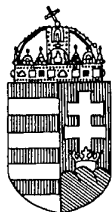


(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**208 825 B**

(21) A bejelentés száma: 2782/91  
(22) A bejelentés napja: 1990. 12. 27.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
89/29208 1989. 12. 27. GB  
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/GB 90/02027  
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 91/09859

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**C 07 D 473/04**

C 07 D 473/06

A 61 K 31/52

(40) A közzététel napja: 1991. 12. 30.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1994. 01. 28. SZKV 94/01

(72) Feltalálók:

Vega-Noverola, Armando, Barcelona (ES)  
Prieto-Soto, Jose Manuel, Barcelona (ES)  
Moragues-Mauri, Jacinto, Barcelona (ES)  
Gristwood, Robert W., Barcelona (ES)

(73) Szabadalmaz:

Laboratorios Almirall S.A., Barcelona (ES)

(74) Képvisező:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,  
Budapest

(54)

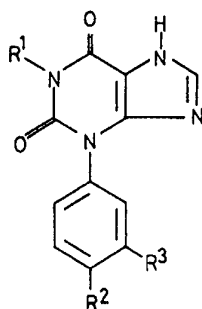
## Eljárás új xantinszármazékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

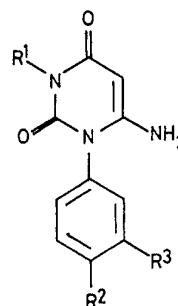
A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű xantinszármazékok és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az (I) általános képletű vegyületeket – ahol  $R^1$  alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport,  $R^2$  és  $R^3$  egymástól függetlenül hidrogén- vagy halogénatom, metil-, metoxi-, nitro- vagy trifluor-metil-csoport, vagy  $R^2$  és  $R^3$  együtt egy metilén-dioxi- vagy etilén-dioxi-csoportot alkot, azzal a kikötéssel, hogy az  $R^2$  és  $R^3$  közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű –

valamint alkálifémmel vagy nitrogéntartalmú szerves bázissal alkotott sóikat úgy állítják elő, hogy egy (II) általános képletű 6-amino-uracil-származékot formamid feleslegében nátrium-nitrittel és hangyasavval reagáltatnak, majd a reakcióelegyhez nátrium-ditionitot adnak az elsődlegesen képződött 6-amino-5-nitrozo-származék redukálása céljából. Az ennek során képződött 5,6-diamino-származék a formamid feleslegével reagálva gyűrűzáródással adja az (I) általános képletű vegyületet.



(I)



(II)

A találmány tárgya eljárás új, terápiásan hasznos xantinszármazékok és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Ismeretes, hogy a ciklusos adenzin-monofoszfát (AMP, egy ciklusos nukleotid) a sejtfunkciók egy fontos közvetítő anyaga, amelynek ha a sejten belüli koncentrációja növekszik, például az adenilát-cikláz stimulálására, olyan hatások váltódnak ki, mint például a sima izom elernyedése, a szív ingerlése és a kiválasztó sejtek gátlása.

A foszfo-diészterázok (PDE) azok az enzimek, amelyek a ciklusos nukleotid elbontásáért felelősek, és mint a nukleotid-ciklázok stimulánsai, a PDE inhibitorok növelik a ciklusos AMP szintjeit is, és hatásosak hörgőtágítóként, értágítóként, szívstimulánsként stb.

Számos xantinszármazékról, így a teofillinről is leírták már, hogy PDE inhibitorokként hatnak, azonban a PDE különböző típusai iránti szelektivitás hiánya az egyik oka azoknak a nemkívánatos mellékhatásoknak, amelyeket a teofillin humán alkalmazásánál tapasztaltak.

Jelenleg legalább hét különböző típusú PDE enzimet ismerünk. A PDE III [egy ciklusos guanozin-monofoszfát által gátolt, erősen aktív ciklusos adenzin-monofoszfát enzim, lásd Reeves és munkatársai közleményét: *Biochem. J.*, 241, 535 (1987)] gátlása növeli a sejten belüli adenzin-monofoszfát koncentrációt, és a hatások között szerepel egy specifikus szívstimuláló hatás is. Másrészt a PDE IV (egy speciális ciklusos AMP foszfo-diészteráz, lásd Reervers és munkatársai közleményét 1987-ből) szelektív gátlása növeli a sejten belüli ciklusos adenzin-monofoszfát koncentrációt és kivált az ezzel a növekedéssel összefüggő reakciókat, de anélkül, hogy közvetlenül kifejtene szívstimuláló hatást. Így a szelektív PDE IV inhibitorok hasznosak az olyan betegségek kezelésénél, amelyeknél a szív stimulálása nemkívánatos (például az asztmánál).

Mi most váratlanul azt találtuk, hogy az olyan xantin-származékok, amelyeknél a 3-helyzetben egy szubsztituált fenilcsoport és az 1-helyzetben egy 3-6 szénatomos szénlánc van, hatásosan gátolják a PDE IV típusú és sokkal gyengébben a PDE III típusú enzimeket, és ezért hasznosak az olyan betegségek kezelésénél, amelyeknél a szív közvetlen ingerlése nemkívánatos.

A találmány szerinti új xantinszármazékok tehát olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

$R^1$  jelentése egy 3-6 (előnyösen 3 vagy 4) szénatomos egyenes, vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport;

$R^2$  és  $R^3$  jelentése hidrogén- vagy halogénatom vagy metil-, metoxi-, nitro- vagy trifluor-metil-csoport, vagy  $R^2$  és  $R^3$  együtt egy metilén-dioxi- vagy etilén-dioxi-csoportot alkot, azzal a kikötéssel, hogy az  $R^2$  és  $R^3$  legalább egyike hidrogénatomtól eltérő jelentésű;

és ezen vegyületeknek egy alkálifém-bázissal vagy egy nitrogéntartalmú szerves bázissal alkotott, gyógyszeriatilag elfogadható sói.

Előnyös (I) általános képletű vegyületek az olyanok, amelyeknél.

$R^1$  jelentése egyenes szénláncú alkilcsoport, vagy amelyeknél  $R^1$  propil- vagy izopropil, butil-, izobutil- vagy terc-butil vagy hexilcsoport;

$R^2$  és  $R^3$  azonos vagy különböző, és jelentése hidrogén- vagy halogénatom, így fluor-, klór- vagy brómatom, vagy metoxycsoport, vagy  $R^2$  és  $R^3$  együtt egy metilén-dioxi-csoportot alkotnak.

Különösen értékesek az alábbi vegyületek:

3-(4-klór-fenil)-1-propil-xantin,

3-(3,4-diklór-fenil)-1-propil-xantin,

1-butil-3-(3-nitro-fenil)-xantin,

1-butil-3-(3-metoxi-fenil)-xantin és

15 1-hexil-3-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-xantin.

A találmány szerint az (I) általános képletű xantinszármazékok előállíthatók a (II) általános képletű megfelelő 6-amino-uracil-származékból (amelyben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a fentiekben meghatározott) nitrozálással, előnyösen formamid feleslegében, nátrium-nitrittel és hangyasavval, előnyösen 40 °C és 80 °C közötti hőmérsékleten. A reakció során a reakcióelegyben először a (III) általános képletű megfelelő 5-nitrozo-származék képződik (amelyben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése a fentiekben meghatározott). A reakcióelegyhez ezután lassan hozzáadagolunk egy redukáló ágenszt, így nátrium-ditionitot, előnyösen 90 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten. Ez redukálja az 5-nitrozo-csoportot, így kialakul a (IV) általános képletű megfelelő 5,6-diamino-származék (amelyben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  jelentése, a fentiekben meghatározott), amely ezután reagál a formamiddal, rendszerin 170 °C és 190 °C közötti hőmérsékleten, így kapjuk az (I) általános képletű vegyületet, amelyet ezután önmagában ismert módon izolálunk.

35 Az „önmagában ismert módon” kifejezés alatt itt és a csatlakozó szövegben olyan módszereket értünk, amelyeket eddig már alkalmaztak vagy az irodalomban leírtak.

40 A (II) általános képletű 6-amino-uracil-származék és a nátrium-nitrit reakciójánál a hangyasavat feleslegben kell használni, előnyösen legalább 2 mól hangyasavat a 6-amino-uracil-származék móljára számolva.

Bár a (III) és (IV) általános képletű vegyületeket, amelyek a reakció során egymás után képződnek, izolálhatjuk is, az (I) általános képletű xantinszármazékok előállítását előnyösen egy lépésben végezzük, a közbülső (III) és (IV) általános képletű vegyületek izolálása nélkül.

45 A (II) általános képletű 6-amino-uracil-származékok előállíthatók a megfelelő  $N,N'$ -diszubsztituált karbamidszármazékokból, önmagukban ismert módszerek szerint [lásd például V. Papesch és E. F. Schroeder közleményét: *J. Org. Chem.*, 16, 1879-90 (1951)].

55 A fent leírt eljárással kapott (I) általános képletű xantinszármazékok tisztíthatók önmagukban ismert módszerek alkalmazásával, így egy szerves oldószerből, például metanolból, etanolból, izopropil-alkoholból, tetrahidrofuránból, dioxánból vagy etil-acetáttól végzett átkristályosítással.

60 Az (I) általános képletű xantinszármazékok átalakíthatók gyógyszeriatilag elfogadható sóikká alkálifém-

vagy nitrogéntartalmú szerves bázisokkal, amelyeknek sói az (I) általános képletű vegyületeknek egy alkálifém-hidroxiddal vagy egy nitrogéntartalmú szerves bázissal való reakciójával képezhetők, oldószerként például vizet, metanolt vagy etanolt használva, 40 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten.

A PDE IV inhibitor hatás és szelektivitás detektálása céljából végzett próba a Gristwood és Owen által leírt [Effecte of rolipram on guinea-pig ventricles in vitro: Evidence of an unexpected synergism with SK & F 94 120, Br. J. Pharmacol., 87, 91, (1985)] azon megfigyelésen alapszik, hogy tengerimalac izolált szívkamráján a szelektív PDE III inhibitorok (így az SK & F 94 120) pozitív inotróp hatást váltanak ki, míg a szelektív PDE III és PDE IV inhibitorok között azonban szinergista kölcsönhatás van a tengerimalac szívkamrájára való hatás tekintetében. Így a tengerimalac szívkamrájának adott koncentrációjú PDE III inhibitorral (így amrinonnal) való előkezelés érzékenyíti a preparátumot a PDE IV inhibitorokra, amelyeket ha közvetlenül utána alkalmazunk, pozitív inotróp választ kapunk.

A próbát a következőképpen végezzük: 400–600 g tömegű hím tengerimalacokat megölünk, szívüket kiveszjük és a jobb oldalról 2 kamrai preparátumot (körülbelül 1 cm×1 mm nagyságút) vágunk el. Ezeket ezután a következő összetételű módosított Krebs–Henseleit oldatot tartalmazó szerv-fürdőben függesztjük fel (a koncentrációk mM-ban): nátrium-klorid 118; nátrium-hidrogén-karbonát 25; glukóz 11; kálium-klorid 5,4; kalcium-klorid 2,5; nátrium-dihidrogén-foszfát 1,2; magnézium-klorid 0,8.

A fiziológiás puffert 37 °C-on tartjuk és folyamatosan levegőztetjük 95 térfogat/térfogat% oxigént és 5 térfogat/térfogat% szén-dioxidot tartalmazó gázeleggyel. A preparátumokat 1 g nyugvó feszítés alá helyezük és elektromosan 1 Hz frekvenciával összehúzódnásra ingereljük, miközben mérjük az összehúzódnás erejét egy izometrikus erőátalakító segítségével.

A preparátumokat 60 percig akvilibráljuk, miközben 15 percenként friss pufferrel mossuk azokat.

Ezután egy szelektív PDE III inhibitor (így amrinon) adott koncentrációját adjuk az egyik preparátum szerv-fürdőjéhez (ami a kialakult feszítésnek körülbelül 100%-os növekedését eredményezi), hogy érzékenyítsük a PDE IV inhibitorokra. A másik preparátumot kezeletlenül hagyjuk (a PDE III inhibitor aktivitás detektálása céljára), majd 10 perc elteltével a próbának alávetett vegyületeket növekvő koncentrációban a szerv-fürdőkhöz adjuk és mérjük mindkét preparátum válasz-reakcióját a kialakult feszítőerő %-os növekedésében. Ezekből az adatokból kiszámoljuk az 50%-os növekedést kiváltó koncentrációkat (EC<sub>50</sub>).

1. táblázat

| Vegyület* | Tengerimalac nem-érzékenyített jobb szívkamra csíkok (EC <sub>50</sub> μM) | Tengerimalac érzékenyített jobb szívkamra csíkok (EC <sub>50</sub> μM) |
|-----------|--|--|
| Teofillin | 1,000  | 1,516  |
| A         | >100   | 8,9  |

| Vegyület* | Tengerimalac nem-érzékenyített jobb szívkamra csíkok (EC <sub>50</sub> μM) | Tengerimalac érzékenyített jobb szívkamra csíkok (EC <sub>50</sub> μM) |
|-----------|--|--|
| B         | >100   | 7  |
| 1         | >100   | 1,6  |
| 2         | >100   | 0,1  |
| 5         | >100   | 0,9  |
| 9         | >100   | 0,2  |
| 10        | >100   | 0,4  |
| 12        | >100   | 1,3  |
| 18        | >100   | 0,2  |
| 20        | >100   | 0,3  |
| 21        | >100   | 1,2  |
| 36        | >100   | 1  |

\* A vegyületek képletét lásd a 2. táblázatban.

Az A vegyület: 3-fenil-1-metil-xantin, egy ismert vegyület, [Helv. Chim. Acta. 15, 350 (1932)].

A B vegyület: 3-fenil-8-metil-1-propil-xantin, egy ismert vegyület, (US-A-4 233 303).

Miként az 1. táblázatból látható, a jelen találmány szerinti új xantinszármazékoknak a PDE III-ra vonatkoztatott PDE IV iránti aktivitása és szelektivitása nagyobb, mint azoknak a xantinszármazékoknak, amelyekben R<sup>1</sup> és R<sup>3</sup> metilcsoportot jelent (így a teofillin esetén) és aktívabbak a PDE IV-gyel szemben, mint azok a származékok, amelyekben R<sup>3</sup> szubsztituátlan fenilcsoportot jelent (így az A és B vegyület esetében).

A találmány szerinti vegyületek hörgőtágító hatásúak és gyulladáellenes és antiallergiás aktivitással rendelkeznek, ezért hasznosak az allergiás/gyulladásos megbetegedések, így az asztma (a légutak reverzibilis elzáródásával járó betegség) kezelésénél.

A találmány szerinti vegyületeknek értágító hatásuk is van és ezért értékesek az angina, a magas vérnyomás, a pangásos szívbetegségek és a többszöri infarktussal együtt járó elbutulás kezelésénél. Ezenfelül, ezek a vegyületek hasznosak olyan más állapotok kezelésénél, amelyek esetében a PDE IV típusú enzim gátlását jótékony hatásúnak véljük, így a depresszió a gátolt megismerés, a reumás és más gyulladásos betegségek, a gutaütés, a heterotranszplantátum kilökődése és más, az immunrendszerrel kapcsolatos betegségek esetén.

A jelen találmány oltalmi körébe esnek azok a gyógyászati készítmények is, amelyek hatóanyagként legalább egy (I) általános képletű vegyületet vagy annak egy, a fentiekben említett, gyógyászatilag elfogadható sóját, gyógyászatilag elfogadható hordozó- vagy hígítóanyaggal együtt tartalmaznak. A készítmények előnyösen perorális-, aeroszol-, végbélen át történő vagy parenterális alkalmazásra felhasználható formában készülnek.

A gyógyászatilag elfogadható hordozó- vagy hígí-

tóanyagok, amelyeket a hatóanyaghoz vagy hatóanyagokhoz vagy az ilyen vegyületek sóihoz keverünk, hogy így a jelen találmány szerinti készítményeket kapjunk, önmagukban jól ismert anyagok: a ténylegesen használt kötőanyagok milyensége, egyebek között, a készítmények szándékolt alkalmazási módjától függ. A találmány szerinti készítmények előnyösen szájon át történő felhasználásra alkalmasak. Ebben az esetben a perorális alkalmazásra szolgáló készítmények lehetnek tabletták, kapszulák, pasztillák vagy pezsgő granulátumok, vagy lehetnek folyékony készítmények, egyelixírek, szirupok vagy szuszpenziók úgy, hogy mindegyik tartalmaz egy vagy több találmány szerinti vegyületet. Ezek a készítmények a szakterületen jól ismert módszerekkel elkészíthetők.

A készítmények gyártásánál felhasználható hígítószerke között szerepelnek azok a folyékony vagy szilárd hígítószerke, amelyek kompatibilisek a hatóanyaggal, szükség esetén színező vagy ízjavító anyagokkal együtt. A tabletták vagy kapszulák alkalmas módon 1 és 50 mg közötti, előnyösen 5 és 30 mg közötti hatóanyagot vagy annak gyógyászatiilag elfogadható sójából ezzel ekvivalens mennyiséget tartalmazhatnak. A találmány szerinti vegyületeket pirulák hatóanyagaként is használhatjuk, amelyek megfelelő természetes vagy szintetikus polimerekkel vannak bevonva és a szakterületen késleltetett kibocsátású tulajdonságaikról ismertek, vagy ugyanezeket a tulajdonságokat eredményező polimerekkel együtt, tabletták alkotórészeként alkalmazhatjuk.

A perorális felhasználás céljára alkalmassá tett folyékony készítmények lehetnek oldatok, szuszpenziók vagy aeroszolok. Az oldatok egy oldható vegyületnek vagy sójának vizes vagy vizes-alkoholos oldatai lehetnek, például szacharózzal vagy szorbittal együtt szirupot alkotva. A szuszpenziók egy, a találmány szerinti oldhatatlan vagy mikrokapszulába zárt hatóanyagot tartalmazhatnak, vízzel és más elfogadható oldószerrel, valamint egy szuszpendáló vagy ízesítő ágenssel együtt.

A perorális alkalmazás céljára szánt aeroszol készítmények lehetnek megfelelő inhalálókészülékben lévő oldatok, szuszpenziók vagy mikronizált porok.

Parenterális injekciók céljára szolgáló készítmények oldható vegyületekből vagy sóikból állíthatók elő, amelyek lehetnek fagyaszttva szárítva vagy nem, és amelyek lehetnek oldva vízben vagy egy megfelelő parenterális injekciós minőségű folyadékban.

A humán terápiában a xantinszármazékok adagjai a kívánt hatástól és a kezelés időtartamától függnek: a felnőttek adagjai általában napi 1 mg és 100 mg között vannak. Általában az orvos dönti el az adagolást, figyelembe véve a kezelendő beteg korát és tömegét.

A következő példák a találmány szemléltetésére szolgálnak.

#### 1. példa

28,0 g (0,1 mól) 1-(4-klór-fenil)-3-propil-6-amino-uracil, 15,1 ml (0,4 mól) hangyasav, és 7 g (0,1 mól) nátrium-nitrit 600 ml formamidban oldott keverékét

10 percig 60 °C-on tartjuk. Az elegy hőmérsékletét ezután 100 °C-ra emeljük, és 10 perc alatt 2,3 g (0,013 mól) nátrium-ditionitot adunk hozzá. Az adagolás után a hőmérsékletet 190 °C-ra emeljük, 30 percig ezen a hőfokon tartjuk, majd a reakcióelegyet lehűtjük és kloroformmal extraháljuk. A szerves oldatot 2 M nátrium-hidroxid oldattal extraháljuk, az extraktumot dietil-éterrel mossuk, 2 M sósav oldattal megsavanyítjuk, és kloroformmal extraháljuk. A szerves extraktumokat vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és az oldószert vákuumban lepároljuk. Így 19,5 g 3-(4-klór-fenil)-1-propil-xantint kapunk. Kitermelés: 64,3%. 90%-os etanolból végzett átkristályosítás után az olvadáspont: 233–234 °C.

A 2. táblázatban feltüntetett (I) általános képletű xantinszármazékokat az 1. példában leírt eljárás szerint állíthatjuk elő, a 6-amino-uracil reaktánson végzett megfelelő helyettesítésekkel.

2. táblázat  
(I) általános képletű vegyületek

| A vegyület száma | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>   | R <sup>3</sup>   | Olvadáspont (°C) |
|------------------|----------------|------------------|------------------|------------------|
| 1.               | propil         | Cl               | H                | 233–234          |
| 2.               | propil         | H                | Cl               | 196–198          |
| 3.               | propil         | F                | H                | 258–259          |
| 4.               | propil         | H                | F                | 213–214          |
| 5.               | propil         | Br               | H                | 228–229          |
| 6.               | propil         | CH <sub>3</sub>  | H                | 227–229          |
| 7.               | propil         | CH <sub>3</sub>  | CH <sub>3</sub>  | 224–226          |
| 8.               | propil         | OCH <sub>3</sub> | H                | 203–205          |
| 9.               | propil         | H                | OCH <sub>3</sub> | 203–205          |
| 10.              | propil         | H                | NO <sub>2</sub>  | 224–228          |
| 11.              | propil         | H                | CF <sub>3</sub>  | 159–161          |
| 12.              | propil         | Cl               | Cl               | 231–232          |
| 13.              | propil         | F                | F                | 231–232          |
| 14.              | propil         | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | 248–249          |
| 15.              | propil         | OCH <sub>3</sub> | Cl               | 266–268          |
| 16.              | butil          | Cl               | H                | 197–198          |
| 17.              | butil          | H                | Cl               | 191–192          |
| 18.              | butil          | F                | H                | 246–248          |
| 19.              | butil          | H                | F                | 172–173          |
| 20.              | butil          | OCH <sub>3</sub> | H                | 197–200          |
| 21.              | butil          | H                | OCH <sub>3</sub> | 189–190          |
| 22.              | butil          | H                | NO <sub>2</sub>  | 177–180          |
| 23.              | butil          | Cl               | Cl               | 206–208          |
| 24.              | butil          | H                | CF <sub>3</sub>  | 167–168          |
| 25.              | pentil         | Cl               | H                | 180–183          |

| A vegyület száma | R <sup>1</sup>                      | R <sup>2</sup>                       | R <sup>3</sup> | Olvadáspont (°C) |
|------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------|------------------|
| 26.              | pentil                              | Cl                                   | Cl             | 211–212          |
| 27.              | hexil                               | Cl                                   | H              | 161–163          |
| 28.              | hexil                               | Cl                                   | Cl             | 190–191 (bomlik) |
| 29.              | iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>      | Cl                                   | H              | 218–219          |
| 30.              | iC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>      | Cl                                   | Cl             | 218–219          |
| 31.              | CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> | Cl                                   | H              | 242–244          |
| 32.              | CH <sub>2</sub> -C=CH               | Cl                                   | H              | 261–262          |
| 33.              | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | O-CH <sub>2</sub> -O                 |                | 225–227          |
| 34.              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | O-CH <sub>2</sub> -O                 |                | 214–216          |
| 35.              | n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>    | O-CH <sub>2</sub> -O                 |                | 218–219          |
| 36.              | n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>    | O-CH <sub>2</sub> -O                 |                | 167–169          |
| 37.              | i-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | O-CH <sub>2</sub> -O                 |                | 247–248          |
| 38.              | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     | O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O |                | 222–223          |
| 39.              | n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>     | O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -O |                | 180–188          |

A következő példák a találmány szerinti gyógyászati készítményeket szemléltetik.

#### 2. példa

100 000 darab, egyenként 20 mg 3-(4-klór- vagy 3,4-diklór-fenil)-1-propil-xantint (a hatóanyagot) tartalmazó kapszulát a következő összetétel alapján készítünk:

|   |        |
|---|--------|
| 3-(4-klór- vagy 3,4-diklór-fenil)-1-propil-xantin | 2 kg   |
| Laktóz monohidrát                                 | 11,7 g |
| Kukoricakeményítő                                 | 1 kg   |
| Kolloidális szilícium-dioxid                      | 0,1 kg |

#### Eljárás

A fenti alkotórészeket átszitáljuk egy 0,25 mm szemcseméretű szitán, majd megfelelő keverőben elkeverjük, és letöltjük 100 000 zselatinkapszulába.

#### 3. példa

1000 darab 150 ml térfogatú szuszpenziós palackot, egyenként 150 mg 1-butil-3-(3-nitro-fenil)-xantin tartalommal az alábbiak szerint készítünk:

|                                    |              |
|------------------------------------|--------------|
| 1-butil-3-(3-nitro-fenil)-xantin   | 150 g        |
| Mikrokristályos cellulóz           | 1 500 g      |
| Karboxi-metil-cellulóz-nátrium     | 900 g        |
| Szorbit 70%-os vizes oldata        | 33 000 g     |
| Glicerin                           | 4 500 g      |
| Poliszorbát 80                     | 400 g        |
| Metil-p-hidroxi-benzoát-nátriumsó  | 240 g        |
| Propil-p-hidroxi-benzoát-nátriumsó | 60 g         |
| Szilikonos habzágátló              | 150 g        |
| Szacharin-nátrium                  | 300 g        |
| Ízesítő anyag                      | amennyi elég |
| Ionmentes vízzel feltöltve         | 150 literre  |

#### Eljárás

A metil-p-hidroxi-benzoát-nátriumsó, propil-p-hidroxi-benzoát-nátriumsó és a szacharin-nátrium 30 liter ionmentes vizes oldatához hozzáadjuk a karboxi-metil-cellulóz-nátrium nedvesen őrlött glicerines szuszpenzióját. 1 órai keverés után hozzáadjuk a mikrokristályos cellulóz 60 liter ionmentes vízzel készült szuszpenzióját, majd keverés közben egymás után a szorbit oldatát, a poliszorbát 80-at, az 1-butil-3-(3-nitro-fenil)-xantint és az ízesítőanyagot. Az elegy térfogatát ionmentes vízzel 125 literre töltjük fel és egy koloid malmon átvezetve megőröljük. Ezután hozzáadjuk a szilikonos habzágátlót és a szuszpenzió térfogatát ionmentes vízzel 150 literre töltjük fel és megfelelő töltőgéppel 150 ml-es palackokba töltjük.

#### 4. példa

20 000 darab 150 ml térfogatú oldatos palackot, egyenként 150 mg 1-butil-3-(3-metoxi-fenil)-xantin tartalommal az alábbiak szerint készítünk:

|                                   |              |
|-----------------------------------|--------------|
| 1-butil-3-(3-metoxi-fenil)-xantin | 3 kg         |
| Etanol                            | 45 kg        |
| Szorbit 70%-os vizes oldata       | 1050 kg      |
| Szacharin-nátrium                 | 3 kg         |
| Karboxi-metil-cellulóz-nátrium    | 60 kg        |
| Ízesítő anyag                     | amennyi elég |
| Ionmentes vízzel feltöltve        | 3000 literre |

#### Eljárás

A karboxi-metil-cellulóz-nátrium 1000 liter vízzel és 5 kg etanollal készített oldatát 50 °C hőmérsékleten hozzáadjuk az 1-butil-3-(3-metoxi-fenil)-xantin 40 kg etanollal és 500 liter vízzel készített oldatához. Ezután hozzáadjuk a szorbit oldatot, a szacharin-nátriumsót és az ízesítőanyagot, és az elegy térfogatát ionmentes vízzel 3000 literre töltjük fel. Szűrés után az oldatot megfelelő töltőgéppel 150 ml-es palackokba töltjük.

#### 5. példa

10 000 darab, egyenként 50 mg 1-hexil-3-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-xantint tartalmazó kúpot az alábbiak szerint készítünk:

|  |          |
|--|----------|
| 1-hexil-3-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-xantin | 500 g    |
| Kakaóvaj                                   | 19 500 g |

A kakaóvaját megolvasztjuk és a hatóanyagot szuszpendáljuk benne. Az elegyet ezután megfelelő, 2,0 g-os kúpok készítésére alkalmas öntőformába öntjük.

#### 6. példa

8000 darab inhalációs edényt, egyenként 100 mg 1-hexil-3-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-xantin tartalommal az alábbiak szerint készítünk:

|  |  |
|--|--|
| 1-hexil-3-(3,4-metilén-dioxi-fenil)-xantin | 800 g  |
| Szorbitán-trioleát                         | 8 g  |
| Vízzel feltöltve                           | 160 literre  |
| Nitrogéngáz                                | amennyi elég   |
|  | 6,9×10 <sup>5</sup> Pa – 7,9×10 <sup>5</sup> Pa nyomás eléréséhez. |

Az ezekből az alkotórészekből készült mikrokristályos szuszpenzióból megfelelő töltőgéppel 20 ml-es

részleteket töltünk inhalációs edényekbe  $6,9 \times 10^5$  Pa –  $7,9 \times 10^5$  Pa nyomásnál. Az edények el vannak látva megfelelő olyan szeleppel, amely az edény minden egyes aktiválásakor 0,2 ml szuszpenziót (1 mg hatóanyagot) bocsát ki.

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek – a képletben

$R^1$  jelentése 3–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó láncú alkil-, alkenil- vagy alkinilcsoport;

$R^2$  és  $R^3$  lehet azonos vagy különböző és jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy metil-, metoxi-, nitro- vagy trifluor-metil-csoport, vagy  $R^2$  és  $R^3$  együttesen egy metilén-dioxi- vagy etilén-dioxi-csoportot alkot, azzal a kikötéssel, hogy az  $R^2$  és  $R^3$  közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű;

és alkálifémmel vagy nitrogéntartalmú szerves bázissal alkotott, gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (IV) általános képletű 5,6-diamin-származékot, amelynek képletében  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  a fentiekben megadott jelentésű, formamiddal reagáltatunk, és kívánt esetben a kapott vegyületet alkálifémmel vagy nitrogéntartalmú szerves bázissal alkotott sójává alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

$R^1$  jelentése propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil- vagy hexilcsoport,

azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített (IV) általános képletű vegyületet reagáltatunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében

$R^2$  és  $R^3$  lehet azonos vagy különböző és jelentése hidrogén-, fluor-, klór-, brómatom vagy metoxicsoport, vagy  $R^2$  és  $R^3$  együtt egy metilén-dioxi-csoportot alkot,

azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített (I) általános képletű vegyületet reagáltatunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás

3-(4-klór-fenil)-1-propil-xantin;

5 3-(3,4-diklór-fenil)-1-propil-xantin;

1-butil-3-(3-nitro-fenil)-xantin;

1-butil-3-(3-metoxi-fenil)-xantin vagy

1-hexil-3-[3,4-(metilén-dioxi)-fenil]-xantin

előállítására, azzal jellemezve, hogy megfelelően helyettesített (IV) általános képletű vegyületet reagáltatunk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű 6-amino-5-nitrozoszarmazék redukciójával előállított (IV) általános képletű 5,6-diamin-származékot reagáltatunk.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű 6-amino-uracil-származék nitrozálásával előállított (III) általános képletű 6-amino-5-nitrozoszarmazékot redukálunk.

7. Az 1., 5. vagy 6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy in situ előállított (III) általános képletű 6-amino-5-nitrozoszarmazékot és 5,6-diamin-származékot alkalmazunk.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a (II) általános képletű 6-amino-uracil-származékot formamid főlegében nátrium-nitrittel és hangyasavval reagáltatjuk, majd a reakcióelegyben a képződött 6-amino-5-nitrozoszarmazékot nátrium-ditionittal redukáljuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a képződött (I) általános képletű xantinszármazékot alkálifémmel vagy nitrogéntartalmú szerves bázissal alkotott sója formájában izoláljuk.

10. Eljárás gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű xantinszármazékot –  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  az 1. igénypontban meghatározott – vagy gyógyászatilag elfogadható sóját hordozó- vagy hígítóanyaggal együtt gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.

40

