koeaineilla, jotka on lietetty 1-%:iseen tyloosigeeliin, annon tapahtessa suun kautta mahaletkulla. Injektiotilavuudet ovat 5 ml kehon painon kiloa kohden. Koestus edellä mainitussa koelaitteessa tapahtuu yksi ja
 20 kaksi tuntia koeaineiden antamisen jälkeen. Juomaputkikontaktien lukumäärä ärsytysvirtafaasissa on koemuuttujana. Kontaktien keskimääräinen lukumäärä tässä faasissa kontrolliryhmän osalta asetetaan 100 %:ksi ja kontaktilukumäärän lisääntyminen tai väheneminen koeaineella käsiteltyjen eläinten osalta ilmoitetaan prosentteina kontrol-
 25 liryhmään verrattuna.

Tuskaa lievittävät aineet vaikuttavat tässä kokeessa tavallisesti selvästi vedenoton (nuolaisujen) lisääntymiseen ärsytysvirtafaasissa verrattuna käsittelemättömiin
 30 kontrolleihin. Mikäli annoksen ja vaikutuksen välinen lineaarinen tai logaritminen suhde on tiedossa, $ED + 100$ (so. annos, joka aiheuttaa vedenoton lisääntymisen 100 % kontrolliryhmään verrattuna) lasketaan refressioanalyysin avulla. Ellei lineaarinen annoksesta riippuvuus ole tie-
 35 dossassa, määritetään pienin tehoava annos (MED), so. alhaisin koeaineen annos, joka vielä aiheuttaa staattisesti

merkittävän vedenoton lisääntymisen kontrolliryhmään verrattuna ($p = 0,05$, DUNNET-testi).

Geller-Seifter-Konflikt-Test

Menetelmä (Geller, I. ja Seifter, J., Psychopharmacologia 1 (1962), 482):

Menetelmässä käytetään Wistar-urosrottia, omaa jälkikasvua (SPF Hattersheim), joiden paino on välillä 240 - 370 g ja jaetaan kahdeksan eläimen koeryhmiin. Kussakin tapauksessa neljä eläintä pannaan yhdessä muovihäkkeihin (56 x 38 x 20 cm) ja pidetään punnituin rehumäärin noin 80 %:ssa kehojensa normaalipainosta.

Eläimet harjotetaan painamaan SKINNER-laatikossa kosketinta saadakseen palkinnon muodossa makeutettua maitotiivistettä. Laatikossa on kaksi kosketinta mikrokytkimineen, kovaääninen, ovilyhty, kaksi merkkivaloa koskettimien yläpuolella sekä metallisauvoista tehty lattia. Harjoituskaava nojautui GELLER'in ja SEIFTER'in työhön (1962), DAVIDSON & COOK'in modifikaatio (Psychopharmacologia 15 (1969), 159-168): Kussakin koe-erässä on neljä 15 minuutin jaksoa, jotka kaikki koostuvat 12 minuutin "Variable Interval" (VI) -faasista ja 3-minuuttisesta "Fixed ration" (FR) -faasista. VI-faasin aikana eläimet saavat kosketinpainalluksen myötä maitopalkintoja satunnaisgeneraattorin avulla ohjatuin 10 - 110 sekunnin aikavälein keskiarvon ollessa 60 15 sekuntia. FR-faasin aikana eläimet saavat palkinnon jokaisesta kosketinpainalluksesta, lisäksi kuitenkin jokaisen kolmannen kosketinpainalluksen yhteydessä annetaan tuskallinen sähköärsytys lattiasauvoista, konfliktitilanteen luomiseksi.

Sähköisen ärsytyksen virranvoimakkuus säädetään yksilöllisesti kullekin eläimelle (0,3 - 0,5 mA) siten, että koskettimen painallusmäärä koko FR-faasin aikana on välillä 5 - 15.

Harjaannuttaminen tapahtuu viitenä päivänä viikossa, kokeet koeaineilla suoritetaan kerran viikoittain. Koska eläimet toimivat omina kontrolleinaan, ennen

kutakin koetta koeaineilla, suoritetaan vähintään kaksi
 esiarvomäärittystä ilman koeainetta. Kokeiltavat yhdisteet
 suspendoidaan 1-%:iseen Tylose-geeliin ja annetaan 30 mi-
 nuuttia ennen kokeen alkua suun kautta mahaletkulla tila-
 5 vuuden ollessa 2 ml/kg. Muutoksia kosketinpainallusarvois-
 sa VI-faasissa pidetään motorisen aktiivisuuden vaikutuk-
 sena ja kosketinpainallusarvojen kohoamista FR-faasissa
 pidetään osoituksena "konfliktin vastaisesta" tai "tuskaa
 lievittävästä" vaikutuksesta. Useimmiten määritetään koe-
 10 aineen pienin tehoava annos (MED), so. alhaisin koestet-
 tu annos, joka vielä aiheuttaa staattisesti merkittävän
 kosketinpainallusarvojen muutoksen ($p = 0,05$; WILCOXON
 matched pairs signed rank test).

Näissä molemmissa koemalleissa määritetyt MED-ar-
 15 vot suun kautta antamisen jälkeen ovat välillä 2,5 -
 30 mg/kg koe-eläimen kehon painoa (ks. taulukko). Taulu-
 kossa on lisäksi ilmoitettu vastaanotettujen palkintojen
 (vesi tai maito) prosentuaaliset lisääntymiset.

Seuraavassa taulukossa voidaan päätellä edellä se-
 20 lostettujen eläinkokeiden antamat tulokset. Ne osoittavat
 keksinnön mukaisten bis-tert.butyyliamino-substituoitujen
 1,3,5-triatsiinijohdannaisten kaatumatautia lievittävän
 ja tuskaa lievittävän vaikutuksen.

	Yhdiste esimer- kissä	Ptz hiiri ED 50	ECS hiiri mg/kg p.o.	Lick-Sh. rotta MED mg/kg	Geller rotta p.o.
5	1	4,2 2,1	32	10:+ 63 %	3:+ 91 % 10:+ 97 % 30:+382 %
10	2	2,4	30	30:+ 74 % 10:+ 61 %	-
	3	3,2	30	30:+ 87 % 10:+ 75 %	-
	4	8,3	30	10:+ 82 %	2,5:+22 %
15	5	12,2	30	30:+ 34 %	-
	6	10,0	20,7	10:+103 %	10:+ 61 % 10:+222 %
	7	6,9	14,5	30:+101 %	-
	8	2,3	46,6	10:+154 % 30:+230 %	10:+ 76 % 30:+ 91 %
20	9	10,3	24,7	30:+ 68 %	-
	10	30	19,7	30:+ 61 %	

Koska kaatumatautikohtaukset aiheutuvat usein stressistä ja tuskaisuustilanteista, keksinnön mukaisten yhdisteiden kaatumatautia lievittävän ja tuskaisuutta lievittävän vaikutuksen yhdistelmä on erityisen arvokas kaatumatautisairauksien hoidossa.

Keksintö koskee edelleen kaavan I mukaisten 2,4-bis(tert.butyyliamino)-1,3,5-triatsiinijohdannaisten käyttöä kaatumatautisairauksien ja tuskaisuustilojen hoidossa ja ennaltaehkäisyssä, edelleen mainitun yhdisteen käyttöä valmistettaessa lääkeaineita, joita käytetään edellä mainittujen sairauksien hoitamiseen ja ennaltaehkäisyyn. Keksinnön lisäkohteena ovat tätä yhdistettä sisältävät lääkeaineet.

Lääkeaineita valmistetaan sinänsä tunnettujen, ammattimiehen tiedossa olevien menetelmien mukaisesti. Lääkeaineena käytetään farmakologisesti tehoava määrä keksinnön mukaista yhdistettä vaikuttavana aineena joko sellaisenaan tai ensisijaisesti yhdistelmänä sopivien apuaineiden kanssa tablettien, lääkerakeiden, kapselien, peräpuikkojen, emulsioiden, suspensioiden tai liuosten muodossa, joissa vaikutusainepitoisuus on noin 95 %, ensisijaisesti välillä 10 - 75 %.

10 Mitkä apuaineet halutun lääkeaineseosmuodon kannalta ovat sopivia, ovat ammattimiehen tiedossa ammattitaitonsa perusteella. Tablettiapua-
 15 aineiden, liuottimien, geelinmuodostajien, peräpuikkopohjien ja muiden vaikutusaineen kantajien ohella voidaan käyttää esimerkiksi antioksidantteja, dispergointiaineita, emulgaattoreita, vaah-
 toamista ehkäiseviä aineita, makua korjaavia aineita, säilytysaineita, liukenemista välittäviä aineita tai väri-

20 Vaikutusainetta voidaan antaa suun kautta, parenteraalisesti, laskimonsisäisesti tai peräaukon kautta, jolloin anto suun kautta on ensisijainen tapa.

Suun kautta tapahtuvaa antomuotoa varten aktiivinen yhdiste sekoitetaan tähän tarkoitukseen soveltuvien
 25 lisäaineiden, kuten kantajien, stabilisaattorien tai neutraalien laimennusaineiden kanssa ja saatetaan tavallisin menetelmin sopiviin antomuotoihin, kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, pistokapseleiksi, vesi-, alkoholi- tai öljysuspensioiksi tai vesi-, alkoholi- tai öljyliuoksiksi. Neutraaleina kantajina voidaan käyttää esimerkiksi
 30 arabikumia, magnesiumoksidia, magnesiumkarbonaattia, maitosokeria, glukoosia tai tärkkelystä, erityisesti maissitärkkelystä. Tällöin valmistus voi tapahtua sekä kuiva-
 että myöskin märkägranulaatin muodossa. Öljymäisinä kantaja-aineina tai liuottimina tulevat kysymykseen esimerkiksi
 35 kasvis- tai eläinöljyt, kuten auringonkukkaöljy tai kalanmaksaöljy.

Ihonalaista tai laskimonsisäistä aplikointia varten vaikuttava aine saatetaan haluttaessa siihen tarkoitukseen tavallisesti käytettävien aineiden, kuten liukenevista välittävien aineiden, emulgaattorien tai muiden apu-
 5 aineiden kanssa liuoksen, suspension tai emulsion muotoon. Liuottimina tulevat kysymykseen esimerkiksi vesi, fysiologinen keittosuolaliuos tai alkoholit, esimerkiksi etanoli, propanoli, glyseriini, niiden ohella myöskin sokeriliuokset, kuten glukoosi- tai manniittiliuokset tai myös
 10 erilaisten mainittujen liuottimien seos.

Päivittäin annettava annos on valittava sellaiseksi, joka on sovitettu käytettävän triatsiinijohdannaisen vaikutuksen ja halutun tehokkuuden mukaisesti. Potilasta kohden ainetta annetaan päivittäin noin 5 - 200 mg, ensisijaisesti suun kautta. Kaatumatautia lievittävänä aineena käytettäessä annostus on ensisijaisesti 10 - 100 mg
 15 päivittäin, jolloin annos yksikköä kohden on tarkoituksenmukaisesti 2,5 - 25 mg. Tuskaisuutta lievittävänä aineena sitä annetaan päivittäin noin 5 - 50 mg, yksittäisten annosten ollessa välillä noin 1,0 - 20 mg. Luonnollisestikin voidaan käyttää myös näitä suurempia tai pienempiä annostusyksiköitä, jotka mahdollisesti ennen aplikointia ovat jaettavissa osiksi tai moninkertaistettavissa.

Esimerkki 1

25 2,4-bis(tert-butyylimino)-6-piperidiino-1,3,5-triatsiini

25,8 g 2,4-bis(tert.butyylimino)-6-kloori-1,3,5-triatsiinia liuotetaan sekoittaen seokseen, jossa on 18 mg piperidiiniä ja 300 ml tetrahydrofuraania. Sitten
 30 reaktioseosta lämmitetään paluujäähdyttäjän alla kiehua, kunnes reaktio on tapahtunut täydellisesti; jota reaktiota voidaan seurata ohkokromatografisesti käyttämällä apuna Merck'in DC-valmislevyjä Kieselgel 60F-254; toteaminen UV-lampun 254 nm alla, liuotin kloroformi/
 35 tanoli, 9:1 (til./til.), R_f 0,81. Liuotin imetään pois rotaatiohaiduttimessa vakuuissa ja jäännös liuotetaan

kaksifaasiseokseen (250 ml metyleenikloridia/250 ml vettä). Vesifaasin erottamisen jälkeen metyleenikloridiliuos lisätään puhdistamista varten aluminiumoksidi/neutraalipylvääseen. Värittömästä liuoksesta saadaan 2,4-bis(tert. butyyliamino)-6-piperidiino-1,3,5-triatsiinia kiteisessä muodossa, jonka sulamispiste on 208°C. Saanto: 28,8 g (94 % teoreettisesta).

Esimerkin 1 mukaisesti saadaan käyttämällä edellä mainittuja liuottimia muita keksinnön mukaisia aineita (esimerkit 2-11).

Esimerkki 2

2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-pyrrolidiino-1,3,5-triatsiini, sp. 246°C.

Esimerkki 3

2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-(piperidiino-amino)-1,3,5-triatsiini, sp. 206°C.

Esimerkki 4

2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-(morfoliino-amino)-1,3,5-triatsiini, sp. 185°C.

Esimerkki 5

2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-imidatsolyyli-1,3,5-triatsiini, sp. 187°C.

Esimerkki 6

2,4-bis(tert-butyyliamino)-6-(N'-dimetyylihydrat-siino)-1,3,5-triatsiini, sp. 193°C.

Esimerkki 7

2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-dietyyliamino-1,3,5-triatsiini, sp. 121°C.

Esimerkki 8

2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-isopropyliamino-1,3,5-triatsiini, sp. 146°C.

Esimerkki 9

2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-syklopentyyliamino-1,3,5-triatsiini, sp. 150°C.

Esimerkki 10

2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-(1,2-dimetyylipropyliamino)-1,3,5-triatsiini, sp. 143°C.

Esimerkki 11

- 5 2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-(4-hydroksibutyyliamino)-1,3,5-triatsiini, sp. 175°C.

Esimerkki 12

2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-(1,1-dimetyyli-3-hydroksipropyliamino)-1,3,5-triatsiini

- 10 Seosta, jossa on 12,9 g 2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-kloori-1,3,5-triatsiinia ja 13,5 g 3-metyyli-3-aminobutanolia (1) pidetään 300 ml:n kanssa p-ksyleeniä paineastiassa 24 tuntia 150°C:ssa. Jäähdyttämisen jälkeen reaktioseosta sekoitetaan 300 ml:n kanssa vettä. Orgaanisen
- 15 faasin jäännöstä sekoitetaan sitten 200 ml:n kanssa petrolieetteriä. Eristämisen ja ohkokromatogrammissa kuivaamisen jälkeen (olosuhteet kuten esimerkissä 1 on esitetty) halutun reaktiotuotteen $R_5 \approx 0,43$. Sulamispiste 147°C. Saanto 15,3 g (94,2 % teoreettisesta).
- 20 Esimerkin 12 mukaisesti saatiin seuraavia keksinnön mukaisia aineita.

Esimerkki 13

2,4-bis(tert-butyyliamino)-6-N-metyyli-N-butyyliamino-1,3,5-triatsiini, sp. 139°C.

- 25 Esimerkki 14

2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-(2-butyyliamino)-1,3,5-triatsiini, sp. 133°C.

Esimerkki 15

- 30 2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-pentyyliamino-1,3,5-triatsiini, sp. 108°C.

Esimerkki 16

2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-(3-pentyyliamino)-1,3,5-triatsiini, sp. 125°C.

Esimerkki 17

- 35 2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-isobutyyliamino-1,3,5-triatsiini, sp. 81°C.

Esimerkki 18

2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-N-isopropyyli-N-metyyliamino-1,3,5-triatsiini, sp. 199°C.

Esimerkki 19

- 5 a) 2,4-dikloori-6-di-isopropyyliamino-1,3,5-triatsiini

Liuokseen, jossa on 18,4 g 2,4,6-trikloori-1,3,5-triatsiinia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään 0°C:ssa sekoittaen tiputtamalla 22 g di-isopropyyliamiinia. Sen
 10 jälkeen sekoitetaan vielä 0°C:ssa 30 minuuttia. Erilleen laskehtinut di-isopropyyliamiinihydrokloridi erotetaan ja suodatinjäännös pestään sen jälkeen tetrahydrofuraanilla. Yhdistetyistä suodoksista saadun jäännöksen ohkokromatogrammissa (ks. esimerkkiä 1, liuotin kuitenkin etikkahap-
 15 poetyyliesteri/heksaani 1:3) $R_f = 0,77$. Sulamispiste on 102°C. Saanto 24,3 g (97,5 % teoreettisesta).

b) 2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-di-isopropyyliamino-1,3,5-triatsiini

12,5 g 2,4-dikloori-6-di-isopropyyliamino-1,3,5-
 20 triatsiinia annetaan reagoida 200 ml:n kanssa tert.butyyliamiinia 150°C:ssa 24 tuntia paineastiassa. Ylimääräinen tert.butyyliamiini saadaan takaisin rotaatiohaiduttimen avulla vakuuissa. Jäännös liuotetaan sitten kaksifaasiseokseen, jossa on 250 ml kloroformia ja 250 ml
 25 vettä. Erotetusta orgaanisesta faasista saadaan haluttua 2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-di-isopropyyliamino-1,3,5-triatsiinia ja se kiteytetään uudelleen etanolista. Värittömiä kiteitä. Saanto 14,7 g (91 % teoreettisesta). Sulamispiste 145°C. Ohkokromatografiaa käyttäen (ks. esi-
 30 merkkiä 1), liuotin etikkahappoetyyliesteri, $R_f = 0,56$. Toteaminen UV-lampun alla 254 nm.

Esimerkki 20

2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-dimetyyliamino-1,3,5-triatsiini, sp. 192°C.

- 35 Tätä triatsiini johdannaista valmsitetaan esimerkin 19b mukaisesti 2,4-dikloori-6-dimetyyliamino-1,3,5-triatsiinin (sp. 108°C) avulla.

Esimerkki 21

2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-(1,1-dimetyyli-2-hydroksi-etyyliamino)-1,3,5-triatsiini

- 45 g 2-amino-2-metyylipropanolia (1) ja 12,9 g
 5 2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-kloori-1,3,5-triatsiinia sekoitetaan kolme tuntia 150°C:ssa. Reaktioseosta sekoitetaan sen jälkeen hyvin 1 000 ml:n kanssa tislattua vettä noin 35-40°C:ssa. Liukenematon osa eristetään ja pestään sen jälkeen vedellä. Vakuumissa kuivaamisen jälkeen kiteytetään uudelleen tolueenista. Saanto 14,2 g (91,0 % teoreettisesta). Sp. 163°C. Ohkokromatografia, katso esimerkkiä 1, liuotin etikkahappoetyyliesteri, $R_f = 0,38$.

Esimerkki 22

- 2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-(1,1-bis-hydroksimetyylietyyliamino)-1,3,5-triatsiini, sp. 198°C.
 15

Esimerkki 23

2,4-bis(tert.butyyliamino)-6-(tris-hydroksimetyyli-metyyliamino)-1,3,5-triatsiini, sp. 236°C.

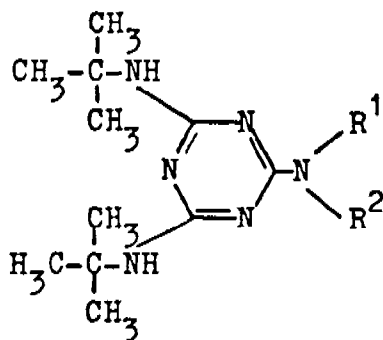
- Esimerkkejä 22 ja 23 saatiin esimerkin 21 mukaisesti. Esimerkissä 23 reaktiolämpötila nostettiin 175-180°C:seen.
 20

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä 2,4-bis(tert.butyyliamino)-1,3,5-triatsiinien valmistamiseksi, joiden yleiskaava I on

5

10



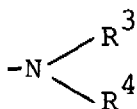
I

jossa

15 R^1 merkitsee C_{1-6} -alkyyliä, C_{2-6} -monohydroksialkyyliä, C_{3-6} -dihydroksialkyyliä, C_{4-6} -trihydroksialkyyliä, alkoksialkyyliä, jossa on kaikkiaan 3-7 hiiliatomia, C_{3-7} -alkenyliä, C_{3-7} -sykloalkyyliä, sykloalkyylialkyyliä, jossa on kaikkiaan 4-7 hiiliatomia, C_{1-6} -alkyyliamino, dialkyyliamino, jossa on kaikkiaan 2-10 hiiliatomia tai amino-

20 tähdettä, jonka kaava on

25



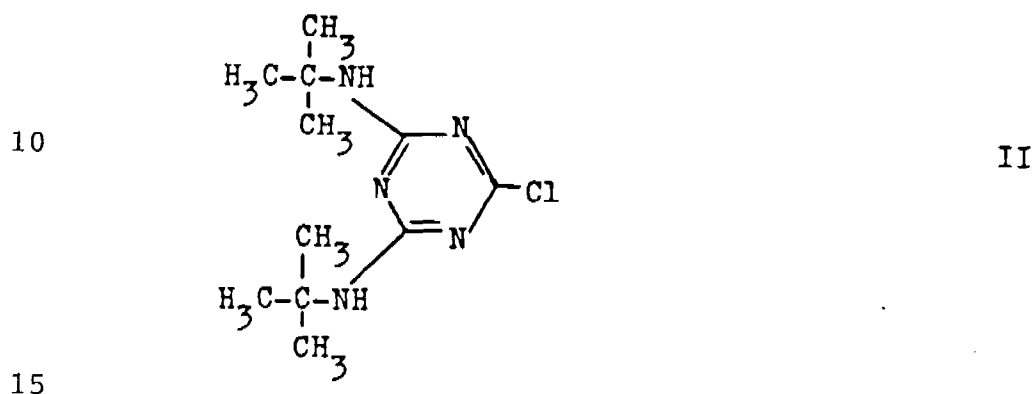
jossa R^3 ja R^4 yhdessä merkitsevät alkyleeniketjua, jossa on 3-6 metyleeniryhmää, joista mahdollisesti yksi on korvattu O:lla tai S:llä tai joista yhdessä mahdollisesti

30 on substituenttina C_{1-3} -alkyyli ja R^2 on vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -hydroksialkyyli, alkoksialkyyli, jossa on kaikkiaan 3-7 hiiliatomia tai C_{3-7} -alkenyli tai

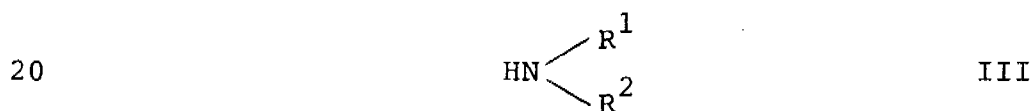
R^1 ja R^2 yhdessä muodostavat typpiä atomin kanssa 4-7-jäsenen, yksi, kaksi tai kolme typpiä atomia sisältävän,

35 tyydyttymättömän, osittain hydratun tai tyydyttyneen

heterosyklisen rengassysteemin, jossa mahdollisesti on
 substituenttina C_{1-3} -alkyyli tai R^1 ja R^2 muodostavat yh-
 dessä typpiä atomin kanssa morfoliini- tai tiomorfoliinitäh-
 teen, jolloin kuitenkin samanaikaisesti R^1 ei merkitse
 5 tert.butyyliä ja R^2 vetyä, t u n n e t t u siitä, että
 a) yleiskaavan II mukaisen yhdisteen

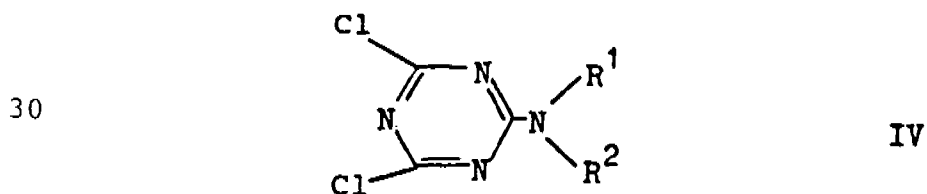


ja yleiskaavan III mukaisen amiinin



jossa R^1 :llä ja R^2 :lla on samat merkitykset kuin kaavas-
 sa I, annetaan reagoida keskenään yleiskaavan I mukaisek-
 25 si yhdisteeksi, jossa R^1 :llä ja R^2 :lla on ilmoitetut mer-
 kitykset tai

b) yleiskaavan IV mukaisen yhdisteen



jossa R^1 :llä ja R^2 :lla myöskin on samat merkitykset kuin
 35 kaavassa I, annetaan reagoida tert.butyyliamiinin kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että menetelmällä valmistetaan
kaavan I mukaista yhdistettä, jossa

R^1 merkitsee C_{1-6} -alkyyliä, C_{4-6} -mono-, di- tai tri-hydr-
5 oksialkyyliä, C_{5-6} -sykloalkyyliä, dialkyyliaminoa, jossa

on kaikkiaan 2-4 hiiliatomia tai aminotähdettä $-N \begin{matrix} \nearrow R^3 \\ \searrow R^4 \end{matrix}$ ja

typpiatomi yhdessä merkitsevät pyrrolidiino-, piperidiino-,
10 morfoliino tai tiomorfoliinotähdettä,
 R^2 on vety, C_{1-6} -alkyyli tai C_{4-6} -monohydroksialkyyli tai
 R^1 ja R^2 yhdessä typpiatomin kanssa muodostavat hetero-
syklisen 5-6-jäsenisen renkaan, jossa on 1-2 typpiatomia
ja on tyydyttynyt tai tyydyttymätön.

15 3. Patenttivaatimuksessa 1 esitetyn kaavan I mu-
kainen 2,4-bis(tert.butyyliamino)-1,3,5-triatsiini, jota
saadaan patenttivaatimuksen 1 mukaisella menetelmällä.

4. Menetelmä läkeaineen valmistamiseksi, t u n -
n e t t u siitä, että tehoava määrä aptenttivaatimuksen
20 1 mukaista kaavan I mukaista yhdistettä muutetaan sopi-
vaan antomuotoon.