



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **178111**

(13) **B**

(51) **Int Cl⁶ C 07 D 473/04, 473/06**

Styret for det industrielle rettsvern

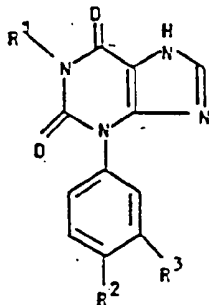
(21) Søknadsnr	913236	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	27.12.90, PCT/GB90/02027
(22) Inng. dag	19.08.91	(85) Videreføringsdag	19.08.91
(24) Løpedag	27.12.90	(30) Prioritet	27.12.89, GB, 8929208
(41) Alm. tilgj.	19.08.91		
(44) Utlegningsdato	16.10.95		

(71) Patentsøker Laboratorios Almirall SA, Cardoner 68-74, 08024 Barcelona, ES
(72) Oppfinner Armando Vega Noverola, Barcelona, ES
 José Manuel Prieto Soto, Barcelona, ES
 Jacinto Moragues Mauri, Barcelona, ES
 Robert W. Gristwood, Barcelona, ES
(74) Fullmektig Oslo Patentkontor AS, Oslo

(54) **Benevnelse** **Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye, terapeutisk aktive xantin-derivater**

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag** Xantiner med den generelle formel:



hvor R^1 betyr en rettkjedet eller forgrenet alkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe med 3-6 karbonatomer, og R^2 og R^3 , som kan være like eller forskjellige, hver representerer hydrogen eller halogen eller en metyl-, metoksy-, nitro- eller trifluormetylgruppe, eller R^2 og R^3 danner sammen en metylendioksy- eller etylen-dioksygruppe; med det forbehold at R^2 og R^3 ikke begge er hydrogen; og farmakologisk akseptable salter derav med en alkalimetallbase eller en nitrogenholdig organisk base, er bronkodilatorer som gjør dem verdifulle ved behandling av astma og vasodilatorer som gjør dem interessante i behandling av angina, hypertensjon, kongestiv hjertesvikt og multi infarkt dementia. Forbindelsene er også til nytte ved bekjempelse av andre lidelser hvor hemming av PDE-type IV anses å være velgjørende. Forbindelsene kan fremstilles ved å bvehandle det tilsvarende 6-aminouracil med natriumnitritt og maursyre i et overskudd av formamid og tilsette natriumditionat for å redusere den resulterende 6-amino-5-nitrosoforbindelse for å gi 5,6-aminoforbindelsen som ringlukker med overskuddet av formamid.

Denne oppfinnelse vedrører analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye terapeutisk aktive xantinderivater.

5

Det er kjent at cyklisk adenosinmonofosfat (AMP, et cyklisk nukleotid) er en viktig mediator i cellefunksjoner, og når dets intracellulære konsentrasjon økes, f.eks. via adenylatcyklasestimulering, frembringes virkninger såsom glattmuskulaturrelaksasjon, hjertestimulering og hemming av sekresjonsceller.

10

Fosfodiesterasene (PDE) er enzymene som er ansvarlige for ødeleggelsen av cykliske nukleotider og liksom stimulanter av nukleotidcyklaser øker PDE-inhibitorer også nivået for cyklisk AMP, og de er effektive som bronkodilatorer, vasodilatorer, hjertestimulanter etc.

15

Mange xantinderivater, såsom teofyllin, er blitt beskrevet som PDE-inhibitorer, men dets mangel på selektivitet mot de forskjellige typer PDE er grunnen til den uønskede bieffektprofil som iakttas med teofyllin hos mennesker.

20

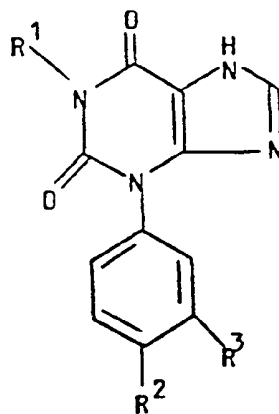
Det er for tiden kjent at det finnes minst syv forskjellige typer PDE-enzymmer. Hemming av PDE III (et cyklisk guanomonofosfathemmet, høyaffinitetsadenosinmonofosfatenzym, se Reeves et al., 1987, Biochem J. 241, 535) øker intracellulære, cykliske adenosinmonofosfatkonsentrasjoner, og virkningene omfatter en spesifikk hjertestimulasjon. Selektiv hemming av PDE IV, (en spesiell, cyklisk AMP-fosfodiesterase, se Reeves et al., 1987) øker på den annen side de intracellulære cykliske adenosinmonofosfatkonsentrasjoner og fremkaller responser som forbindes med disse økninger, men uten å direkte fremkalle hjertestimulasjon. Således er selektive PDE IV-inhibitorer nyttige ved behandling av sykdommer hvor produksjonen av hjertestimulasjon ikke er tilstrekkelig (f.eks. astma).

30

35

Vi har nå uventet funnet at xantinderivater med en substituert fenyylgruppe i stilling 3 og en 3-6 karbonatomkjede i stilling 1 kraftig hemmer type IV-PDE, og de er meget svakere når det gjelder å hemme type III-enzymet, og av denne grunn er de nyttige ved behandling av sykdommer uten direkte å frembringe hjertestimulering.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en analogifremgangsmåte ved fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med den generelle formel I:

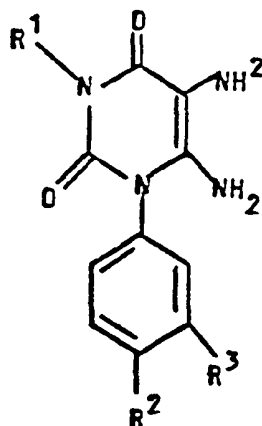


I

hvor R^1 betyr en rettkjedet eller forgrenet alkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe med 3-6 karbonatomer, R^2 representerer hydrogen, halogen eller en metyl- eller metoksygruppe, og R^3 betyr hydrogen, halogen eller en metyl-, metoksy-, nitro- eller trifluormetylgruppe, eller R^2 og R^3 danner sammen en metylendioksy- eller etylendioksygruppe; med det forbehold at R^2 og R^3 ikke begge er hydrogen; og farmakologisk akseptable salter derav med en alkalimetallbase eller en nitrogenholdig organisk base, hvilken fremgangsmåte omfatter å omsette et 5,6-diamin med den generelle formel IV:

178111

3

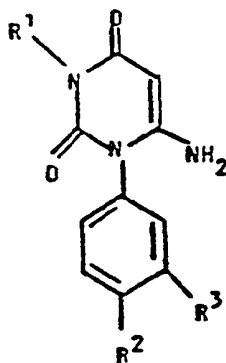


IV

5
10 hvor R^1 , R^2 og R^3 er som definert ovenfor, med formamid og eventuelt danne et salt av den erholdte forbindelse med formel (I) med en alkalimetallbase eller en nitrogenholdig organisk base.

15 Foretrukne forbindelser med den generelle formel I er forbindelsene hvor R^1 er en rettkjedet alkylgruppe eller hvor R^1 betyr n- eller isopropyl, n-, iso- eller tert-butyl eller n-heksyl, R^2 og R^3 , som kan være like eller forskjellige, betyr hydrogen eller halogen, f.eks. F, Cl eller Br, eller en metoksygruppe, eller R^2 og R^3 betyr sammen metylendioksy. Av spesiell interesse er
20 1-n-propyl-3-(4-klorfenyl)-xantin,
1-n-propyl-3-(3,4-diklorfenyl)-xantin,
25 1-n-butyl-3-(3-nitrofenyl)-xantin,
1-n-butyl-3-(3-metoksyfenyl)-xantin, og
1-n-heksyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)-xantin.

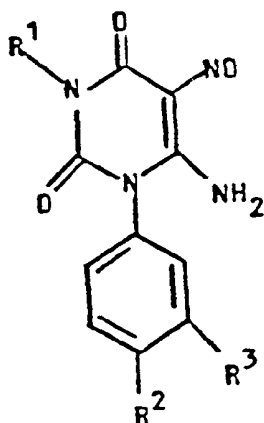
30 Xantinderivatene med den generelle formel I fremstilles fra det tilsvarende 6-aminouracil med den generelle formel II:



(II)

35

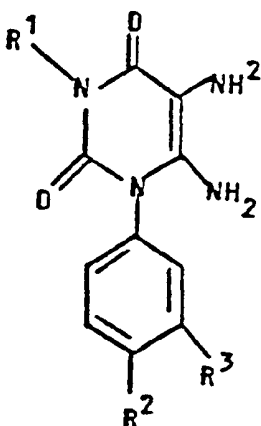
(hvor R^1 , R^2 og R^3 er som definert ovenfor) ved nitrosering, fortrinnsvis med natriumnitritt og maursyre i et
overskudd av formamid, fortrinnsvis ved en temperatur på
40°C til 80°C. I omsetningen dannes først i reaksjonsbland-
5 ingen det tilsvarende 5-nitrosoderivat med den generelle
formel III:



III

(hvor R^1 , R^2 og R^3 er som definert ovenfor).

20 Et reduksjonsmiddel såsom natriumditionitt tilsettes deretter sakte til reaksjonsblandingen, fortrinnsvis ved en
temperatur på 90-120°C. Dette reduserer 5-nitrosogruppen og
gir det tilsvarende 5,6-diaminoderivat med den generelle
formel IV:



IV

(hvor R^1 , R^2 og R^3 er som definert ovenfor) som senere reagerer med formamidet, vanligvis ved en temperatur på

170-190°C og gir xantinderivatet med den generelle formel I som deretter isoleres på i og for seg kjent måte. Med uttrykket "på i og for seg kjent måte" som anvendes i denne beskrivelse og i kravene, menes metoder som er tidligere kjent eller anvendt eller beskrevet i litteraturen.

Et overskudd av maursyre må anvendes i omsetningen med 6-aminouracilderivatet II og natriumnitritt, fortrinnsvis anvendes minst to mol maursyre pr. mol 6-aminouracilderivat.

Skjønt forbindelsene III og IV som dannes etter hverandre under prosessen kan isoleres, utføres fremstillingen av xantinderivatene med den generelle formel I i ett eneste trinn uten isolering av mellomproduktene III og IV.

6-Aminouracilderivatene med den generelle formel II kan fremstilles fra det tilsvarende N,N'-disubstituert urinstoff ved i og for seg kjente metoder, f.eks. v. Papesch og E.F. Schroeder, J. Org. Chem., 16 1879-90 (1951).

Xantinderivatene med den generelle formel I som man erholder ved fremgangsmåten som er beskrevet ovenfor, kan renses ved anvendelse av i og for seg kjente metoder, f.eks. ved omkrystallisering fra et organisk oppløsningsmiddel, f.eks. metanol, etanol, isopropanol, tetrahydrofuran, dioksan eller etylacetat.

Xantinderivatene med den generelle formel I kan omdannes til farmakologisk akseptable salter med alkalimetaller eller nitrogenholdige organiske baser, hvis salter dannes ved omsetning av forbindelsene med den generelle formel I med et alkalimetallhydroksyd eller en nitrogenholdig organisk base, idet man anvender f.eks. vann, metanol eller etanol som oppløsningsmiddel ved en temperatur mellom 40°C og 100°C.

Undersøkelsen som ble anvendt for å påvise PDE IV-hemmende aktivitet og selektivitet, er basert på observasjoner som er beskrevet av Gristwood og Owen (Effects of rolipram on guinea-pig ventricles in vitro: Evidence of an unexpected synergism with SK&F 94120. Br. J. Pharmacol., 87, 91P., 1985) at i ventrikler som er isolert fra marsvin, frembringer selektive PDE III-hemmere (f.eks. SK&F 94120) en positiv inotrop respons mens selektive PDE IV-hemmere (f.eks. rolipram) ikke har noen virkning. Det er imidlertid en synergistisk vekselvirkning mellom selektive PDE III- og PDE IV-hemmere i marsvinventrikkel. Forbehandling av marsvinventrikkelen med en konsentrasjon av en PDE III-hemmer (f.eks. amrinon) vil således sensitivere PDE IV-hemmerne som når de deretter administreres, vil produsere en positiv inotrop respons.

Fremgangsmåten for forsøket er som følger: Marsvin av hannkjønn med en vekt på 400-600 g ble avlivet, deres hjerter ble fjernet og to ventikkelpreparater (ca. 1 cm x 1 mm) skåret fra den høyre side. Det ble deretter anbragt i organbad som inneholdt modifisert Krebs-Henseleit-oppløsning med følgende sammensetning (mM): NaCl 118, NaHCO₃ 25, Glukose 11, KCl 5,4, CaCl₂ 2,5, NaH₂PO₄ 1,2 og MgCl₂ 0,8. Den fysiologiske buffer ble holdt ved 37°C og kontinuerlig gjennomluftet med 95% O₂ / 5% CO₂ v/v.

Preparatene ble plassert under 1 g hvilende spenning og elektrisk stimulert for å kontrahere ved 1 Hz mens kontraksjonsstyrken ble målt ved hjelp av en isometrisk styrke-transduktor.

Preparatene ble ekvilibrert i 60 minutter, og under denne tid ble de vasket hvert 15. minutt med frisk buffer.

En mengde av en selektiv PDE III-hemmer (f.eks. amrinon) (som gir ca. 100% økning i fremkalt spenning) ble deretter tilsatt til organbadet med ett av preparatene for å sensi-

tivere dem overfor PDE IV-inhibitorer. Det andre fikk være urørt (for å iaktta PDE III-hemmende aktivitet), og 10 minutter senere ble forbindelsene som skulle undersøkes tilsatt til organbadene i økende konsentrasjoner, og responsene i begge preparater ble målt som prosentvis økning av utviklet spenning. Konsentrasjonene som fremkalte en 50% økning (EC50) ble beregnet.

TABELL 1

Forbindelse *	Strimler av ikke-sensitivert høyre ventrikkel hos marsvin (EC ₅₀ µM)	Strimler av sensitivert høyre ventrikkel hos marsvin (EC ₅₀ µM)
Teofyllin	1000	1516
A	>100	8,6
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

* Se strukturene i tabell 2

Forbindelse A er 1-metyl-3-fenylxantin, kjent forbindelse.
Forbindelse B er 1-propyl-3-fenyl-8-metylxantin, en kjent forbindelse.

Som man kan se av tabell 1 er de nye xantinderivater fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse mer aktive og selektive overfor PDE IV i relasjon til PDE III enn xantinderivatene hvor R^1 og R^3 er metylgrupper (dvs. teofyllin), og de er mer aktive overfor PDE IV enn derivatene hvor R^3 er en usubstituert fenylgruppe (forbindelsene A og B).

Forbindelsene fremstilt i denne oppfinnelse er bronkodilatorer og har anti-inflammatoriske og anti-allergiske aktiviteter, og de er derfor anvendelige ved bekjempelse av allergiske/inflammatoriske sykdommer såsom astma (reversibel obstruksjonelle luftveissykdom).

Forbindelsene fremstilt i denne oppfinnelse har også vasodilatorisk aktivitet, og de er derfor verdifulle når det gjelder å bekjempe angina, hypertensjon, kongestiv hjertesvikt og multi infarkt dementia. I tillegg er forbindelsene nyttige ved bekjempelse av andre tilfeller hvor hemming av PDE type IV antas å være velgjørende, såsom depresjon, forringet kognisjon, rheumatiske og andre inflammatoriske sykdommer, slag, implantatfrastøtning og andre immunrelaterte sykdommer.

Forbindelsene med formel (I) kan formuleres til farmasøytiske formuleringer som omfatter som virkestoff minst én forbindelse med den generelle formel I eller et farmakologisk akseptabelt salt derav som omtalt tidligere, i blanding med et farmasøytisk akseptabelt bærerstoff eller fortynningsmiddel. Fortrinnsvis fremstilles formuleringene i en form som egner seg for oral, aerosol, rektal eller parenteral administrasjon.

De farmasøytisk akseptable bærerstoff eller fortynningsmidler som blandes sammen med den aktive forbindelse eller forbindelser eller salter av slike forbindelser for å fremstille ovennevnte formuleringer, er i og for seg kjente, og de aktuelle eksipienser som anvendes avhenger bl.a.

av den tiltenkte administrasjonsmetode for formuleringene. Formuleringene i denne oppfinnelse er spesielt tiltenkt for administrasjon pr. os. I dette tilfelle kan formuleringene for oral administrasjon ha form av tabletter, kapsler,
5 piller eller brusende granuler eller flytende formuleringer såsom eleksirer, siruper eller suspensjoner, som alle inneholder én eller flere forbindelser fremstilt ifølge oppfinnelsen, og slike formuleringer kan fremstilles ved metoder som er velkjente i faget.

10

Fortynningsmidlene som kan anvendes ved fremstillingen av formuleringene omfatter væsker og faste fortynnere som er kompatible med virkestoffet, sammen med farge- eller smaks-
15 midler hvis ønsket. Tabletter eller kapsler kan med fordel inneholde 1-50 mg, fortrinnsvis 5-30 mg, av virkestoffet eller den tilsvarende mengde av et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Forbindelsene kan også bearbeides til pelleter som belegges med egnede naturlige eller syntetiske poly-
20 merer som er kjent i faget for å produsere forsinket frigjøring, eller de kan være bearbeidet med polymerer til tabletter for å frembringe de samme egenskaper.

De flytende formuleringer som er beregnet for oral anvendelse kan være i form av oppløsninger, suspensjoner eller
25 aerosoler. Oppløsningene kan være vandige eller vann-alkoholoppløsninger av oppløselig forbindelse eller et salt derav sammen med f.eks. sukrose eller sorbitol for å danne en sirup. Suspensjonene kan omfatte en uløselig eller mikro-inkapslet form av et virkestoff fremstilt ifølge
30 oppfinnelsen sammen med vann eller andre akseptable oppløsningsmidler og med et suspenderingsmiddel eller smaksstoff.

Formuleringer for oral aerosoladministrasjon kan være i
35 form av oppløsninger, suspensjoner eller finfordelte pulvere anbragt i en passende inhaleringsanordning.

Formuleringer for parenteral injeksjon kan fremstilles av oppløselige forbindelser eller salter som eventuelt er frysetørkede, og som kan oppløses i vann eller en egnet parenteral injeksjonsvæske.

5

I humanterapi avhenger dosene av xantinderivatene av den ønskede virkning og behandlingens varighet; doser for voksne ligger vanligvis mellom 1-100 mg pr. dag. Normalt vil lægen avgjøre dosen, idet han tar pasientens reelle alder og vekt i betraktning.

10

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

15

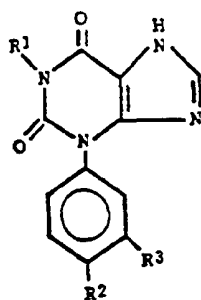
EKSEMPEL 1

En blanding av 1-(4-klorfenyl)-3-n-propyl-6-aminouracil (28,0 g, 0,1 mol), maursyre (15,1 ml, 0,4 mol) og natriumnitritt (7g, 0,1 mol) i formamid (600 ml) ble oppvarmet til 20 60°C i 10 minutter. Temperaturen ble deretter øket til 100°C, og natriumditionitt (2,3 g, 0,013 mol) ble tilsatt i løpet av 10 minutter. Etter tilsetningen ble temperaturen økt til 190°C og holdt der i 30 minutter, og reaksjonsblandinegn ble avkjølt og ekstrahert med kloroform. Den 25 organiske oppløsning ble ekstrahert med 2N natriumhydroksyd i vandig oppløsning, vasket med dietyleter, surgjort med 2N saltsyre og ekstrahert med kloroform. De organiske ekstrakter ble vasket med vann, tørket (Na_2SO_4) og løsningsmiddelet ble fjernet i vakuum for å gi 1-n-propyl-3-(4-klorfenyl)-xantin (19,5 g, utbytte 64,3%). Etter omkrystallisering fra 90% etanol er smeltepunktet 233-234°C.

30

Xantinderivatene med den generelle formel I som finnes i tabell 2 ble fremstilt i henhold til fremgangsmåten som er 35 beskrevet i dette eksempel 1, men med egnet substitusjon på 6-amino-uracil-reaktanten.

TABELL 2



Forb. nr.	R ¹	R ²	R ³	Smeltepkt. °C
1	n-C ₃ H ₇	Cl	H	233-234
2	"	H	Cl	196-198
3	"	F	H	258-259
4	"	H	F	213-214
5	"	Br	H	228-229
6	"	CH ₃	"	227-229
7	"	"	CH ₃	224-226
8	"	OCH ₃	H	203-205
9	"	H	OCH ₃	203-205
10	"	"	NO ₂	224-228
11	"	"	CF ₃	159-161
12	"	Cl	Cl	231-232
13	"	F	F	231-232
14	"	OCH ₃	OCH ₃	248-249
15	"	"	Cl	266-268
16	n-C ₄ H ₉	Cl	H	197-198
17	"	H	Cl	191-192

Forb. nr.	R ¹	R ²	R ³	Smeltepkt. °C
18	n-C ₄ H ₉	F	H	246-248
19	"	H	F	172-173
5 20	"	OCH ₃	H	197-200
21	"	H	OCH ₃	189-190
22	"	"	NO ₂	177-180
23	"	Cl	Cl	206-208
24	"	H	CH ₃	167-168
10 25	n-C ₅ H ₁₁	Cl	H	180-183
26	"	"	Cl	211-212
27	n-C ₆ H ₁₃	"	H	161-163
28	"	"	Cl	190-191(d)
29	i-C ₄ H ₉	"	H	218-219
15 30	"	"	Cl	218-219
31	CH ₂ -CH=CH ₂	"	H	242-244
32	CH ₂ -C≡CH	"	"	261-262
33	n-C ₃ H ₇	O-CH ₂ -O		225-227
34	n-C ₄ H ₉	O-CH ₂ -O		214-216
20 35	n-C ₅ H ₁₁	O-CH ₂ -O		218-219
36	n-C ₆ H ₁₃	O-CH ₂ -O		167-169
37	i-C ₄ H ₉	O-CH ₂ -O		247-248
38	n-C ₃ H ₇	O-CH ₂ CH ₂ -O		222-223
39	n-C ₄ H ₉	"		180-181

Følgende eksempler illustrerer farmasøytiske formuleringer.

FORMULERINGSEKSEMPEL 2

5 100000 kapsler som hver inneholdt 20 mg 1-n-propyl-3-(4-
klor- eller 3,4-diklorfenyl)-xantin (virkestoff) ble frem-
stilt av følgende formulering:

	1-n-Propyl-3-(4-klor- eller 3,4-diklorfenyl)-xantin	2 kg
10	Laktosemonohydrat	11,7 kg
	Maisstivelse	1 kg
	Kolloid silisiumdioksyd	0,1 kg

Fremgangsmåte

15 Ovennevnte ingredienser ble siktet gjennom en 60-mesh sikt,
deretter blandet i en egnet mikser og fylt på 100000 gela-
tinkapsler.

FORMULERINGSEKSEMPEL 3

20 1000 suspensjonsflasker (kapasitet 150 ml) som hver inne-
holdt 150 mg 1-n-butyl-3-(3-nitrofenyl)-xantin ble frem-
stilt som følger:

25	1-n-Butyl-3-(3-nitrofenyl)-xantin	150 g
	Mikrokrystallinsk cellulose	1500 g
	Natrium-karboksymetylcellulose	900 g
	70% sorbitol i vandig oppløsning	33000 g
	Glyserin	4500 g
30	Polysorbat 80	400 g
	Natrium-metyl-p-hydroksybenzoat	240 g
	Natrium-propyl-p-hydroksybenzoat	60 g
	Antiskum-silikon	150 g
	Natriumsakkarin	300 g
35	Aromastoff q.s.	
	Demineralisert vann q.s.	150 liter

Fremgangsmåte

Til en oppløsning av natrium-metyl-p-hydroksybenzoat, natrium-propyl-p-hydroksybenzoat og natriumsakkarin i 30 liter vann ble det tilsatt en våtblandet suspensjon av natriumkarboksymetylcellulose i glyserin. Etter omrøring i 1 time ble det tilsatt en suspensjon av mikrokrystallinsk cellulose i 60 liter demineralisert vann, og deretter tilsattes sorbitolløsningen, polysorbat 80, 1-n-butyl-3-(3-nitrofenyl)-xantin og aromastoff 80, 1-n-butyl-3-(3-nitrofenyl)-xantin og aromastoff etter hverandre under omrøring. Volumet for blandingen ble justert til 125 ml med demineralisert vann og malt gjennom en kolloid mølle. Antiskum-silikon ble tilsatt og suspensjonen ble justert opp til fastsatt volum med demineralisert vann og fylt på 150 mls flasker med en egnet fyllemaskin.

FORMULERINGSKEMPEL 4

20000 løsningsflasker (kapasitet 150 ml) som hver inneholdt 150 mg 1-n-butyl-3-(3-metoksyfenyl)-xantin ble fremstilt som følger:

1-n-butyl-3-(3-metoksyfenyl)-xantin	3 kg
Etanol	45 kg
70% sorbitol i vandig oppløsning	1050 kg
Natriumsakkarin	3 kg
Natriumkarboksymetylcellulose	60 kg
Aromastoff q.s.	
Demineralisert vann q.s.	3000 liter

Fremgangsmåte

En oppløsning av natriumkarboksymetylcellulosen i 1000 liter vann og 5 kg etanol ble tilsatt til en annen oppløsning av 1-n-butyl-3-(3-metoksyfenyl)-xantin i 40 kg etanol og 500 liter vann ved en temperatur på 50°C. Sorbitoloppløsningen, natriumsakkarin og aromastoff ble tilsatt, og volumet for blandingen ble justert til 3000 liter med

demineralisert vann. Etter filtrering ble oppløsningen fylt på 150 mls flasker med en egnet fyllemaskin.

FORMULERINGSEKSEMPEL 5

5

10000 suppositorier som hver inneholdt 50 mg 1-n-heksyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)-xantin ble fremstilt som følger:

10	1-n-Heksyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)-xantin	500 g
	Teobrominolje	19500 g

Teobrominoljen ble smeltet, og virkestoffet ble suspendert deri. Blandingen ble deretter helt i en egnet suppositoriumsmelte for å lage 2,0 g suppositorier.

15

FORMULERINGSEKSEMPEL 6

8000 inhalasjonskolber som hver inneholdt 100 mg 1-n-heksyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)-xantin (virkestoff) ble fremstilt som følger:

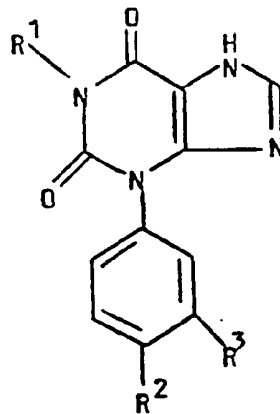
20	1-n-heksyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)-xantin	800 g
	Sorbitantrioleat	8 g
	vann q.s.	160 liter
25	Nitrogen q.s. til et trykk på 7-8 kg/cm ²	

Den mikrokrySTALLINSKE suspensjon som ble fremstilt med disse ingredienser ble anbragt i inhalasjonskolbene i et volum på 20 ml pr. kolbe med en fyllemaskin ved et nitrogentrykk på 7-8 kg/cm². Kolbene utstyres med en egnet ventil som frigjør 0,2 ml suspensjon ved hver aktivering (1 mg virkestoff).

30

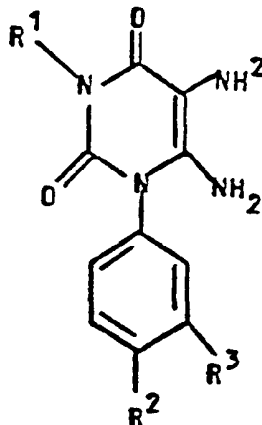
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av en terapeutisk aktiv forbindelse med den generelle formel I:



I

hvor R^1 betyr en rettkjedet eller forgrenet alkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe med 3-6 karbonatomer, R^2 representerer hydrogen, halogen eller en metyl- eller metoksygruppe, og R^3 betyr hydrogen, halogen eller en metyl-, metoksy-, nitro- eller trifluormetylgruppe, eller R^2 og R^3 danner sammen en metylendioksy- eller etylendioksygruppe; med det forbehold at R^2 og R^3 ikke begge er hydrogen; og farmakologisk akseptable salter derav med en alkalimetallbase eller en nitrogenholdig organisk base, karakterisert ved å omsette et 5,6-diamin med den generelle formel IV:



IV

hvor R^1 , R^2 og R^3 er som definert ovenfor, med formamid og eventuelt danne et salt av den erholdte forbindelse med formel (I) med en alkalimetallbase eller en nitrogenholdig organisk base.

5

2. Fremgangsmåte følge krav 1, ved fremstilling av

1-n-propyl-3-(4-klorfenyl)-xantin,

1-n-propyl-3-(3,4-diklorfenyl)-xantin,

1-n-butyl-3-(3-nitrofenyl)-xantin,

10 1-n-butyl-3-(3-metoksyfenyl)-xantin, eller

1-n-heksyl-3-(3,4-metylendioksyfenyl)-xantin,

k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende
substituerte utgangsf forbindelser.