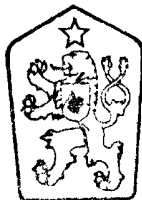


POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

208756

(11)

(B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 13 10 78

(21) [PV 6669-78]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 14 10 77
[7711581-4] Švédsko

(40) Zveřejněno 30 01 81

(45) Vydáno 15 04 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 473/06

(72)

Autor vynálezu

BERGSTRAND STEN HÅKAN AXEL MAGNUS, BJÄRRED, KJELLIN PER
GUNNAR, LUND, PERSSON CARL GÖRAN AUGUST, LÖBERÖD a
SÖRENBY LARS MAGNUS, LUND (Švédsko)

(73)

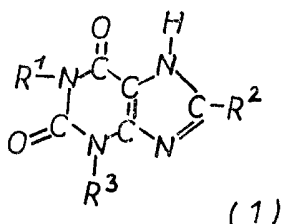
Majitel patentu

AKTIEBOLAGET DRACO, LUND (Švédsko)

(54) Způsob přípravy 1,3,8-substituovaných xantinů

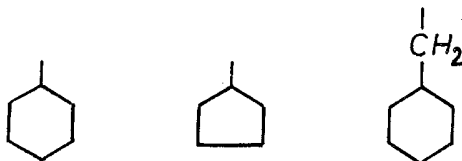
1

Vynález se týká způsobu přípravy 1,3,8-
-substituovaných xantinů obecného vzorce
1,



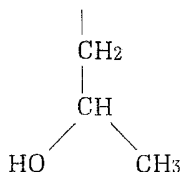
nebo jejich fyziologicky vhodných solí, kde
je

R¹ methyl, etyl nebo n-propyl,
R² metyl nebo n-propyl a
R³



fenyl, cyklopentyl, cyklohexylmethyl

2



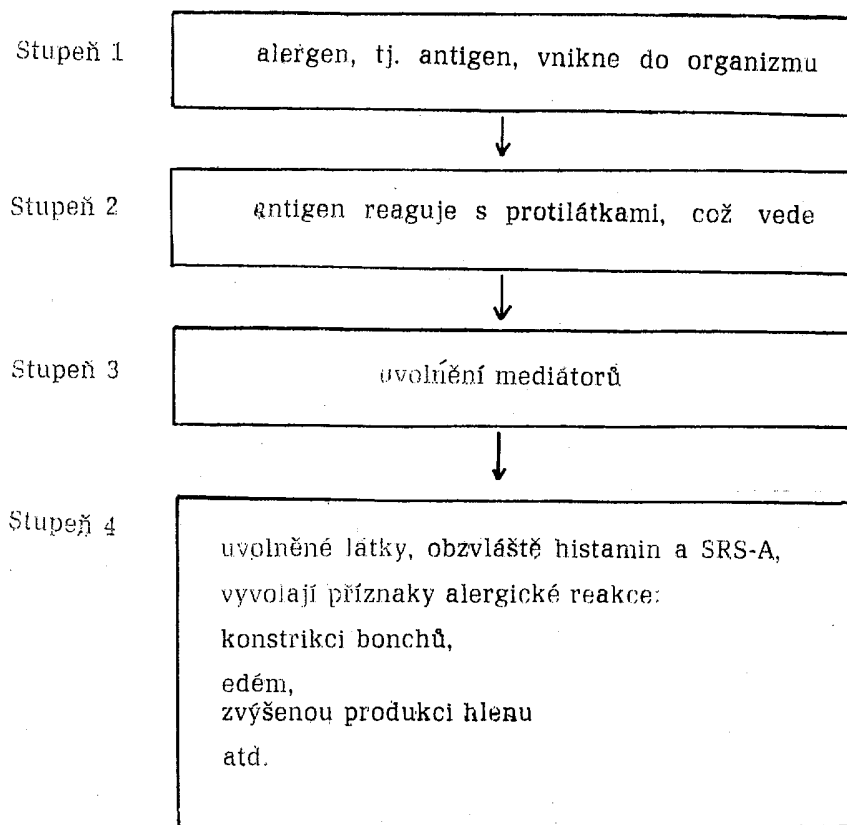
nebo 2-hydroxypropyl.

Nové sloučeniny podle vynálezu mají zejména antialergickou aktivitu a jsou obzvláště cenné jako antiastmatické látky a mohou být též používány v terapii a profylaxi jiných alergických onemocnění.

Termín „alergie“ značí podle Dorlandova Ilustrovaného lékařského slovníku, 24. vydání, 1967, „stav přecitlivělosti, vyvolaný působením zvláštního alergenu, přičemž opětné vystavení tomuto alergenu vyvolá změněnou schopnost reakce“.

Jako příklady různých alergií je možno uvést astma, vasomotorickou rýmu, sennou rýmu a kopřivku. Společným znakem mnoha typů alergických reakcí u lidí je reakce antigenu s protilátkou, která vede k uvolnění farmaceuticky aktivních látek-mediátorů, mezi jiným histaminu a SRS-A, tj. pomalu reagující substance anafylaxe. Takto uvolněné mediátory způsobují konstriktci bronchů, odém, zvýšenou produkci hlenu, svědění atd.

Sled reakcí při alergickém záchvatu může být schematicky znázorněn následovně:



Druh silně zvýšené reakce podle shora uvedeného schématu organismu na alergeny, tj. antigeny, kterými mohou být cizí proteiny nebo jiné látky, se nazývá anafylaktickou reakcí.

Přestože v následujícím popisu bude kladen důraz zejména na bronchiální astma exogenního typu, které je pouze jednou formou alergie, rozumí se samo sebou, že výsledky získané podle vynálezu platí i pro jiné formy alergie.

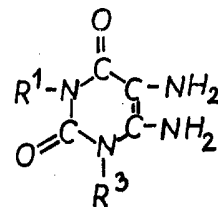
Při obvyklém léčení se léčí symptomy objevující se na stupni 4. Zmírňuje se zejména konstrikce bronchů podáváním látek uvolňujících bronchiální spasmus a tudíž roztahujících bronchy. S touto terapií se však obvykle začíná, až když se astmatický záchvat blíží nebo když je již plně rozvinutý. Bylo by proto vhodné najít profylaktickou metodu léčení, které by se tudíž dalo použít k zamezení skutečného propuknutí alergických záchvatů. Toho by mohlo být dosaženo tím, že by se zamezilo uvolnění mediátorů objevujících se na stupni 3 shora uvedeného schématu.

Bylo dokázáno, že 1,3-dimetyl derivát xantiteofilinu může v některých testech zabránit anafylaktickému uvolňování histaminu, například v bazofilních leukocytech a v izolované plicní tkáni.

Úkolem vynálezu je získání derivátů xantinu, které důsledně inhibují alergickou reakci v rozmezí dávek, při kterých nedochází

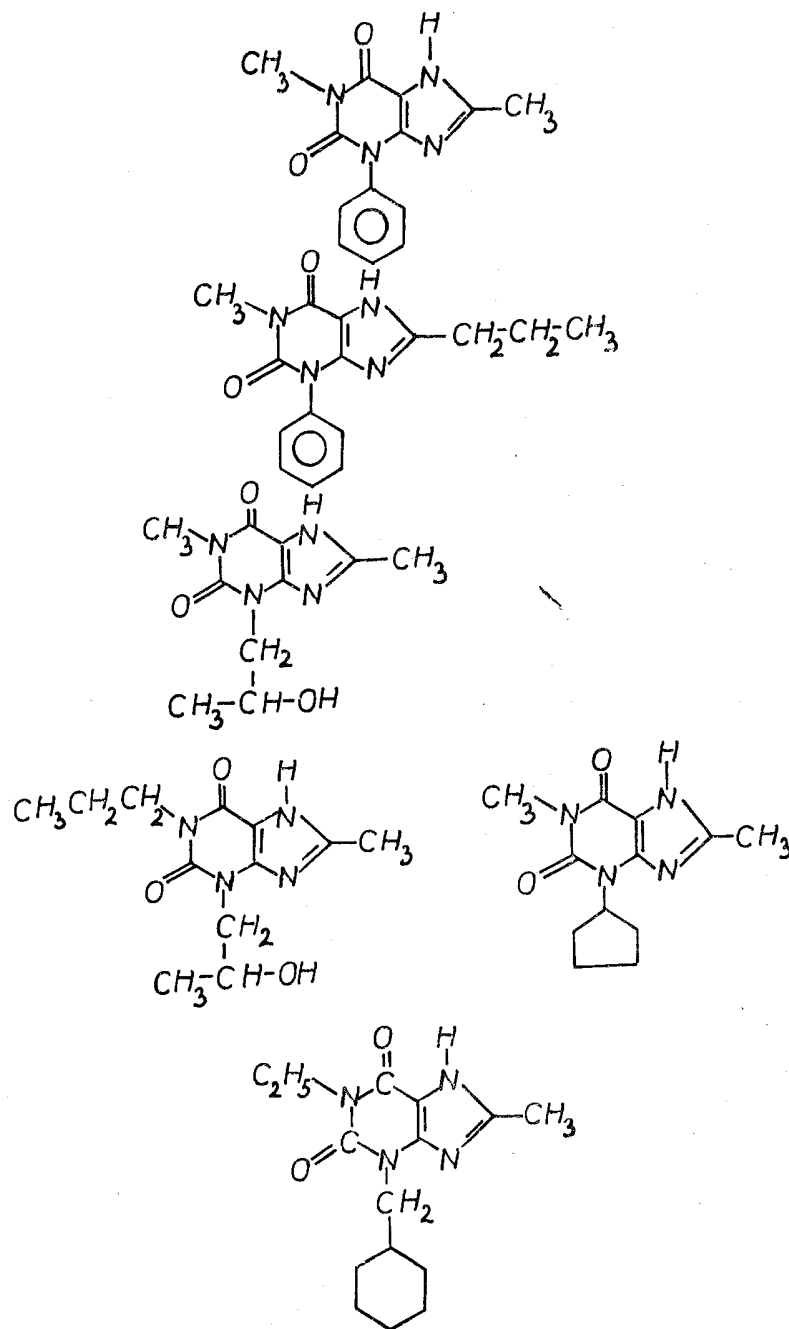
ke „klasickým“ vedlejším účinkům teofilinu, například účinkům na CNS a k tachykardii. Sloučeniny, mající důsledný inhibiční účinek na alergickou reakci, budou účinné při různých způsobech podávání jako profylaktické, antianafylaktické látky při léčení alergií včetně bronchiálního astmatu, aniž by vyvolávaly vedlejší účinky, jež lze pozorovat u léků obsahujících teofylin, obvykle používaných jako bronchospasmolytika.

Vynález řeší úkol tím, že vytváří způsob přípravy, při němž se nechá reagovat 1,3-substituovaný 5,6-diamino-2,4-(1H, 3H)-pyridindion vzorce:

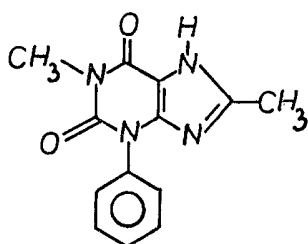


kde R¹ a R³ mají význam uvedený výše se sloučeninou vzorce R² — X, kde R² má význam uvedený výše a X je —COOH nebo —OC—O—CO—R², a je-li to nezbytné, získaný produkt se podrobí dehydrataci a může se převést na fyziologicky vhodnou sůl a/ nebo rozdělit na optické izomery.

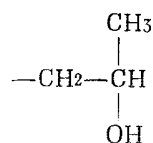
Mezi sloučeniny shora uvedeného vzorce patří



Výhodná sloučenina podle vynálezu má vzorec



Jelikož tyto sloučeniny podle vynálezu, kde R¹ je



mají asymetrický atom uhlíku, zahrnuje vynález rovněž všechny možné opticky aktivní formy a racemické směsi těchto sloučenin. Racemické směsi lze rozpustit běžnými způsoby, například tvořením soli s opticky ak-

tivní kyselinou s následnou frakční krystalizací.

Vynález bere v úvahu i to, že sloučeniny, které se strukturálně liší od vzorce 1, se mohou po podání živému organismu v něm transformovat na sloučeninu vzorce 1 a v této strukturální formě projevovat své účinky. Tato úvaha je dalším aspektem tohoto vynálezu.

Vynález zahrnuje rovněž způsob přípravy farmaceuticky vhodných solí sloučenin vzorce 1 s farmaceuticky vhodnými bázemi. Výrazem „farmaceuticky vhodné soli“ se míní takové soli, jejichž kationty jsou relativně neškodné živočišnému organismu, jsou-li používány v terapeutických dávkách, takže výhodné farmakologické vlastnosti výchozích sloučenin obecného vzorce 1 nejsou rušeny vedlejšími účinky, jež jsou těmto kationtům připisovány.

Vhodné jsou alkalických kovů, například sodíku a draslíku, a amonné soli, jakož i soli aminů, známé již jako farmaceuticky vhodné, například etyléndiamin, cholin, di-etanolamin, trietanolamin, oktadecylamin, trietylamin, 1-amino-2-propanol, 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol a 1-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-izopropylaminoetanol.

Farmaceuticky vhodné soli mohou být připravovány reakcí se stechiometrickými množstvími sloučeniny vzorce 1 a vhodnou bází, tj. nějakou bází výše popsanou, například za zvýšené teploty s vhodným rozpouštědlem nebo bez něho s výhodou s následnou rekrystalizací z vhodného rozpouštědla, například hydroxylového, například vody, z takto utvořené soli.

V klinické praxi se sloučeniny podle vynálezu normálně podávají orálně, rektálně, nasálně, sublinguálně, injekcemi nebo inhalací ve formě farmaceutického přípravku obsahujícího aktivní složku ve formě původní sloučeniny nebo podle libosti ve formě její farmaceuticky vhodné soli, ve spojení s farmaceuticky vhodným nosičem, který může být pevný, polopevný, kapalně rozpouštědlo nebo stravitelné kapsle; a těmito přípravky se vynález dále zabývá. Přípravek obsahuje obvykle 0,1 až 99 hmotnostních % aktivní substance, například 0,5 až 20 % u přípravků určených k injekčnímu použití a 0,1 až 50 % u přípravků určených pro podávání orální.

Pro výrobu farmaceutických přípravků ve formě dávkových jednotek pro orální podávání obsahujících sloučeninu podle vynálezu lze aktivní látku smíchat s pevným, rozdrůbitelným nosičem, například laktózou, sacharózou, sorbitolem, mannitolem, škrobem, jako škrob je bramborový, obilný, amilopektin, prášek z laminárií nebo z citrusové dřevě, celulózozy deriváty, polyvinylpyrrolidonem nebo želatinou, a může rovněž obsahovat mazadla, jako stearan hořečnatý nebo vápenatý, nebo polyetylenglykolové vosky, a může být stlačena do formy tablet nebo vytvořit jádra dražé.

Je-li třeba vyrábět dražé, je možno jádra

potáhnout například koncentrovanými cukernými roztoky, jež mohou obsahovat arabskou gumu, talek a/nebo kysličník titaničitý, popřípadě látkou vytvářející film, rozpouštěnou ve snadno těkavých organických rozpouštědlech nebo v jiném vhodném rozpouštědle nebo ve směsích organických rozpouštědel. Do těchto potahů lze přidat barviva, například pro rozlišení různých obsahů aktivní látky. Pro přípravu měkkých želatinových kapslí, tj. uzavřených kapslí ve tvaru perel, sestávajících z želatiny a například glycerinu jako změkčovadla, nebo pro přípravu podobných uzavřených kapslí, se aktivní látka může smíchat s vhodným olejem jako například sezamovým, olivovým nebo arašidovým. Tvrdé želatinové kapsle mohou obsahovat granuláty aktivní látky s pevnými, rozdrůbitelnými nosiči, jako jsou laktóza, sacharóza, sorbitol, mannitol, škroby, například bramborový, obilný nebo amilopektin, deriváty celulózy, polyvinylpyrrolidon nebo želatina, a mohou rovněž obsahovat stearan hořečnatý nebo kyselinu stearovou jako mazadla.

Sloučenina podle vynálezu může být též připravena ve formě udržující stálou dávku za použití vhodných excipientů. Pro kontrolu uvolňování z excipientu je možno použít různých metod, například difúze nebo iontové výměny. Metody používající difúzního procesu mohou být dokumentovány příklady výrobků zahrnujících potažené granule nebo částice, léky uzavřené do matic a lehce rozpustné formy.

Efervescentní prášky se připravují smícháním aktivní složky s netoxickými uhlíčitany nebo hydrouhličitany, například sodnými, draselnými nebo vápenatými, jako jsou uhličitany vápenatý, uhličitany draselný a kyselý uhličitany draselný, a s pevnými netoxickými kyselinami, jako jsou kyselina vinná, askorbová a citrónová, a například příchutí.

Tekuté přípravky pro orální podávání mohou být ve formě elixírů, syropů nebo suspenzí, například roztoků obsahujících 0,1 až 20 hmotnostních % aktivní substance, cukr a směs etanolu, vodu, glycerol, propylenglykol, popřípadě příchutí, sacharin a/nebo carboxymethylcelulózu jako disperzní činidlo.

Pro parenterální podávání injekcemi mohou přípravky obsahovat vodný roztok nebo suspenzi aktivních látek podle vynálezu v libovolné koncentraci od 0,5 do 10 %, eventuálně též stabilizační činidlo a/nebo pufrovací látky ve vodném roztoku. Dávkovací jednotky roztoku lze s výhodou vložit do ampulí.

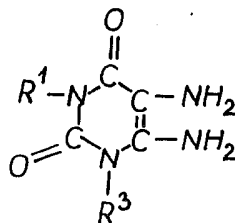
Dávka podávaných aktivních složek se může měnit v širokém rozmezí a bude odvislá od různých faktorů, například od individuálních potřeb každého pacienta. Vhodná dávka per os se pohybuje od 10 do 1000 mg, podávaných 1 až 4krát denně.

Vhodná dávka při parenterálním podávání se pohybuje v rozmezí od 1 do 500 mg.

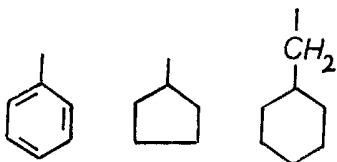
Farmaceutické kompozice obsahující aktivní složky se mohou s výhodou připravit tak, že poskytují dávky v těchto rozmezích buď jako dávkovou jednotku, nebo jako několikanásobné dávkové jednotky.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou připravit kteroukoliv z následujících metod.

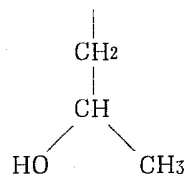
A. Reakcí sloučeniny vzorce



kde R¹ je metyl, etyl nebo n-propyl a R³ je



nebo



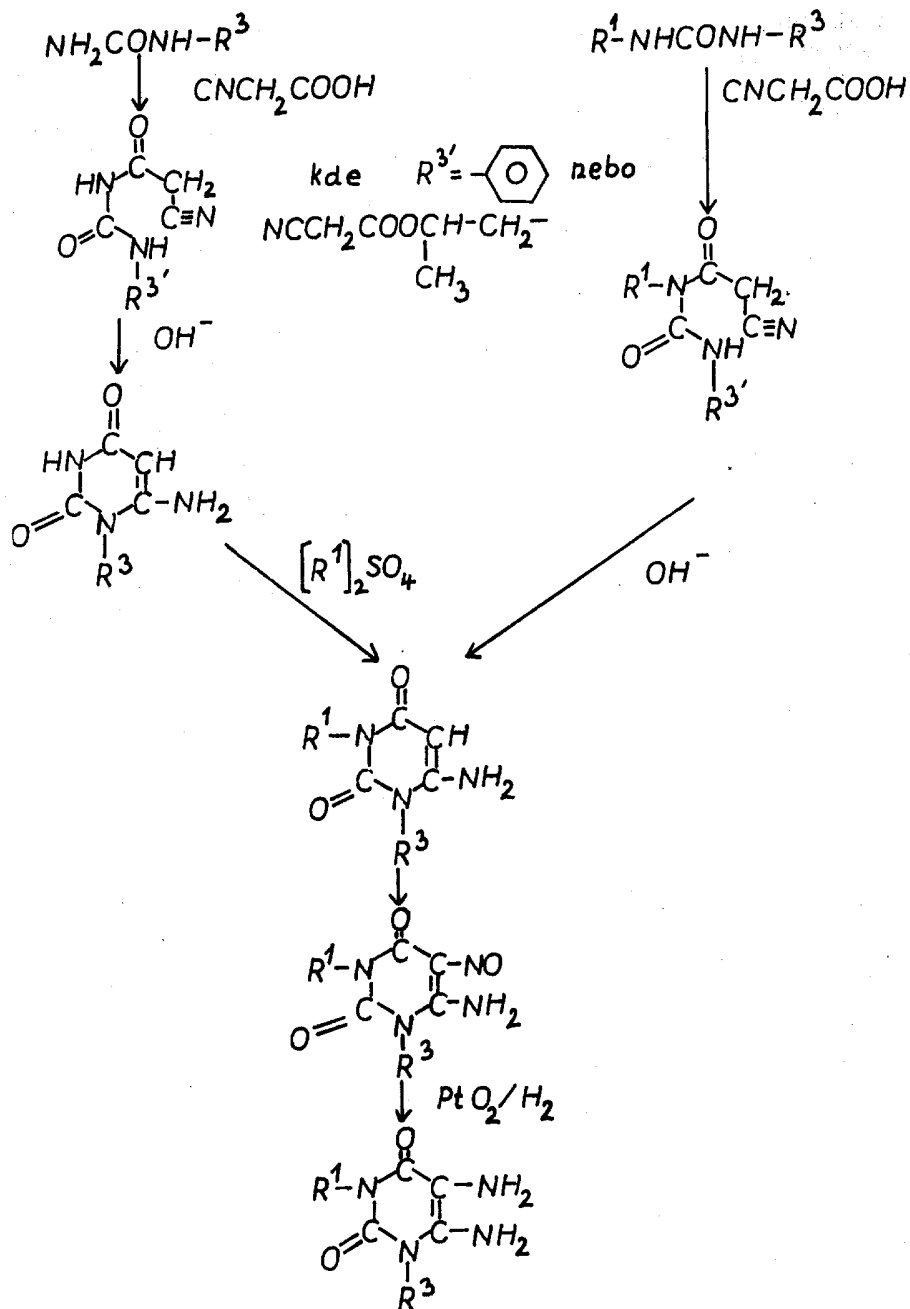
se sloučeninou vzorce



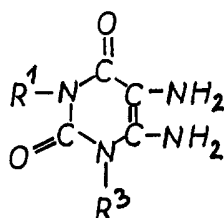
kde R² je metyl nebo n-propyl a X je —COOH nebo —OC—O—CO—R², a v případě potřeby dehydrací získaného produktu.

Dehydraci lze provádět například zahříváním reakční směsi bez přítomnosti rozpouštědla nebo zahříváním směsi s alkáliemi nebo vařením směsi ve vysokovroucím rozpouštědle.

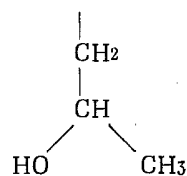
Výchozí materiál pro tento postup se může připravit způsobem popsáním v níže uvedených reakcích, kde radikály R¹ a R³ mají význam v této specifikaci udaný.



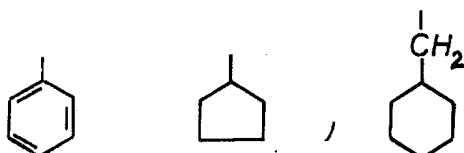
B. Reakcí sloučeniny vzorce



nebo



kde R^1 je metyl, etyl nebo n-propyl a R^3 je



se sloučeninou vzorce



kde R^2 je metyl nebo n-propyl a X' je -CHO

nebo $\text{-CH} \begin{array}{c} \text{O} \text{O}^1 \\ \text{O} \text{O}^2 \end{array}$
a podrobením získaného produktu oxidační cyklizací.

Q¹ je vodík nebo etylskupina s 1 až 3 atomy uhlíku a Q² je alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku. S výhodou jsou Q¹ nebo Q² etyl nebo metyl.

Pro oxidační cyklizaci lze použít rozličných látek například thionylchloridu, SOCl₂.

Následující příklady objasňují vynález.

Příklad 1

Příprava 3,7-dihydro-1,8-dimetyl-3-(2-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6-dionu VIII

a) Příprava 6-amino-1-(2-hydroxypropyl)-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu III

K roztoku 328 g (3,9 molu) kyseliny kyanoctové a 750 ml acetanhydridu bylo přidáno 228 g (1,93 molu) 2-hydroxypropylmočoviny (I) po částech. Roztok byl míchán při 60 až 70 °C po 1 hodinu. Po ochlazení byly krystaly zfiltrovány a promyty etanolem. Výtěžek byl 308,8 g sloučeniny (II).

Tato byla míchána v 300 ml horké vody. Po částech bylo přidáno 245 ml 5 N NaOH až do zásadité reakce. Roztok byl neutralizován 2 ml 5 N HCl. Po ochlazení byly zfiltrovány bílé krystaly. Výtěžek byl 106,5 g (III) NMR.

b) Příprava 6-amino-1-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu IV

Ku 120 ml 5 N NaOH (0,6 molu) bylo po malých částech přidáno 106,5 g (0,58 molu) 6-amino-1-(2-hydroxypropyl)-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu (III). Roztok byl míchán a po kapkách bylo přidáváno 67 ml (0,7 molu) dimetylsulfátu, aniž teplota překročila 40 °C. Po přidání všeho dimetylsulfátu byla získaná suspenze zahřáta na 60 °C a zneutralizována na pH 6. Po ochlazení byly bílé krystaly zfiltrovány a rekrystalovány ze 100 ml vody. Výtěžek byl 70 g (IV) NMR.

c) Příprava 6-amino-1-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-5-nitrózo-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu V

Ke 79 g (0,4 molu) 6-amino-1-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu (IV), rozpuštěných v 500 ml etanolu, bylo přidáno 30 g Na NO₂ (0,43 molu), rozpuště-

ného ve vodě, a pak bylo přidáno 36 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Červené krystaly byly rozpuštěny za varu a chlorid sodný byl odfiltrován. Červený filtrát byl použit pro syntézu 5,6-diamino-1-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu (VI) NMR.

d) Příprava 5,6-diamino-1-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu VI

Roztok ze syntézy 6-amino-1-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-5-nitrózo-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu byl katalyticky hydrogenován v přítomnosti 0,3 g PtO₂ při teplotě místnosti a 265 kPa po 30 minut. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát odpařen na 100 ml. Krystaly byly odfiltrovány. Výtěžek byl 63,7 g (VI).

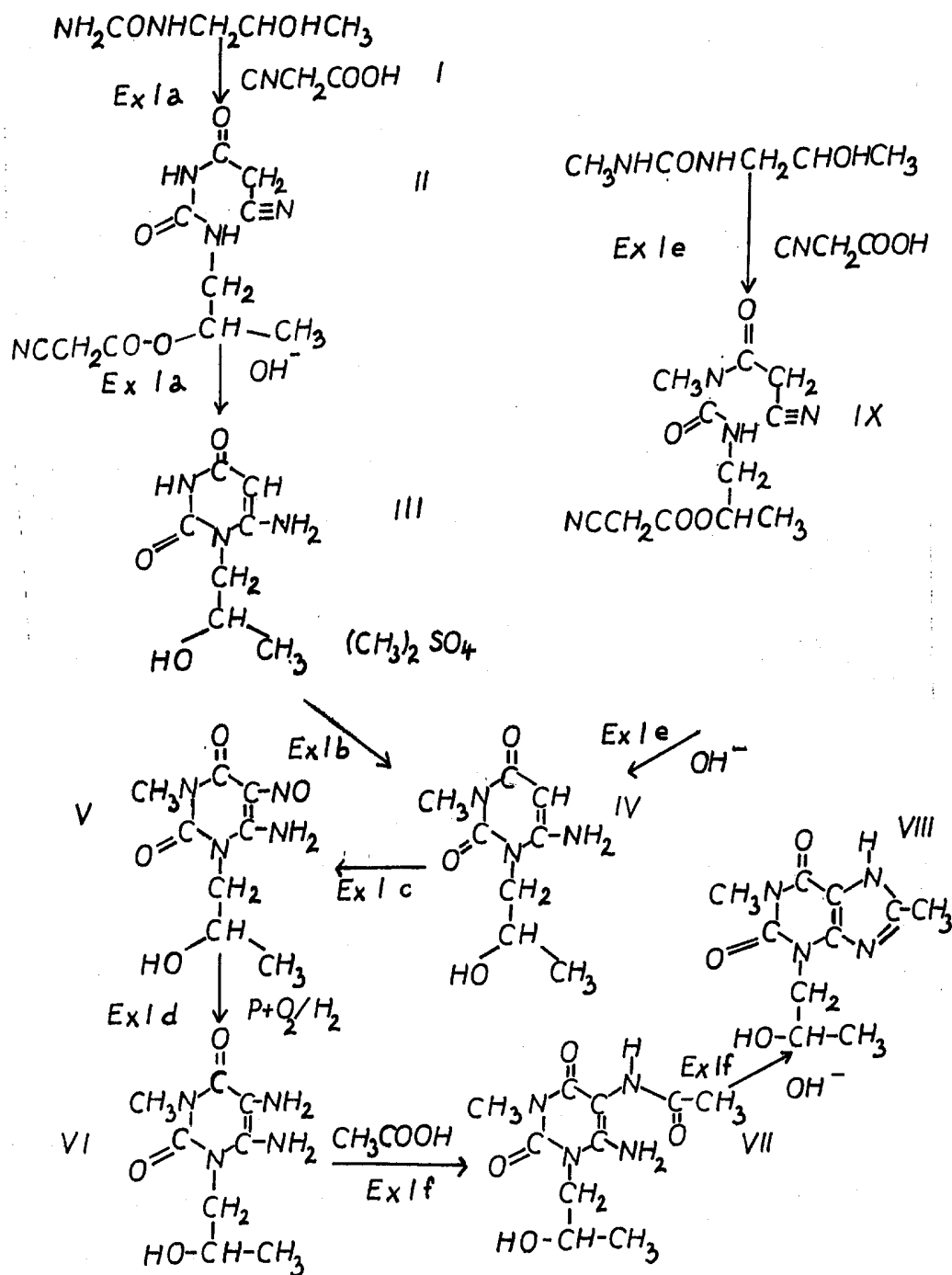
e) Příprava 6-amino-3-(2-hydroxypropyl)-1-metyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu IV

K roztoku 75 g (1 mol) 1-aminopropanol-2 v 200 ml chloroformu bylo přidáno 65 ml metylizokyanátu. Roztok byl míchán při teplotě pod 35 °C a poté odpařen. Bezbarvý olej sloučeniny IX byl přímo použit. Tento olej byl přidán k roztoku 170 g kyseliny kyanoctové a 400 ml acetanhydridu. Roztok byl míchán při 60 až 70 °C po 2 hodiny a poté odpařen. Tento žlutý olej IX byl rozpuštěn v 400 ml horké vody a bylo přidáno 350 ml 5 N NaOH do zásadité reakce. Po refluxaci 30 minut byla reakční směs zneutralizována a bílé krystaly byly odfiltrovány. Výtěžek byl 86 g (IV) NMR.

f) Příprava 3,7-dihydro-1,8-dimetyl-3-(2-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6-dionu VIII

16 g (0,075 molu) 5,6-diamino-1-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu (VI) bylo refluxováno v 35 ml kyseliny octové 15 minut. K teplému roztoku bylo přidáno 30 ml chloroformu a poté byl pomalu přidáván éter. Získané krystaly byly zfiltrovány. Výtěžek byl 16 g sloučeniny (VII). Tyto krystaly byly refluxovány v 40 ml 2 N NaOH po 30 minut a pak neutralizovány 18 mililitry 5 N kyseliny chlorovodíkové. Krystaly byly zfiltrovány a rekrystalovány z 50 ml vody. Výtěžek byl 6,6 g (VIII). NMR.

Reakční schéma:



Příklad 2

Příprava 3,7-dihydro-3-(2-hydroxypropyl)-8-metyl-1-propyl-1H-purin-2,6-dionu XIV

a) Příprava 6-amino-1-(2-hydroxypropyl)-3-propyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu XI

K roztoku 85 g kyseliny kyanooctové a 200 mililitrů acetanhydridu bylo přidáno 80 g 1-(2-hydroxypropyl)-3-propylmočoviny. Reakční směs byla míchána 2 hod. při 60 až 70 stupních Celsia. Poté byla odpařena a zbylý žlutý olej (X) byl rozpuštěn v 300 ml horké

vody a k tomu bylo po částech přidáváno 80 mililitrů 10 N NaOH, až bylo dosaženo pH přes 7. Po ochlazení byly bílé krystaly od-filtrovány. Výtěžek byl 71 g sloučeniny (IX) NMR.

b) Příprava 6-amino-1-(2-hydroxypropyl)-3-propyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu XIII

Byla provedena způsobem popsaným v příkladu 1c.

c) Příprava 5,6-diamino-1-(2-hydroxy-

propyl)-3-propyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidin-
dionu XIII

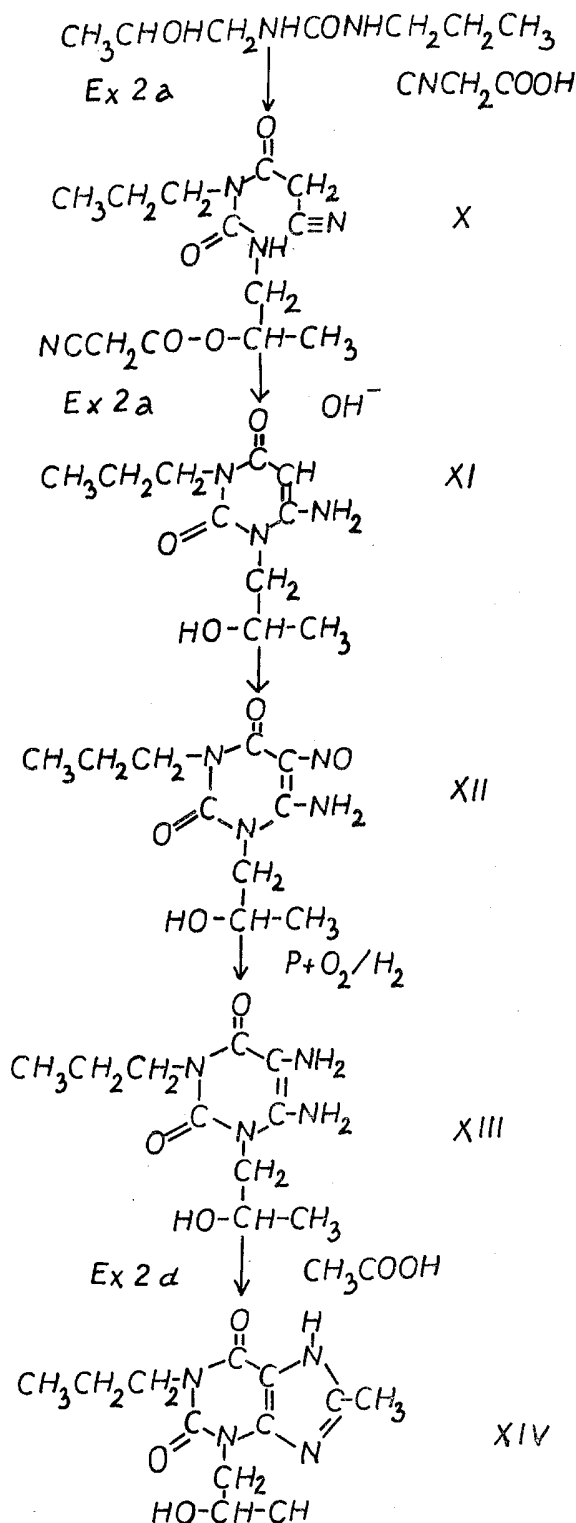
Byla provedena způsobem popsaným v pří-
kladu 1d.

d) Příprava 3,7-dihydro-3-(2-hydroxypro-
pyl)-8-metyl-1-propyl-1H-purin-2,6-dionu
XIV

Asi 15 g 5,6-diamino-1-(2-hydroxypropyl)-
-3-propyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidin-
dionu ve

formě oleje bylo refluxováno jednu hodinu
do 50 ml kyseliny octové. Roztok byl odpařen
a zbytek byl rozpuštěn ve vodě. Bylo přidáno
aktivní uhlí a pak zfiltrováno. K filtrátu bylo
přidáno 25 ml 5 N NaOH a roztok byl refluxován
po 30 minut. Byla přidávána kyselina
chlorovodíková až do neutrální reakce a zís-
kané krystaly byly odfiltrovány a rekrysta-
lovány z 200 ml vody. Výtěžek byl 2,7 g.
NMR.

Reakční schéma:



Příklad 3

Příprava 3,7-dihydro-1,8-dimetyl-3-fenyl-1H-purin-2,6-dionu XIX

a) Příprava 6-amino-3-metyl-1-fenyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu

K roztoku 38 g (0,44 molu) kyseliny kyanooctové, 200 ml acetaphyridu a 200 ml kyseliny octové bylo přidáno 60 g 1-metyl-3-fenylmočoviny. Roztok byl po několika hodinách míchán při 90 až 100 °C. Po vychlazení bylo odfiltrováno 65,5 g 1-kyanoaceto-1-metyl-3-fenylmočoviny (XV) o teplotě tání 180 °C. Ta byla rozpuštěna ve 3 l etanolu za varu a pak bylo přidáno 10 ml 10% roztoku sody. Po ochlazení a filtraci byl filtrát odpařen a krystaly byly promyty etanolem. Výtěžek byl 46,7 g sloučeniny (XVI) NMR.

b) Příprava 6-amino-3-metyl-5-nitrózo-1-fenyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu XVII

K 46,7 g pyrimidindionu (XVI) rozpuštěných v 200 ml DMSO bylo přidáno 15 g NaNO₂, rozpuštěných v 25 ml vody. Teplota tohoto roztoku byla 60 °C. K tomu bylo přidáno 18 mililitrů koncentrované kyseliny chlorovodíkové, čímž teplota stoupla na 100 °C a re-

akční směs získala tmavě červenou barvu. Po 30 minutách bylo přidáno 1,5 l vody a krystaly byly odfiltrovány a promyty vodou. Výtěžek byl 40,5 g sloučeniny (XVII) NMR.

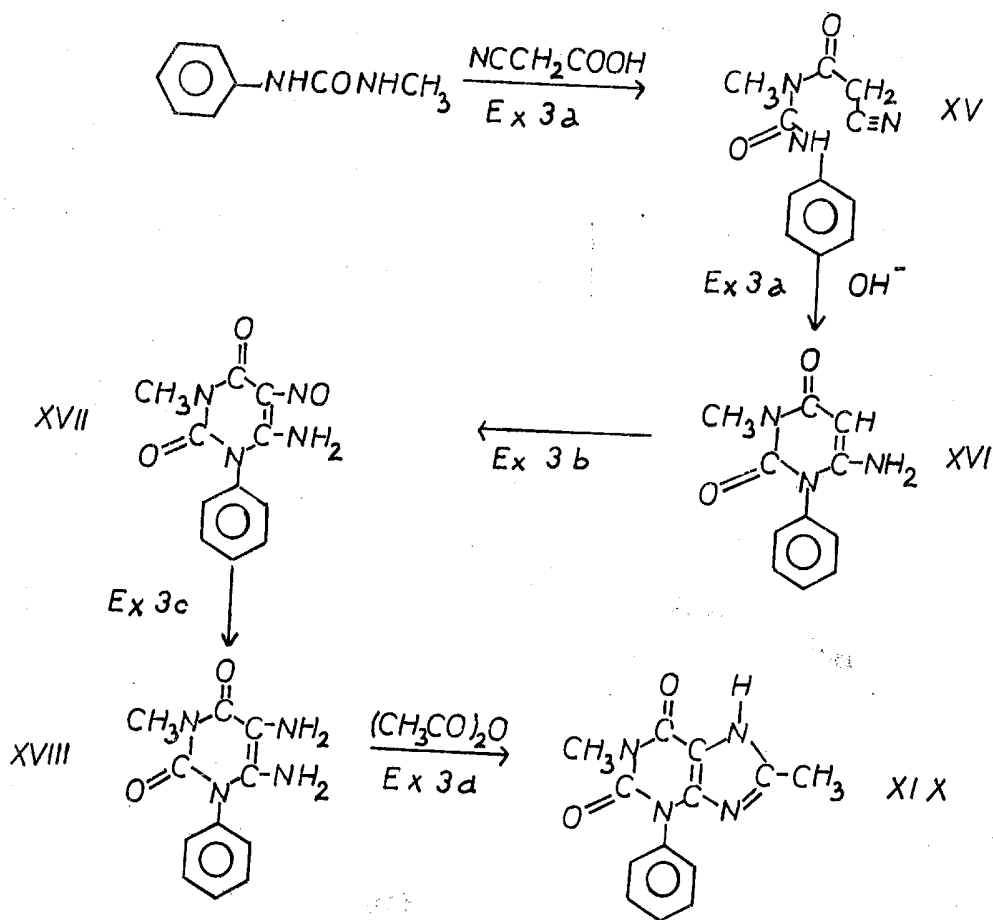
c) Příprava 5,6-diamino-3-metyl-1-fenyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu XVIII

Roztok 40,5 g 6-amino-3-metyl-5-nitrózo-1-fenyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu (XVII) v 500 ml DMF byl za přítomnosti 0,3 g PtO₂ katalyticky hydrogenován po 20 minut a za tlaku 200 kPa. Reakční směs byla zahřáta a katalyzátor byl odfiltrován. Po ochlazení byly krystaly odfiltrovány a promyty DMF a vodou. Výtěžek byl 21,4 g sloučeniny (XVIII) NMR.

d) Příprava 3,7-dihydro-1,8-dimetyl-3-fenyl-1H-purin-2,6-dionu XIX

Roztok 12,5 g (0,054 molu) 5,6-diamino-3-metyl-1-fenyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu ve 100 ml acetanhydridu byl refluxován 5 hodin. Po ochlazení byly šedé krystaly odfiltrovány a rekrystalovány ze 300 ml etanolu. Výtěžek byl 4,0 g sloučeniny (XIX) NMR.

Reakční schéma:



Příklad 4

Příprava 3,7-dihydro-1-metyl-3-fenyl-8-propyl-1H-purin-2,6-dionu

Roztok 3 g 5,6-diamino-3-metyl-1-fenyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu XVIII v 25 ml anhydridu kyseliny máselné byl 16 hodin refluxován. Po ochlazení byly odfiltrovány šedé krystaly a byly rekrystalovány ze 100 ml etanolu. Výtěžek byl 1,1 g. NMR.

Příklad 5

Příprava 3-cyklopentyl-3,7-dihydro-1,8-dimetyl-1H-purin-2,6-dionu XXVI

a) Příprava 6-amino-1-cyklopentyl-3-metyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu XXII

K roztoku 47 g (0,55 molu) kyseliny kyanooctové a 150 ml acethydridu bylo přidáno 73,1 g ([0,51 molu] 1-cyklopentyl-3-metylmočoviny XX). Roztok byl míchán při 70 stupních Celsia po 2 hodiny. Pak byl odpařen zbylý olej (XXI) byl rozpuštěn v 400 ml etanolu a 400 ml vody a po částech bylo přidáno 110 ml 5 N NaOH, až pH přesáhlo 7, přičemž byl roztok udržován ve varu. Ten byl pak částečně odpařen a krystaly byly odfiltrovány. Tyto krystaly byly směsí sloučeniny XX (~ 30 %) a XXII (~ 70 %), jež byla použita pro syntézu XXII. Výtěžek byl 30,8 g. NMR.

b) Příprava 6-amino-1-cyklopentyl-3-metyl-

-5-nitrózo-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu XXIII

Ke 21,6 g pyrimidindionu (XXII), rozpuštěným ve 150 ml etanolu, bylo přidáno 8 g NaNO₂, rozpuštěných v 10 ml vody, a 24 ml 5 N kyseliny chlorovodíkové. Po 30 minutách byly odfiltrovány červené krystaly. Výtěžek byl 21,8 g.

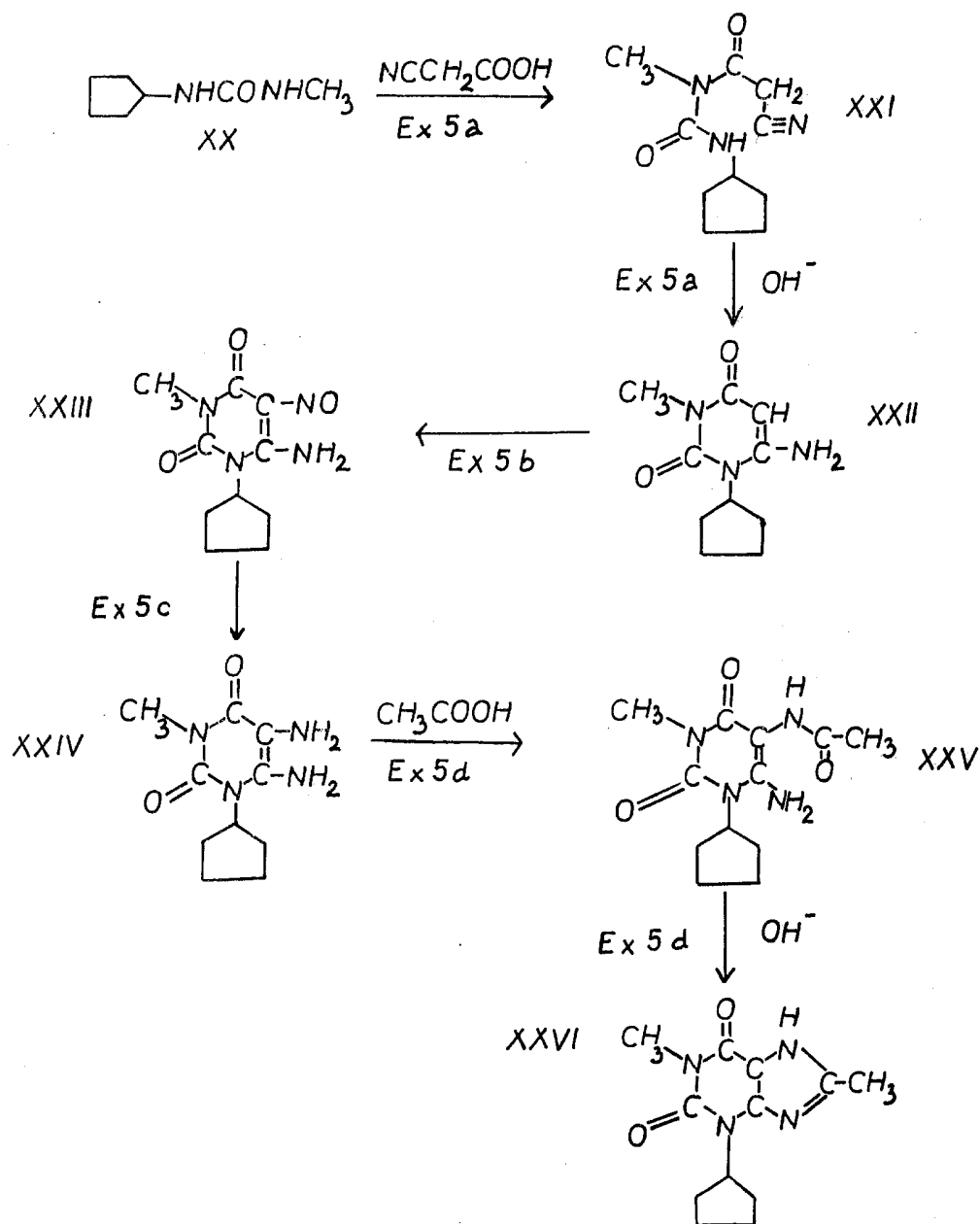
c) Příprava 1-cyklopentyl-5,6-diamino-3-metyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu XXIV

Suspenze 21,8 g pyrimidindionu (XXIII) v 700 ml etanolu byly katalyticky hydrogenovány za přítomnosti 0,1 g PtO₂ po 2 hodiny za tlaku 265 kPa. Katalyzátor byl odfiltrován, roztok byl odpařen, byl přidán éter a odfiltrovány krystaly. Výtěžek byl 12,0 g sloučeniny (XXIV) NMR.

d) Příprava 3-cyklopentyl-3,7-dihydro-1,8-dimetyl-1H-purin-2,6-dionu XXVI

5 g pyrimidindionu (XXIV) bylo refluxováno v 20 ml kyseliny octové po 30 minut. Bylo přidáno 30 ml chloroformu a poté byl pomalu přidán éter. Získané krystaly byly odfiltrovány. Výtěžek byl 5,3 g sloučeniny XXV. Tyto krystaly byly refluxovány v 15 ml 2 N NaOH po 1 hodinu a pak neutralizovány 5 N kyselinou chlorovodíkovou. Krystaly byly odfiltrovány a rekrystalovány z 75 ml etanolu. Výtěžek byl 2,8 g sloučeniny (XXVI) NMR.

Reakční schéma:



Příklad 6

Příprava 3,7-dihydro-1-etyl-8-metyl-3-cyklohexylmetyl-1H-purin-2,6-dionu XXXIII

a) Příprava 6-amino-3-etyl-1-cyklohexylmetyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu XXIX

Byla provedena způsobem popsaným v příkladu 4a.

b) Příprava 6-amino-3-etyl-1-cyklohexylmetyl-5-nitrózo-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu XXX

Byla provedena způsobem popsaným v příkladu 4b.

c) Příprava 5,6-amino-3-etyl-1-cyklohexylmetyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindionu XXXI

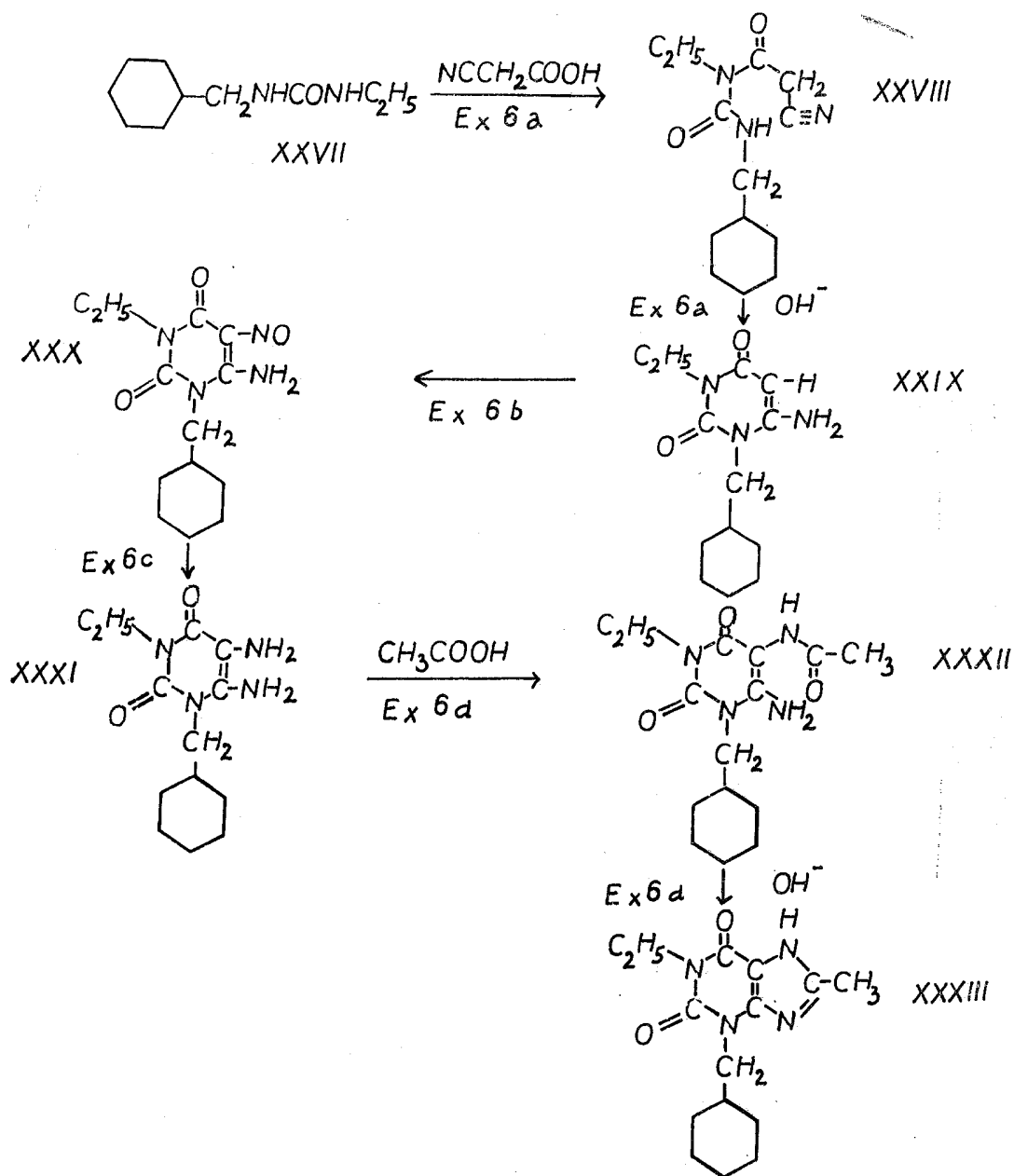
Byla provedena způsobem popsaným v příkladu 4c.

d) Příprava 3,7-dihydro-1-etyl-8-metyl-3-cyklohexylmetyl-1H-purin-2,6-dionu XXXIII

8 g pyrimidindionu (XXXI) bylo refluxováno v 10 ml kyseliny octové po 2 hodiny. Pak bylo přidáno 10 ml chloroformu a pomalu byl přidáván éter. Získané krystaly byly odfiltrovány. Výtěžek byl 4,0 g XXXII. Tyto krystaly byly refluxovány v 10 ml 2 N NaOH po 1 hodinu a potom neutralizovány 5 N kyselinou chlorovodíkovou. Krystaly byly od-

filtrovány a rekrystalovány z 25 ml etanolu.
Výtěžek byl 2,0 g. NMR.

Reakční schéma:



Následující příklady znázorňují, jak sloučeniny podle vynálezu mohou být včleněny do farmaceutických kompozic.

Příklad 7

Aerosol pro inhalaci

Aktivní látka	1,50 g
„Miglyol“ (ochr. zn.)	0,20 g
„Frigen“ (ochr. zn.)	
11/12/113/114	ad 100,0 g

„Frigen“ se používá k označení halogenovaných uhlovodíků. „Frigen 114“ je 1,2-dichloro-1,1,2,2-tetrafluoretan, „Frigen 113“ je 1,1-difluoro-2,2-dichlorotrifluorotrichloro-

etan, „Frigen 11“ je trichloromonofluorometan a „Frigen 12“ je dichlorodifluorometan. „Miglyol“ označuje triglycerid nasycených rostlinných olejů.

Příklad 8

Tablety

Každá tableta obsahuje:

Ativní látka	20,0 mg
Kukuřičný škrob	25,0 mg
Laktóza	190,0 mg
Želatína	1,5 mg
Talek	12,0 mg
Stearan hořečnatý	1,5 mg
	250,0 mg

Příklad 9

Čípky

Každý čípek obsahuje:

Aktivní látka	50,0 mg
Askorbyl palmitan	1,0 mg
Čípková báze (Imhausen H) ad	2000,0 mg

Příklad 10

Injekční roztok

Aktivní látka	2,000 mg
Hydroxid sodný	0,310 mg
Pyrosiřičitan sodný	0,500 mg
Edetat dvojsodný	0,100 mg
Chlorid sodný	8,500 mg
Sterilní voda k injekci ad	1,000 g

Příklad 11

Sublinguální tablety

Každá tableta obsahuje:

Aktivní látka	20,0 mg
Laktóza	85,0 mg
Agar	5,0 mg
Talek	5,0 mg

FARMAKOLOGICKÉ TESTY

Aktivní plicní anafylaxe u krysy

Antianafylaktický účinek byl zjišťován na aktivně senzibilizovaných laboratorních zvířatech.

Aktivní senzibilizace zvířat bylo dosaženo injekčním podáváním vaječného albuminu, tj. proteinu. Podávání této látky způsobí u zvířat přecitlivělost vůči následné vyzývací dávce vaječného albuminu, po níž se dostaví konstrikce bronchů. Anafylaktický účinek testovaných sloučenin byl testován in vivo, přičemž aktivně senzibilizovaná zvířata byla vystavena působení vaječného albuminu a byl měřen ochranný účinek testované látky na intratracheální tlak.

Imunizační postup

Krysy, Sprague Dawley, 250 g byly senzibilizovány 1,0 mg vaječného albuminu a 200 miligramy Al(OH)₃gelu resuspendovaného v 1,0 ml fyziologického roztoku. Tato suspenze byla podána subkutánně na 2 místech, po 0,5 ml na každém, na břišní straně. Zvířata byla před tím lehce anestetizována Mebumalem. Po 18 až 26 dnech bylo zvířat použito v provokačních experimentech.

Provádění provokace

Zvíře bylo anestetizováno i. p. injekcí Mebu-

malu 50 mg/kg i. p. Do trachee byla zavedena kanyla a dýchání zvířete bylo zajištěno Braunovou pumpou. Frekvence dýchání byla asi 80 rázů/min. Intratracheální tlak byl měřen Stathamovým tlakovým převaděčem (P23AC). Normálně kolísal tlak mezi 0 až 10 cm H₂O.

K zabránění spontánního dýchání bylo zapotřebí použít Curare 0,8 mg/kg i. v. Současně s měřením dýchání byla měřena i srdeční frekvence a arteriální krevní tlak Stathamovým převaděčem tlaku připojeným k a.carotis. Krevní tlak, tepová frekvence a intratracheální tlak byly zaznamenávány Grassovým polygrafem.

Konstrikce bronchů byla vyvolána 4 až 5 injekcemi standardní dávky 5HT do v.jugularis. Poté byla podána jediná 5 mg dávka vaječného albuminu. Testovaná sloučenina byla podána 1 minutu před vyzývací dávkou vaječného albuminu. K vůli desenzibilizaci k antigenu, tj. vaječnému albuminu, mohla být podána každému zvířeti pouze jednou.

Výpočet anafylaktické konstrikce bronchů

Bylo měřeno maximální zvýšení intratracheálního tlaku způsobeného vaječným albuminem a bylo vyjádřeno jako procento jeho zvýšení. Byla srovnávána skupina kontrolních zvířat, jimž nebyla podána testovaná sloučenina, se skupinou zvířat, jimž byla testovaná sloučenina podána v různých dávkách.

Testované sloučeniny

Sloučeniny testované na krysách byly:

3,7-dihydro-1,8-dimetyl-3-fenyl-1H-purin-2,6-dion XIX (s označením D 4026),

3,7-dihydro-1,8-dimetyl-3-(2-hydroxypropyl)-1H-purin-2,6-dion VIII (s označením D 4086),

3,7-dihydro-3-(2-hydroxypropyl)-8-methyl-1-propyl-1H-purin-2,6-dion XIV (s označením D 4122),

3-cyklopentyl-3,7-dihydro-1,8-dimetyl-1H-purin-2,6-dion XXVI (s označením D 4136),

3,7-dihydro-1-etyl-8-metyl-3-cyklohexylmetyl-1H-purin-2,6-dion XXXIII (s označením D 4139).

Tyto sloučeniny byly napřed rozpuštěny v 0,8 ml 0,5M NaOH a 9,2 ml fyziologického roztoku. Tento zásobní roztok sloučeniny 10 mg/ml byl podle potřeby dále ředěn. Sodná sůl theofyllinu byla testována ve dvou sériích. Sloučenina byla rozpuštěna ve fyziologickém roztoku.

Výsledky

5 mg intravenózně podaného vaječného albuminu způsobilo značné zvýšení intratracheálního tlaku senzibilizované krysy, u níž bylo zajištěno umělé dýchání. Zvýšení bylo na začátku nižší a trvalo déle než zvýšení způsobené podáním 5 HT.

Testované sloučeniny D 4026, 4086, 4122, 4136 a 4139, podané intravenózně 1 minutu před vaječným albuminem, zmenšily zvýšení intratracheálního tlaku — viz tabulky I, II, III, IV a V.

D 4026 vykazovala od dávky odvislou inhibici anafylaktického spasmu bronchů v koncentracích 0,01 až 0,10 mg/kg s maximální inhibicí přibližně 87%. D 4139 vykazovala inhibici v koncentracích 0,01 až 0,10 mg/kg s maximální inhibicí 68%. D 4122 vykazovala inhibici v koncentracích 0,01 až 1,00 mg/kg s maximální inhibicí přibližně 79%.

Posléze byl testován theofyllin a disodiumcromoglicate — viz tabulky VI a VII. Theofyllin 0,1 až 2,5 mg/kg vykazoval částečný a neúplný ochranný účinek na anafylaktickou konstrikci bronchů u krysy, zjištěný ve dvou šaržích zvířat. Totéž bylo zjištěno při

použití disodiumcromoglicate 0,1 až 5 mg/kg při sledování 1 šarže zvířat.

Extrapolovaná dávka působící 50% ochranu proti anafylaktickému spasmu bronchů byla vypočítána pro testované sloučeniny. Jak je patrné z výsledků udaných v tabulce VIII, nejúčinnější byly sloučeniny D 4026, 4139, jejichž ED hodnoty byly menší než 0,1 mg/kg. Ostatní testované sloučeniny D 4086 a 4139 dávaly ED 50 hodnoty 0,10 až 0,27 mg/kg. Referenční sloučeniny Theofyllin a disodiumcromoglitace však vykazovaly zvonovité křivky, jež znemožňovaly vypočítat hodnoty ED 50.

Závěr

Deriváty xantinu 4026, 4086, 4122, 4136 a 4139 mají ochranný účinek u aktivně senzibilizované krysy proti anafylaktickému spasmu bronchů. Dávky, jichž k tomu bylo zapotřebí, byly nízké a činily 0,01 až 1,0 mg/kg. Theofyllin neměl ochranný účinek v závislosti na dávce 0,010 až 2,5 mg/kg. Rovněž disodiumcromoglicate neměl ochranný účinek v rozmezí dávky 0,1 až 5,0 mg/kg.

TABULKA I

Zvýšení intratracheálního tlaku (+ ΔP) při aktivní plicní anafylaxi krysy. Jsou udány střední hodnoty $\pm$ S.E.M.* a počet pokusů.

Sloučenina	mg/kg i. v.	+ ΔP (%)	počet
kontrola	0	57 $\pm$ 10	8
D 4026	0,010	33 $\pm$ 6	5
D 4026	0,100	7 $\pm$ 2	5
D 4026	0,500	9 $\pm$ 5	5

TABULKA II

Zvýšení intratracheálního tlaku (+ ΔP) při aktivní plicní anafylaxi krysy. Jsou udány střední hodnoty $\pm$ S.E.M.* a počet pokusů.

Sloučenina	mg/kg i. v.	+ ΔP (%)	počet
kontrola	0	46 $\pm$ 9	6
D 4086	0,100	26 $\pm$ 6	6
D 4086	0,250	14 $\pm$ 3	4
D 4086	0,500	2 $\pm$ 1	4

TABULKA III

Zvýšení intratracheálního tlaku (+ ΔP) při aktivní plicní anafylaxi krysy. Jsou udány střední hodnoty $\pm$ S.E.M.* a počet pokusů.

Sloučenina	mg/kg i. v.	+ ΔP (%)	počet
kontrola	0	85 $\pm$ 13	8
D 4122	0,010	34 $\pm$ 4	5
D 4122	0,100	23 $\pm$ 5	5
D 4122	1,000	18 $\pm$ 4	5

* S.E.M. = střední chyba měření

TABULKA IV

Zvýšení intratracheálního tlaku (+ ΔP) při aktivní plicní anafylaxi krysy.
Jsou udány střední hodnoty $\pm$ S.E.M. a počet pokusů.

Sloučenina	mg/kg i. v.	+ ΔP (%)	počet
kontrola	0	81 $\pm$ 18	4
D 4136	0,025	36 $\pm$ 4	4
D 4136	0,100	55 $\pm$ 4	4
D 4136	1,000	27 $\pm$ 4	4

TABULKA V

Zvýšení intratracheálního tlaku (+ ΔP) při aktivní plicní anafylaxi krysy.
Jsou udány střední hodnoty $\pm$ S.E.M.* a počet pokusů.

Sloučenina	mg/kg i. v.	+ ΔP (%)	počet
kontrola	0	109 $\pm$ 17	4
D 4139	0,01	74 $\pm$ 22	5
D 4139	0,05	50 $\pm$ 26	5
D 4139	0,10	35 $\pm$ 9	5

TABULKA VI

Zvýšení intratracheálního tlaku (+ ΔP) při aktivní plicní anafylaxi krysy.
Jsou udány střední hodnoty $\pm$ S.E.M. a počet pokusů.

Sloučenina	mg/kg i. v.	+ ΔP (%)	počet
kontrola	0	70 $\pm$ 14	7
theofyllin	0,100	31 $\pm$ 11	4
theofyllin	0,500	18 $\pm$ 5	5
theofyllin	2,500	42 $\pm$ 12	5
kontrola	0	88 $\pm$ 12	11
theofyllin	0,010	69 $\pm$ 21	3
theofyllin	0,100	63 $\pm$ 17	3
theofyllin	1,000	102 $\pm$ 10	3

TABULKA VII

Zvýšení intratracheálního tlaku (+ ΔP) při aktivní plicní anafylaxi krysy.
Jsou udány střední hodnoty $\pm$ S.E.M.* a počet pokusů.

Sloučenina	mg/kg i. v.	+ ΔP (%)	počet
kontrola	0	46 $\pm$ 9	6
disodiumcromoglicate	0,1	46 $\pm$ 7	5
	1,0	22 $\pm$ 8	4
	5,0	46 $\pm$ 6	3

TABULKA VIII

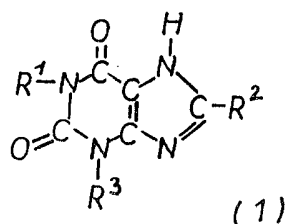
Extrapolovaná intravenózní dávka pro 50%ochranu (ED 50 mg/kg) při aktivní plicní anafylaxi krysy

Sloučenina	ED 50, mg/kg i.v.
D 4026	0,016
D 4086	0,12
D 4122	0,010
D 4136	0,13
D 4139	0,04
theofyllin	zvonovitá křivka
disodiumcromoglicate	zvonovitá křivka

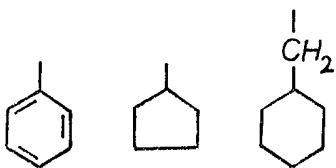
* S.E.M. = střední chyba měření

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

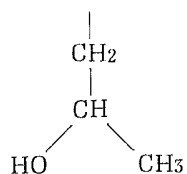
Způsob přípravy 1,3,8-substituovaných xantimů obecného vzorce (1)



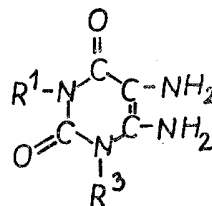
nebo jejich fyziologicky vhodných solí, kde je R¹ metyl, etyl nebo n-propyl, R² metyl nebo n-propyl a R³,



fenyl , cyklopentyl , cyklohexylmetyl a
nebo



2-hydroxypropyl vyznačený tím, že se nechá reagovat 1,3-substituovaný 5,6-diamino-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindion vzorce



kde

R¹ a R³ mají význam uvedený výše, se sloučeninou vzorce



kde

R² má význam uvedený výše a

X je $-\text{COOH}$ nebo $-\text{OC}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^2$,

a je-li to nezbytné, získaný produkt se podrobí dehydrataci a může se převést na fyziologicky vhodnou sůl a/nebo rozdělit na optické izomery.