



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7908287**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Triazinonen.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07D251/16, A61K31/53.
- ⑦1 Aanvrager: William H. Rorer Inc. te Fort Washington, Pennsylvanië,
Ver.St.v.Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 7908287.
- ②2 Ingediend 13 november 1979.
- ③2 Voorrang vanaf 13 november 1978.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 959611 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

- ④3 Ter inzage gelegd 16 mei 1980.

De aan dit blad gehechte afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en) bevat afwijkingen ten opzichte van de oorspronkelijk ingediende stukken; deze laatste kunnen bij de Octrooiraad op verzoek worden ingezien.

"Triazinonen".

De uitvinding heeft betrekking op een nieuwe werkwijze voor het totstand brengen van ringsluiting aan amidinouream en amidinothiouream, op nieuwe, volgens deze werkwijze geproduceerde heterocyclische verbindingen en op de farmaceutische toepassingen van deze nieuwe heterocyclische verbindingen bij de behandeling van gastrointestinale aandoeningen.

Bij de ontwikkeling van farmacologisch actieve verbindingen ten gebruike als geneesmiddel bij de behandeling van menselijke aandoeningen, voert men in het algemeen uitgebreide proeven uit onder andere ter bepaling van de werkwijze, toxiciteit en uiteindelijk los van het aan de patient toegediende geneesmiddel. Gaschromatografische analyse is een waardevol middel gebleken voor het bepalen van de aanwezigheid van een geneesmiddel in lichaamssweefsel, bloedserum of uitscheidingsmonsters, die een aantal andere stoffen bevatten. Voor gaschromatografische bepaling moet het geneesmiddel echter bij de temperatuur van het dragergas kunnen worden verdampt zonder te worden afgebroken en inert zijn ten opzichte van zowel het dragergas als de kolomvulling.

Directe gaschromatografische methoden zijn voor de directe analyse van amidinouream ongeschikt. In het algemeen is gaschromatografische analyse van polaire organische amiden moeilijk gebleken vanwege sterke wisselwerking tussen de functionele groepen en de oppervlakteactieve plekken in het stationaire materiaal, dat de chromatografiekolom vormt. Onlangs heeft men DMF DMA gebruikt voor het gelijktijdig derivateren van carboxylgroepen en aminogroepen door reactie met aminozuren met slechts primaire aminogroepen en carboxylgroepen, Analytix Letters, 5 (8), 519-529 (1972). Derivatering van de in de amidinouream en

7908287

amidinothioureum aanwezige functionele groepen met gaschromatografische methoden bleek dan ook door een dergelijke derivatering te worden vergemakkelijkt, hoewel de verkregen derivaten onverwacht een nieuwe groep S-triazinonen en thionverbindingen bleken te zijn, met name 1,4-gesubstitueerde-1,2-dihydro-1,3,5-triazinonen-2 en 1,4-gesubstitueerde-1,2-dihydro-1,3,5-triazinethionen-2.

Amidinoureum en amidinothioureum en hun derivaten zijn in de techniek bekend en men heeft aan deze verbindingen reeds eerder farmacologische eigenschappen toegeschreven. Dergelijke verbindingen worden bijvoorbeeld beschreven in de Amerikaanse octrooischriften 4.060.635, 4.058.557 en 4.174.804.

Als beschreven in het Amerikaanse octrooischrift 4.174.804 kunnen de amidinoureums voorkomen in verschillende tautomere of eventuele structuurvormen. Ditzelfde geldt voor de amidinothioureums. Onder de theoretische vormen van de in dit Amerikaanse octrooischrift beschreven amidinoureums zijn structuren met primaire aminogroepen en men kan zich dan ook theoretisch voorstellen, dat het dimethylaminomethyleenderivaat van dergelijke amidinoureums door reactie met DMF DMA zou kunnen worden bereid. Herhaalde pogingen tot bereiding van de derivaten van talrijke amidinoureums leidden in plaats daarvan tot de bereiding van triazineverbindingen van nieuwe structuur. Op analoge wijze bereidt men ook geschikte triazinederivaten van de overeenkomstige amidinothioureums.

Het cyclische derivaat kan worden gebruikt als een proef op de overeenkomstige amidinoureum of amidinothioureum door injectie van een monster samen met een geschikte verdampbare drager in een gaschromatograaf. Men kan de verbindingen ook gebruiken als farmacotherapeutica door aan dieren en mensen geschikte doseervormen toe te dienen, die een doeltreffende hoeveelheid bevatten voor de behandeling van gastrointestinale onregelmatigheden als diarree.

Gesubstitueerde triazinen zijn algemeen bekend evenals een aantal triazinonen en thionen, bereid langs een aantal synthetische wegen, bijvoorbeeld als beschreven in het

7908287

Amerikaanse octrooischrift 3.585.197. De stand der techniek beschrijft echter niet, dat 1,4-digesubstitueerde triazinonen, in het bijzonder die met een aryl- of aralkylsubstituent, gemakkelijk in nagenoeg kwantitatieve hoeveelheid kunnen worden bereid door

5 ringsluiting van de overeenkomstige amidinoureums met een deriva-
teermiddel volgens de onderhavige uitvinding. De bereiding van
s-triazinonen-2 en s-triazinethionen-2 volgens deze werkwijze
levert een aantal nieuwe triazinederivaten met waardevolle farma-
cologische eigenschappen op, die anders niet verkrijgbaar zijn,

10 welke nieuwe verbindingen en hun farmaceutisch aanvaardbare zouten
kunnen worden gebruikt voor de behandeling van een aantal fysiolo-
gische aandoeningen, bijvoorbeeld diarrhee en andere gastrointes-
tinale aandoeningen.

Aldus heeft de uitvinding betrekking op een nieuwe

15 groep triazinen, die bereid worden als derivaten van amidinoureums
of amidinothioureums.

De uitvinding heeft ook betrekking op een nieuwe
analytische werkwijze voor het aantonen van amidinoureums en ami-
dinothioureums in biologische monsters.

20 De uitvinding heeft voorts betrekking op een
nieuwe ringsluitingsreactie ter bereiding van triazinen en tria-
zinederivaten.

De uitvinding levert verbindingen op, die men kan
gebruiken als farmacotherapeutica als anti-diarrheemiddelen, anti-
25 motiliteitsmiddelen, anti-secretoir-middelen of als anti-spasmo-
dica.

Men bereidt nieuwe s-triazineverbindingen als
derivaten van de overeenkomstige amidinoureum- en amidinothio-
ureumverbindingen door reactie met een geactiveerde vorm van een
30 zuuramide tot gesubstitueerde s-triazinonen of -thionen met de
formule 1, waarin

X zuurstof of zwavel voorstelt,

R₁ aryl, aralkyl, een 5- of 6-ledige heterocyclische
groep of een 5- of 6-ledige heterocyclische groep, die via een

35 lagere alkylideengroep aan het triazine is gebonden, voorstelt,

7908287

R_2 waterstof of lagere alkyl voorstelt en
 R_3 en R_4 , onafhankelijk van elkaar, waterstof,
 hydroxyl, acyl, een alifatische of gesubstitueerde alifatische
 groep, een aromatische groep, een alifatische of aromatische ether-
 5 groep of een 5- of 6-ledige heterocyclische groep voorstellen, of
 R_3 en R_4 samen alkylideen voorstellen of alkylideen,
 dat door 1 of 2 atomen onderbroken is, voorstellen, welke onder-
 brekende atomen stikstof, zuurstof of zwavel kunnen zijn, zodanig,
 dat R_3 en R_4 samen met de stikstof, waaraan zij gebonden zijn,
 10 een 3- tot 7-ledige ring vormen met 1 tot 3 heteroatomen.

Afhankelijk van de specifieke substitutie kunnen
 verbindingen met de formule 1 in geenoliseerde of tautomere vorm
 voorkomen. Sommige der verbindingen kunnen ook worden verkregen
 als hydraten of in verschillende polymorfe vormen. De structuren,
 15 die hier voor het aanduiden van nieuwe verbindingen worden gebruikt,
 worden geacht ook betrekking te hebben op de verbinding in haar
 eventuele of voorbijgaande toestanden. De nomenclatuur, die in het
 algemeen voor het identificeren van de hier beschreven nieuwe
 triazinederivaten wordt gebruikt, is gebaseerd op de in fig. 1 ge-
 20 toonde ringstructuur, waarbij de triazineringsplaatsen antikloks-
 gewijs zijn genummerd, te beginnen met het stikstofatoom, dat de
 substituent R_1 draagt.

De volgende uitdrukkingen worden, tenzij anders
 is aangegeven, geacht de volgende betekenissen te hebben.

25 "Alkyl" betekent een verzadigde alifatische kool-
 waterstofgroep met rechte of vertakte keten met bij voorkeur ten
 hoogste 20 koolstofatomen, waarbij lagere alkyl de voorkeur ver-
 dient, maar heet ook betrekking op cycloalkylgroepen als cyclo-
 hexyl, cyclopropyl, enz. en cycloalkylalkylgroepen als cyclopro-
 30 pylmethyl, enz.

"Lagere" alkyl betekent een alkylgroep als boven
 met 1 tot 6 koolstofatomen, geschikte lagere alkylgroepen zijn
 methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, t-butyl, pen-
 tyl en isopentyl.

35 "Cycloalkyl" betekent een alifatische, monocyclische

7908287

verzadigde carbocyclische groep met 3 tot 6 koolstofatomen, bij voorkeur cyclopropyl, cyclopentyl en cyclohexyl.

"Alkenyl" betekent een onverzadigde alifatische koolwaterstofgroep met ten hoogste 20 koolstofatomen met één of meer dubbele bindingen en met rechte of vertakte keten, waarbij lagere alkenyl, te weten alkenyl met 2 tot 6 koolstofatomen, de voorkeur verdient.

"Lagere alkenyl" betekent alenyl met 2 tot 6 koolstofatomen als ethylenyl, propylenyl, butylenyl, isobutylenyl, enz.

"Alkynyl" betekent een onverzadigde alifatische koolwaterstofgroep met ten hoogste 20 koolstofatomen en met één of meer drievoudige bindingen, waarbij lagere alkynyl, te weten alkynyl met 2 tot 6 koolstofatomen, de voorkeur verdient.

"Lagere alkynyl" betekent alkynyl met 2 tot 6 koolstofatomen als propargyl, butynyl, pentynyl, enz.

"Aryl" betekent fenyl en gesubstitueerde fenyl.

"Gesubstitueerde fenyl" betekent een fenylgroep, waarin één of meer waterstofatomen zijn vervangen door dezelfde of verschillende substituenten, waaronder halogeen, lagere alkyl, halogeen lagere alkyl, nitro, amino, acylamino, hydroxyl, lagere alkoxy, aryl-lagere alkoxy, acyloxy, cyaan, halogeen lagere alkoxy of lagere alkylsulfonyl.

"Aralkyl" betekent een alkyl (bij voorkeur een lagere alkyl) waarin één of meer waterstofatomen is gesubstitueerd door een arylrest (bij voorkeur fenyl of gesubstitueerde fenyl), bijvoorbeeld benzyl, fenetyl, enz.

"5- of 6-ledige heterocyclische groep" betekent een 5- of 6-ring met 1 tot 3 heteroatomen, die stikstof, zuurstof of zwavel kunnen zijn, waaronder pyridyl, 2-pyridyl of 3-pyridyl, pyrimidyl, pyrazolyl, imidazolyl, furyl, thienyl, oxazoneyl, thiazolyl, piperidyl, morfolinyl, enz., waarbij de pyridylgroepen de voorkeur verdienen.

"Gesubstitueerde pyridyl" betekent een pyridyl, waarin één of meer waterstofatomen aan de koolstofatomen van de

7908287

ring zijn vervangen door substituenten als boven gegeven ten aanzien van gesubstitueerde fenyl.

De uitdrukking "halogeen" omvat alle vier halogenen, met name fluor, chloor, broom en jodium. De halogeenalkylen, halogeenfenyl en halogeen gesubstitueerde pyridyl omvatten groepen met meer dan één halogeensubstituent, die hetzelfde of verschillend kunnen zijn als trifluormethyl, 1-chloor-2-broomethyl, chloorfenyl, 4-chloorpyridyl, enz.

De uitdrukking "acyloxy" betekent een organisch zuurradikaal als acetoxy, propionoxy, enz.

De uitdrukking "lagere alkanoyl" omvat het zuurradikaal van een lager alkaanzuur als acetyl, propionyl, enz.

Onder de verbindingen met de formule 1 wordt een bijzondere voorkeursgroep van nieuwe verbindingen gevormd door die, waarin de substituent R_1 gesubstitueerde fenyl is, in het bijzonder een fenyl met substituenten op de 2- en 6-plaats (te weten ortho ten opzichte van het aan de triazinestikstof gebonden koolstofatoom), of pyridyl. De fenylsubstituenten zijn bij voorkeur lagere alkyl, lagere alkoxy en halogeen. De substituenten R_3 en R_4 zijn bij voorkeur hetzelfde en wel beide lagere alkyl, halogeen lagere alkyl of lagere alkoxy lagere alkyl. Halogeensubstituenten zijn bij voorkeur chloor en broom. Halogeen lagere alkyl is bij voorkeur chloormethyl of trifluormethyl.

De pyridylsubstituenten kunnen 2-, 3- of 4-pyridylen zijn en gesubstitueerde pyridylen hebben bij voorkeur substituenten aan het koolstofatoom of de koolstofatomen, die vicinaal liggen ten opzichte van het aan de triazinestikstof gebonden koolstofatoom.

Ten aanzien van de ringsluiting volgens de uitvinding werd gevonden, dat men een amidinoureum kan onderwerpen aan ringsluiting tot het overeenkomstige s-triazinon door condensatie van de amidinoureum met een organisch reagens met een geactiveerde methyllideengroep of dat een geactiveerde methyllideen kan vormen, bijvoorbeeld een methyllideengroep met tenminste één actief waterstofatoom en een afsplitsbare groep als een digesub-

7908287

stitueerde aminogroep, die aan de methyildeenkoolstof is gebonden. Als organisch reagens ter condensatie van een amidinoureum of thioureum, waarvan men uitgaat, onder vorming van een s-triazinon of s-triazinethion, kan men goed gebruikmaken van een geactiveerde

5 vorm van een zuuramine of een orthoester of acylderivaat als een reagens van Vilsmeier, dat acylering en ringsluiting van de amidnoureum of -thioureum veroorzaakt onder vorming van een s-triazinon of s-triazinethion met de formule 1. De ringsluiting kan op dezelfde wijze worden gebruikt voor het bereiden van s-triazine-

10 thionen uit de overeenkomstige amidinothioureums en bij de verwijzing naar deze bereiding van deze triazinonen worden natuurlijk ook de thionen inbegrepen. Het reagens kan het dialkylacetaal van een dialkyl lager carbonzuuramide of het reactieproduct van een dialkyl lager carbonzuuramide en een alkyleermiddel zijn. Het re-

15 gens kan in situ of vooraf worden bereid, afhankelijk van zijn stabiliteit. Hoewel deze reactie algemeen wordt toegepast voor ringsluiting van amidinoureums, is zij bijzonder geschikt voor de bereiding van de nieuwe s-triazinonen van de uitvinding. Bij de synthese van triazinonen van de uitvinding kan men uitgaan van

20 bekende amidinoureums of soortgelijke uitgangsstoffen, die eveneens bekend zijn, of men kan de stoffen, die men als voorlopers voor de ringsluiting tot s-triazinonen gebruikt, gemakkelijk bereiden in analogie met de bereiding van de bekende uitgangsstoffen. Geschikte amidinoureum, waarvan men kan uitgaan, worden beschreven

25 in de Amerikaanse octrooischriften 4.060.635, 4.058.557 en 4.147.804. Aldus kan men de nieuwe ringsluiting van de uitvinding gebruiken voor het derivateren van amidinoureums en thioureums met de formule 2, waarin X, R₁, R₃ en R₄ bovengenoemde betekenis hebben.

30 Wanneer de structuur van de uitgangsstoffen hier ter illustratie in een bepaalde configuratie wordt gegeven, omvat deze natuurlijk ook de verschillende structuurisomeren, als boven reeds is opgemerkt. Zo wordt bijvoorbeeld een eventuele structuur gegeven door de formule 2a. Wanneer er sprake is van eindstan-

35 dige stikstofatomen wordt de ureumstikstof bedoeld, die als plaats

7908287

1 is aangeduid in de formule 2 en de ongesubstitueerde amidinostikstof.

Aldus kan men volgens de uitvinding 1,3,5-triazinonen-2 en 1,3,5-triazinethionen-2 bereiden onder gebruikmaking van allerlei bekende amidinoureums en amidinothioureums, waaronder de 1-arylamidinoureums en thioureums met de formule 3, die een voorkeursgroep uitgangsstoffen vormen, waarin X en R₃ en R₄ dezelfde betekenis hebben als in de formule 1.

Wanneer in deze beschrijving wordt verwezen naar amidinoureums of triazinonen, geldt natuurlijk hetzelfde voor de overeenkomstige amidinothioureums en triazinethionen en de triazinonen en thionen zijn telkens 1,2-dihydro-1,3,5-triazinonen-2 en 1,2-dihydro-1,3,5-triazinethionen-2, ongeacht de gebruikte afgekorte nomenclatuurvorm.

De bereiding van s-triazinonverbindingen volgens de uitvinding geschiedt in het algemeen door reactie van een geëigende amidinoureum of amidinothioureum met een geactiveerde vorm van een zuuramido of orthoester of acyl derivaat als een Vilmeir-reagens, dat acylering en ringsluiting van de amidinoureum of thioureum bewerkstelligt onder vorming van het overeenkomstige s-triazinon of -thion van het bovenbeschreven type. Men kan de reactie uitvoeren door de reagentia een-voudigweg bij kamertemperatuur onder roeren in een geschikt oplosmiddel te combineren. De reactietijd kan worden bekort door het reactiemengsel te verwarmen of door verhoogde druk te gebruiken of door beide. Het gekozen oplosmiddel moet een betrekkelijk hoog kookpunt en een betrekkelijk lage dampspanning hebben opdat men het reactiemengsel boven 100°C kan verhitten. Dimethylformamide is een handzaam te gebruiken oplosmiddel, in het bijzonder wanneer het ringsluitmiddel een dimethylformamide-derivaat is, hoewel men ook andere organische oplosmiddelen kan gebruiken. De te gebruiken oplosmiddelen zijn bijvoorbeeld verzadigde en onverzadigde koolwaterstoffen, aromatische oplosmiddelen, alcoholen als methanol en ethanol, halogeenkoolwaterstoffen als chloroform, tetrachloorkoolstof en ethyleenchloride, of andere als methylacetaat, ethylacetaat, azijnzuurnitril, aceton, ether,

7908287

acetamine, tetrahydrofuran. enz. Men kan ook geschikte oplosmiddel-
mengsels gebruiken. Men voert de reactie bij voorkeur onder nage-
noeg watervrije omstandigheden uit, hoewel de aanwezigheid van
water kan worden toegestaan. Indien er kleine hoeveelheden water
aanwezig zijn, kan men het effect hiervan tegengaan door een over-
maat ringsluitmiddel te gebruiken.

De omzetting van de meeste amidinoureums tot het
overeenkomstige s-triazinederivaat kan in ongeveer 20 min. of minder
geschieden bij temperaturen in de orde van 100 tot 120°C. Men kan
desgewenst hogere of lagere temperaturen gebruiken en de reactie
bij kamertemperatuur uitvoeren. In die gevallen, waarin de reactie
langzaam verloopt, kan men haar verkorten door verhitting of druk
of beide. Men kan de reactie gemakkelijk bij atmosferische druk
uitvoeren, hoewel men de reactie desgewenst door drukverhoging
kan bevorderen. Een handzame wijze voor het uitvoeren van de ring-
sluitingsreactie is verhitting van het reactiemengsel in een af-
gelopen vat en het laten voortschrijden van de reactie onder auto-
gene druk. Een eventuele andere werkwijze is het verwarmen van het
reactiemengsel aan een terugvloeiakoeler gedurende 1 uur of meer.
Als de gebruikte uitgangsstof het zuuradditiezout is van een ge-
eigende amidinoureum verloopt de reactie in de meeste gevallen
bij kamertemperatuur bijna onmiddellijk. Indien de amidinoureum,
waarvan men uitgaat echter in de vorm van de vrije base wordt ge-
bruikt, is het gewenst aan het reactiemengsel een kleine hoeveel-
heid zuur toe te voegen, bij voorkeur een anorganisch zuur, met
name zoutzuur. Als reeds gezegd kan men de reactie goed uitvoeren
in aanwezigheid van een oplosmiddel. De keuze van oplosmiddel
hangt in het algemeen af van het gebruikte ringsluitende reagens.
Als men een DMF reagens gebruikt, gebruikt men als oplosmiddelen
bij voorkeur DMF, DMF-dimethylfosfaatcomplex of een complex met
een alcohol, afhankelijk van de oplosbaarheid van het verkregen
product. In de meeste gevallen moet het door ringsluiting verkregen
eindproduct worden gewonnen door filtratie na directe kristalli-
satie uit het reactiemengsel, in het bijzonder als men het oplos-
middel met het oog op een gemakkelijke winning van het eindproduct

7908287

heeft gekozen. Als het product niet gemakkelijk kristalliseert, kan men de nieuwe s-triazinonderivaten handzaam in zuivere vorm winnen door extractie met één of ander gebruikelijk met water onvermengbaar organisch oplosmiddel als een koolwaterstof, bijvoorbeeld hexaan, een chloorkoolwaterstof als chloroform of tetrafluorkoolstof, een aromatisch oplosmiddel als benzeen, xyleen, toluen, o-chloortolueen, enz., een ether als dioxan, een keton als pentanon-2, enz. Het s-triazinonproduct wordt in het algemeen in de oplosmiddellaag geextraheerd na afstripping van het oplosmiddel of concentratie van het reactiemiddel, gevolgd door schudden met een extractiepreparaat van water en oplosmiddel en verwijderen van de oplosmiddelcomponent onder achterlating van het bijproduct in de waterlaag. Het product wordt gewonnen door afdamping van het oplosmiddel. Desgewenst kan men het product verder zuiveren door herkristallisatie uit een geschikt organisch oplosmiddel als de bovengenoemde. De keuze van oplosmiddel is niet kritisch en in het algemeen gebruikt men de gemakkelijk verkrijgbare oplosmiddelen.

De amidinourea, waarvan men uitgaat en die volgens de uitvinding gederivaterd worden, zijn bekende stoffen, die, als reeds is opgemerkt op bekende wijzen worden bereid als beschreven in de Amerikaanse octrooischriften 4.060.635, 4.058.557 en 4.147.804.

Het bij de reactie gebruikte ringsluitende reagens kan elk kationogene reagenssysteem zijn, dat in het reactiesysteem een gestabiliseerd carboniumion kan ontwikkelen met de oxydatietrap van een zuur of een zuuramine, bij voorkeur een immoniumion. De voorkeursreagentia zijn dialkylcarbonzuuramidedialkylacetalen als dialkylformamidedialkylacetaal, bij voorkeur dimethylformamidedimethylacetaal, dialkylacetamidedialkylacetalen, bij voorkeur dimethylacetamidedimethylacetaal en dialkylpropionamidedialkylacetalen, bij voorkeur dimethylpropionamidedimethylacetaal. Andere carbonzuuramidederivaten kunnen eveneens worden gebruikt, waaronder gesubstitueerde derivaten. Aangezien het carboxylkoolstofatoom in de ring is opgenomen, bepaalt de keuze van reagens de substituent R_2 in de producten met de formule 1. Aldus is bij het

7908287

formamidederivaat R_2 waterstof en is de verkregen triazine op de 6-plaats niet gesubstitueerd. Ingeval men het acetamidederivaat als ringsluitmiddel gebruikt, is R_2 methyl en is het verkregen triazine op de 6-plaats gesubstitueerd, enz. Voorkeurssubstituenten zijn lagere alkyl, waarvoor de gebruikte ringsluitende reagentia de lagere alkaanzuuramidederivaten zijn. Andere substituenten binnen de betekenis van R_2 worden verkregen door selectie van het overeenkomstig gesubstitueerde alkaanzuuramide bij het bereiding van het ringsluitende reagens.

10 In het algemeen gebruikt men bij voorkeur als ringsluitende reagentia de alkaanzuuramidediacetalen met de formule 4, waarin R_2 waterstof of lagere alkyl voorstelt en elke R_{10} tot en met R_{13} lagere alkyl of halogeen lagere alkyl voorstelt.

15 Andere methyildeenderivaten, die men als ring-sluitend reagens kan gebruiken, zijn bijvoorbeeld de combinatie van een N,N-digesubstitueerd alkaanzuuramide en elk sterk alkyleermiddel, bij voorkeur een sterk methyleermiddel. Men kan elk sterk bekend alkyleermiddel, bijvoorbeeld methyljodide, methyl-
20 fluorsulfonaat, alkylmethaansulfonaten, bijvoorbeeld methylmethaansulfonaat en alkyl- of dialkylsulfaten, bijvoorbeeld dimethylsulfaat goed gebruiken, hoewel dimethylsulfaat de voorkeur verdient, omdat het gemakkelijk te verkrijgen is. Een ringsluitmiddel, dat men bij voorkeur gebruikt, is een DMF-dimethylsulfaatcomplex,
25 in het bijzonder DMF-methaanmethaansulfonaat of DMF-methylbenzeensulfonaat.

De reagentia van het type met de formule 4 zijn magazijnproducten, die in de handel verkrijgbaar zijn of vooraf kunnen worden bereid. Bij het uitvoeren van de ringsluiting gebruikt men het ringsluitmiddel bij voorkeur in geringe overmaat
30 ten opzichte van de hoeveelheid, die nodig is als stoëchiometrische equivalent van de amidinoureu of amidinothioureu, waarvan men uitgaat. Het voorkeursreagens is dimethylformamidedimethylacetaal, in welk geval dimethylformamide een goed oplosmiddel is. Een
35 reactiesysteem, dat de bijzondere voorkeur verdient, is een meng-

7908287

sel van dimethylformamide en dimethylsulfaat onder gebruikmaking van overmaat dimethylformamide als oplosmiddel. Dergelijke reactiesystemen onder toepassing van dimethylsulfaat worden bereid als voor de ringsluiting nodig is of kunnen in situ worden gevormd in het reactiemengsel door toevoeging van de reactiecomponenten aan het reactievat in een geschikt oplosmiddel of oplosmiddelmengsel. Als men een reactiesysteem gebruikt, dat een alkaanzuuramide en een sterk alkyleermiddel omvat, is het reagens zelf zuur en verloopt de reactie gemakkelijk met de vrije base als uitgangsstof. In dergelijke gevallen kan het voordelig zijn een protonenwegvangend oplosmiddel toe te voegen, bijvoorbeeld een tertiair amine als triethylamine of een cyclisch amine als pyridine. Men kan samen met de bij voorkeur gebruikte aminen andere vermengbare oplosmiddelen gebruiken, bijvoorbeeld oplosmiddelen als triethanolamine, acrylzuurnitril, ethanol, enz., hoewel dimethylformamide de voorkeur verdient. De reactieomstandigheden voor een reactiesysteem, dat een alkaanzuuramide en een sterk alkyleermiddel bevat, zijn analoog met het geval, waarbij men de ringsluiting met dimethylformamidedimethylacetaal uitvoert.

Eventueel kan men sommige van de triazinonen bereiden door gebruikmaking van andere ringsluitende reagentia als triethylorthoformiaat, gekatalyseerd met hetzij base, hetzij zuur, hoewel dergelijke processen in het algemeen minder geschikt zijn, terwijl conventionele ringsluitmiddelen als fosfonylchloride en thionylchloride ongeschikt voor de ringsluiting van amidinoureums zijn gebleken.

Men kan farmaceutisch aanvaardbare zouten van de verbindingen verkrijgen als zuuradditiezouten, bereid uit de overeenkomstige vrije base door herkristallisatie uit een oplossing van een niet-toxisch, farmaceutisch aanvaardbaar, organisch of anorganisch zuur met inbegrip van sterke Lewiszuren. Andere zouten, bijvoorbeeld kwaternaire ammoniumzouten, worden bereid op voor kwaternisering van organische stikstofverbindingen bekende wijzen. De niet-toxische zuuradditiezouten, die handzaam uit de nieuwe triazinederivaten van de uitvinding kunnen worden bereid, zijn

7908287

bij voorkeur die, bereid uit sterke zuren van geringe vluchtigheid. Geschikte zuren zijn bijvoorbeeld zoutzuur, zwavelzuur, fosforzuur, methaansulfonzuur, benzeensulfonzuur, tolueensulfonzuur, enz.

5 De synthese van de nieuwe amidinoureum- en amidinothioureumderivaten van de uitvinding geschiedt volgens de nieuwe ringsluitwijze van de uitvinding, die in haar ruimste betekenis bestaat uit ringsluiting van amidinoureums en amidinothioureums en dergelijke door het aanbrengen van een brug tussen de eindstandige stikstofatomen met een methylideen of gesubstitueerde methylideengroep, afgeleid van een geschikt derivateermiddel.

10 De nieuwe ringsluitingsreactie wordt voorgesteld door bigaand reactieschema A, waarin X zwavel of zuurstof voorstelt, hetgeen erop wijst, dat men bij de reactie van de uitvinding kan uitgaan van een amidinoureum of amidinothioureum. De losse bindingen kunnen worden gesubstitueerd met een of andere geeignende substituent, die wordt bepaald door de amidinoureum of amidinothioureum, waarvan men uitgaat.

20 Het is natuurlijk duidelijk, dat de losse bindingen aan het eindproduct 1,3,5-triazinon-2 of 1,3,5-triazinethion-2 moeten worden gesubstitueerd met groepen, die overeenkomen met soortgelijke substituenten aan de uitgangsstoffen.

Volgens de uitvinding is deze werkwijze bijzonder geschikt voor het bereiden van verbindingen met de formule 1 door ringsluiting van de overeenkomstige uitgangsstoffen en ook voor het bereiden van verbindingen van het type met de formule 1, waarin R_1 een alifatische groep is, bij voorkeur alkyl, mits één der substituenten R_3 en R_4 geen waterstof is.

30 Onder gebruikmaking van de algemene werkwijze voor het ringsluiten van bovenbeschreven amidinoureums en amidinothioureums, kan men de overeenkomstige thiazinonen en thionen en thionanalogen en hun zouten verkrijgen.

35 De 1-aryl-1,2-dihydro-1,3,5-triazinonen-2 en thionen van de uitvinding hebben, naar is gebleken, waardevolle farmacologische eigenschappen, die men voordelig kan gebruiken

7903287

door de verbinding om een aantal therapeutische redenen toe te dienen aan de mens, zonder dat dit schade veroorzaakt.

1-Aryl-1,2-dihydro-2-triazinederivaten hebben, als bekend een breed spectrum van biologische werking (Heterocyclic Compounds, Vol. 7, John Wiley & Sons, Inc., 1961, blz. 717-718). De nieuwe verbindingen van de uitvinding vormen een nieuwe groep 1-aryl-1,2-dihydro-2-triazinen, in het bijzonder 1-aryl-1,2-dihydro-1,3,5-triazinonen-2, die eveneens een breed spectrum van biologische werking hebben. Zo is gebleken, dat deze verbindingen een waardevolle gastrointestinale werking hebben en bij voorkeur kunnen worden gebruikt als middelen ter bestrijding van diarree ter behandeling van gastrointestinale aandoeningen. Terwijl amidinoureums ook lokaal anesthetische en andere farmacologische effecten hebben bij toediening in een doses voor een effectieve diarree bestrijdende werking, vertonen sommige nieuwe triazinonen een goede anti-diarree werking zonder lokaal aan esthetische of andere neveneffecten bij een actieve dosisgrootte. Sommige nieuwe triazinederivaten vertonen andere gastrogene en verwante effecten, in het bijzonder een antisecretoire werking, waardoor men ze kan gebruiken voor de behandeling van gastrointestinale aandoeningen als maagzweren. Verbindingen uit deze reeks vertonen ook anti-motiliteits- en spasmolytische effecten, waardoor men ze kan gebruiken voor de bestrijding van spierspasma, in het bijzonder maag- of intestinale spasma.

De amidinoureums, waaruit de nieuwe triazinederivaten volgens de uitvinding worden bereid, hebben, als bekend waardevolle farmacologische eigenschappen, waaronder een anti-diarreewerking bij mammaliaspecies. Er werd in het algemeen gevonden, dat de anti-diarreewerking van de amidinoureums bij ringsluiting tot het overeenkomstige triazinederivaat niet verloren gaan. Aldus zijn de nieuwe triazinederivaten van de uitvinding ook waardevolle anti-diarreemiddelen als is gebleken aan proefresultaten bij dieren, die, gebaseerd op eerdere ervaring met de overeenkomstige amidinoureums, een goede correlatie vertonen met de werking bij de mens.

7908287

Men kan verschillende proeven uitvoeren aan diernodellen, teneinde het vermogen aan te tonen van de amidinourea's van de uitvinding tot het vertonen van een reactie, die gecorreleerd kan worden met aan anti-diarrheewerking bij de mens. De volgende proeven tonen het vermogen van de verbindingen van de uitvinding tot het inhibiteren van diarree bij dieren, van welke proeven bekend is, dat zij goed correleren met anti-diarrheewerking bij de mens. Deze proeven worden geacht standaardproeven te zijn, die men ter bepaling van anti-diarrheewerking gebruikt. De correlatie kan worden aangetoond aan de werkingen van bekende klinisch actieve verbindingen. Gelet op deze proefresultaten kunnen de nieuwe 1,3,5-triazinonen-2 en 1,3,5-triazinethionen-2 van de uitvinding als anti-diarrhemiddelen worden beschouwd.

De proefverbinding is in gedestilleerd water opgelost tenzij anders is aangegeven. De ED₅₀-waarden en 95 % betrouwbaarheidsgrenzen zijn bepaald volgens een methode, beschreven door D.F. Finney (Probit Analysis, 2nd Ed., University Press, Cambridge, blz. 236, 1964).

20 1. Antagonisme van door ricinusolie opgewekte diarree bij de muis.

Men gebruikte een gemodificeerde proef, beschreven door Niemegeers et al. (Arznei-Forsch 22, 516-518, 1972).

25 2. Antagonisme van door ricinusolie opgewekte diarree bij de rat.

Men gebruikte een proef, beschreven door Niemegeers et al. (supra) .

3. Antagonisme van klinisch opgewekte diarree bij de muis.

Mannelijke Swiss Webstermuizen (18-22 g) werden in groepen van 10-20 muizen willekeurig geselecteerd voor orale dosering met de proefverbinding op de drager, 1 uur voor de intraperitoneale injectie van hetzij 400 µg/kg Carbachol (carbamy-cholinechloride, Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri), hetzij 200 µg/kg serotonine-kreatininesulfaat (Schwartz Mann Biochemicals, Orangeburg, New York). Nadat elke muis geïnjecteerd was, plaatste

7908287

men hem in een afzonderlijke draadkooi en observeerde hem op diar-
rhee.

4. Inhibitie van de gastrointestinale doorgangstijd van een actie-
ve koolmaaltijd bij muizen.

5

Men diende oraal aan 10 mannelijke Swiss Webster-
muizen (18-22 g) een actieve koolsuspensie toe (10 ml/kg van een
10 % suspensie), 1 uur na een orale dosis van de proefverbinding
of drager. De muizen werden 30 min. na het actieve koolmaal ge-
10 dood door cervicale dislocatie en de afstand in mm, die de actie-
ve koolmaaltijd door de dunne darm had afgelegd, werd gemeten en
vergeleken met de controledieren.

Gemiddelde afstand bij controledieren -
15
$$\frac{\text{gemiddelde afstand in behandelde dieren} \times 100}{\text{Gemiddelde afstand bij controledieren}} = \% \text{ inhibitie}$$

5. Het effect van naloxon op de inhibiterende werking van triazi-
non op gastrointestinale motiliteit.

20

Mannelijke Swiss Webstermuizen (18-20 g) werden in
groepen van 10 willekeurig geselecteerd voor dosering met proef-
verbinding of drager alleen en tegelijkertijd met naloxon.
De naloxon was in zout opgelost.

De muizen ontvingen een actieve koolmaaltijd (10
25 ml/kg van een 10 % suspensie) 1 uur na een orale dosis van de dra-
ger op de proefverbinding of verbindingen. 30 Min. na de actieve
koolmaaltijd werden de muizen gedood door cervicale dislocatie en
de afstand in mm, die de actieve koolmaaltijd door de dunne darm
had afgelegd, werd gemeten en vergeleken met de controledieren.

30

6. Onderzoek op fecale opbrengsttolerantie bij de rat.

Mannelijke Wistarratten (140-180 g) ontvingen
orale doses van hetzij proefverbinding, hetzij difenoxylaet HCl
(gesuspenseerd in methylcellulose), hetzij de drager (gedestil-
35 leerd water of methylcellulose) eenmaal daags gedurende 5 achter-

7908287

eenvolgende dagen. Drager of proefverbinding werden dagelijks 30 min. voor het verzamelen van de fecaliën toegediend. De fecaliën werden verzameld in een volledig automatische, vierrijige metabolische kooi gedurende een 12 urige periode, bestaande uit drie intervallen van 4 uur. Na verzameling werden de fecaliën 4 uur bij 200°C gedroogd en gewogen.

7. Prostaglandineproef.

Een intraperitoneale injectie van 100 mg/kg PGE₂ veroorzaakt binnen 10 min. diarree bij de muis. Groepen muizen ontvingen een orale dosis proefverbinding in verschillende hoogten, waarna men het PGE₂ toediende en 10 min. later de muizen onderzocht op diarree teneinde de ED₅₀ te bepalen.

Representatieve verbindingen met de formule 1 vertoonden bij beproeving volgens de bpsstaande methoden een anti-diarreewerking, die vergelijkbaar was met die van de overeenkomstige amidinoureums.

De resultaten met een representatief nieuw triazinon [1-(2',6'-dimethylfenyl)4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2hydrochloride] hierna aangeduid als "de proefverbinding" waren als volgt.

1. Antagonisme van door ricinusolie opgewekte diarree bij de muis.

Een orale dosis van 0,3 ml ricinusolie veroorzaakte binnen 3 uur diarree bij 20 controlemuizen. Proefverbinding, die aan 10 muizen per dosispeil 1 uur voor een orale dosis ricinusolie was toegediend, beschermde de muizen tegen diarree op een aan de dosis verwante wijze gedurende een periode van 6 uur.

2. Antagonisme van met ricinusolie opgewekte diarree bij de rat.

De proefverbinding beschermde met ricinusolie behandelde vrouwelijke Wistar en Sprague-Dawleyratten tegen diarree. De verbindingen hebben een potentierend toedat gunstig afsteekt tegen difenoxylaattooperamide waarbij de werkingsduur beter instand blijft.

7908287

3. Antagonisme van chemisch opgewekte diarree.

Serotonine, intraperitoneaal geïnjecteerd bij 200 $\mu\text{g/kg}$ veroorzaakte bij 15 controle muizen binnen 15 min. na injectie diarree. De oraal aan 10 muizen per dosispeil toegediende proefverbinding beschermde de muizen tegen door serotonine opgewekte diarree.

Een intraperitoneale injectie van 400 $\mu\text{g/kg}$ carbachol veroorzaakte bij 15 controlemuizen binnen 20 min. na injectie diarree. De oraal aan 5 of 10 muizen per dosispeil toegediende proefverbinding beschermde de muizen tegen door carbachol opgewekte diarree.

4. Inhibitie van de gastrointestinale doorgangstijd van een actieve koolmaaltijd bij de muis.

20 Muizen werden ter controle gebruikt en 10 muizen voor elk dosispeil. De inhibitie met de proefverbinding was verwant aan de dosis.

5. Het effect van naloxon op de inhibiterende werking van 1-(2',6'-dimethylfenyl)-3-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride.

Naloxon is een bekende specifieke antagonist van morfineachtige verbindingen. Als reeds gezegd werd difenoxylaate door naloxon competitief geantagoneerd bij de actieve koolmaaltijdproef. Naloxon had geen effect op de werkingen van 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride. De bij deze proef gebruikte naloxondosis veranderde op zichzelf de gastrointestinale doorgangstijd van een actieve koolmaaltijd niet.

6. Onderzoek op fecale opbrengsttolerantie bij de rat.

Groepen van elk 5 ratten ontvingen de proefverbinding 30 mg/kg, en difenoxylaate 5 mg/kg gedurende 5 achtereenvolgende dagen. Het triazinon vertoonde geen tolerantie over de vijfdaagse periode, terwijl difenoxylaate een werkingsdaling veroorzaakte.

7908287

te, te beginnen op de tweede dag en doorgaande tot en met de vijfde dag. Na 5 dagen had difenoxylaate 72 % van zijn oorspronkelijke activiteit als waargenomen op de eerste dag verloren.

5 7. Antagonisme van door prostaglandine E_2 (PGE_2) opgewekte diar-
 rhee bij de muis.

 Een intraperitoneale injectie van 100 μ g/kg PGE_2 (Analabs Inc., North Haven, Conn.) veroorzaakt binnen 15 min. na injectie diarree bij 15 controlemuizen. De oraal aan 10 mui-
 10 zen per dosispeil toege-diende proefverbinding beschermde de mui-
 zen tegen door PGE_2 opgewekte diarree op een met de dosis ver-
 wante wijze.

 De amidinoureums, waarvan men uitgaat, hebben
 15 behalve anti-diarrhee-eigenschappen als bekend ook andere farma-
 cologische werking als lokaal anesthetische en cardiovasculaire
 werking. In tegenstelling tot de amidinoureums, die in het alge-
 meen lokaal anesthetische eigenschappen hebben, zijn de farmaceu-
 tisch waardevolle 1-aryl-1,2-dihydro-1,3,5-triazinonen-2 en
 20 thionen van de uitvinding specifiek en verrassend effectieve
 anti-diarrheedoses vertonen weinig of geen klassieke lokaal anes-
 thetische effecten en vertonen evenmin enig cardiovasculair effect
 van betekenis. De verbindingen met de formule 1 zijn bijzonder
 waardevol als anti-diarrheemiddelen wanneer het gewenst is een
 25 anti-diarrhee-effect te verkrijgen met een minimum aan neveneffec-
 ten en deze verbindingen zijn dan ook speciaal geschikt voor de
 behandeling van gastrogene diarree. Een voorkeurssubgroep van
 nieuwe triazinederivaten met deze eigenschappen heeft de formule 6,
 waarin R_3 waterstof, lagere alkyl of lagere alkoxy voorstelt en
 30 R_5 en R_9 onafhankelijk van elkaar lagere alkyl,
 halogeen, nitro, lagere alkoxy of hydroxy lagere alkyl voorstel-
 len.

 Verbindingen, waarin R_5 en R_9 lagere alkyl met
 1 tot 4 koolstofatomen voorstellen, verdienen in het bijzonder de
 35 voorkeur.

7908287

De proeven, die men gebruikt heeft voor het bepalen van de scheiding van lokaal anesthetische en cardiovasculaire werking bij effectieve anti-diarrheedosis bij representatieve verbindingen met de formule 6, waren als volgt:

5 Ter bepaling van lokaal anesthetische effecten heeft men een aantal verschillende procedures gebruikt, die men in het algemeen bij beproeving op lokaal anesthetische werking toepast. Deze proeven zijn in het algemeen uitgebreid toegepast en hebben bevredigende resultaten opgeleverd bij het bepalen van de
10 lokaal anesthetische eigenschappen van verbindingen.

Een discussie van experimentele methoden ter beoordeling van lokaal anesthetische eigenschappen van geneesmiddelen kan men vinden in Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics, Vol. 1, Ed. by D.R. Lawrence and A.L. Bacharach, Academic Press, Inc. (London) Ltd. (1964). In dit verband kan met name gewezen
15 worden op hoofdstuk 9 van dit boek, getiteld "Local Anesthetics", blz. 204-214.

Proeven, waaruit de afwezigheid blijkt van neven-effecten van de triazinonen met anti-diarrheewerking, die de voorkeur verdienen, zijn de volgende.
20

1. Effect op door hexobarbital opgewekt verlies van strekreflex.

1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride en een drager, oraal toegediend
25 30 min. voor hexobarbital, werden vergeleken op hun effect op de duur van het verlies van strekreflex (falende strek binnen 5 sec.) opgewekt in groepen Swiss Webstermuizen (10/groep, 18-20 g) door intraperitoneale injectie van hexobarbital (100 mg/kg, ip).

30 2. Effect op plasmaglucose bij de rat.

Groepen van 5-10 mannelijke Sprague-Dawleyratten (170-210 g) ontvingen een orale dosis van 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride of de drager. 3 Uur na dosering werden de ratten door decapitatie gedood
35 en men verzamelde bloed voor de beoordeling van plasmaglucose.

7908287

3. Effect op emeseopwekking bij de hond.

Vrouwelijke speurhonden (6,0-10 kg) werden willekeurig geselecteerd voor intraveneuze dosering met 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride. Elke dosis proefverbinding werd aan hetzij 2, hetzij 4 honden toegediend. Onmiddellijk na de injectie werden de honden gedurende een periode tot 1 uur geobserveerd op emese.

De resultaten met 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride, de representatieve triazinonproefverbinding, waren als volgt.

1. Effect op door hexabarbital opgewekt verlies van strekreflex.

De proefverbinding in doses van wel viermaal de ED₁₀₀ doses bij de ricinusolieproef bij de muis had geen effect op de duur van het door hexabarbital opgewekte verlies van richtingsreflex.

2. Effect op plasmaglucose bij de rat.

Groepen van 5 ratten ontvingen orale doses van de proefverbinding. Als resultaat zag men een aan de dosis verwante stijging van plasmaglucose.

3. Effect op emese-opwekking bij de hond.

Er bestaat een opmerkelijk verschil tussen de triazinonproefverbinding en de overeenkomstige amidinourea bij de veroorzaking van emese bij speurhonden. De triazinonproefverbinding veroorzaakte geen emese bij dosis van 10 maal de dosis van de amidinourea, binnen een periode van 3 min. na de intraveneuze toediening.

Verschillende proeven en de resultaten daarvan op de effecten van de triazinonen op het cardiovasculaire systeem zijn onder gegeven.

Cardiovasculaire werking van 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride.

7908287

Intraveneuze doses van 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride vertoonden bij een voor een anti-diarrheewerking effectief peil geen verandering van betekenis in de arteriale bloeddruk, maar veroorzaakten matige hartslagverminderingen. De sympathetisch gemediateerde cardiovasculaire reflexwerking werd slechts licht verminderd. De bloeddrukresponsies op uitlok doses van autonome agonisten werden niet duidelijk veranderd.

10 Anti-arrhythmische effecten bij Ouabaingefintoxiceerde honden.

Na ouabainintoxicatie ontving één hond een intraveneus infuus van 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride. Nadat de totale infuusdosis was opgenomen, was de hartslag licht verminderd en steeg de bloeddruk in combinatie met partiële conversie van actopische ventriculaire tachycardie tot een primair nodaal ritme.

Een tweede hond ontving een intraveneus infuus van 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride in een grotere snelheid. Bij deze hond werd de hartslag iets geringer en steeg de bloeddruk na het infuus, maar er was geen conversie bij de ouabaingefintoxiceerde honden, die de overeenkomstige amidinoureums ontvingen en consistent converteerden tot normaal sinus ritme bij lagere totaal doses.

25 Lokaal anesthetische effecten bij Guinese biggetjes.

Intradermale injecties van 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride als 0,25 % oplossing waren in wezen ineffectief voor bescherming tegen dermale pijnresponsies. Hogere concentratie gaf enige bescherming.

Bij het onderzoek op bovenbeschreven farmacologische eigenschappen van de triazinonen-2 en triazinethionen-2 van de uitvinding, in het bijzonder de waardevolle anti-diarrheeeigenschappen, werd gevonden, dat sommige verbindingen een verschillende mate van effect vertoonden als antisecretoir of anti-

7908287

motiliteit middel bij toediening in algemeen gebruikte dierproeven in het laboratorium, van welke proeven bekend is, dat zij correleren met toediening aan de mens. De proef, die werd gebruikt bij het vaststellen van de anti-secretoire werking van de triazi-
 5 neverbindingen en de resultaten met één van de verbindingen, die voor gebruik als anti-secretoïemiddel de voorkeur verdient, zijn als volgt:

Inhibitie van de maagzuurafscheiding van de rat.

10 De gebruikte methode is beschreven door Shay.
 Men liet mannelijke Sprague-Dawleyratten (140-160 g) 24 uur voor de proef vasten. Men liet de ratten slechts gedurende de vastenperiode ad libitum water nemen. Eén uur voor pylorix ligatie gaf men de ratten (5/groep) hetzij 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methyl-
 15 amino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride, hetzij atropinesulfaat, hetzij de drager. De verbindingen werden bereid in methylcellulose. De pylorix ligatie geschiedde bij de ratten onder natriummethoxyhexital anesthesie. Vier uur na de pylorix ligatie werden de ratten gedood door cervicale dislocatie, waarna men de
 20 magen verwijderde en de maaginhoud analyseerde op volume, titreerbare aciditeit en titreerbare zuuropbrengst (TAO). Een 1 ml monster van de maaginhoud werd ge-titreerd met 0,1N NaOH tot pH 7,0 op titreerbare aciditeit. Het percentage inhibitie werd berekend volgens de formule:

$$25 \quad \frac{\text{Gemiddelde controle} - \text{Gemiddeld behandeld}}{\text{Gemiddelde controle}} \times 100$$

De antisecretoire effecten van verbindingen met
 30 de formule 1 blijkt uit de resultaten met een representatief triazinon. 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride inhibiteerde maagzuursecretie bij de Shayrat als volgt: orale dosis mg/kg, 20. Aantal ratten 5. Volume 81. Concentratie 78. Totale zuuropbrengst 96. In tegenstelling
 35 tot atropine, een specifiek anti-cholinergisch geneesmiddel, dat

7908287

mydriase veroorzaakte bij dosis van slechts 2 mg/kg, was 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride vrij van mydriatisch effect bij respectievelijk 20 en 16 mg/kg.

5

Verbindingen van de uitvinding met antisecretoire werking, vooral die, waarbij de antisecretoire effecten worden verkregen in doses, die weinig of geen andere effecten opwekken, zijn bijzonder geschikt voor de behandeling van gastrointestinale moeilijkheden tengevolge van abnormale secretie-werking. Een voorkeursgroep verbindingen ten gebruike als gedifferentieerde antisecretoire middelen heeft de formule 8, waarin X zuurstof of zwavel voorstelt (bij voorkeur zuurstof),

R_3 en R_4 bovengenoemde betekenissen hebben en
 R_5 en R_9 onafhankelijk van elkaar lagere alkyl
 met 2 tot 6 koolstofatomen of halogeen voorstellen.

Als reeds gezegd onderdrukken de verbindingen met de formule 8 zuursecretie met weinig of geen neveneffecten door inwerking op die lichaamsdelen van het zoogdier, die de maagsecretie regelen, waardoor zij bijdragen tot het voorkomen en verlichten van aandoeningen als gastritis en maagzweren.

In het algemeen vertonen de verbindingen van de uitvinding met anti-diarrheewerking ook het vermogen tot het onderdrukken van gastrische motiliteit en onder deze verbindingen is er een voorkeursgroep die in het algemeen een goede anti-motiliteit vertoont, maar ook waardevolle anti-spasmodische effecten heeft, waardoor ze geschikt zijn als spasmolytica in dosis, die lager zijn dan die, waarbij enig ander effect wordt vertoond. Een voorkeursgroep verbindingen ten gebruike als spasmolytica zijn de verbindingen met de formule 9, waarin

X zuurstof of zwavel voorstelt (bij voorkeur zuurstof),

R_3 en R_4 waterstof, lagere alkyl of lagere alkoxy voorstellen en

R_5 en R_9 elk lagere alkyl, lagere alkoxy of halo-

7908287

geen voorstellen.

In het algemeen zijn verbindingen met de formule 1 geïndiceerd voor gebruik als farmacotherapeuticum bij een groot aantal aandoeningen van het zoogdier, die verlichting van symptomen of wijziging van de werking van het gastrointestinale of neuromusculaire systeem vereisen. Deze verbindingen zijn bij gebruik als bijvoorbeeld antidiarrheemiddel, antisecretoire middel of anti-spasmodicum voor deze effecten geschikt bevonden bij orale en/of parenterale toediening. De hier gebruikte uitdrukking "parenteraal" omvat intraveneuze, intramusculaire, intraperitoneale en soortgelijke injectie en infusiemethoden.

De doseringsregels bij het uitvoeren van de farmacotherapeutische methoden onder gebruikmaking van de triazinonen-2 en triazinethionen-2 van de uitvinding zijn die, die een maximum therapeutische responsie opleveren totdat verbetering is bereikt en daarna de minimum effectieve hoeveelheid, die verlichting geeft. Aldus zijn in het algemeen de doses zodanig, dat zij therapeutisch effectief zijn bij de behandeling van diarree en verwante gastro-intestinale aandoeningen. In het algemeen kan de orale dagelijkse dosis 0,1 mg/kg tot 70 mg/kg bedragen (bij voorkeur 0,5-50 mg/kg), waarbij men natuurlijk bij het kiezen van de geeignende dosis voor een bepaald geval rekening moet houden met het gewicht van de patient, zijn algemene gezondheidstoestand, zijn leeftijd en andere factoren, die responsie op het geneesmiddel kunnen beïnvloeden.

Preparaten voor orale toediening kunnen worden bereid volgens elke bekende methode voor het bereiden van farmaceutische preparaten en dergelijke preparaten kunnen één of meer stoffen bevatten als zoetmiddelen, aromagevende middelen, kleurstoffen, conserveermiddelen, verdikkingsmiddelen, suspendermiddelen, inerte verdunningsmiddelen, granuleer- of desintegreermiddelen, bindmiddelen en smeermiddelen, teneinde een farmaceutisch elegant en smakelijk preparaat te verkrijgen. Oraal kunnen ze worden toegediend als beklede of onbekte tabletten, suspensies in water of olie, dispergeerbare poeders of korrels, emulsies, harde of zachte capsules, of siropen of elixers. De farmaceutische

7908287

preparaten kunnen verkeren in de vorm van een steriel injecteerbaar preparaat, bijvoorbeeld een steriele, injecteerbare suspensie in water. Deze suspensie kan op bekende wijze zijn samengesteld onder gebruikmaking van de bovengenoemde geschikte dispergeermiddelen. Het steriele injecteerbare preparaat kan ook een steriele injecteerbare oplossing of suspensie zijn in een niet-toxisch, parenteraal aanvaardbaar verdunningsmiddel of oplosmiddel, bijvoorbeeld een oplossing in water, die gebufferd is tot een pH van 4,0 tot 7,0 en isotoon is gemaakt met natriumchloride.

Voorts kan men het actieve triazinon alleen of vermengd met andere stoffen met dezelfde of andere farmacologische eigenschappen toedienen.

Voorts kan men deze verbindingen verwerken tot tabletten of anderszins verwerken voor oraal gebruikt, zodanig, dat er op elke 100 gew.dln. preparaat 5 tot 95 gew.dln.actief bestanddeel aanwezig zijn. De doseereenheidsvorm bevat in het algemeen 1 tot 500 mg actief bestanddeel van de uitvinding. De eenheidsdosis bedraagt bij voorkeur 10 tot 100 mg. De preparaten kunnen 1-8 maal daags worden ingenomen, afhankelijk van de vereiste doseereenheid.

Parenterale toediening kan geschieden in dosis, die vergelijkbaar zijn met die van de orale preparaten. In het algemeen is de parenterale dosis minder dan de orale dosis en bedraagt normaliter $1/2$ tot $1/10$ van de orale dosis, dit hangt natuurlijk af van de absorptieeigenschappen van de gebruikte verbinding. De toediening geschiedt op de gebruikelijke manier, waarbij men bij parenterale toediening in het algemeen een steriele drager gebruikt. Men kan doseereenheden gebruiken van 1 tot 500 mg, bij voorkeur van 10 tot 100 mg. De dagelijkse parenterale dosis bedraagt 0,1 mg/kg tot 70 mg/kg, bij voorkeur 0,5 mg/kg tot 50 mg/kg.

De verbindingen van de uitvinding kunnen ook als veterinaire geneesmiddelen worden gebruikt. Zo zijn de verbindingen bijzonder geschikt voor de behandeling van diarree bij dieren, vooral bij mestvee. Bij toediening in geschikte hoeveelheden, in

7908287

het bijzonder als toevoegsels aan voedsel of water, voorkomen of verlichten deze verbindingen diarree bij lammeren, kalveren, biggetjes en gevogelte.

5 Voorbeeld I

De derivatering van 1-(2',6'-dimethylfenyl)-3-methylamidinoureum geschiedt door 10 mg 1-(2',6'-dimethylfenyl)-3-methylamidinoureum hydrochloride in 1 ml dimethylformamide op te lossen en 0,1 ml dimethylformamidedimethylacetaal toe te voegen
10 in een 1 ml hypofiool. De fiool wordt afgedicht met een polysiloxan rubber kap. Men schudt het mengsel en injecteert 2 μ l van het mengsel in een gaschromatograaf (G.C.).

Instrumentomstandigheden:

15 Kolom: 6' x 4 mm I.D. glas, 10 % SE-30 op Chromosorb W
(AW-DMCS) H.P.

Oventemperatuur: 250°C

Injectieopeningstemperatuur : 270°C

Detectortemperatuur: 270°C

20 Dragergas: N₂, 45 ml/min.

Gebied: 10³

Recorderpresentatie: 100 mv volle schaal

Injectievolume: 2,0 μ l

25 De beste scheiding van het 1-(2',6'-dimethylfenyl)-3-methylamidinoureumderivaat (t_R = 5,5 min.) van de oplosmiddelpiek wordt bereikt op een SE-30 kolom. Tetrafenylethyleen (t_R = 4,7 min.) wordt als interne standaard gekozen aangezien dit een welgevormde piek geeft en niet met andere pieken stoort.
30 Trifenylmethaan (t_R = 10,1 min.) kan ook als interne standaard worden gebruikt.

De vaststelling van optimum derivateertemperatuur en tijd derivateert men een mengsel, dat 1-(2',6'-dimethylfenyl)-3-methylamidinoureumhydrochloride en trifenylethyleen bevat en
35 injecteert het mengsel in de G.C. De verhouding van het piekgebied

7908287

van 1-(2',6'-dimethylfenyl)-3-methylamidinoureumderivaat totdat van de interne standaard wordt tot 2 uur bij kamertemperatuur gevolgd. Men vindt, dat gedurende deze tijd de derivatering niet voltooid wordt. Hetzelfde experiment geeft bij verhoogde temperatuur (110°C) een volledig gederivatering binnen 16 min.

Dimethylformamide wordt gekozen als oplosmiddel omdat het een betrekkelijk goed oplosmiddel is voor zowel 1-(2',6'-dimethylfenyl)-3-methylamidinoureumhydrochloride en trifenylethyleen of tetrafenylethyleen en een hoog kookpunt heeft (153°C).

10

Voorbeeld II

Winning en bevestiging van DMF-DMA derivaat van 1-(2',6'-dimethylfenyl)-3-methylamidinoureum.

Men lost 10 mg 1-(2',6'-dimethylfenyl)-3-methylamidinoureum in een 1 ml hypoficool op in 1 ml DMF. Daarna voegt men de interne standaard toe (trifenylethyleen of tetrafenylethyleen) onder gebruikmaking van 1/3 van het monstergewicht. Men voegt 0,1 ml DMF dimethylacetaal toe met een injectiespuit. De fiool wordt afgedicht, geschud en 20 min. in een oven bij 105-110°C geplaatst. Het DMF-DMA derivaat van 1-(2',6'-dimethylfenyl)-3-methylamidinoureum wordt in chloroform geextraheerd onder achterlating van het bijproduct, tetramethylammoniumchloride, in de waterlaag. De chloroformoplossing wordt drooggedampt en het verkregen product wordt herkristalliseerd uit pentanon-2.

25

De zuivere vorm van het derivaat wordt onderworpen aan infrarood-, NMR-, massaspectrometrische en elementairanalyse ter bevestiging van de structuur van het derivaat.

Infraroodanalyse. Het infraroodspectrum van het uit chloroform gekristalliseerde materiaal vertoont een singlet bij 3300 cm⁻¹, hetgeen wijst op een -NH-groep van secundair amine, een doublet bij 1700 cm⁻¹, hetgeen wijst op de aanwezigheid van -C=N en een sterke binding bij 1620 cm⁻¹, die een carbonylfunctie van een amidegroep bevestigt. Het spectrum van het uit pentanon-2 gekristalliseerde materiaal verschilt echter enigszins, hetgeen wijst op andere polymorfe vormen van het derivaat,

35

7908287

NMR-analyse. Het NMR-spectrum vertoont zes protonen van de twee methylgroepen aan de aromatische ring bij 2,20 ppm (singlet), drie protonen van de methylgroep (NHCH₃) bij 3,10 ppm (doublet), drie protonen van de aromatische ring bij 7,26 ppm (singlet) en één proton (N-CH=N) bij 7,75 ppm (singlet). Het doublet bij 3,10 ppm wordt een singlet bij deuterering.

Massaspectrometrische analyse. Het chemische ionisatiemassaspectrum van dit derivaat, (GC/MS Finnigan Instrument) wordt uitgevoerd met methaan als reagens gas. Het sterk geprotoneerde molekuulion (m/e) 231 in het spectrum bevestigt het molekulgewicht van 230 van het derivaat.

Gebaseerd op bovenstaande spectraal gegevens wordt aan het DMF-DMA derivaat van 1-(2',6'-dimethylfenyl)-3-methylamidinoureum de structuur toegekend van 1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2.

Voorbeeld III

Bereiding van 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2.

Men brengt 200 mg 1-(2',6'-dimethylfenyl)-3-methylamidinoureumhydrochloride in een gaschromatografische hypofiool en lost de stof op in 1 ml azijnzuurnitril. Bij de oplossing voegt men 0,2 ml DMF-DMA reagens. De fiool wordt afgedicht en 15 min. in een oven op 105°C verhit. Men bereidt aldus zeven fiolen. De inhoud van de fiolen wordt daarna gebracht in een langhalsrondbodem en drooggedampt met een kolfverdamer. De vaste massa wordt opgelost in een mengsel van 30 ml chloroform en 20 ml water en hevig geschud in een 60 ml scheidtrechter. De waterlaag wordt weggeworpen en men voegt 20 ml water toe en schudt. De chloroformlaag wordt daarna afgenomen en men voegt 10 g watervrij natriumsulfaat toe, decanteert de chloroformoplossing in een fles en dampd droog. De vaste stof wordt bij 70°C opgelost in 80 ml pentanon-2. De oplossing wordt geconcentreerd en kristalliseert bij afkoeling uit. De kristallen worden gewonnen en 1 uur onder vacuum met fosforpentoxyde in een exsiccator gedroogd. Dunnelaagchroma-

7908287

grafie ($\text{NH}_4\text{OH}/\text{PA}$) één vlek bij R_f 0,575 geen andere vlekken. Molekulgewicht 230,26, smeltpunt $225-226^\circ\text{C}$.

Voorbeeld IV

5 Bereiding van 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2.

Men volgt dezelfde procedure als in voorbeeld III onder gebruikmaking van 1-(2',6'-diethylfenyl)-3-methylamidino-
ureum als uitgangsstof en onder gebruikmaking van een mengsel van
10 pentanon en hexaan (30:10) als oplosmiddel ter herkristallisatie.

Voorbeeld V.

1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride.

15 Bij een suspensie van 10,0 g of 39,0 mmol 1-(2',6'-dimethylfenyl)-3-methylamidinoureumhydrochloride in 50 ml acrylzuurnitril (CH_3CN) voegt men 9,3 g of 78,0 mmol dimethylformamide-dimethylacetaal (DMF-DMA) en verhit de verkregen oplossing 1 uur in een bom op $100-105^\circ\text{C}$. Na afkoeling brengt men het reactiemengsel in een rondbodem en concentreert onder verlaagde druk. Men
20 verdeelt het overblijfsel tussen water en chloroform en scheidt de lagen. De waterlaag wordt geextraheerd met 1 x 50 ml chloroform. De gecombineerde chloroformextracten worden gewassen met 1 x 50 ml water, gedroogd op magnesiumsulfaat en onder verlaagde druk geconcentreerd. Een kleine hoeveelheid van het restant wordt in hexaan
25 aangewreven onder verkrijging van een witte vaste stof met smeltpunt 224 . NMR en infrarood tonen aan, dat het product identiek is met dat van voorbeeld III. Het overblijfsel van het restant wordt opgelost in MeOH en aangezuurd met HCl/MeOH. De MeOH wordt onder
30 vacuum verwijderd en het overblijfsel herkristalliseerd uit CH_3CN tot 6,8 g of 65 % 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride. Smeltpunt $234-238^\circ\text{C}$ (onder ontleding).

7908287

Voorbeeld VI

1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 methaansulfonaat.

Men bereidt onder verwarming een oplossing van
 5 6,0 g of 0,026 mol 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 in 100 ml iPA. Bij de warme oplossing
 voegt men 2,0 ml of 0,031 mol methaansulfonzuur. Het mengsel wordt
 heet en er beginnen zich bijna onmiddellijk kristallen te vormen
 van witte kristallijne stof. Men laat het mengsel in leidingwater
 10 afkoelentot kamertemperatuur en filtreert. De oplossing wordt ge-
 wassen met isopropanol/ethylalkohol en een nacht onder vacuum
 bij 50-60°C gedroogd tot 8,0 g 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-methyl-
 amino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 methaansulfonaat.

15 Voorbeeld VII

1-(2',6'-diethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride.

Bij een suspensie van 22,8 g of 80,0 mmol 1-(2',6'-
 diethylfenyl)-3-methylamidinoureum hydrochloride in 100 ml azijn-
 20 zuurnitril voegt men 19,1 g of 160,0 mmol DMF-DMA en verwarmt het
 reactiemengsel 3 uur aan een terugvloeikoeler. Men verwijdt het
 azijnzuurnitril onder verlaagde druk en verdeelt het overblijfsel
 tussen chloroform en water. De lagen worden gescheiden en de
 waterlaag wordt geextraheerd met eenmaal 100 ml chloroform. De
 25 gecombineerde chloroformextracten worden gewassen met eenmaal
 100 ml water, op magnesiumsulfaat gedroogd en onder verlaagde druk
 geconcentreerd tot een gebroken witte vaste stof, die blijkens
 NMR de gewenste vrije base is. Men lost de oplossing op in methyl-
 alcohol en zuurt aan met zoutzuur/methylalkohol en verwijdt de
 30 methylalkohol onder verlaagde druk onder verkrijging van een ge-
 broken witte vaste stof, die men herkristalliseert uit azijnzuur-
 nitril, waarna men door vacuumdrogen gedurende het weekeinde
 (105°C, huisvacuum) 16,7 g of 71 % ruw product verkrijgt. Men
 herkristalliseert het materiaal uit azijnzuurnitril (waarbij hete
 35 filtratie nodig is ter verwijdering van enige onopgeloste vaste

7908287

stof), waarbij men 11,0 g of 47 % gewenst product verkrijgt als witte kristallijne vaste stof.

Men heeft op wijzen, analoog met de in de voorafgaande voorbeelden beschreven wijzen de triazinonen bereid van de volgende tabel.

	<u>Triazinon</u>	Smpt.	<u>Oplosmiddel ter herkristallisatie</u>
10	1-(2',6'-dimethylfenyl)- 6-methyl-4-methylamino-1,2- dihydro-1,3,5-triazinon-2	251,5-252,5°C	CH ₃ CN
15	1-(2',6'-dimethylfenyl)- 4-dimethylamino-1,2-dihydro- 1,3,5-triazinon-2 hydrochloride	witte vaste stof	
	1-(2-chloor-6-methylfenyl)- 4-methylamino-1,2-dihydro- 1,3,5-triazinon-2	257,5-258,5°C	MeOH/EtoAc of EtOH
20	1-(2',6'-dimethylfenyl)-4- amino-1,2-dihydro-1,3,5- triazinon-2	258,5-259°C	EtOH
	1-(2',6'-dimethylfenyl)-4- n-butoxyamino-1,2-dihydro- 1,3,5-triazinon-2	144°-145°C	
25	1-(2',6'-dimethylfenyl)-4- sec-butoxyamino-1,2-di- hydro-1,3,5-triazinon-2	149°C	Et ₂ O/hexaan
30	1-fenyl-4-methylamino-1,2- dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride		CH ₃ OH/CH ₃ CH
	1-(2'-methylfenyl)-4-ethyl- amino-1,2-dihydro-1,3,5- triazinon-2	208,5-209,5°C	EtoAc

7908287

	1-(2',6'-dichloorfenyl)- 4-methylamino-1,2-dihydro- 1,3,5-triazinon-2	270°C	MeOH
5	1-(2'-methylfenyl)-4- methylamino-1,2-dihydro- 1,3,5-triazinon-2	191,5-192,5°C	EtOH
10	1-(2',6'-dimethylfenyl)- 4-(2,2,2-trifluorethyl- amino)-1,2-dihydro-1,3,5- triazinon-2	212,3°C	EtOH
	1-(2-pyridyl)-4-methyl- amino-1,2-dihydro-1,3,5- triazinon-2	240,5-242°C	MeOH
15	1-(2'-broom-6'-methyl- fenyl)-4-methylamino-1,2- dihydro-1,3,5-triazinon-2	243-246°C	CH ₃ OH/EtoAc
20	1-(2',6'-dimethylfenyl)- 4-(2-pyridyl)methyl- amino-1,2-dihydro-1,3,5- triazinon-2	165-166°C	EtoAc (2x)
	1-(2',6'-dimethylfenyl)-4- methoxyamino-1,2-dihydro- 1,3,5-triazinon-2 hydraat	78-80°C	MeOH
25	1-(2',6'-dimethylfenyl)-4- methylamino-1,2-dihydro- 1,3,5-triazinon-2 methaan- sulfonaat	264-266°C (ontleding)	
30	1-(2',6'-diethylfenyl)-4- amino-1,2-dihydro-1,3,5- triazinon-2	136,5-138,5°C	EtoAc
	1-(2',6'-diethylfenyl)-4- dimethylamino methyleen- amino-1,2-dihydro-1,3,5- triazinon-2	144-146°C	EtoAc

7908287

	1-(2',6'-diethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride	213-215°C	CH ₃ CN
5	1-(2',6'-diethylfenyl)-4-ethylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2	200,5-204,5°C	EtoAc/MeOH
	1-(2',6'-diethylfenyl)-4-n-propylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride		
10	1-(2',6'-diethylfenyl)-4-n-butylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2	178-179°C	EtoAc
15	1-(2',6'-diethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydril 1,3,5-triazinon-2	210-211°C	Pentanon-2/hexaan

908287

C O N C L U S I E S

1. Verbinding met de formule 1, waarin

X zuurstof of zwavel voorstelt,

5 R_1 aryl, aralkyl, een 5- of 6-ledige heterocyclische groep of een 5- of 6-ledige heterocyclische groep, die via een lagere alkylideengroep aan het triazine is gebonden, voorstelt,

R_2 waterstof of lagere alkyl voorstelt en

10 R_3 en R_4 , onafhankelijk van elkaar, waterstof, hydroxyl, acyl, een alifatische of gesubstitueerde alifatische groep, een aromatische groep, een alifatische of aromatische ether-groep of een 5- of 6-ledige heterocyclische groep voorstellen, of

15 R_3 en R_4 samen alkylideen voorstellen of alkylideen, dat door 1 of 2 atomen onderbroken is, voorstellen, welke onderbrekende atomen stikstof, zuurstof of zwavel kunnen zijn, zodanig, dat R_3 en R_4 samen met de stikstof, waaraan zij gebonden zijn, een 3- tot 7-ledige ring vormen met 1 tot 3 heteroatomen en haar niet toxische farmaceutisch aanvaardbare zouten.

2. Verbinding met de formule 1, waarin X zuurstof of zwavel voorstelt, R_1 fenyl, pentyl of fenethyl, of fenyl, benzyl of fenethyl, waarin één of meer waterstoffen aan de fenyl gesubstitueerd zijn door lagere alkyl, lagere alkoxy, halogeen, halogeen lagere alkyl, amino, nitro, acyloxy, acylamino, hydroxyl, cyaan, carboxyl of lagere alkylsulfonyl, pyridyl of pyridyl, waarin één of meer van de waterstoffen gesubstitueerd zijn door lagere alkyl, lagere alkoxy, halogeen, halogeen lagere alkyl, amino, nitro, acyloxy, acylamino, hydroxyl, cyaan, carboxyl of lagere alkylsulfonyl, voorstelt, R_2 waterstof of lagere alkyl voorstelt en R_3 en R_4 onafhankelijk van elkaar waterstof, hydroxyl, lagere alkanoyl, lagere alkyl, lagere alkenyl, lagere alkoxy, halogeen lagere alkyl, hydroxy lagere alkyl, lagere alkoxy lagere alkyl, fenoxyl lagerealkyl of dilagere alkylamino lagere alkyl voorstellen, of R_3 en R_4 samen met de stikstof, waaraan zij gebonden zijn, een 5- of 6-ledige stikstofhoudende heteroring voorstellen met 0 of 1 extra heteroatoom, dat stikstof, zuurstof of zwavel kan zijn en haar niet-toxische zouten.

7908287

3. Verbinding volgens conclusie 1 of 2,
met het kenmerk, dat X zuurstofvoorstelt.

4. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding
 volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat men een amidino-
 5 ureum of een amidinothioureum in aanwezigheid van waterstofionen
 behandelt met een N,N-digesubstitueerd alkaanzuuramideacetaal.

5. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding
 volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat men een zuuradditie-
 zout van een amidinoureum of een amidinothioureum behandelt met
 10 een N,N-digesubstitueerd alkaanzuuramideacetaal.

6. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding
 volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat men een amidino-
 ureum of amidinothioureum in aanwezigheid van een sterk alkyleer-
 middel behandelt met een N,N-digesubstitueerd alkaanzuuramide-
 15 acetaal.

7. Verbinding met de formule 10, waarin R_2 water-
 stof of lagere alkyl voorstelt, R_3 en R_4 onafhankelijk van elkaar
 waterstof, hydroxyl, acyl, een alifatische of gesubstitueerde ali-
 fatische groep, een aromatische groep, een alifatische of aroma-
 20 tische ethergroep of een 5- tot 6-ledige heterocyclische groep
 voorstellen, als R_3 en R_4 samen alkyleen voorstellen, dat even-
 tueel onderbroken kan zijn met één of twee heteroatomen, die
 stikstof, zuurstof of zwavel kunnen zijn, zodanig, dat R_3 en R_4 ,
 samen met de stikstof, waaraan zij gebonden zijn, een 3- tot 7-
 25 ledige ring met 1 tot 3 heteroatomen vormen en R_5 , R_6 , R_7 , R_8 en
 R_9 hetzelfde of verschillend kunnen zijn en waterstof, lagere
 alkyl, lagere alkoxy, halogeen, halogeen lagere alkyl, amino,
 nitro, acyloxy, acylamino, hydroxyl, cyaan, carboxyl of lagere
 alkylsulfonyl voorstellen en haar niet-toxische farmaceutisch
 30 aanvaardbare zouten.

8. Verbinding volgens conclusie 7, met het kenmerk,
 dat R_6 , R_7 en R_8 elk waterstof voorstellen en haar niet-toxische
 farmaceutisch aanvaardbare zouten.

9. Verbinding volgens conclusie 8, met het kenmerk,
 35 dat R_3 waterstof voorstelt en haar niet-toxische farmaceutisch

7908287

aanvaardbare zouten.

10. Verbinding volgens conclusie 9,
met het kenmerk, dat R_5 en R_9 elk halogeen, lagere alkyl, lagere
 alkoxy of halogeen lagere alkyl voorstellen en haar niet-toxische
 5 farmaceutisch aanvaardbare zouten.

11. Verbinding volgens conclusie 10,
met het kenmerk, dat R_5 en R_9 elk lagere alkyl voorstellen en
 haar niet-toxische farmaceutisch aanvaardbare zouten.

12. Verbinding met de formule 11 en haar niet-
 10 toxische farmaceutisch aanvaardbare zouten.

13. 1-(2',6'-Dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-
 dihydro-1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farmaceutisch
 aanvaardbare zouten.

14. 1-(2',6'-Dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-
 15 dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride.

15. 1-(2',6'-Dimethylfenyl)-4-methylamino-1,2-
 dihydro-1,3,5-triazinon-2 methaansulfonaat.

16. 1-(2',6'-Dimethylfenyl)-6-methyl-4-methyl-
 amino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farma-
 20 ceutisch aanvaardbare zouten.

17. 1-(2',6'-Dimethylfenyl)-6-methyl-4-methyl-
 amino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride.

18. 1-(2',6'-Dimethylfenyl)-4-amino-1,2-dihydro-
 1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farmaceutisch aanvaard-
 25 bare zouten.

19. 1-(2',6'-Dimethylfenyl)-4-n-butoxyamino-1,2-
 dihydro-1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farmaceutisch
 aanvaardbare zouten.

20. 1-(2',6'-Dimethylfenyl)-4-sec-butoxyamino-
 30 1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farmaceutisch
 aanvaardbare zouten.

21. 1-(2',6'-Dimethylfenyl)-4-(2,2,2-trifluorethyl-
 amino)-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farma-
 ceutisch aanvaardbare zouten.

35 22. 1-(2',6'-dimethylfenyl)-4-/(2-pyridyl)-

7908287

methylamino-1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farmaceutisch aanvaardbare zouten.

23. 1-(2',6'-Dimethylfenyl)-4-methoxyamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydraat en zijn niet-toxische farmaceutisch aanvaardbare zouten.

24. 1-(2',6'-Diethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farmaceutisch aanvaardbare zouten.

25. 1-(2',6'-Diethylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride.

26. 1-(2',6'-Diethylfenyl)-4-amino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farmaceutisch aanvaardbare zouten.

27. 1-(2',6'-Diethylfenyl)-4-dimethylamino-methyleenamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farmaceutisch aanvaardbare zouten.

28. 1-(2',6'-Diethylfenyl)-4-ethylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farmaceutisch aanvaardbare zouten.

29. 1-(2',6'-Diethylfenyl)-4-n-propylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride.

30. 1-(2',6'-Diethylfenyl)-4-n-butylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farmaceutisch aanvaardbare zouten.

31. 1-Fenyl-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 hydrochloride.

32. 1-(2'-Methylfenyl)-4-ethylamino-1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farmaceutisch aanvaardbare zouten.

33. 1-(2'-Methylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farmaceutisch aanvaardbare zouten.

34. 1-(2'-Chloor-6'-methylfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farmaceutisch aanvaardbare zouten,

7908287

35. 1-(2'-Broom-6'-methyلفenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farmaceutisch aanvaardbare zouten.

5 36. 1-(2',6'-Dichloorfenyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farmaceutisch aanvaardbare zouten.

37. 1-(2'-pyridyl)-4-methylamino-1,2-dihydro-1,3,5-triazinon-2 en zijn niet-toxische farmaceutisch aanvaardbare zouten.

10 38. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding volgens één der conclusies 3 of 7 tot 37, met het kenmerk, dat men een amidinoureum in aanwezigheid van waterstofionen behandelt met een N,N-digesubstitueerd alkaanzuuramideacetaal.

15 39. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding volgens één der conclusies 3, of 7 tot 37, met het kenmerk, dat men een zuuradditie-zout van een amidinoureum behandelt met een N,N-digesubstitueerd alkaanzuuramideacetaal.

20 40. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding volgens een der conclusies 3 of 7 tot 37, met het kenmerk, dat men een amidinoureum in aanwezigheid van een sterk alkyleermiddel behandelt met een N,N-digesubstitueerd alkaanzuuramideacetaal.

25 41. Werkwijze volgens één der conclusies 4 tot 6 of 38 tot 40, met het kenmerk, dat het N,N-digesubstitueerde alkaanzuuramideacetaal een verbinding is met de formule 4, waarin R_2 waterstof of lagere alkyl voorstelt en R_{10} t/m R_{13} elk lagere alkyl of halogeen lagere alkyl voorstellen.

30 42. Antidiarrheepreparaat, met het kenmerk, dat het een verbinding bevat volgens één der conclusies 1 tot 3, of 7 tot 37.

43. Spasmolytisch preparaat, met het kenmerk, dat het een verbinding bevat volgens één der conclusies 1 tot 3 of 7 tot 37.

35 44. Gastronintestinaal motiliteit remmend preparaat, met het kenmerk, dat het een verbinding bevat volgens één

908287

der conclusies 1 tot 3 of 7 tot 37.

45. Antisecretoir preparaat, met het kenmerk, dat het een verbinding bevat volgens één der conclusies 1 tot 3 of 7 tot 37.

5 46. Werkwijze voor het bereiden van een farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat men een tegen diarrhee doeltreffende hoeveelheid verbinding volgens een der conclusies 1 tot 3 of 7 tot 37 in een voor toediening geschikte vorm brengt.

10 47. Werkwijze voor het bereiden van een farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat men een antispasmodisch doeltreffende hoeveelheid verbinding volgens een der conclusies 1 tot 3 of 7 tot 37 in een voor toediening geschikte vorm brengt.

15 48. Werkwijze voor het bereiden van een farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat men een antimotiel doeltreffende hoeveelheid verbinding volgens een der conclusies 1 tot 3 of 7 tot 37 in een voor toediening geschikte vorm brengt.

20 49. Werkwijze voor het bereiden van een farmaceutisch preparaat, met het kenmerk, dat men een antisecretoir doeltreffende hoeveelheid verbinding volgens één der conclusies 1 tot 3 of 7 tot 37 in een voor toediening geschikte vorm brengt.

7908287

Verbetering van errata in de beschrijving behorende bij de octrooi-aanvraag nr. 79.08287 Ned. voorgesteld door aanvrager d.d. 4 februari 1980.

Blz. 2, regel 11 en 13 moet inplaats van "4.174.804" worden gelezen "4.147.804".

Blz. 4, regel 6 en blz. 35, regel 12 en 13 moet inplaats van "alkylideen" telkens worden gelezen: "alkyleen".

5 Blz. 5, regel 31, wordt inplaats van "oxazoneyl" gelezen "oxazolyl".

Blz. 7, regel 5 wordt "zuuramine" vervangen door "zuuramide".

10 Blz. 14, regel 7 wordt "-2-triazinen" vervangen door "-s-triazinen".

Blz. 18, regel 20, wordt inplaats van "3-methylamino" gelezen: "4-methylamino".

Blz. 30, regel 1 wordt "NH₄OH/PA" vervangen door: "(NH₄OH/isopropylalkohol".

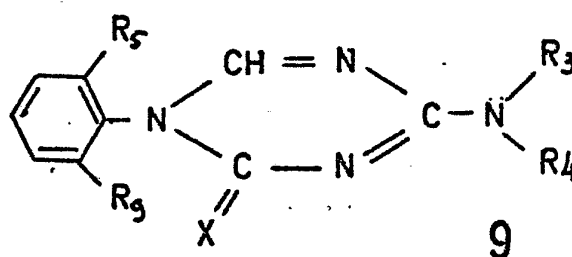
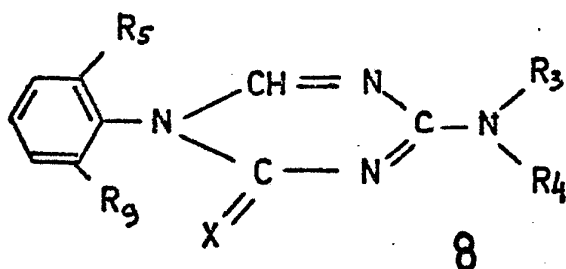
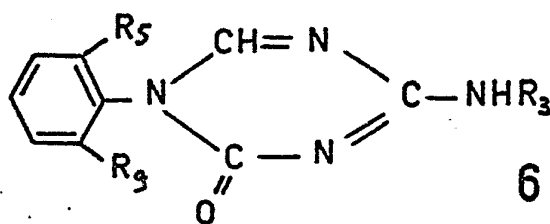
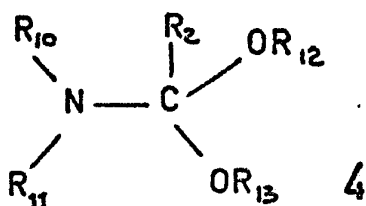
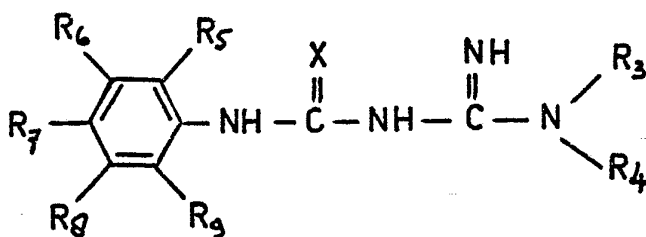
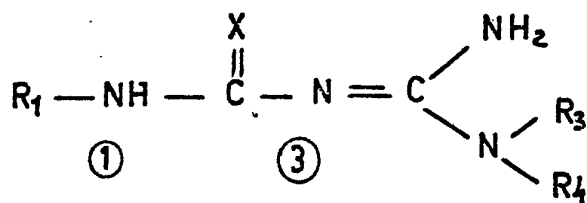
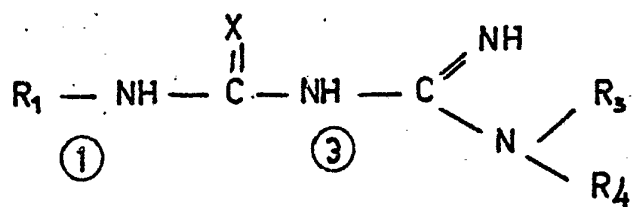
15 Blz. 30, regel 16 wordt "acryl" vervangen door: "azijn-".

Blz. 32, regel 30 wordt in de laatste kolom inplaats van "CH₃OH/CH₃CH" gelezen: "CH₃OH/CH₃CN".

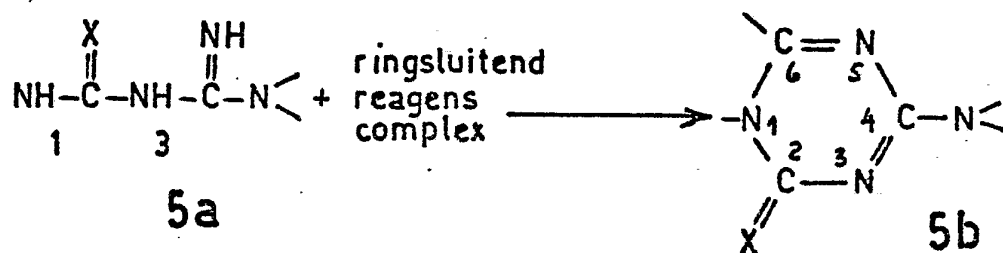
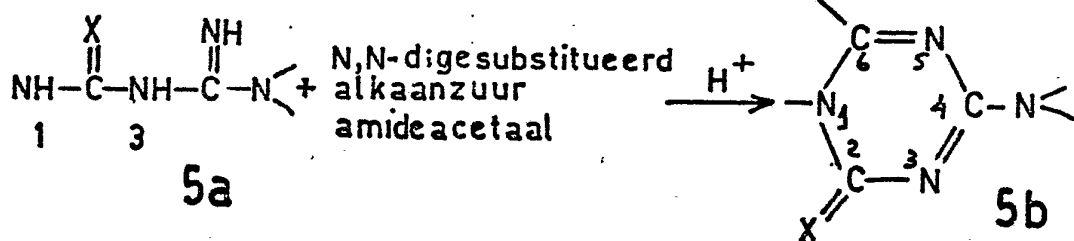
Tweede verbetering van errata in de beschrijving behorende bij de octrooiaanvraag nr. 79-08287 Ned., voorgesteld door Aanvrager dd. **25 MAART 1980**

Bladzijde 23, regel 34 gaat luiden:

"geïnhibiteerd met 81%, concentratie geïnhibiteerd met 78% en totale zuuropbrengst geïnhibiteerd met 96%.
In tegenstelling".



-A-



7908287