

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 801223 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 801223

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D213/16

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 17.04.1980

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 17.04.1980

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 01.01.1981

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

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

21.04.1979 GB 7913950

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Beecham Group Limited, Beecham House 4, Burton Road, London S.W.9, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Cantello, Barrie Christian Charles, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Dihydropyridiinijohdannaiset ja menetelmä niiden valmistamiseksi.

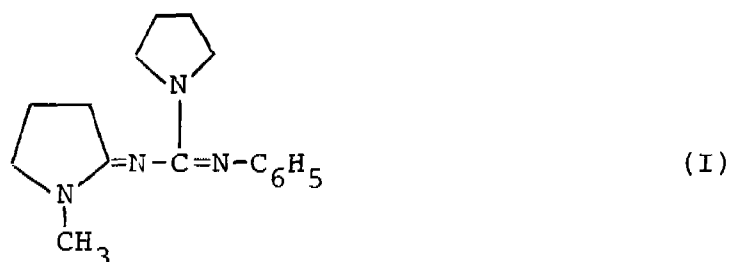
Dihydropyridinderivat och förfarande för deras framställning.

BEECHAM GROUP LIMITED, Beecham House, Great West Road,
Brentford, Middlesex, Yhdistynyt kuningaskunta

Dihydropyridiinijohdannaiset ja menetelmä niiden valmistami-
seksi - Dihydropyridinderivat och förfarande för deras
framställning

Keksintö koskee luokkaa uusia dihydropyridiinijohdannaisia,
jotka ovat käyttökelpoisia diabeteksen käsittelyssä. Keksintö
koskee myös menetelmää niiden valmistamiseksi ja niitä sisältä-
viä farmaseuttisia seoksia.

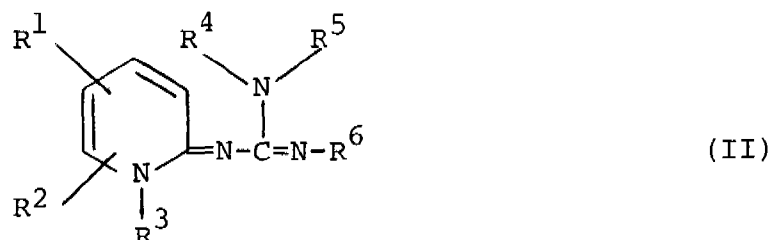
Yhdiste, jolla on kaava (I):



on esitetty käyttökelpoiseksi käsiteltäessä diabetesta bel-
gialaisessa patentissa n:o 852 565 ja aikakausjulkaisussa
Diabetes 27, 856 ja 868 (1978).

Nyt on keksitty uusi luokka dihydropyridylideeniyhdisteitä,
joilla on hypoglyseeminen aktiivisuus.

Näin ollen esillä olevan keksinnön avulla aikaansaadaan yhdiste, jolla on kaava (II), tai sen farmaseuttisesti sopiva kvaternäärinen ammonium- tai happoadditiosuola:



jossa kaavassa R^1 ja R^2 ovat substituentteja, jotka ovat kiinnittyneet johonkin dihydropyridiinirenkaan hiiliatomiin ja ovat vety, C_{1-6} alkyyli, halogeeni, karbo- C_{1-6} alkoksi tai karboksi,

R^3 on vety, C_{1-6} alkyyli, fenyyli tai bentsyyli,

R^4 on vety tai C_{1-6} alkyyli,

R^5 on C_{1-6} alkyyli, fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu aina 3 ryhmällä, jotka on valittu luokasta halogeeni,

C_{1-6} alkyyli ja C_{1-6} alkoksi, tai bentsyyli, joka mahdollisesti on substituoitu aina 3 ryhmällä, jotka on valittu luokasta halogeeni, C_{1-6} alkyyli ja C_{1-6} alkoksi, tai R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä 5- tai 6-jäsenisen renkaan jäljellä olevat jäsenet, joka rengas mahdollisesti sisältää happi-, rikki- tai lisätyypiatomin ja on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} alkyylillä, ja

R^6 on C_{1-6} alkyyli, fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu aina 3 ryhmällä, jotka on valittu luokasta halogeeni, nitro-, amino- tai trifluorimetyyli, C_{1-6} alkyyli ja C_{1-6} alkoksi, tai bentsyyli, joka mahdollisesti on substituoitu aina 3 ryhmällä, jotka on valittu luokasta halogeeni, C_{1-6} alkyyli ja C_{1-6} alkoksi.

Sopivia yhdisteen (II) happoadditiosuoloja ovat epäorgaaniset suolat, kuten sulfaatti, nitraatti, fosfaatti ja boraatti, hydrohalidit, kuten hydrokloridi, hydrobromidi ja hydrojodidi, ja orgaaniset happoadditiosuolat, kuten asetaatti, oksalaatti, tartraatti, maleaatti, sitraatti, sukkinaatti, bentsoaatti, askorbaatti, metaanisulfonaatti ja p-tolueenisulfonaatti.

Edullisimpia suoloja ovat hydrohalidisuolat.

Sopivia kvaternäärisiä suoloja ovat C_{1-6} alkyylilihalidit, erikoisesti metyylihalidi, kuten metyylijodidisuola.

Esimerkkejä sopivista C_{1-6} alkyyliryhmistä R^1-R^6 ovat metyyli, etyyli, n- ja iso-propyyli, ja n-, sek-, iso- ja tert-butyli.

Sopivia substituentteja fenyyli- ja bentsyyli-ryhmissä R^5 ja R^6 ovat orto-, meta- ja para-metyyli, metoksi, kloori, bromi, fluori, nitro ja amino.

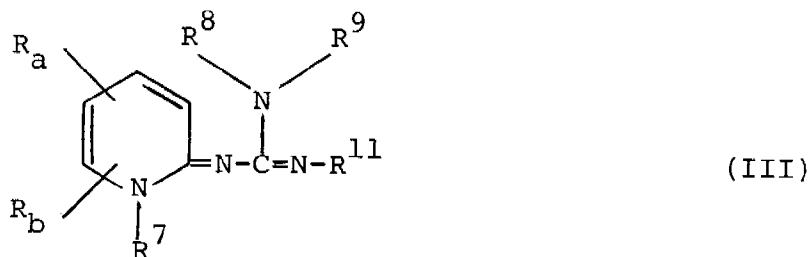
R^1 ja R^2 ovat sopivasti vety, metyyli tai halogeeni, erikoisesti vety.

R^3 on sopivasti metyyli, etyyli, n-propyyli tai fenyyli, mutta R^3 on edullisesti metyyli.

R^4 on sopivasti vety, metyyli, etyyli tai n-propyyli, ja R^5 on metyyli, etyyli, n-propyyli, fenyyli tai bentsyyli. R^4 ja R^5 ovat edullisesti molemmat etyyli. Kun R^4 ja R^5 täydentävät renkaan, ovat tällaisia renkaita sopivasti pyrrolidiini-, piperidiini-, morfoliini-, tiamorfoliini-, piperatsiini- ja 4-metyylipiperatsiinirenkaat. R^4 ja R^5 täydentävät edullisesti morfoliininrenkaan.

R^6 on sopivasti metyyli, etyyli, n-propyyli tai fenyyli, mutta R^6 on edullisesti fenyyli tai substituoitu fenyyli.

Erään sellaisten yhdisteiden alaryhmän, jotka lankeavat keksinnön piiriin, muodostavat kaavan (III) mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti sopivat kvaternääriset ammonium- ja happoadditiosuolat:



jossa kaavassa R_a ja R_b ovat samat kuin R^1 ja R^2 , jotka on määriteltä kaavassa (II), R^7 on C_{1-6} alkyyli, edullisesti metyyli,

R^8 on vety tai C_{1-6} alkyyli,

R^9 on C_{1-6} alkyyli tai bentsyyli, tai R^8 ja R^9 muodostavat yhdessä pyrrolidiini-, tiamorfoliini- tai morfoliinirenkaan jäljellä olevat jäsenet, ja

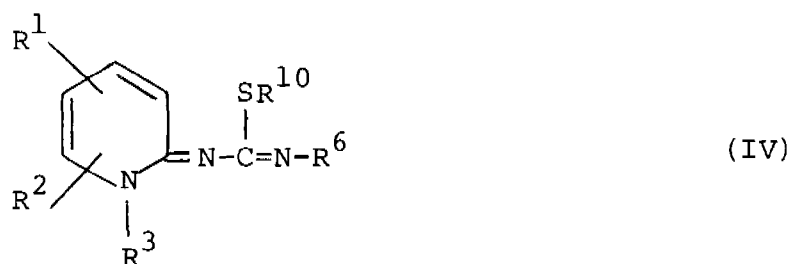
R^{11} on fenyylili, joka mahdollisesti on substituoitu aina 3 ryhmällä, jotka on valittu C_{1-6} alkyylistä, halogeenista tai nitrosta.

R^8 ja R^9 ovat molemmat edullisesti etyyli ja muodostavat yhdessä morfoliinirenkaan.

Esimerkkejä kaavan (II) mukaisista yhdisteistä ovat seuraavat:

N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiinikarboksiamidiini-hydrojodidi, N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksiamidiini-hydrojodidi, N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-4-(2,6-dimetyylimorfoliini)karboksiamidiini, N-bentsyyli-N'-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N''-fenyyli-guanidiini, N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-(4-metyylifenyyli)-4-morfoliinikarboksiamidiini-hydrojodidi, N'-(4-kloorifenyyli)-N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-4-morfoliinikarboksiamidiini-hydrojodidi, N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-(4-fluorifenyyli)-4-morfoliinikarboksiamidiini-hydrojodidi, N,N-dietyyli-N'-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N''-(4-fluorifenyyli)-guanidiini-hydrojodidi, N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-(4-nitrofenyyli)-4-morfoliinikarboksiamidiini-hydrojodidi, N,N-dietyyli-N'-(1,2-dihydro-1,3-dimetyyli-2-pyridylideeni)-N''-fenyyli-guanidiini-hydrojodidi, N-(1,2-dihydro-1,4-dimetyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksiamidiini-hydrojodidi, N-(5-bromi-1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksiamidiini-hydrojodidi, N-(5-karbo-metoksi-1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksiamidiini-hydrojodidi, N-(1,2-dihydro-1,5-dimetyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksiamidiini, N,N-dietyyli-N'-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N''-fenyyli-guanidiini, N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-4-tiamorfoliinikarboksiamidiini, N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiinikarboksiamidiini-metajodidi.

Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (IV), tai sen suola:



jossa kaavassa R^1 , R^2 , R^3 ja R^6 on määritelty kaavan (II) yhteydessä, ja R^{10} on C_{1-6} alkyyli, reagoimaan sellaisen amiinin kanssa, jolla on kaava R^4R^5NH , jossa R^4 ja R^5 on määritelty kaavan (II) yhteydessä, ja muuttamalla tämän jälkeen haluttaessa täten saatu kaavan (II) mukainen vapaa emäs farmaseutisestisesti sopivaksi suolaksi, tai muuttamalla täten saatu kaavan (II) mukaisen yhdisteen suola vapaaksi emäkseksi.

Reaktio toteutetaan sopivasti polaarisisessa orgaanisessa liuotimessa, jonka valinta ei ole kriittinen reaktion onnistumiselle edellyttäen, että se muodostaa reagenssin homogeenisen liuoksen ja on oleellisesti inertinen reagenssin ja tuotteen suhteen. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi alkanolit, kuten isopropanoli, ja alkaanihapot, kuten jääetikkahappo.

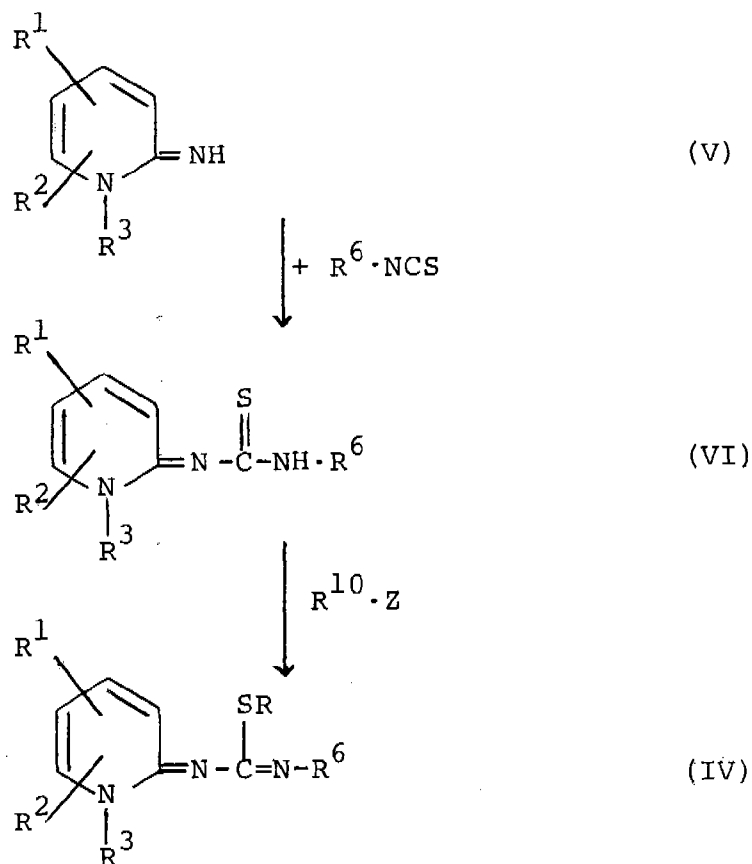
Reaktio toteutetaan yleensä kohtuullisessa lämpötilassa, so. huoneen lämpötilan yläpuolella, jolloin mukavuussyistä voidaan valita liuottimen palautusjäähdytyslämpötila.

Reaktioaika riippuu käytetyistä lähtöaineista. Reaktion kulua voidaan seurata käyttäen tavanomaisia menetelmiä, kuten ohutkerroskromatografiaa, ja päättää se silloin, kun optimimäärä tuotetta on läsnä reaktioseoksessa. Yleensä on kuitenkin todettu, että on sopivaa antaa reaktioseoksen kuumeta palautusjäähdyttäen yli yön.

Kaavan (IV) mukaiset välituotteet ovat uusia ja muodostavat keksinnön erään toteuttamismuodon.

Esimerkkejä sellaisista C_{1-6} alkyyliyhdistyksistä, joita R^{10} voi edustaa, ovat esimerkiksi metyyli, etyyli, n-propyyli tai n-butyyli, mutta R^{10} on edullisesti metyyli.

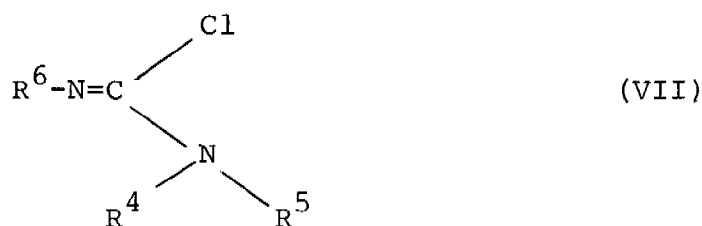
Kaavan (IV) mukaisia välituotteita voidaan valmistaa seuraavaa reaktiokaaviota käyttäen:



Täten välituotteita (IV) valmistetaan alkyloimalla tiourea (VI) käyttäen alkyloimisainetta R¹⁰·Z, jossa R¹⁰ on määritelty kaavassa (IV), ja Z on poistuva ryhmä, kuten kloridi, bromidi tai jodidi. Reaktio toteutetaan sopivasti polaarissa orgaanisessa liuottimessa, jonka valinta ei ole kriittinen. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi alempi alkanonit. Reaktio toteutetaan sopivasti liuottimen kiehumispisteessä.

Tiourea (VI) valmistetaan vuorostaan saattamalla isotiosyanaatti R⁶·NCS reagoimaan vastaavan iminoyhdisteen (V) kanssa, jossa R¹, R², R³ ja R⁶ on määritelty kaavassa (II). Tämä reaktio toteutetaan liuottimessa, kuten etanolissa, tolueenissa, bentseenissä, dioksaanissa tai tetrahydrofuraanissa. Reaktio toteutetaan kohtuullisissa lämpötiloissa, so. aina liuottimen palautusjäähdytyslämpötilaan saakka.

Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä voidaan myös valmistaa saattamalla yhdiste, jolla on kaava (VII)



jossa kaavassa R^4 , R^5 ja R^6 on määritelty kaavan (II) yhteydessä, reagoimaan iminoyhdisteen (V) kanssa, jossa R^1 , R^2 ja R^3 on määritelty kaavan (II) yhteydessä, ja muuttamalla tämän jälkeen haluttaessa täten saatu kaavan (II) mukainen vapaa emäs farmaseuttisesti sopivaksi suolaksi, tai muuttamalla täten saatu kaavan (II) mukainen yhdiste vapaaksi emäkseksi.

Reaktio toteutetaan sopivasti ei-hydroksyylijärjestelmässä, kuten eetterissä, klooratussa hiilivedyissä tai näiden seoksessa. Sopiviin liuotinjärjestelmiin sisältyvät dietyylieetterin ja kloroformin seokset. Reaktio toteutetaan sopivasti ympäristön lämpötilassa. Reaktioaika voidaan määrätä edellä kuvattuja menetelmillä käyttäen. On kuitenkin todettu sopivaksi antaa reaktioseoksen seistä yli yön.

Kaavan (VII) mukaisia välituotteita voidaan valmistaa saattamalla isosyanididikloridi, jolla on kaava $\text{R}^6\text{-N}=\text{CCl}_2$, jossa R^6 on määritelty kaavan (II) yhteydessä, reagoimaan sellaisen amiinin kanssa, jolla on kaava $\text{R}^4\text{R}^5\text{NH}$, jossa R^4 ja R^5 on määritelty kaavan (II) yhteydessä. Reaktio toteutetaan edullisesti eetteriliuotuksessa, kuten dietyylieetterissä tai tetrahydrofuraanissa. Reaktio toteutetaan edullisesti ympäristön lämpötilassa. Reaktioaika voidaan määrätä edellä kuvatuilla menetelmillä, mutta on kuitenkin todettu 2 tunnin pituinen reaktioaika riittäväksi.

Tarkoituksella käyttää kaavan (II) mukaisia yhdisteitä lääkeaineina diabeteksen käsittelyssä muodostetaan ne farmaseuttisiksi seoksiksi erilaisiin annostusmuotoihin. Keksintö käsittää myös näin ollen farmaseuttisen seoksen, joka sisältää kaavan (II) mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti sopivan kantaja- tai lisäaineen kanssa.

Tällaiset seokset voidaan muodostaa annostelua varten millä hyvänsä tavalla, vaikkakin oraalinen annostelutapa on edulli-

sin. Seokset voivat olla tablettien, kapselien, jauheiden, rakeiden tai nestemäisten preparaattien muodossa, kuten oraalisina tai steriileinä parenteraalisina liuoksina tai suspensioina.

Oraalista annostelua varten tarkoitetut tabletit ja kapselit voivat olla annosyksikkömuodossa ja voivat sisältää tavanomaisia lisäaineita, kuten sideaineita, esimerkiksi siirappia, akaasiaa, gelatiinia, sorbitolia, traganttia tai polyvinyyli-pyrrolidonia, täyteaineita, esimerkiksi laktoosia, maissitärkkelystä, kalsiumfosfaattia, sorbitolia tai glysiiniä, tabletoimisvoiteluaineita, esimerkiksi magnesiumstearaattia, talkkia, polyetyleeniglykolia tai piidioksidia, dispergoimisaineita, esimerkiksi perunatärkkelystä, tai sopivia kostutusaineita, kuten natriumlauryylisulfaattia. Tabletit voidaan päällystää menetelmillä, jotka ovat hyvin tunnettuja tavanomaisesta farmaseuttisesta käytännöstä. Oraaliset nestemäiset preparaatit voivat olla esimerkiksi vesi- tai öljysuspensoiden, liuosten, emulsioiden, siirappien tai eliksiirien muodossa, tai voivat olla kuivatutotteena, joihin voidaan lisätä vettä tai jotain muuta sopivaa väliainetta ennen käyttöä. Tällaiset nestemäiset preparaatit voivat sisältää tavanomaisia lisäaineita kuten suspendoimisaineita, esimerkiksi sorbitolia, siirappia, metyyliiselluloosaa, gelatiinia, hydroksietyyliiselluloosaa, karboksimeytyyliiselluloosaa, aluminiumstearaattigeeliä tai hydrattuja, nautittavia rasvoja, emulgoimisaineita, esimerkiksi lesitiiniä, sorbitaanimonooleaatia tai akaasiaa, vettä sisältämättömiä väliaineita (jotka voivat sisältää nautittavia öljyjä), esimerkiksi manteliöljyä, fraktioitua kookospähkinäöljyä, öljymäisiä estereitä, kuten glysiiniä, propyleeniglykolia tai etyylialkoholia, säilöntäaineita, esimerkiksi metyyli- tai propyyli-p-hydroksibentsoaattia tai sorbiinihappoa, ja haluttaessa tavanomaisia maku- ja väriaineita. Yhdiste voidaan myös haluttaessa lisätä ravintoon, kuten esimerkiksi kekseihin.

Parenteraalista annostelua varten valmistetaan nestemäisiä annosyksikkömuotoja käyttäen keksinnön mukaista yhdistettä ja steriiliä väliainetta, ja riippuen käytetystä väkevyydestä yhdiste voi olla joko suspendoituna tai liuotettuna väliaineeseen. Liuoksia valmistettaessa voidaan tämä yhdiste liuot-

taa injektioon sopivaan veteen ja steriloida suodattamalla ennen täyttämistä sopivaan pulloon tai ampulsiin ja ennen tämän sulkemista. Väliaineeseen voidaan edullisesti liuottaa lisäaineita, kuten paikallisanesteettisia, säilöntä- ja puskuroimisaineita. Stabiilisuuden parantamiseksi voidaan seos jäädyttää täyttämisen jälkeen pulloon ja vesi poistaa tyhjössä. Parenteraaliset suspensiot valmistetaan oleellisesti samalla tavoin lukuunottamatta sitä, että yhdiste suspendoidaan väliaineeseen eikä liuoteta siihen, ja steriloinnista ei voida toteuttaa suodattamalla. Yhdiste voidaan steriloida käsittelemällä etyleenioksidilla ennen suspendoimista steriiliin väliaineeseen. Seoksessa käytetään edullisesti pinta-aktiivista tai kostutusainetta yhdisteen tasaisen jakautumisen edistämiseksi.

Seokset voivat sisältää 0,1-99 paino-%, edullisesti 10-60 paino-%, aktiivista ainetta annostustavasta riippuen. Se annostus, jota käytetään aikuisten käsittelyyn, riippuu luonnollisesti käytetyn aktiivisen aineosan voimakkuudesta, mutta on tavallisesti alueella 0,1-150 mg/kg/vrk.

Seuraavat esimerkit kuvaavat eräiden keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta:

Esimerkki 1

N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiinikarboksiamidiini-hydrojodidi

a) 1-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-3-fenyyli-2-tiourea

Natriummetoksidia (0,71 g) lisättiin 1,2-dihydro-1-imino-1-metyylipyridiini-hydrojodidiin (3,1 g) etanolissa (30 ml) ja kuumennettiin palautusjäähdyttäen samalla kun siihen lisättiin fenyyli-isosyanaattia (1,96 g) etanolissa (20 ml) 5 min kuluessa. Saatua seosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen ja sekoittaen 50 min, jäähdytettiin jään avulla, suodatettiin, pestiin hyvin etanolilla ja kuivatettiin, jolloin saatiin tuote, sp. 186,5-188^o, analyttisen puhtaana. Kiteytettäessä uudelleen etanolista saatiin näyte, sp. 186-187^o.

b) 3-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-2-metyyli-1-fenyyli-2-tiopseudourea-hydrojodidi

Seosta, jossa oli 1-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-3-fenyyli-2-tioureaa (15,5 g), metyylijodidia (11,93 g) ja asetonia (175 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttämällä ja sekoittaen 40 min, jäähdytettiin jään avulla ja suodatettiin, jolloin saatiin analyyttisen puhtasta tuotetta, sp. 150-151^o.

c) N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiinikarboksiamidiini-hydrojodidi

Seosta, jossa oli 3-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-2-metyyli-1-fenyyli-2-tiopseudourea-hydrojodidia (2,55 g) ja pyrrolidiinia (3,24 g) kuivassa isopropanolissa (60 ml), kuumennettiin palautusjäähdyttämällä ja sekoittaen 20 tuntia, jäähdytettiin jään avulla, suodatettiin, pestiin hyvin isopropanolilla ja sitten dietyylieetterillä, jolloin saatiin analyyttisen puhtas tuote hydrojodidisuolana, sp. 239-240^o.

Esimerkit 2 - 4

Analogisella menetelmällä siihen nähden, joka on kuvattu esimerkissä 1(c), saatiin seuraavat tuotteet saattamalla 3-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-2-metyyli-1-fenyyli-2-tiopseudourea-hydrojodidi, joka on kuvattu esimerkissä 1(b), reagoimaan vastaavan amiinin kanssa:

Esimerkki 2

N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksiamidiini-hydrojodidi, sp. 213,5-215^o.

Esimerkki 3

N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-4-(2,6-dimetyylimorfoliini)karboksiamidiini, sp. 142-144^o.

Esimerkki 4

N-bentsyyli-N'-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N"-fenyyliguanidiini öljynä, joka puhdistettiin patsaskromatografisesti piioksidipatsaassa käyttäen elutoimisaineena 7 % (33 % dimetyyliamiinia etanolissa) dikloorimetaanissa.

Esimerkit 5 - 13

Seuraavat tioureat valmistettiin analogisella menetelmällä siihen nähden, joka on kuvattu esimerkissä 1(a), vastaavista imiineistä ja isotiosyanaatista:

1-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-3-(4-metyylifenyyli)-2-tiourea,

3-(4-kloorifenyyli)-1-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-2-tiourea, sp. 164-166⁰.

1-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-3-(4-fluorifenyyli)-2-tiourea, sp. 179-180⁰,

1-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-3-(4-nitrofenyyli)-2-tiourea, sp. 204-208⁰,

1-(1,2-dihydro-1,3-dimetyyli-2-pyridylideeni)-3-fenyyli-2-tiourea, sp. 202,5-203,5⁰,

1-(1,2-dihydro-1,4-dimetyyli-2-pyridylideeni)-3-fenyyli-2-tiourea, sp. 207-209⁰,

1-(5-bromi-1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-3-fenyyli-2-tiourea, sp. 183-186⁰ (kloroformi-dietyylieetteri),

1-(5-karbometoksi-1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-3-fenyyli-2-tiourea, sp. 176-178⁰.

Saatettaessa nämä tioureat reagoimaan metyylijodidin kanssa analogisella menetelmällä siihen verrattuna, joka on kuvattu esimerkissä 1(b), saatiin seuraavat 2-metyyli-2-tiopseudo-ureat:

3-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-2-metyyli-1-(4-metyylifenyyli)-2-tiopseudourea-hydrojodidi, sp. 147-150⁰C,

1-(4-kloorifenyyli)-3-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-2-metyyli-2-tiopseudourea-hydrojodidi, sp. 163-164⁰, (isopropanoli),

3-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-1-(4-fluorifenyyli)-2-metyyli-2-tiopseudourea-hydrojodidi, sp. 114-115,5⁰,

3-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-2-metyyli-1-(4-nitrofenyyli)-2-tiopseudourea-hydrojodidi, so. 173-176⁰,

3-(1,2-dihydro-1,3-dimetyyli-2-pyridylideeni)-2-metyyli-1-fenyyli-2-tiopseudourea-hydrojodidi,

3-(1,2-dihydro-1,4-dimetyyli-2-pyridylideeni)-2-metyyli-1-fenyyli-2-tiopseudourea-hydrojodidi, sp 168-172⁰ (metanoli-dietyylieetteri),

3-(5-bromi-1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-2-metyyli-1-fenyyli-2-tiopseudourea-hydrojodidi, so. 184-186^o,

3-(5-karbometoksi-1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-2-metyyli-1-fenyyli-2-tiopseudourea-hydrojodidi, sp. 168-169^o.

Vastaavan 2-metyyli-2-tiopseudourea-hydrojodidin ja amiinin reagoidessa keskenään saatiin seuraavat guanidiinit analogisella menetelmällä siihen nähden, joka on kuvattu esimerkissä 1(c).

Esimerkki 5

N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-(4-metyylifenyyli)-4-morfoliinikarboksiamidiini-hydrojodidi, sp. 206-207^o (etanoli-dietyylieetteri).

Esimerkki 6

N'-(4-kloorifenyyli)-N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-4-morfoliinikarboksiamidiini-hydrojodidi, so. 207-209^o (metanoli-dietyylieetteri).

Esimerkki 7

N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-(4-fluorifenyyli)-4-morfoliinikarboksiamidiini-hydrojodidi, sp. 171-173^o.

Esimerkki 8

N,N-dietyyli-N'-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N''-(4-fluorifenyyli)guanidiini-hydrojodidi, sp. 129,5-130,5^o (metanoli-dietyylieetteri).

Esimerkki 9

N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-(4-nitrofenyyli)-4-morfoliinikarboksiamidiini-hydrojodidi, sp. 221-223^o.

Esimerkki 10

N,N-dietyyli-N'-(1,2-dihydro-1,3-dimetyyli-2-pyridylideeni)-N''-fenyyliguanidiini-hydrojodidi, sp. 215-216^o (metanoli-dietyylieetteri).

Esimerkki 11

N-(1,2-dihydro-1,4-dimetyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-4-

morfoliinikarboksiamidiini-hydrojodidi, sp. 181-182° (metanoli-dietyylieetteri).

Esimerkki 12

N-(5-bromi-1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksiamidiini-hydrojodidi, sp. 226-228°.

Esimerkki 13

N-(5-karbometoksi-1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksiamidiini-hydrojodidi, sp. 214-215° (metanoli-dietyylieetteri).

Esimerkki 14

N-(1,2-dihydro-1,5-dimetyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-4-morfoliinikarboksiamidiini

Morfoliinia (2,70 g) tetrahydrofuraanissa (30 ml) lisättiin tipottain lämpötilassa 0°C samalla sekoittaen liuokseen, jossa oli fenyyli-isosyanididikloridia (2,70 g) tetrahydrofuraanissa (40 ml), sekoitettiin 1 tunti ja suodatettiin sitten. Suodos lisättiin seokseen, jossa oli 1,5-dimetyyli-1,2-dihydro-2-iminopyridiiniä (3,79 g) tetrahydrofuraanissa (50 ml) ja metyleenikloridissa (50 ml), ja seosta sekoitettiin yli yön ja se suodatettiin sitten. Suodos haihdutettiin kuiviin, jäännös liuotettiin laimeaan kloorivetyhappoon, pestiin dietyylieetterillä (kerran), tehtiin emäksiseksi laimealla natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin dietyylieetterillä (kahdesti). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä (kerran), kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin. Jäännös kiteytettiin isopropanolista, jolloin saatiin analyyttisen puhtas tuote, sp. 98-99°.

Esimerkit 15 ja 16

Käyttäen vastaavaa imiiniä ja amiinia valmistettiin seuraavat yhdisteet fenyyli-isosyanididikloridista analogisella menetelmällä siihen nähden, joka on kuvattu esimerkissä 14.

Esimerkki 15

N,N-dietyyli-N'-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N''-fenyyliguanidiini, sp. 113-114° (petrolieetteri, kp. 60-80°).

Esimerkki 16

N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-4-tiamorfoliinikarboksiamidiini, sp. 208-210⁰.

Esimerkki 17

N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiinikarboksiamidiini-metajodidi

Seoksen, jossa oli N-(1,2-dihydro-1-metyyli-2-pyridylideeni)-N'-fenyyli-1-pyrrolidiinikarboksiamidiinia (1,78 g) ja jodimetaania (1,30 g) tetrahydrofuraanissa (25 ml), annettiin seistä 24 tuntia. Suodatettaessa saatiin haluttu metajodidi, sp. 188-189⁰, jolla oli analyyttinen puhtaus.

Biologiset arvotAktiivisuus glukoosin sietokykyyn nähden paastonneissa hiirissä

Tätä koetta varten annettiin hiirien paastota 24 tuntia ennen koetta ja ne jaettiin sitten mielivaltaisesti 8 hiiren suuruisiin ryhmiin. Yhdisteet saatiin oraalisesti 1 %:ssa vesipitoisessa karboksimeytyyliselluloosassa (10 ml/kg ruumiinpainoa) ja 30 min myöhemmin annettiin glukoosia (1 g/kg) subkutaanisena annoksena. Verinäytteitä glukoosianalyysiä varten otettiin hiiren hännästä 60 min glukoosin annostelun jälkeen ja tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

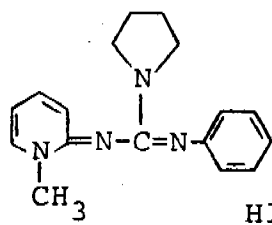
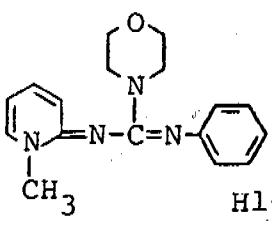
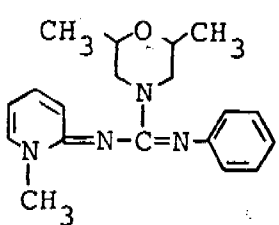
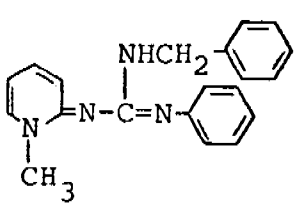
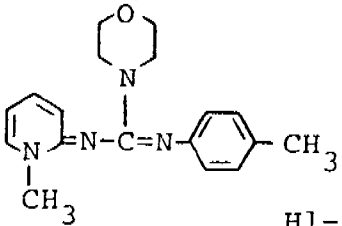
Huom.

Vakiojärjestelmä, joka osoittaa tulosten merkitystä vertailutuloksiin nähden (annos = 0 mmoolia/kg), jolloin annettiin ainoastaan 1 %:sta karboksimeytyyliselluloosan vesiliuosta, on seuraava:

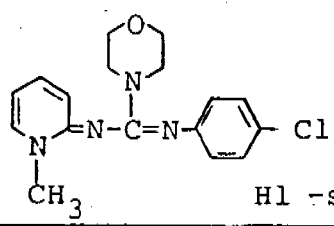
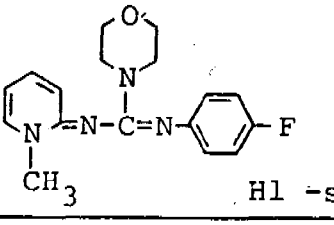
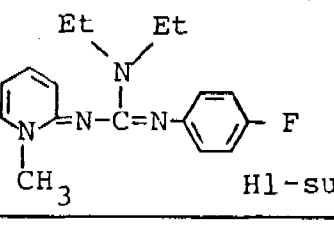
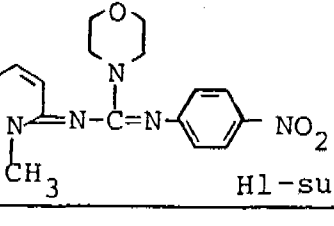
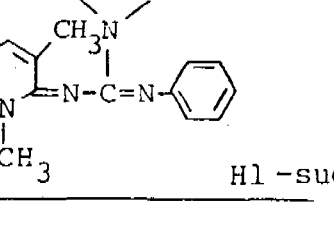
xx P < 0,05
xxx P < 0,01
xxxx P < 0,001

Seuraavassa taulukossa on sarakkeessa A esitetty yhdisteen annos (mmoolia/kg ruumiinpainoa) ja sarakkeessa B veren glukoosiväkevyys (mmoolia/l) 60 min subkutaanisen glukoosiannostelun jälkeen.

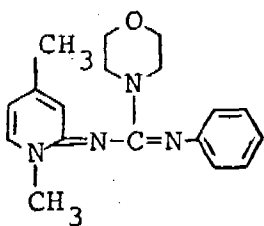
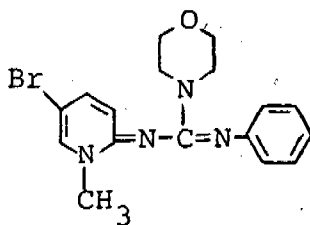
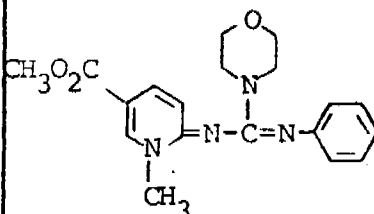
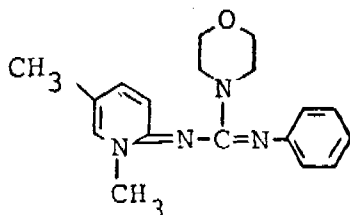
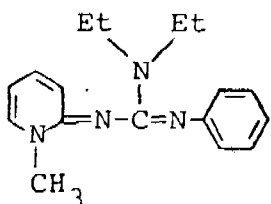
TAULUKKO

Yhdiste	A	B
<u>Esimerkki 1</u>  H1-suola	0 0.25	6.10 4.72 ***
<u>Esimerkki 2</u>  H1-suola	0 0.25	6.10 3.88 ****
<u>Esimerkki 3</u>  	0 0.2	4.88 3.48
<u>Esimerkki 4</u>  	0 0.2	6.67 5.36 **
<u>Esimerkki 5</u>  H1-suola	0 0.2	6.18 4.97 **

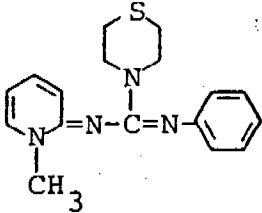
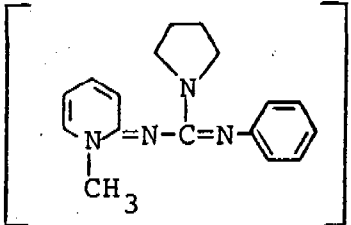
TAULUKKO

Yhdiste	A	B
<u>Esimerkki 6</u>  H1-suola	0 0.2	6.52 3.36 ***
<u>Esimerkki 7</u>  H1-suola	0 0.2	5.28 2.55 ***
<u>Esimerkki 8</u>  H1-suola	0 0.2	5.84 3.21 ***
<u>Esimerkki 9</u>  H1-suola	0 0.2	6.56 3.75 ***
<u>Esimerkki 10</u>  H1-suola	0 0.2	8.45 5.54 ***

TAULUKKO

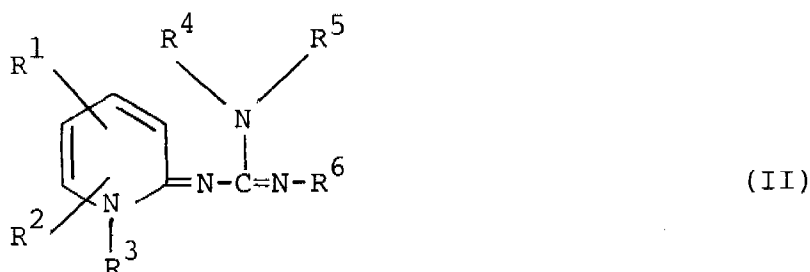
Yhdiste	A	B
<u>Esimerkki 11</u>  H1-suola	O 0.2	6.12 4.47 **
<u>Esimerkki 12</u>  H1-suola	O 0.2	6.12 3.52 ***
<u>Esimerkki 13</u>  H1-suola	O 0.2	4.88 3.36 **
<u>Esimerkki 14</u>  	O 0.2	6.42 2.53 ****
<u>Esimerkki 15</u>  	O 0.2	6.52 4.10 ***

TAULUKKO

Yhdiste	A	B
<u>Esimerkki 16</u> 	O 0.2	4.88 3.11 ***
<u>Esimerkki 17</u>  METAJODIDI	O 0.05	6.42 1.49 *****

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä sellaisen yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (II), tai sen farmaseuttisesti sopivan kvaternäärisen ammonium- tai happoadditiosuolan valmistamiseksi



jossa kaavassa R^1 ja R^2 ovat substituentteja, jotka ovat kiinnittyneet johonkin dihydropyridiinirenkaan hiiliatomiin ja ovat vety, C_{1-6} alkyylili, halogeeni, karbo- C_{1-6} alkoksi tai karboksi,

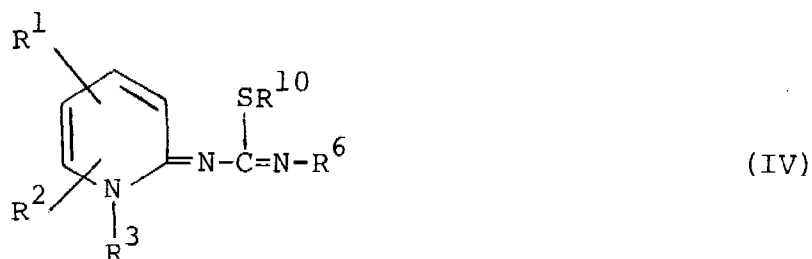
R^3 on vety, C_{1-6} alkyylili, fenyyli tai bentsyyli,

R^4 on vety tai C_{1-6} alkyylili,

R^5 on C_{1-6} alkyylili, fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu aina 3 ryhmällä, jotka on valittu luokasta halogeeni, C_{1-6} alkyylili ja C_{1-6} alkoksi, tai bentsyyli, joka mahdollisesti on substituoitu aina 3 ryhmällä, jotka on valittu luokasta halogeeni, C_{1-6} alkyylili ja C_{1-6} alkoksi, tai R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä 5- tai 6-jäsenisen renkaan jäljellä olevat jäsenet, joka rengas mahdollisesti sisältää happi-, rikki- tai lisätyppiätomia ja on mahdollisesti substituoitu C_{1-6} alkyylillä; ja

R^6 on C_{1-6} alkyylili, fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu aina 3 ryhmällä, jotka on valittu luokasta halogeeni, nitro-, amino- tai trifluorimetyyli, C_{1-6} alkyylili ja C_{1-6} alkoksi, tai bentsyyli, joka mahdollisesti on substituoitu aina 3 ryhmällä, jotka on valittu luokasta halogeeni, C_{1-6} alkyylili ja C_{1-6} alkoksi,

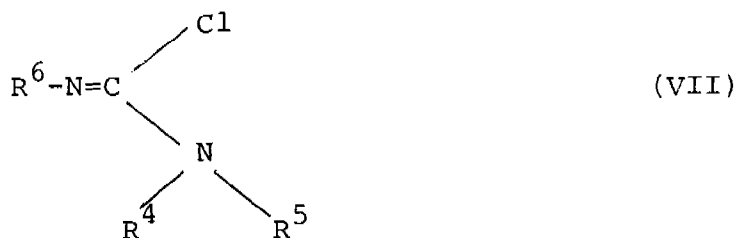
(a) yhdiste, jolla on kaava (IV) tai sen suola:



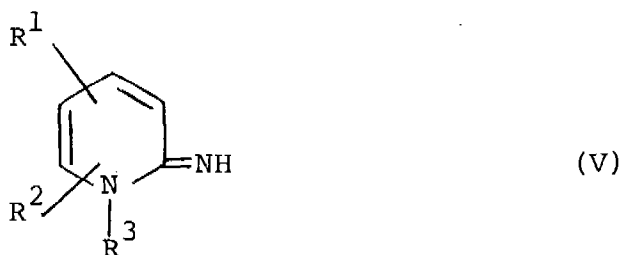
jossa kaavassa R^1 , R^2 , R^3 ja R^6 on määritelty edellä kaavan (II)

yhteydessä ja R^{10} on C_{1-6} alkyyli, saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jolla on kaava R^4R^5NH , jossa R^4 ja R^5 on määriteltä kaavassa (II), ja tämän jälkeen haluttaessa täten saatu kaavan (II) mukainen vapaa emäs muutetaan farmaseuttisesti sopivaksi suolaksi, tai kaavan (II) mukaisen yhdisteen suola muutetaan vapaaksi emäkseksi, tai

(b) yhdiste, jolla on kaava (VII):



jossa R^4 , R^5 ja R^6 on määriteltä edellä kaavassa (II), saatetaan reagoimaan iminoyhdisteen (V) kanssa:



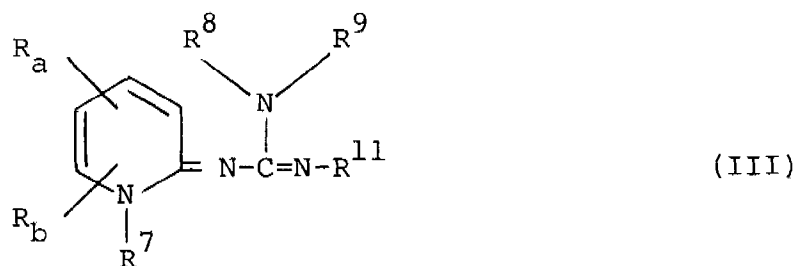
jossa kaavassa R^1 , R^2 ja R^3 on määriteltä kaavan (II) yhteydessä, ja tämän jälkeen haluttaessa täten saatu kaavan (II) mukainen vapaa emäs muutetaan farmaseuttisesti sopivaksi suolaksi, tai kaavan (II) mukaisen yhdisteen suola muutetaan vapaaksi emäkseksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^3 on metyyli, etyyli, n-propyyli tai fenyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^6 on fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu halogeenilla, C_{1-6} alkyylillä tai nitrolla.

4. Jonkin patenttivaatimuksista 1-3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^4 ja R^5 muodostavat yhdessä pyrrolidiini-, piperidiini-, morfoliini-, tiamorfoliini- tai piperatsiinirenkaan, joka mahdollisesti on substituoitu C_{1-6} alkyylillä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että yleisen kaavan (II) mukaisella yhdisteellä on kaava (III):



jossa kaavassa R_a ja R_b ovat samanlaisia kuin R^1 ja R^2 , jotka on määritelty kaavan (II) yhteydessä, R^7 on C_{1-6} alkyyli, R^8 on vety tai C_{1-6} alkyyli, R^9 on C_{1-6} alkyyli tai bentsyyli, tai R^8 ja R^9 muodostavat yhdessä pyrrolidiini- tai morfoliini-reenkaan jäljellä olevat jäsenet, ja R^{11} on fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu aina 3 ryhmällä, jotka on valittu luokasta C_{1-6} alkyyli, halogeeni tai nitro.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^8 ja R^9 ovat molemmat etyyli.