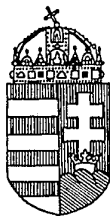


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

**SZABADALMI
LEÍRÁS**
SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(21) A bejelentés száma: 7236/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 11. 22.

(40) A közzététel napja: 1992. 07. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 01. 28. SZKV 93/01

(11) Lajstromszám:

206 884 B

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 473/04

A 61 K 31/52

(72) Feltalálók:

dr. Korbonits Dezső 16%, Budapest (HU)
dr. Héja Gergely 16%, Budapest (HU)
Szomor Tiborné 16%, Budapest (HU)
dr. Minker Emil 7%, Szeged (HU)
dr. Virág Sándor 7%, Budapest (HU)
dr. Debreczeni Lóránd 7%, Budapest (HU)
dr. Körmöczy Péter 7%, Budapest (HU)
Szabó Mária 7%, Budapest (HU)
dr. Szatmári István 7%, Budapest (HU)
dr. Tóth Gáborné 7%, Budapest (HU)
Mármaros Tamásné 3%, Biatorbágy (HU)

(73) Szabadalmaz:

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek
Gyára Rt., Budapest (HU)

(54) **Eljárás purinszármazékok és ezeket hatóanyagként tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására**

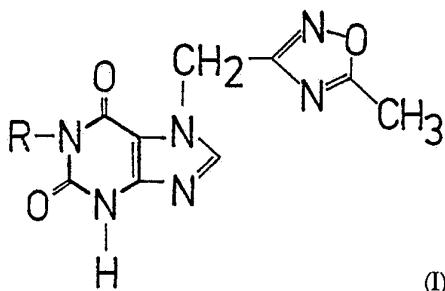
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek és sóik – ahol R jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-csoport – előállítására oly módon, hogy

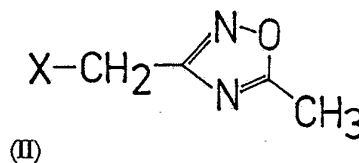
a) egy (II) általános képletű vegyületet – mely képletben X jelentése halogénatom vagy szulfonsavészter-csoport – egy (III) általános képletű – ahol R

jelentése a fent megadott – vegyülettel reagáltatnak, vagy

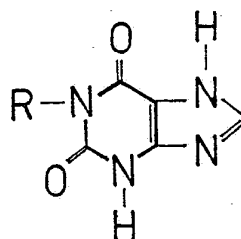
b) a (III) általános képletű vegyület sóját – ahol R jelentése a fent megadott – valamely (II) általános képletű vegyülettel – ahol X jelentése halogénatom vagy szulfonsavészter-csoport – reagáltatják.



(I)



(II)



(III)

A leírás terjedelme: 6 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

HU 206 884 B

Jelen találmány az (I) általános képletű új 3H-purinokra, gyógyászati szempontból előnyös sóikra, előállításukra, valamint az (I) vegyületeket és sóikat tartalmazó készítményekre vonatkozik.

Az (I) képletben R jelentése 1–4 szénatomszámú alkilcsoport vagy hidrogénatom lehet.

Az (I) képletű vegyületek elsősorban légzőszervi megbetegedéseknél használhatók.

Légúti megbetegedéseknél a köhögés csillapítására régóta alkalmaznak különböző alkaloidokat, valamint ezek származékait, így a morfinvázas vegyületek közül a codeint.

E vegyületeknek számos központi idegrendszeri eredetű nem kívánt mellékhatása van, ezért újabban olyan köhögéscsillapítók előállítására törekedtek, melyeknek kevesebb a mellékhatása.

Ezek közé az újabb köhögéscsillapítók közé tartoznak különböző 3,5-diszubsztituált-1,2,4-oxidiazolok is, melyek közül több a humán gyógyászatban széleskörű alkalmazást nyert (oxolamine, prenoxidiazine).

Az is ismeretes, hogy légzőszervi megbetegedéseknél broncholitikus hatásuk miatt előnyösen alkalmaznak különböző xanthin származékokat, melyek közül legismertebb a theophyllin.

Az 1,2,4-oxadiazol gyűrű és a xanthin-váz kombinációjával olyan új vegyületcsoport is ismert, melynél a köhögéscsillapító és a broncholitikus hatás együttesen jelentkezik (190377 és 197574 számú magyar szabadalmak).

Hangsúlyozni kell azonban, hogy bár a gyógyászatban alkalmazott xanthin származékokon a puringyűrű N-1, N-7 és N-3 nitrogénatomjainak hidrogénje különböző csoportokkal lehet helyettesítve, de ezek közös jellemzője, hogy az N-3 atom mindig helyettesített.

Meglepő módon azt találtuk, hogy az (I) képletű új oxadiazolil-metil-3H-purinoknak igen előnyös farmakológiai tulajdonságaik vannak elsősorban légzőszervi megbetegedéseknél, különösen előnyösek ezek a tulajdonságok köhögési rohammal párosuló asthma bronchiale esetén.

Az (Ia) képletű vegyület köhögéscsillapító hatásának megállapításánál referens vegyületként a gyógyászatban köhögéscsillapítóként kiterjedten használt codeint és dextromethorphan, az (Ia) vegyület broncholitikus, antiastmatikus hatásainak vizsgálatánál a broncholitikus hatásairól jól ismert theophyllint használtuk.

Az (Ia) képletű vegyület köhögéscsillapító hatását macskákban a nervus laryngeus superior elektromos ingerlése által kiváltott köhögésen vizsgáltuk (R. Domenjoz, Arch. Exp. Path., 1952, 19). A vizsgálandó anyagokat iv., illetve gyomorszondával per os adagoltuk. Kísérleteink azt mutatták, hogy az (Ia) képletű vegyület iv. és po. alkalmazásnál egyaránt jelentős köhögéscsillapító hatással rendelkezik. A hatás erőssége megegyezik a referens köhögéscsillapítókéval, de a hatás időtartama mind iv., mind po. adagolásnál felülmúlja a referens anyagokét. (1. táblázat)

1. táblázat

Macskákban az elektromos idegingerléssel kiváltott köhögésre mért köhögéscsillapító p. o. ED₅₀ értékek

	(Ia) vegyület	Codein HCl	Dextromethorphan HBr
p. o. ED ₅₀ (±S. D.) mg/kg p<0,001	3,74 (±0,2)	4,33 (±0,1)	3,89 (±0,2)

A köhögéscsillapító hatást tengerimalacokban a 15%-os citromsav-spray által kiváltott köhögés mérésénél is vizsgáltuk (I. Erdély, L. Tardos, Arzneim. Forsch. 1966, 617). A köhögéscsillapítókat orálisan adagoltuk és a hatást 1 órával később mértük. Az (Ia) vegyület ezen a teszten is jelentős köhögéscsillapító hatású bizonyult, a hatás erőssége felülmúlta a referens köhögéscsillapítókat (2. táblázat).

2. táblázat

Köhögéscsillapítók orális adagolással mért ED₅₀ értékei tengerimalacokban a 15%-os citromsav-spray által kiváltott köhögés csillapításánál, 1 órával az adagolás után

	(Ia) vegyület	Codein HCl	Dextromethorphan HBr
p. o. ED ₅₀ (±S. D.) mg/kg p<0,001	3,04 (±1,10)	12,84 (±4,40)	5,26 (±1,72)

Az (Ia) vegyületnek a referens köhögéscsillapítókkal szemben nincs légzésdeprimáló hatása, sőt a bronchoconstrictorok hatásait kivédik mind in vitro, mind in vivo kísérletek alapján. Tengerimalac légcsősimaizmon az (Ia) vegyület hatása a theophyllinéhoz hasonló, amennyiben a histaminnal szemben kifejtett hatást kumulatív dózissorozattal vizsgáltuk (3. táblázat).

3. táblázat

Tengerimalac izolált légcsősimaizom a histamin összehúzó hatásának gátlása

Vizsgált anyag	p d 2'	E _{max} %
Ia	5,48 (±1,42)	36
Theophyllin	5,38 (±1,24)	44

A histaminnal előidézett légúti ellenállás növekedés gátlását macskán vizsgáltuk (M. A. Wasserman, D. W. Du Charme, Prostaglandins, 1977, 255).

3µg/kg iv. adagolt histaminnal előidézett légúti ellenállás növekedés csökkenését az (Ia) vegyület és a theophyllin 4 mg/kg-os intraduodenális adagjainál mértük 10–120 perc idővallumban. Az (Ia) vegyület a theophyllinnél közel kétszer erősebb hatásúnak bizonyult és a hatás hosszabb ideig tartott (4. táblázat)

4. táblázat

Macskán histaminnal előidézett légúti ellenállás növekedésének csökkentése 4 mg/kg intradudenális adagok hatására

Vizsgált anyag	Hatásmáximo %	Relatív hatáserősség
Ia	28,2	1,79
Theophyllin	15,7	1,00

Az (Ia) jelzésű vegyületnek jelentős és kedvező hatása van tengerimalacokon az experimentális asthma kivédésében (anaphylaxis).

A tengerimalacokat 1 µg/kg ovalbumin egyszeri iv. adagolásával szenzitizáltuk (Andersson, Brattsand, Br. J. Pharmacol. 1982, 139), majd 40 nap után a vizsgált vegyületeknek iv. 10 mg/kg-os adagjai után az altatott, izomrelaxált és mesterségesen lélegeztetett állatoknak 3 mg/kg ovalbumint adagoltunk intratracheálisan és mértük az állatok légúti ellenállás növekedésének a kivédését különböző időpontokban. Az eredményeket az 5. táblázatban ábrázoltuk.

Tengerimalac-kísérletek protokollja:

Csoportok: normal, (Ia) vegyület, theophyllin

Altatás, preparálás, izomrelaxáns adása után lélegeztetés.

1. mérés: iv. 10 mg/kg hatóanyag injiciálása után 5 perc múlva, majd intratracheális provokáció (0. perc)
2. mérés: intratracheális provokáció után 3 perccel
3. mérés: intratracheális provokáció után 6 perccel
4. mérés: intratracheális provokáció után 12 perccel
5. mérés: intratracheális provokáció után 24 perccel

5. táblázat

RESISTANCE ($R = \text{Palmll/s}$)

Változások intratracheálisan adott ovalbumin (OA) provokáció után szenzitizált tengerimalacokban (pozitív nyomású lélegeztetés: 90/min és 3 ml-es térfogat)

	NOrmál	Ia	Theophyllin
Esetszám (n):	6	6	6
Testsúly,:	635±40	731±36	716±18
10 mg/kg iv után	10,72±50	8,07±0,93	11,04±0,26
OA után 3 perc:	6,53±3,28	9,21±84	12,87±1,06
δ:	-4,20±3,74	1,14±0,77	1,83±1,05
OA után 6 perc:	11,81±1,93	9,41±0,91	14,65±0,93
δ:	1,09±1,80	1,34±0,96	3,61±1,04
OA után 12 perc:	16,32±2,15	10,10±0,94	14,18±0,54
δ:	5,60±1,02	2,03±0,44	3,14±0,65

	NOrmál	Ia	Theophyllin
OA után 24 perc:	18,16±2,45	9,92±1,11	14,11±0,51
δ:	7,44±1,55	1,85±0,64	3,07±0,39

δ = eltérés a 10 mg/kg iv. adás után mért értéktől (saját kontroll) (a normal csoport physiologiás sóoldatot kapott)

Az 5. táblázatból látható, hogy az (Ia) vegyület jelentősen, a theophyllin hatását felülmúló mértékben képes tengerimalacokban az experimentális asthmát csökkenteni, vagyis kivédi a légúti ellenállás (R) növekedését.

Az (Ia) vegyület broncholitikus, antiasthmaticus hatásai azért igen figyelemreméltóak, mert az (Ia) vegyületnek nincsenek a theophyllinre jellemző nemkívánatos központi idegrendszeri (CNS) és cardiális mellékhatásai.

Az (Ia) vegyületnek ezen túlmenően igen kedvező toxicitási adatai vannak. Egereken az orális adagolással mért $DL_{50} > 2000$ mg/kg. Figyelembe véve a kontrollként használt codein, dextromethorphan és theophyllin hasonló módon mért toxicitását, az (Ia) vegyület terápiás indexei több mint egy nagyságrenddel jobbak, mint a referens gyógyszereké (Codein HCl DL_{50} egereken: 359,2 mg/kg p. o., Dextromethorphan HBr DL_{50} egereken: 165,9 mg/kg p. o., Theophylline DL_{50} egereken: 215 mg/kg p. o.) Az (Ia) vegyület speciális előnye, hogy mérsékelt vízdékonysága ellenére, sóképzés nélkül is kitűnően és gyorsan felszívódik a szervezetben orális adagolás esetén.

A találmány oltalmi körébe eső vegyületek előnyösen előállíthatók úgy, hogy a (II) általános képletű vegyületet, melynél X jelentése halogén vagy szulfonsavészter a (III) képletű xanthin, ahol R jelentése a fent megadott, valamely szerves oldószer és/vagy hígítószer, előnyösen dimetilformamid, vagy alkoholok, előnyösen butanol jelenlétében, valamely szerves bázis, előnyösen alkálihidroxid vagy alkál karbonát, különösen előnyösen káliumkarbonát jelenlétében reagáltatjuk, vagy a (III) képletű xanthin alkáli-sóját, előnyösen nátrium- vagy káliumsóját reagáltatjuk szerves oldó és/vagy hígítószer jelenlétében a (II) képletű vegyülettel 20 °C és 150 °C között, előnyösen 40 °C és 100 °C között.

Az (I) képletű vegyületek mérsékeltan savas karakterűek, sokat előnyösen alkálifémekkel lehet készíteni úgy, hogy az (I) képletű vegyületeknek és alkálihidroxidoknak – előnyösen nátriumhidroxidnak vagy káliumhidroxidnak – ekvimoláris elegyét vizes oldat képzése után bepároljuk. Az így képzett nátrium, vagy kálium-sók vízben oldódnak.

Az (I) általános képletű vegyületeket vagy sóikat önmagukban, vagy gyógyszerkompozícióban egyaránt előnyösen használhatjuk gyógyszerként. A kikészített gyógyszerek lehetnek szirup, tableta, draszté, kapszula formában, amikor az aktív komponenset a szokásos kikészítő anyagokkal együtt alkalmazhatjuk.

A kikészített forma 0,2%–100% hatóanyagtartalmú

lehet. A napi dózis a beteg életkorától, az alkalmazás módjától és céljától, a beteg tömegétől függően 1–500 mg lehet.

Az alábbi szemléltető példák nem szűkítik le találmányunkat kizárólag a megadott példákra.

Példák

1. példa

3,32 g 1-metil-xantint (K. A. Chkhidvadze, O. Magidson, Med. Prom. S. S. S. R., 1958, 16) és 1,45 g káliumkarbonátot 40 ml dimetilformamidban szuszpendálunk, majd az elegyet 20 percig 85 °C-on keverjük, ezután 15 perc alatt ugyanezen a hőmérsékleten hozzácsépegtetünk 3,43 g 3-klórmetil-5-metil-1,2,4-oxadiazolt (I. Wood, 1915 495 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi közzétételi irat) és még 90 percig keverjük az elegyet ezen a hőmérsékleten. Az elegyet forrón szűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot 15 ml vízzel eldörzsöljük, a szilárd terméket leszivattyújuk, vízzel mossuk. Az így kapott nyersteget (4,3 g) először 38 ml 10%-os vizes sósavból, majd 50%-os vizes etanolból aktív szénalával derítéssel kristályosítjuk. Így 3,0 g (60%) 3,7-dihidro-1-metil-7-[(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-metil]-3H-purin 2,6-dion-t kapunk (Ia termék); op.: 243–245 °C.

¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 2,56 (s, 3H, CH₃); 3,13 (s, 3H, CH₃); 5,65 (s, 2H, CH₂); 8,1 [s, 1H, = (CH)–]; 12,16 (vb, 1H, NH).

2. példa

3,5 g 1-metil-xantinból és 8,14 ml 10%-os nátriumhidroxid oldatból oldatot készítünk rázogatással, melyből hamarosan szilárd anyag válik ki. A vizet csökkentett nyomáson ledesztilláljuk és a maradékból a víznyomokat toluolos azeotróp desztillációval eltávolítjuk. Az így nyert 1-metil-xantin-nátriumot dimetilformamidban szuszpendálva az 1. példa szerint 3-klórmetil-5-metil-1,2,4-oxadiazollal reagáltatva és feldolgozva azonos termeléssel kapjuk meg az (Ia) terméket.

3. példa

Tabletta:

(Ia) vegyület	2,0 g
Keményítő	97,0 g
Kalcium-foszfát	100,0 g
Magnézium-sztearát	1,0 g
Összesen:	200,0 g

A porított keverékből ismert módon 1000 db

200 mg-os tablettát készítünk, minden tablettát 2 mg aktív komponenst tartalmaz.

4. példa

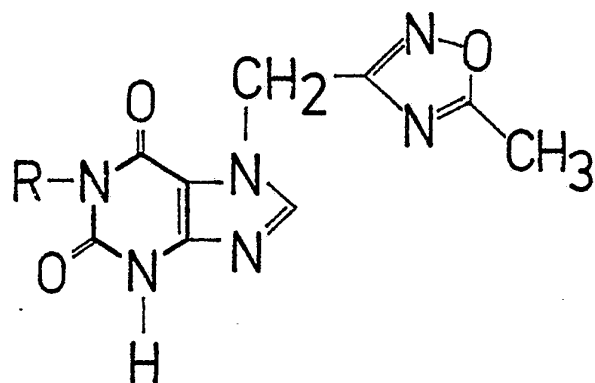
Szirup:

(Ia) vegyület	4,0 g
Citromszirup	200,0 ml
benzoesavoldat	20,0 ml
víz	100,0 ml
cukorszirup ad	1000,0 ml

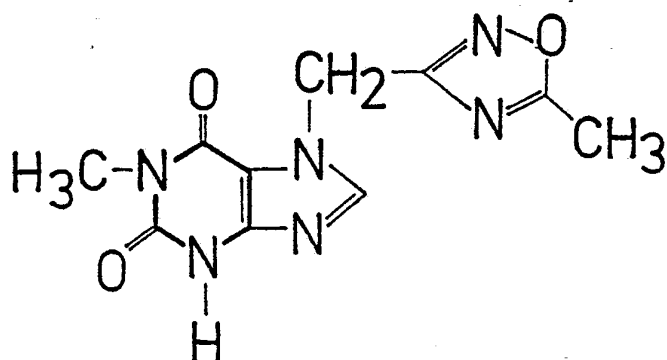
Az aktív komponenst forrón oldjuk a vízben, ehhez adjuk a cukorszirupot (500 ml), majd a többi komponenst és végül cukorsziruppal 1000 ml-re kiegészítjük. Minden ml szirup oldat 4 mg aktív komponenst tartalmaz.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

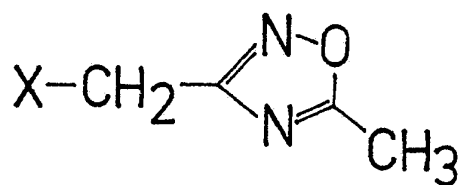
1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek és sóik – ahol R jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkil-csoport – előállítására *azzal jellemezve*, hogy
 - a) egy (II) általános képletű vegyületet – mely képletben X jelentése halogénatom vagy szulfonsavészter-csoport – egy (III) általános képletű – ahol R jelentése a fent megadott – vegyülettel reagáltatunk, vagy
 - b) a (III) általános képletű vegyület sóját – ahol R jelentése a fent megadott – valamely (II) általános képletű vegyülettel – ahol X jelentése halogénatom vagy szulfonsavészter-csoport – reagáltatjuk.
2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót bázis jelenlétében végezzük.
3. Az 1. igénypont szerinti a) vagy b) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót szerves oldószerben és/vagy hígítószerben végezzük.
4. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (III) általános képletű vegyület – ahol R jelentése az 1. igénypontban megadott – alkálifém-sóját alkalmazzuk.
5. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy vagy több (I) általános képletű vegyületet és/vagy sóját – ahol R jelentése az 1. igénypontban megadott – egy vagy több gyógyszerhatóanyag el-fogadható hordozó- vagy segédanyaggal elegyítve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.



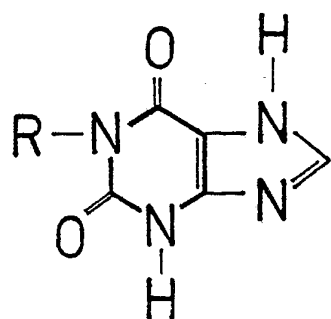
I.



Ia.



II.



III.