(19) Országkód:
HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:
208 824 B

(21) A bejelentés száma: 985/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 03. 25.
(30) Elsőbbségi adatok:
499 111 1990. 03. 26. US

(51) Int. Cl.[5]
C 07 D 473/04
A 61 K 31/52

(40) A közzététel napja: 1991. 09. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 1994. 01. 28. SZKV 94/01

(72) Feltalálók:
Peet, Norton Paul, Cincinnati, Ohio (US)
Lentz, Nelsen Lowell, West Chester, Ohio (US)

(73) Szabadalmas:
Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., Cincinnati, Ohio (US)

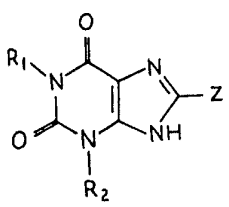
(74) Képviselő:
S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda, Budapest

(54) Eljárás szelektív adenozin antagonista xantin-származékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

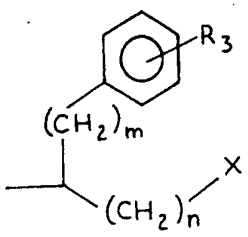
(57) KIVONAT

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyületek, ahol
R_1 és R_2 jelentése 1–4 szénatomszámú alkil- vagy 2–4 szénatomszámú alkenilcsoport,
Z jelentése (8 vagy 9) általános képletű csoport, ahol
R_3 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport,
m értéke 0 vagy 1–4 közötti egész szám,
n értéke 1–4 közötti egész szám, és
X jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport,
valamint enantiomerjeik, racém keverékeik és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására.

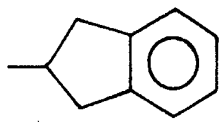
A találmány szerinti eljárással előállított xantin-származékok szelektív hatást gyakorolnak az adenzin receptorokra.



(I)



(8)



(9)

A leírás terjedelme: 22 oldal (ezen belül 5 lap ábra)

HU 208 824 B

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű xantinszármazékok, valamint ezeket a vegyületeket hatóanyagként tartalmazó, adenozin receptorra szelektív hatású gyógyszerkészítmények előállítására.

Az adenozin vérnyomást csökkentő, nyugtató, görcsoldó és értágító hatását 50 évvel ezelőtt fedezték fel. Ezt követően az adenozinnak tulajdonított biológiai hatások köre nagymértékben megnövekedett. Számos sejtben úgy tűnik, hogy az adenozin receptorok az adenilát ciklázhoz kötöttek. Számos adenozin analógot kidolgoztak az utóbbi években, hogy megvizsgálják ezen receptor funkciók működési mechanizmusát. Az alkil-xantinek, mint például a koffein és a teofillin, a legismertebb adenozin receptor antagonisták.

Az adenozin valószínűleg egy általános szabályozó hatású anyag, mivel képződése nem rendelhető semmiféle speciális sejttípushoz, vagy szövettípushoz. Ebből a szempontból az adenozin különbözik a különféle belső elválasztású hormonoktól. Ugyancsak nincs semmilyen bizonyíték arra, hogy az adenozin ideg, vagy más sejtekben tárolódna, vagy onnan szabadulna fel. Így az adenozin különbözik a különféle neuro ingerátviteli anyagoktól.

Az adenozint, mint fiziológiai szabályozó anyagot a prosztaglandinokhoz hasonlíthatjuk. Mindkét esetben a metabolitikus képzésben szerepet játszó enzimek mindenütt előfordulnak és valószínűleg ezek felelősek a sejtek fiziológiai állapotának megváltozásaiért. Az adenozin receptorai a prosztaglandin receptoraihoz hasonlóan bizonyítottan igen széleskörűen elterjedtek a szervezetben. Végül mind a prosztaglandinok, mind az adenozin kalciumionokkal kapcsolatos funkciók szabályozásában játszik szerepet. A prosztaglandinok természetesen membrán prekurzorokból épülnek fel, míg az adenozin sejt prekurzorokból alakul ki.

Mivel az adenozin széles körű fiziológiai funkciókat befolyásolhat, különösen figyelmet fordítanak évek óta arra, hogy milyen hatásai lehetnek klinikai alkalmazásban felhasználhatók. Kiemelkedő figyelmet fordítottak az adenozin szív-érrendszeri hatására, amely értágulást és alacsony vérnyomást eredményez, és amely ugyancsak vezethet szív-depresszió kialakulásához. Ugyancsak figyelmet fordítottak az adenozin zsírbontó-ellenes, trombózisellenes és görcsoldó hatására is. Az adenozin stimulálja a szteroid képződést a mellékvese sejtekben, valószínűleg ismét az adenilát cikláz aktiválásán keresztül. Az adenozin inhibiáló hatást fejt ki az idegi átvitel folyamataira és a központi idegsejtek spontán aktivitására. Végül az adenozin által okozott hörgőszűkületre, illetve a xantinok által ebben kifejtett antagonista hatásra vonatkozóan ugyancsak kutatásokat folytattak.

Felismerték, hogy nem egy, hanem legalább két extracelluláris receptor típus játszik szerepet az adenozin hatásmechanizmusában. Az egyik csoport nagy affinitással rendelkezik az adenozinnal szemben, és legalább bizonyos sejtekben az adenilát ciklázhoz inhibitor módon kapcsolódik. Ezeket A-1 receptoroknak nevezték. A másik receptor osztály kisebb affinitással rendelkezik az adenozin vonatkozásában, és számos sejt típusban az adenilát ciklázhoz stimuláló módon kapcsolódik. Ezeket A-2 receptoroknak nevezték.

Az adenozin receptorok jellemzése mára lehetségessé vált különféle szerkezeti analógok felhasználásával. A metabolizmussal szemben rezisztens adenozin analógok, vagy adenozin felvétel mechanizmusra rezisztens analógok ma rendelkezésre állnak. Ezek különösen értékesek, mivel hatásosságukat kevésbé befolyásolja a metabolizmus általi eltávolítás az effektor rendszerből. Az adenozin analógok nagyságrendi hatásossági különbséget mutatnak A-1 és A-2 adenozin receptorokkal szemben, és így egyszerű módszert szolgáltatnak arra, hogy az adenozin receptor természetétől függően a fiziológiai válaszokat csoportokba soroljuk. Az adenozin receptorok blokkolása (antagonizmusa) egy másik módszert szolgáltat, amellyel osztályba sorolhatjuk a válaszreakciókat az adenozin receptorok válaszadásban játszott szerepe szempontjából. Megjegyzendő, hogy amennyiben az A-1, vagy A-2 adenozin receptorokkal szemben specifikus antagonistákat tudnának kifejleszteni, az ebben a kutatásban nagy áttörést jelentene, és nagy áttörést jelentene az adenozin receptor szelektív gyógyszerészeti hatóanyag kidolgozásában, amelyek specifikus fiziológiai hatást fejtenek ki állatokban.

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek, (R) és (S) enantiomerjeiket is beleértve, és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, ahol az általános képletben R_1 és R_2 jelentése egymástól függetlenül 1–4 szénatomszámú alkilcsoport vagy 2–4 szénatomszámú alkenil-csoport, Z jelentése (8) általános képletű csoport vagy (9) képletű csoport, ahol R_3 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, m jelentése 0 vagy 1–4 közötti egész szám, n jelentése 1–4 közötti egész szám és X jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport.

A leírásban az 1–4 szénatomszámú alkilcsoport elnevezés alatt metilcsoportot, etilcsoportot, propilcsoportot, izopropilcsoportot, butil-csoportot, izobutilcsoportot, szek-butil-csoportot vagy terc-butil-csoportot értünk.

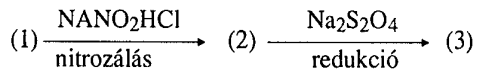
A leírásban a 2–4 szénatomszámú alkenil-csoport elnevezés alatt etenil-csoportot, propenil-csoportot, izopropenil-csoportot, butenil-csoportot, izobutenil-csoportot stb. értünk.

Az (I) általános képletű vegyületnél az R_3 = hidroxilcsoport a fenil-gyűrű 2–6 helyzetének bármelyikében lehet. Maximálisan három ilyen szubsztituenst tartalmazhat a fenil-gyűrű.

A találmány szerinti eljárás során egy (3) képletű diamino-piridin-diont egy megfelelő 2-szubsztituált alkánsavval reagáltatunk, a kapott amidot imino-éterré alakítjuk és az imino-étert nitrogén atmoszférában visszafolyatás mellett forraljuk.

A találmány szerinti eljárás és a kiindulási vegyületek előállításának egy előnyös változatát az I. reakcióvázlat, illetve a II. reakcióvázlat szemlélteti.

I. reakcióvázlat



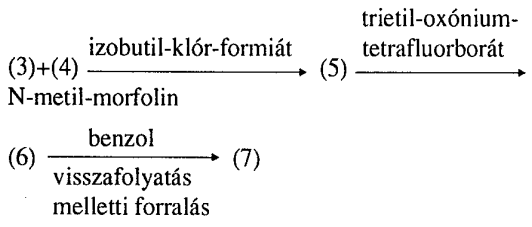
Egy megfelelő alkilcsoporttal szubsztituált (1) általános képletű 6-amino-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-diont választunk kiindulási anyagként, amelyben R_1 és R_2 jelentése a fent megadott, és úgy megválasztott, hogy megfelelő R_1 és R_2 csoportot képviseljen a végtermékben.

A 6-amino-2,4(1H, 3H)-pirimidin-diont 20% ecetsav tartalmú vízben szuszpendáljuk. Ezután a szuszpenzióhoz 1,5 ekvivalens nátriumnitritet adagolunk részletekben, miközben az oldatot enyhén savas pH-értéken tartjuk tömény sósav beadagolás segítségével. A szuszpenziót több óráig keverjük, majd leszűrjük, a leszűrt anyagot vízzel mossuk, majd vákuumban megszárítjuk. Bíborszínű alkil szubsztituált (2) általános képletű 6-amino-5-nitrozo-2,4(1H, 3H)-pirimidin-diont kapunk.

Ezután az alkil szubsztituált 6-amino-5-nitrozo-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-diont vízben szuszpendáljuk, a szuszpenziót 50%-os ammónium-hidroxid segítségével 11 pH érékre lúgosítjuk, majd feleslegben alkalmazott nátrium-ditionittel reagáltatjuk, amíg a bíborszín eltűnik. Ezután a reakcióelegyet kloroformmal extraháljuk. A szerves extraktumokat egyesítjük és vízmentes magnéziumszulfáton megszárítjuk, majd leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot gyorskromatográfia segítségével tisztítjuk (5%–10% metanol tartalmú kloroform eluens alkalmazásával). A kapott tisztított anyagot 10% izopropanol/hexán oldószerelegyből átkristályosítjuk és (3) általános képletű alkil szubsztituált 5,6-diamino-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-diont kapunk (lásd J. W. Daly, *J. Med. Chem. 28,* 487, 1985, közleményét, amelyet referenciaként adunk meg).

Az I. reakcióvázlatban nyert (3) képletű terméket ezután a II. reakcióvázlat szerint reagáltatjuk.

II. reakcióvázlat



A (3) általános képletű alkil szubsztitutált 5,6-diamino-2,4(1H, 3H)-pirimidin-diont ezután (4) általános képletű 2-alkil-szubsztitutált alkánsavval reagáltatjuk, ahol az általános képletben n, m, X és R_3 jelentése a fent megadott. A (4) általános képletű savat úgy választjuk meg, hogy m és n jelentése megfeleljen a végtermékben megadott jelentésnek.

Megjegyzendő, hogy a –CH– jellel jelölt szénatom a vegyületben királis, és így a savat úgy kell megválasztani, hogy kiralitása ugyanolyan legyen, mint a kívánt végtermék kiralitása. Ilyen savak lehetnek például:

S-(+)-2-fenil-propionsav

R-(–(-2-fenil-propionsav

Ezen túlmenően más hasonló savakat állíthatunk elő az alábbi reakcióegyenletnek megfelelően:

$HOOC–(CH_2)_m–CH_3$+benzilklorid = $HOOC–CHX–(CH_2)_n–CH_3$

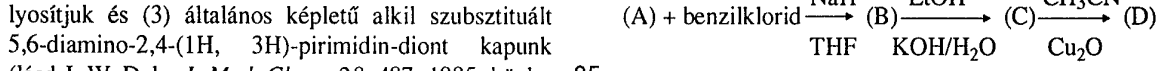
ahol az általános képletekben m jelentése 1–4 közötti egész szám, n jelentése m–1 és X jelentése benzilcsoport.

A savat tetrahidrofuránban oldjuk és szobahőmérsékleten két ekvivalens lítium-diizopropil-amiddal reagáltatjuk. A reakcióelegyet 40 °C hőmérsékletre melegítjük 30 percen át, majd egy ekvivalens benzil-kloriddal reagáltatjuk és a melegítést több órán át 40 °C hőmérsékleten folytatjuk. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, majd vízbe öntjük és az elegyet dietil-éterrel extraháljuk. A vizes fázist ezután 1 m sósavval megsavanyítjuk és éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes magnéziumszulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (40%–50% etil-acetát tartalmú hexán eluens, 2 mm lemez). (4) általános képletű 2-alkil szubsztituált-3-fenil-propionsavat kapunk.

Például savak, amelyeket bezil-kloriddal reagáltathatunk és 2-alkil-szubsztituált-3-fenil-propionsavat állíthatunk elő, az alábbiak: butánsav, valeriánsav.

Ezen túlmenően más, hasonló savak állíthatók elő a III. reakcióvázlat eljárásának megfelelően.

III. reakcióvázlat



Egy megfelelő (A) általános képletű alkil szubsztituált dietil-malonátot, ahol az általános képletben n jelentése a fent megadott és úgy megválasztott, hogy n a végtermékben szükséges jelentéssel rendelkezzen, alkalmazunk kiindulási anyagként. A malonát észtert cseppenként hozzáadagoljuk 0 °C hőmérsékletű egy ekvivalens nátrium-hidrid tetrahidrofuránban készült szuszpenziójához. Az elegyet körülbelül 30 percen át keverjük, majd egy ekvivalens benzil-kloridot adunk hozzá, és a keveréket körülbelül három órán át visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük, vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes magnéziumszulfáton megszárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. (B) általános képletű alkil szubsztitutált dietil-benzil-malonátot kapunk.

A (B) általános képletű alkil szubsztituált dietil-benzil-malonátot ezután vizes nátrium-hidroxid etanolos oldatával reagáltatjuk, és a reakcióelegyet 14 órán át visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután az elegyet lehűtjük, a reakcióelegyet dietil-éterrel extraháljuk. A vizes fázist ezt követően megsavanyítjuk tömény sósav segítségével, majd dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk és leszűrjük, majd vákuumban be-

páraljuk. (C) általános képletű alkil szubsztituált benzil-malonsavat kapunk.

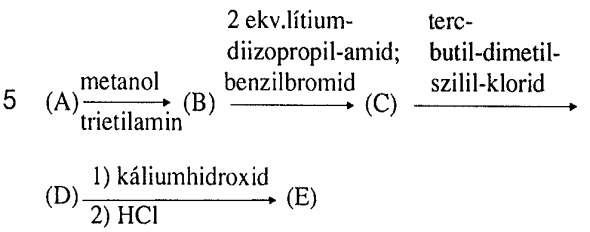
A (C) általános képletű alkil szubsztituált benzil-malonsavat ezután acetonitrilben oldjuk és katalitikus mennyiségű réz (I) oxiddal reagáltatjuk (lásd M. Maumy és munkatársai, *Synthesis*, 1029, 1986, közleményét). Ezután az elegyet öt órán át visszafolyatás mellett forraljuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot dietil-éterrel eldolgozzuk és 10%-os sósavval, majd telített nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves extraktumot vízmentes magnéziumszulfáton megszárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot gyors kromatográfia segítségével tisztítjuk (5%–10% metanol tartalmú kloroform eluens alkalmazásával). (4) általános képletű 2-alkil- szubsztituált-3-fenil-propionsavat kapunk (lásd a II. reakcióvázlatot).

A (4) általános képletű 2-alkil-szubsztituált-3-fenil-propionsavat ezután tetrahidrofuránban oldjuk, majd az oldatot egy ekvivalens N-metil-morfolinnal elegyítjük és –20 °C hőmérsékletre hűtjük. Az elegyhez egy ekvivalens izobutil-klór-formiátot adunk, majd körülbelül 30 percen át keverjük. Ezután az elegyhez (3) általános képletű alkil szubsztituált 5,6-diamino-1,3-dipropil-uracil dimetil-formamidban készült oldatát adagoljuk, és a reakcióelegyet négy órán át –20 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot kloroformban oldjuk, majd az oldatot telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, és ezt követően telített sóoldattal mossuk. A szerves extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (3%–5%–10% metanol tartalmú kloroform eluens alkalmazása) (10%–15% izopropanol tartalmú hexán eluens alkalmazása). Így az (5) általános képletű amidot nyerjük.

Az (5) általános képletű amidot ezután száraz benzolban oldjuk, majd az elegyet 6,5 ekvivalens trietil-oxónium-tetrafluoroboráttal (1 m oldat diklórmetánban) reagáltatjuk. A reakcióelegyet körülbelül két órán át 50 °C hőmérsékletre melegítjük. Ezután az elegyet lehűtjük és foszfát pufferbe öntjük, majd dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist telített nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (3%–6% metanol tartalmú kloroform eluens). A (6) általános képletű imino-étert nyerjük.

A (6) általános képletű imino-étert ezután száraz benzolban oldjuk, és az oldatot nitrogén atmoszférában körülbelül két órán át visszafolyatás mellett forraljuk. Az oldószert ezt követően vákuumban elpárologtatjuk, és a maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (50% etil-acetát tartalmú hexán eluens). A (7) általános képletű 1,3-dialkil-8-szubsztituált-xanxint nyerjük.

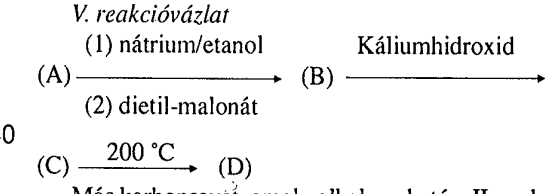
IV. reakcióvázlat



Más 2-szubsztituált-alkánsavak állíthatók elő a fenti IV. reakcióvázlat szerinti eljárással.

(A) képletű béta-propiolaktont metanolban oldunk, és az oldatot egy ekvivalens trietil-aminnal reagáltatjuk, így (B) képletű metil-3-hidroxi-propionátot állítunk elő. A (B) képletű vegyületet két ekvivalens lítium-diizopropil-amid segítségével dianionná alakítjuk, majd egy ekvivalens benzil-bromid segítségével alkilezzük, és így (C) képletű metil-2-benzil-3-hidroxi-propionátot állítunk elő. A (C) képletű vegyületet védőcsoporttal látjuk el és (D) képletű terc-butil-dimetil-szilil-éter származékká alakítjuk. Ezután a (D) képletű vegyületet kálium-hidroxid segítségével hidrolizáljuk, majd óvatosan megsavanyítjuk és az (E) képletű savat állítjuk elő. Az (E) savat ezután tetrahidrofuránban oldjuk, és egy ekvivalens N-metil-morfolint adunk hozzá, majd az elegyet –20 °C hőmérsékletre hűtjük. A reakcióelegyhez egy ekvivalens izobutil-klór-formiátot adagolunk, majd ez követően egy ekvivalens 5,6-diamino-1,3-dipropil-uracil dimetil-formamidban készült oldatát adagoljuk a reakcióelegyhez. Így a megfelelő amidot állítjuk elő, amelyet 70 °C hőmérsékleten vizes kálium-hidroxiddal reagáltatunk, és így ciklizált védőcsoport nélküli 3,7-dihidro-8-[1-(hidroxi-metil)-2-fenil-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-diont állítunk elő.

V. reakcióvázlat



Más karbonsavat, amely alkalmazható a II. reakcióvázlatban leírt célvegyület előállítására, az V. reakcióvázlat szerinti eljárással állíthatunk elő.

Az (A) képletű alfa,alfa-dibróm-o-xilolt dietil-malonát-anionnal reagáltatjuk visszafolyatás melletti forrás-hőmérsékleten, és a (B) képletű diésztert állítjuk elő. A (B) képletű vegyületet ezután vizes kálium-hidroxid segítségével hidrolizáljuk, és a (C) képletű vegyületet állítjuk elő. A (C) képletű vegyületet 200 °C hőmérsékleten dekarboxilezzük, és a (D) képletű indán-2-karbonsavat nyerjük [lásd *J. Med. Chem., 32,* 1989 (1989) közleményt]. A (D) képletű savat ezután tetrahidrofuránban oldjuk, egy ekvivalens N-metil-morfolint adunk hozzá, majd az elegyet –20 °C hőmérsékletre hűtjük. Az elegyhez egy ekvivalens izobutil-klór-formiátot, majd ezt követően egy ekvivalens 5,6-diamino-1,3-dipropil-uracil dimetil-formamidban készült oldatát adagoljuk. Így amid vegyületet állítunk elő, amelyet vizes kálium-hidroxiddal reagáltatunk

visszafolyatás melletti forrás hőmérsékleten, és így ciklikus 3,7-dihidro-8-(2-indanil)-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-diont állítunk elő.

Szelektív adenozin receptor hatóanyagok terápiás felhasználhatósága

Az alábbi táblázatban bemutatjuk a találmány szerinti szelektív adenozin hatóanyagok terápiás felhasználási lehetőségeit:

Alkalmazási terület	Hatás	Receptor
Szív-érrendszeri	Szívműködést fokozó	A-1 antagonista
Szív-érrendszeri	Tachycardia szabályozó	A-1 antagonista
Szív-érrendszeri	Koszorúér véráram növelő	A-2 agonista
Szív-érrendszeri	Értágító	A-2 (nem tipikus) agonista
Tüdő	Hörgőtágító	A-1 antagonista
Tüdő	Hízósejtekből elősegíti a basophil sejtek felszabadulását	Új adenozin receptor kölcsönhatás sejtfelületen
Tüdő	Légzés stimulálás; paradox légcsere válasz kezelése (csecsemőkben)	Ado (izgalom) antagonista
Vese	Renin felszabadulás inhibiálása	A-1 agonista
Központi idegrendsz.	Ópium megvonás segédanyag	Ado agonista
Központi idegrendsz.	Fájdalomcsillapító	A-1 agonista
Központi idegrendsz.	Görcsoldó	A-1 agonista
Központi idegrendsz.	Depresszióellenes	A-1 agonista
Központi idegrendsz.	Pszichózis-ellenes	Ado agonista
Központi idegrendsz.	Nyugtató	Agonista
Központi idegrendsz.	Öncsonkítási viselkedés inhibiálás (Lesch–Nyhan szindróma)	Ado agonista
Központi idegrendsz.	Nyugtató	A-2 agonista

A szív-érrendszeri tüdő- és veserendszerekben a receptor kötési tanulmányokkal azonosított vegyületeket *in vivo* működési tesztvizsgálatokkal vizsgálhatjuk, amelyek közvetlenül jelzik az emberi fiziológiai válaszokat. A purin receptorok farmakológiájának és működési mechanizmusának jó leírását közölte M. Williams in *Ann. Rey. Pharmacol. Toxicol, 27,* 31 (1987) közleményében, amelyet referenciaként adunk meg. Az „Adenozin receptor modulátorok terápiás alkalmazása" című fejezetben megállapítja, „az adenozin agonista hatású szerek vérnyomást csökkentő szerként, ópium megvonás kezelésben, immun válasz modulátorként és renin felszabadulás szabályozóként, továbbá pszichózisos betegség kezelésében, valamint altatószerként alkalmazhatók. Ezzel szemben az antagonista anyagok központi idegrendszer stimulánsként, inotrop szerként, szívműködést fokozó szerként, antistressz szerként, asztmaellenes szerként és légzési rendellenességek kezelésében alkalmazhatók." Az adenozin receptorra ható szerek széles körű hatása aláhúzza ezek jelentős potenciális terápiában való alkalmazhatóságát, valamint azt, hogy specifikus hatóanyagokra van szükség.

Az adenozin különféle biológiai hatásait sejtfelületi receptorokon keresztül fejtik ki. Ezek a receptorok két típusúak, az A-1 és A-2 receptorok. Az A-1 receptorokat működésben úgy jellemezhetjük, hogy ezek számos N6-szubsztituált analóggal, mint például az R-fenil-izopropil-adenozinnal (R–PIA) és a cikloadenozinnal (CHA) szemben hatásosabbak, mint a 2-klór-adenozinnal és az N-5-etil-karboxamido-adenozinnal szemben (NECA). Az A-2 receptorok esetében a hatásosság sorrendje ezzel szemben NECA>2-klór-adenozin>R–PIA>CHA.

Mint a fenti táblázatban bemutattuk, az adenozin receptorok különféle fiziológiai funkciókat szabályoznak. A két fő típusú adenozin receptort már meghatároztuk. Ezek az A-1 adenozin receptor, amely az adenilát ciklázra stimuláló hatású. Az A-1 receptor nagyobb affinitást mutat az adenozinnal és adenozin analógokkal szemben, mint az A-2 receptor. Az adenozin és az adenozin analógok fiziológiai hatása bonyolódik amiatt, hogy a nem szelektív adenozin receptor hatóanyagok először a nagyjából mindenütt előforduló kis affinitású A-2 receptorokhoz kötődnek, majd amikor a dózis növekszik, akkor kötődnek a nagy affinitású A-2 receptorokhoz, és végül sokkal nagyobb dózisok esetében az igen nagy affinitású A-1 adenozin receptorokhoz kötődnek [lásd J. W. Daly és munkatársai, Subclasses of Adenosine Receptors in the Central Nervous System: Interaction with Caffeine and Related Methylxanthines, Cellular and Moleculer Neurobiology, 3, (1), 69–80, (1983) közleményt, amelyet referenciaként adunk meg].

Általában az adenozin fiziológiai hatása abból következik, hogy az adenilát ciklázt vagy stimulálja, vagy inhibiálja. Az adenilát cikláz aktiválása megnöveli a ciklikus AMP koncentrációját sejten belül, amelyet általában, mint sejten belüli second messenger anyagot ismerünk. Az adenozin analógok hatását ennélfogva úgy mérhetjük, hogy megvizsgáljuk, hogy sejtkultúra vonalakban a ciklikus AMP mennyiségének növelése, vagy növekedésének antagonizmusa következik be. Az erre a célra használt két fontos sejtvonal a VA 13 (WI–38 VA 13 2RA), SV–40 átalakított WI 38 emberi magzat tüdő fibroblast sejtek, amelyek arról ismertek,

hogy az A-2 típusú adenozin receptort tartalmazzák és zsírsejtek, amelyek arról ismertek, hogy az A-1 adenozin receptort tartalmazzák [lásd R. F. Bruns, Adenosine Antagonism by Purines, Pheridines and Benzopteridines in Human Fibroblasts, Chemical Pharmacology, 30, 325–33, (1981), amelyet referenciaként adunk meg].

In vitro tanulmányokból ismert, hogy a 8-fenil-1,3-dipropil-xantin karbonsav analóg (XCC) nem adenozin receptor szelektív és az A-1 receptorokon agy membránokon Ki értéke 58±3 nm, valamint A-2 receptorokon egy metszet receptorokon Ki értéke 34±13 nm. A 8-fenil-1,3-dipropil-xantin amino analógjai (XAC) ezzel szemben 40-szer nagyobb aktivitást mutatnak A-1 adenozin receptorokkal szemben és Ki értékül 1,2± 0,5 nm, míg az agy metszet kísérletben A-2 receptorokra vonatkoztatott Ki értékük 49±17 nm. Ezen túlmenően az XAC analóg sokkal hatékonyabb az adenozin analógokkal szemben antagonizmus kifejtésében, szív sebesség szabályozásban, mint vérnyomás szabályozásban. Általánosan ismert, hogy az adenozin analóg indukált hatások a szíven az A-1 receptorokon keresztül történnek, a vérnyomásra kifejtett hatás pedig az A-2 receptorokon keresztül történik. Az XAC szelektivitása *in vivo* körülmények között azt sugallja, hogy az adenozin receptor aktivitás *in vitro* megfelel az adenozin receptor *in vivo* aktivitásának, és a specifikus fiziológiai hatásokat, mint ennek a szelektivitásnak a következménye értelmezhetjük [lásd B. B. Fredholm, K. A. Jacobsen, B. Jonzon, K. L. Kirk, Y. O. Li, és J. W. Daly, Evidence That a Novel 8-Phenyl-Substituted Xanthine Derivative is a Cardiovascular Pharmacology, 9, 396–400, (1987), amelyet referenciaként adunk meg, továbbá K. A. Jacobsen, K. L. Kirk, J. W. Daly, B. Jonzon, Y. D. Li, és B. B. Fredholm, Novel 8-Phenyl-Substituted Xanthine Derivative is Selective Antagonist at Adenosine Receptors In Vivo, Acta Physiol. Scand., 341–42, (1985), amelyet referenciaként adunk meg].

Ugyancsak ismert, hogy az adenozin jelentős vérnyomáscsökkentést okoz. Ez a vérnyomáscsökkenés valószínűleg az A-2 receptor által közvetített perifériás ellenállás csökkenés következménye. Az adenozin analógok továbbá képesek a szívverés sebességét csökkenteni. Ez a hatás valószínűleg az A-1 altípusú adenozin receptorok által közvetített.

Így a fentiekből nyilvánvaló, hogy az adenozin receptor szelektív adenozin analógok farmakológiai adagolása, amely analógokat a jelen találmányban írunk le, szelektív kötődést eredményez, vagy az A-2, vagy az A-1 receptorokhoz, amely kötődés ezt követően szelektíven vagy a vérnyomás csökkenését, vagy szívverés sebességének csökkenését eredményezi. Így például ennek segítségével *in vitro* ezeket a fiziológiai hatásokat kikapcsolhatjuk. Az ilyen adenozin receptor szelektív hatóanyagokat kiválaszthatjuk az alábban leírt tesztvizsgálati eljárások segítségével.

Agy adenozin A-2 receptorokhoz való kötődés tesztvizsgálata

A tesztvizsgálatban meghatároztuk, hogy a vizsgált vegyületek kötődési készsége hogyan verseng a (3H)5'-N-etil-karboxamido-adenozin (NECA) ligandum kötődésével az A-2 receptorokon, amelyet állati agy membránokból preparáltunk. [Lásd R. R. Bruns G. H. Lu, és T. A. Pugsley, Characterization of the A-2 Adenosine Receptor Labeled by (3H)NECA in Rat Striatal Membranes, Mol. Pharmacol., 29, 331–346, (1986), amelyet referenciaként adunk meg]. Charles River, fiatal hím patkányokat (C–D törzs) lefejezéssel megölünk, és agyukat eltávolítjuk. A patkányagy corpus striatumból a ligandum kötésre alkalmas membránokat preparáljuk. A szövetet 20 térfogatnyi jéggel hűtött 50 nm Tris-HCl pufferben (pH 7,7) polytron segítségével homogenizáljuk (6–20 másodpercre állítva be). A homogenizátumot 10 percig 4 °C hőmérsékleten 50000×g erő alkalmazásával centrifugáljuk. A labdacsot ismét 20 térfogatnyi pufferben polytronban homogenizáljuk, majd a korábbiakhoz hasonlóan centrifugáljuk. A labdacsot végül 40 térfogat 50 nm Tris-HCl (pH 7,7) pufferben szuszpendáljuk úgy, hogy az eredeti nedves szövetsúly grammjaira vonatkoztatjuk ezt az alkalmazott puffer mennyiséget.

Három párhuzamos kísérletet végezve inkubáló csőbe mérünk 100 mikro l (3H)NECA (94 nm a kísérletben) anyagot, 100 mikro l l mikro m koncentrációjú ciklohexil-adenozint (CHA), 100 mikro l 100 mm $MgCl_2$ oldatot, 100 mikro l l IU/ml koncentrációjú adenozin deaminázt, 100 mikro l tesztvizsgálati vegyület oldatot, amely különféle koncentrációjú) (10^{-10} m–10^{-4} m hígítású) és a hígítást kísérleti pufferrel végezzük (50 mm Tris–HCl, pH 7,7), valamint 0,2 mikro l membrán szuszpenziót (5 mg nedves tömeg) mérünk, és a végső térfogatot 1 ml 50 mm Tris–HCl, pH 7,7 pufferrel egészítjük ki. A mintákat 60 percig 25 °C hőmérsékleten inkubáljuk. Ezután minden egyes cső tartalmát GF/B üvegszűrőn vákuum segítségével leszűrjük. A szűrőket kétszer 5 ml jegesen hűtött pufferrel átmossuk. A szűrőn található membránokat szcintillációs csőbe visszük, amelybe 8 ml Omnifluór oldatot, amely 5% Protosol tartalmú, adunk. A leszűrt anyagot folyadékszcintillációs spektroszkópia segítségével mérjük.

A (3H)NECA specifikus kötődését, mint a vak mintához hasonlított kötés mértékének növekedését adjuk meg, amely vak vizsgálatot 100 mikro m 2-klór-adenozin jelenlétében végezzük. A teljes membránhoz kötött radioaktivitás körülbelül 2,5%-a a tesztvizsgálati csövekhez adott aktivitásnak. Mivel ezek az alkalmazott körülmények a radioaktivitás kisebb mint 10%-ának kötődését teszik lehetővé, a szabad ligandum koncentrációja lényegesen nem változik a kísérlet során. A membránokhoz való specifikus kötődés a teljes kötődés körülbelül 50%-a. A membrán szuszpenzió fehérje tartalmát O. H. Lewry, N. J. Rosebrough, A. L. Farr és R. J. Randall, protein Measurements With Folin Phenol Reagent, J. Biol. Chem., 193, 265–275 (1951) közleménye szerinti eljárással határozzuk meg (amelyet referenciaként adunk meg).

A (3H)NECA kötődés 15%-os megváltoztatása és helyettesítése, vagy ennél nagyobb megváltoztatása a tesztvizsgálati vegyület által azt jelzi, hogy a vegyület

affinitást mutat az adenozin A-2 receptorhoz. A vizsgált vegyület moláris koncentrációját, amely mellett ez a ligandum 50%-os kötődési inhibiálását eredményezi, az IC_{50} értéknek vesszük. A 100–1000 nm közötti érték egy igen hatásos vegyületet jelez.

Agy adenozin A-1 receptor kötési helyek iránti affinitás tesztvizsgálata

Az alábbi tesztvizsgálati eljárást abból a célból alkalmazzuk, hogy meghatározzuk, hogy a találmány szerinti vizsgált vegyületek milyen mértékben képesek a (3H)-cikloadenozin ligandummal versengeni az adenozin A-1 receptorhoz való kötődésben, amely receptort egy patkány agyhártyából preparálunk. Hím Sprague–Dawley patkányokat lefejezéssel megölünk, és a teljes állat agyból a membránokat izoláljuk [Lásd R. Goodman, M. Copoper, M. Gavish, és S. Synder, Guanine Nucleotide and Cation Regulation of the Binding of (3H) Diethylphenylxanthine to Adenosine A-1 Receptors in Brain Membrans, Molecular Pharmacology, 21, 329–335 (1982), amelyet referenciaként adunk meg.]

A membránokat 25 térfogatnyi mennyiségű, jegesen hűtött 50 mm Tris-Hcl pufferben, pH 7,7 homogenizáljuk (polytron alkalmazásával, amelyet 7 értékre állítunk be 10 másodperc időtartamig). A homogenizátumot 10 percig 4 °C hőmérsékleten 19 000 ford/perc alkalmazásával centrifugáljuk. A labdacsot újra szuszpendáljuk 25 térfogat pufferben, amely 2 IU adenozin-deaminázt tartalmaz ml-enként, majd 30 percig 37 °C hőmérsékleten inkubáljuk. A homogenizátumot ismét centrifugáljuk. A végső labdacsot 25 térfogat jegesen hűtött pufferben újra szuszpendáljuk.

Három párhuzamos kísérletben inkubálási csövekbe 100 mikro l (3H)-cikohexil-adenozint (0,8 nm a kísérletben) mérünk, majd 200 mikro l tesztvizsgálati vegyület oldatot mérünk, amely 10^{-10} m -10^{-6} m különféle koncentrációjú és 50 nm Tris-HCl pufferben készült (pH 7,7). Ezt követően a csövekbe 0,2 ml membrán szuszpenziót adagolunk (8 mg nedves tömeg), és a végső térfogatot 2 ml értékre egészítjük ki Tris pufferrel. Az elegyet 25 °C hőmérsékleten két óráig inkubáljuk, majd minden mintát 10 másodpercen belül GF/B üvegszűrőn vákuummal leszűrünk, és így az inkubálást leállítjuk. A szűrőn maradó membránokat szcintillációs spektroszkópiával mérjük 8 ml Omnifluor oldatban, amely 5% Protosolt tartalmaz.

A (3H)-cikloadenozin specifikus kötődését úgy mérjük, hogy a vak kísérlethez képest, amelyet 10^{-5} m 2-klór adenozin jelenlétében végeztünk, mérjük, hogy milyen kötődésnövekedés jelentkezik. A teljes membránhoz kötött radioaktivitás körülbelül 5%-a tesztvizsgálati csövekbe adott radioaktivitásnak. A specifikus kötődés a membránokhoz a teljes mennyiség körülbelül 90%-a. A membrán szuszpenzió protein-tartalmát Lowry és munkatársai módszerével mérjük, lásd fenn, 265. old.

A (3H)-ciklohexil-adenozin kötődés 15%-os, vagy nagyobb helyettesítése a tesztvizsgálati vegyülettel azt jelzi, hogy a vegyület az adenozinkötő helyhez affinitást mutat.

A fent leírt tesztvizsgálati eljárással kimutatott adenozin receptor kötési affinitás értékek a tesztvizsgálati vegyületek esetében

Az alábbi táblázat bemutatja számos vegyület adenozin receptor kötődési affinitását.

Adenozin receptor kötési affinitás

	A1 Ki	A2 Ki	A2/A1
3,7-dihidro-8-[(S)-1-metil-2-fenil-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion	60,7 nm	848 nm	14
3,7-dihidro-8-[(±)-1-metil-2-fenil-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion	32,6 nm	644 nm	20
3,7-dihidro-8-8[(R)-1-metil-2-fenil-etil[-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion	6,9 nm	157 nm	23
3,7-dihidro-8-[1-(fenil-etil)-2-fenil-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion	71 nm	2600 nm	37
3,7-dihidro-8-(1-fenil-etil)-1,3-di-(2-propenil)-1H-purin-2,6-dion	20 nm	2400 nm	119
3,7-dihidro-8-(1-fenil-etil)-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion	11 nm	1600 nm	150
3,7-dihidro-8-[1-(fenil-metil)-propil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion	13900 nm	71700 nm	5
3,7-dihidro-8-[1-(fenil-metil)-butil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion	73 nm	608 nm	8
3,7-dihidro-8-(2-indanil)-1,3-dipropil-1H-purin,2,6-dion	61 nm	7100 nm	115
3,7-dihidro-8-[(hidroxi-metil)-2-fenil-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion	556 nm	3900 nm	7
3,7-dihidro-8[(±)-fenil-propil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion	5,1 nm	1100 nm	216
3,7-dihidro-8-[(R)-fenil-propil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion	1,6 nm	647 nm	404
3,7-dihidro-8-[(S)-fenil-propil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion	52 nm	1558 nm	30

A guanozin-trifoszfát (GTP) nukleotid esetében kimutatták, hogy különféle idegátviteli receptorok esetében az agonisták és antagonisták hatását eltérően befolyásolja. Általában a guanin nukleotidok csökkentik az agonisták affinitását a receptorokhoz anélkül, hogy csökkentenék ezek antagonista vonatkozású affinitását. Ennek megfelelően a GTP esetében kimutatták, hogy ez csökkenti az agonisták hatásosságát de nem csökkenti az antagonisták hatásosságát mint inhibitorokét, az adenozin antoginista (3H)-3-dietil-8-fenil-xantin kötődés esetében. Általában elmondható, hogy a GTP nagymértékben csökkenti a purin agonisták hatásosságát, de nem csökkenti az antagonisták hatásosságát mint (3H)-fenil-izopropil-adenozin kötőhely inhibitorokét, és ennélfogva egy jó szer arra, hogy megkülönböztetést tehessünk az agonisták és az antagonisták között. [Lásd L. P. Davies, S. C. Chow, J. H. Skerritt, D. J. Brown és G. A. R. Johnston, Pyrazolo (3,4-d) Pyrimidines as Adenosine Antagonists, Life Sciences, 34, 2117–28, (1984), amelyet referenciaként adunk meg.]

Az adenozin receptor hatóanyagok gyógyszerészeti formált alakjai

Az adagolás előnyös módja az orális adagolás. A találmány szerinti vegyületeket orális adagolás céljára szilárd, vagy folyékony formált alakba, mint például kapszula, pirula, tabletta, pasztilla, gyógycukor, olvadó anyag, por, oldat, szuszpenzió, vagy emulzió formába hozhatjuk. A szilárd egységdózisforma például lehet kapszula, amely lehet normál esetben alkalmazott kemény, vagy lágy zselatin típusú és amely például felületaktív anyagokat, kenőanyagokat és inert töltőanyagokat, mint például laktózt, szukrózt, kalciumfoszfátot, vagy kukoricakeményítőt tartalmazhat. A találmány szerinti vegyületek más eljárással tabletta formált alakká alakíthatók, szokásosan alkalmazott tabletta formáló alapanyagokkal, mint például laktózzal, szukrózzal és kukoricakeményítővel, valamint kötőanyagokkal, mint például akáciával, kukoricakeményítővel, vagy zselatinnal, dezintegráló szerekkel, amelyek elősegítik a tabletta formált alak szétoldódását és töredezését az adagolás után, mint például burgonyakeményítővel, alginsavval, kukoricakeményítővel, és guár-gumival, kenőanyagokkal, amelyek elősegítik a tabletta granulátum folyóképességét, és megakadályozzák a tabletta anyag prés felülethez való tapadását, mint például talkummal, sztearinsavval, vagy magnézium-, kalcium- vagy cink-sztearáttal, továbbá festékanyagokkal, színezőszerekkel és ízesítőanyagokkal, amelyek a tabletta formált alak esztétikai megjelenését javítják. Orális adagolású folyékony dózisformák előállítása céljából alkalmazható hígítóanyagok például a víz és az alkoholok, mint például etanol, benzilalkohol és a polietilén-alkoholok, gyógyszerészetileg elfogadható felületaktív anyagok, szuszpendálószerek, vagy emzulzifikáló szerek alkalmazásával vagy ezek nélkül.

A találmány szerinti vegyületek továbbá adagolhatók parenterális úton, amely lehet szubkután, intravénás, intramuszkuláris, vagy intraperitoneális injekció dózisforma, amely dózisformákat a vegyületből és gyógyszerészetileg elfogadható hígítóanyagból, gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagból állítjuk elő. A gyógyszerészetileg elfogadható hígítóanyag lehet steril folyadék, vagy folyadék keverék, amely lehet például víz, fiziológiás sóoldat, vizes dextróz oldat és hasonló cukoroldat, valamely alkohol, mint például etanol, izopropanol, vagy hexadecil-alkohol, glikolok, mint például propilén-glikol, vagy polietilén-glikol, glicerol-ketálok, mint például 2,2-dimetil-1,3-dioxolán-4-metanol, éterek, mint például polietilén-glikol 400, valamely olaj, valamely zsírsav, valamely zsírsav észter, vagy glicerid, vagy acetilezett zsírsav glicerid, amely hígítóanyagokhoz gyógyszerészetileg elfogadható felületaktív anyagokat adagolhatunk, vagy a formált alakot enélkül is készíthetjük, ahol a gyógyszerészetileg elfogadható felületaktív anyag lehet szappan vagy mosószer, szuszpendálószer, mint például pektin, karbomer, metil-cellulóz, hidroxi-propil-metil-cellulóz, vagy karboxi-metil-cellulóz, vagy alkalmazhatunk emulzifikáló szereket és más gyógyszerészeti segédanyagokat. A parenterális formált alakokban a találmány szerinti eljárásban alkalmazható olajok például a petróleum, az állati, növényi vagy szintetikus eredetű olajok, mint például a mogyoróolaj, a szójaolaj, a szezámolaj, a gyapotmag-olaj, a kukoricaolaj, az olívaolaj, a petrolátum és az ásványi olaj. Alkalmazható zsírsavak például az oleinsav, a sztearinsav, és az izosztearinsav. Alkalmazható zsírsavészterek például az etil-oleát és az izopropil-mirisztát. Alkalmas szappanok lehetnek például zsírsavak alkálifémmel, ammóniumionnal, vagy trietanol-aminnal képzett sói, és alkalmas detergensek lehetnek kationos detergensek, mint például dimetil-dialkil-ammónium-halogendiek és alkil-piridínium-halogenidek; anionos detergensek, mint például alkil-, aril-, és olefin-szulfonátok, alkil-, olefin-, éter- és monoglicerid-szulfátok, továbbá szulfoszukcinátok; nemionos detergensek, mint például zsírsav-amin-oxidok, zsírsav-alkanol-amidok és polioxi-etilén-propilén-kopolimerek; továbbá amfoter detergensek, mint például alkil-béta-amino-propionátok és 2-alkil-imidazolin kvaterner ammóniumsók, valamint keverékeik. Más eljárás szerint a találmány szerinti vegyületek aerosol formált alakban adagolhatók, amelyben megfelelő hordozóanyagot alkalmazunk orrban való adagolás céljára, vagy orrcsepp formában alkalmazhatók a találmány szerinti vegyületek alkalmas oldószerben, amely orrba becsöppentésre megengedett.

A találmány szerinti parenterális formált alakok jellemzően körülbelül 0,5 – körülbelül 25 tömeg% aktív hatóanyagot tartalmaznak oldat formában. Előnyösen alkalmazhatók ezekben a formált alakokban tartósítóanyagok és pufferek is. Abból a célból, hogy az injekció helyének irritációját megszüntessük, vagy minimálisra csökkentsük, az ilyen formált alakok nemionos felületaktív anyagot tartalmazhatnak, amelynek hidrofil-lipofil egyensúlyállandója (HLB) körülbelül 12 – körülbelül 17. Az ilyen formált alakokban a felületaktív anyag mennyisége körülbelül 5 – körülbelül 15 tömeg% lehet. Az alkalmazott felületaktív anyag lehet egyetlen fent leírt HLB értékkel rendelkező

anyag, vagy felületaktív anyagok keveréke, amely keverék rendelkezik ezzel az értékkel. A parenterális formált alakokban alkalmazható felületaktív anyagok például a polietilén-szorbitán-zsírsav észterek, mint például a szorbitán-monooleát és az etilén-oxid, valamint egy hidrofób bázis nagy molekulasúlyú adduktjai, amelyeket propilén-oxid és propilén-glikol kondenzációs reakciójával állítanak elő.

A találmány szerinti vegyület vagy vegyületek alkalmazott mennyisége, azaz az a mennyiség, amely szükséges ahhoz, hogy a kívánt hatást ezek a vegyületek kifejtsék, különféle tényezők függvénye, amelyek például az alkalmazott vegyület típusa, az alkalmazás módja, a kezelt állat mérete, kora és fajtája, az alkalmazás útja és gyakorisága, és az elérni kívánt fiziológiai hatás. Az egyes esetekben a szükséges dózis mennyiségét szokásos eljárásokkal határozhatják meg.

A találmány szerinti vegyületeket előnyösen formált alak formájában adagolják, amelyek azzal jellemezhetők, hogy az aktív hatóanyagot, gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal együtt tartalmazzák, amely hordozóanyag kémiailag az aktív hatóanyag vonatkozásában inert, és amely nem fejt ki káros, vagy toxikus hatást az alkalmazás körülményei között. Az ilyen formált alakok körülbelül 0,1 mikro g, vagy kevesebb, mint 500 mg aktív hatóanyagot tartalmazhatnak 1 ml hordozóanyagra vonatkoztatva, vagy körülbelül 99 tömeg% aktív hatóanyagot tartalmazhatnak gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal keverve.

A találmány szerinti vegyületek továbbá bármely inert hordozóanyagba fogadható úgy, hogy ezeket rutin szérum kísérletekben, vér koncentrációban, vizelet koncentrációban stb. alkalmazhassuk a szakirodalomban ismert eljárásoknak megfelelően.

A formált alak lehet szilárd forma, mint például tabletta, kapszula, granulátum, tápkeverék, táp-adalékanyag és koncentrátum, por, vagy hasonló forma. Ezen túlmenően lehet folyékony forma, mint például steril injektálható szuszpenzió, orálisan adagolható szuszpenzió vagy oldat. A gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyagok lehetnek például töltőanyagok, ezen túlmenően felületaktív diszpergálószerek, szuszpendáló szerek, tabletta kötőanyagok, kenőanyagok, ízanyagok és színanyagok. Alkalmas hordozóanyagokat írtak le például a Remington's Pharmaceutical Manufacturing, 13 Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (1965) közleményben.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákon részletesen bemutatjuk.

1. példa

Keverés közben 30 g 1,3-di-propil-6-amino-uracilt szuszpendálunk 1 l víz és 41 ml 20%-os ecetsav keverékében. Az elegyhez 9,03 g nátriumnitrit 41 ml vízben készült oldatát adagoljuk részletekben úgy, hogy az oldat keveréket az adagolás közben savas körülmények között tartjuk 12 ml tömény sósav beadagolásával. Bíborszínű csapadék képződik. A beadagolás 10 perc alatt befejeződik, és a szuszpenziót két órán át keverjük. Ezután az oldatot leszűrjük, és a szűrt anyagot vízzel öblítjük, majd vákuumban megszárítjuk, így 46 g 1,3-di-propil-5-nitrozo-6-amino-uracilt kapunk.

61,6 g 1,3-di-propil-5-nitrozo-6-amino-uracilt szuszpednálunk 1 l vízben, majd a szuszpenziót 50%-os ammónium-hidroxid segítségével 11 pH-értékre lúgosítjuk, és 100 g nátrium-ditionittal reagáltatjuk, amely utóbbi vegyületet részletekben adagolunk a keverékhez mindaddig, amíg a bíborszín eltűnik. A vizes keveréket ezután 8×200 ml kloroformmal extraháljuk, majd magnéziumszulfáton az extraktumot megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot gyorskromatográfia segítségével (5/10% metanol/kloroform eluens alkalmazásával) tisztítjuk és 10% izopropanol tartalmú hexán oldószerelegyből, majd ezt követően 10%-os izopropanolból átkristályosítjuk. 37,29 g 1,3-di-propil-5,6-diamino-uracilt kapunk. Op.: 127–128 °C.

15,2 g 50%-os ásványi olajos nátriumhidrid szuszpenziót 100 ml tetrahidrofuránnal átmosunk, majd 300 ml tetrahidrofuránban szuszpendálunk. A szuszpenziót 0 °C hőmérsékletre hűtjük és 45 perc alatt 50 g dietil-metil-malonát 75 ml tetrahidrofuránban készült oldatát csepegtetjük hozzá. Az elegyet további 30 percen át keverjük, majd 36,8 ml benzil-kloridot, és ezt követően 24 ml tetrahidrofuránt adagolunk hozzá. A reakcióelegyet 3 órán át enyhe visszafolyatás melletti forrás közben keverjük, majd ezt követően lehűtjük, 400 ml vízbe öntjük, és az elegyet 3×500 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. 75 g dietil-benzil-metil-malonátot kapunk.

75 g dietil-benzil-metil-malonátot elegyítünk 300 ml etanollal és 100 g kálium-hidroxid 300 ml vízben készült oldatával. A reakcióelegyet 5 órán át enyhén visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután lehűtjük, és az elegyet 2×300 ml dietil-éterrel extraháljuk. Ezután a vizes fázist 120 ml tömény sósavval megsavanyítjuk és 3×300 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. 49,2 g benzil-metil-malonsavat kapunk, amely sárga szilárd anyag (83% termelés).

49,2 g benzil-metil-malonsavat oldunk 400 ml acetonitrilben és az oldatba 1,69 g réz(I)oxidot adunk. Ezután a keveréket 5 órán át visszafolyatás mellett forraljuk, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot 400 ml dietil-éterben oldjuk és az oldatot 2×300 ml 10%-os sósavval, majd 300 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk. Ezután magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük, majd bepároljuk. A maradékot gyorskromatográfia segítségével tisztítjuk (5%–10% metanol tartalmú kloroform eluens alkalmazásával). 38,3 g 2-benzil-propionsavat nyerünk (99% termelés).

38,3 g 2-benzil-propionsavat elegyítünk 400 ml 50%-os vizes etanollal, 83,88 g kinin×2 H_2O anyaggal, majd az elegyet vízfürdőn 20 percen át melegítjük, és így tiszta oldatot nyerünk. Az oldatot éjjelen át állni hagyjuk, majd a kivált kristályokat leszűrjük és 97,37 g kininsót nyerünk. További hat átkristályosítás után,

amelyet 50%-os etanolból végzünk, 18,8 g tiszta kininsót kapunk.

0,34 g kininsót 100 ml 1 m kénsavval reagáltatunk, majd 2×100 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnéziumszulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (5%–10% metanoltartalmú kloroform eluens alkalmazásával, 2 mm lemez). 89 mg (S)-2-metil-3-fenil-propionsavat kapunk.

1,0 g (S)-2-metil-3-fenil-propionsavat 0,67 ml N-metil-morfolinnal elegyítünk, és az elegyet –20 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 0,79 ml izobutil-klór formiáttal reagáltatjuk. 15 perc elteltével az elegyhez 1,38 g 1,3-dipropil-5,6-diamino-uracil 2 ml dimetil-formamidban készült oldatát adjuk. A reakcióelegyet hagyjuk két óra alatt szobahőmérsékletre melegedni. Ezután az elegyet 300 ml kloroformba öntjük, majd az oldatot 200 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, 200 ml telített sóoldattal mossuk, magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (3%–5%–10% metanoltartalmú kloroform eluens, 2 mm lemez). Továbbá második tisztítást végzünk (10%–15% izopropil alkohol hexános oldat eluens, 2 mm lemez). 1,6 g amidot nyerünk, amelyet gyorskromatográfia segítségével tisztítunk (3%–5%–10% metanoltartalmú kloroform eluens) és (5%–10% izopropil alkohol tartalmú hexán eluens). 1,05 g amidot nyerünk, amelyet radiális kromatográfia segítségével tisztítunk (5% izopropil alkohol tartalmú hexán eluens, 2 mm lemez). 0,44 g amid terméket nyerünk.

430 mg amidot 40 ml száraz benzolban oldunk, és az oldathoz 7,5 ml trietil-oxónium-tetrafluorborátot adunk (1 ml diklórmetános oldat). A reakcióelegyet 5 órán át visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután foszfát pufferbe öntjük, majd az elegyet 300 ml toluollal extraháljuk. Az extraktumot magnéziumszulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (3%–6% metanol kloroformos oldat eluens, 2 mm lemez). 209 mg imino-étert és 122 mg kiindulási anyagot nyerünk ki. Az imino-étert ismét tisztítjuk a fentiek szerint, és 121 mg tiszta királis imino-étert kapunk.

121 mg királis imino-étert oldunk 14 ml benzolban, és az oldatot 4 órán visszafolyatás mellett forraljuk. Vékonyrétegkromatográfiás analízis szerint a reakció befejeződik. Ezután a oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (50% etil-acetát tartalmú hexán eluens, 2 mm lemez). 87 mg anyagot nyerünk, amelyet 20% dietil-éter tartalmú hexánból átkristályosítunk, és így 76 mg 3,7-dihidro-8-[(1S)-1-metil-2-fenil-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-diont diont kapunk, amelyet vákuumban 60 °C hőmérsékleten 2 órán át szárítunk. Fehér szilárd anyag, op.: 141–142 °C.

2. példa

0,69 g S-(+)-2-fenil-propionsavat, 0,46 ml N-metil-morfolint és 10 ml tetrahidrofuránt elegyítünk, majd az elegyet –20 °C hőmérsékletre hűtjük. A keverékhez 0,46 ml izobutil-klór-formiátot adunk, és 25 percen át keverjük. Ezután 0,84 g 1,3-dipropil-5,6-diamino-uracil 5 ml dimetil-formamidban készült oldatát adagoljuk a keverékhez, és négy órán át –20 °C hőmérsékleten keverjük. Az oldatot hagyjuk éjjelen át szobahőmérsékletre melegedni, majd az oldószert nagy vákuumban elpárologtatjuk, és a maradékot 300 ml kloroformban oldjuk. A szerves fázist 200 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal, 200 ml telített sóoldattal mossuk, majd magnéziumszulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot gyorskromatográfia segítségével tisztítjuk (5%–10%–15% izopropil alkohol tartalmú hexán eluens). 0,94 g habos alakú amidot nyerünk (69% termelés).

0,90 g fenti amidot 50 ml száraz benzolban oldunk, majd az oldathoz 16,3 ml trietil-oxónium-tetrafluorborátot adagolunk (1 m dikórmetános oldat). Az elegyet 15 órán át 50 °C hőmérsékletre melegítjük. Az oldatot azután 300 ml foszfát pufferbe öntjük, majd a keveréket 400 ml dietil-éterrel extraháljuk. A kapott szerves fázist 300 ml telített sóoldattal mossuk, magnéziumszulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (3%–5%–10% metanoltartalmú kloroform eluens, 2 mm lemez). 0,70 g imino-étert nyerünk (72% termelés).

0,70 g fenti imino-étert 50 ml száraz benzolban oldunk, és az oldatot nitrogén atmoszférában négy órán át visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután az oldószert nagy vákuumban elpárologtatjuk, és a maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (50% etil-acetát tartalmú hexán eluens, 2 mm lemez). 0,415 g terméket kapunk átkristályosítás után, amelyet nagyvákuumban foszforpentoxid felett szárítunk, és így 0,413 g terméket kapunk. Op.: 134,5–136 °C.

Ezt a terméket 20% dietiléter tartalmú hexán oldószerelegyből ismét átkristályosítjuk, és 255 mg terméket kapunk, amelyet nagy vákuumban 39 °C hőmérsékleten szárítópisztolyban 20 órán át szárítunk. 252 mg 3,7-dihidro-8-[(1S)-1-fenil-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-diont kapunk.

3. példa

1 g valeriánsavat oldunk 75 ml tetrahidrofuránban, majd az elegyhez 2 ekvivalens lítium-diizopropil-amidot adunk szobahőmérsékleten. Az oldatot ezután 30 percen át 40 °C hőmérsékleten melegítjük, majd 1,1 ml benzil-kloridot adunk hozzá. Az elegyet 1,5 órán át 40 °C hőmérsékletre melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük, és ezután 300 ml vízbe öntjük. A vizes elegyet 2×200 ml dietil-éterrel extraháljuk. A vizes oldatot 1 m sósavval megsavanyítjuk, majd 2×300 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (40–50% etil-acetát tartalmú hexán eluens, 2 mm lemez). 1,63 g 2-benzil-pentánsavat kapunk. (87% termelés)

0,88 g 2-benzil-pentánsavat oldunk 15 ml tetrahidrofuránban, és az elegyhez 0,46 ml N-metil-morfolint

adunk. Az oldatot –20 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 0,60 ml izobutil-klór-formiátot adunk hozzá. Az elegyet 30 percig keverjük, majd 0,84 g 1,3-di-propil-5,6-diamino-uracil 5 ml dimetil-formamidban készült oldatát adagoljuk hozzá keverés közben –20 °C hőmérsékleten. 3 óra elteltével a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, majd az oldószert nagy vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot gyorskromatográfia segítségével tisztítjuk (5%–10% izopropil-alkohol tartalmú hexán eluens). 0,55 g habos amidot kapunk.

0,55 g fenti amidot 20 ml 30%-os kálium-hidroxid oldattal és 5 ml etanollal elegyítünk, majd a keveréket 5 órán át 80 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután az oldatot lehűtjük, tömény sósavval megsavanyítjuk és 3×200 ml kloroformmal extraháljuk. A szerves extraktumot egyesítjük, magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (50% etil-acetát tartalmú hexán eluens, 2 mm lemez). A terméket 20% dietil-éter tartalmú hexánnal eldolgozzuk, majd a szilárd anyagot nagy vákuumban 39 °C hőmérsékleten 16 órán át szárítjuk. 217 mg 3,7-dihidro-8-[1-(fenil-metil)-butil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-diont nyerünk, op.: 158–160 °C.

4. példa

5 g 1,3-diallil-6-amino-uracilt szuszpendálunk 400 ml vízben egy 1 l térfogatú gömblombikban, amely felső keveréssel rendelkezik. Az elegyhez 6,7 ml 20%-os ecetsavat adunk, majd egymást követően részletekben 2 ml tömény sósavat és 1,53 g nátriumnitrit 7 ml vízben készült oldatát adagoljuk. 4 óra elteltével ezt az oldatot leszűrjük, a szűrt anyagot vízzel mossuk, majd 80 °C hőmérsékleten vákuumkemencében 20 órán át szárítjuk. 4,54 g 1,3-diallil-5-nitrozo-6-amino-uracilt kapunk. Bíborszínű, szilárd anyag, op.: 170–180 °C (87% termelés).

4,5 g 1,3-diallil-5-nitrozo-6-amino-uracilt 150 ml etil-acetátban szuszpendálunk, és a szuszpenziót 23,6 g nátrium-ditionit 64 ml vízben készült oldatával reagáltatjuk. Egy óra elteltével a rétegeket elválasztjuk, és a vizes fázist 4×100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot gyorskromatográfia segítségével tisztítjuk (10% metanoltartalmú kloroform eluens). 4,41 g 1,3-diallil-5,6-diamino-uracilt kapunk.

Ezt követően 1,0 g 2-fenil-propionsavat oldunk 10 ml acetoniterilben, majd az oldathoz 0,73 ml N-metil-morfolint adunk –20 °C hőmérsékleten. Ezután az elegyhez 0,86 ml izobutil-klór-formiátot adagolunk ugyanezen a hőmérsékleten. 15 perc elteltével az elegyhez 1,48 g 1,3-diallil-5,6-diamino-uracil 3 ml dimetil-formamidban készült oldatát adagoljuk. A reakcióelegyet négy órán át keverjük, majd hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot 2× gyorskromatográfia segítségével tisztítjuk (3–5% metanoltartalmú kloroform eluens). 0,50 g amid terméket nyerünk.

0,50 g fenti amidot 30 ml száraz benzolban oldunk, majd az elegyhez 9,2 ml trietil-oxónium-tetrafluoroborátot (1 m diklórmetános oldat) adunk, és a keveréket 5 órán át 50 °C hőmérsékletre melegítjük. Ezután az elegyet lehűtjük, majd 200 ml foszfát pufferbe öntjük. A keveréket 3×200 ml toluollal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumot magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot 100 ml toluolban oldjuk, majd az oldatot 4 órán át 100 °C hőmérsékletre melegítjük. Ezután az oldatot lehűtjük, az oldószert vákuumban elpárologtatjuk és a maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (50% etil-acetát tartalmú hexán eluens, 2 mm lemez). 0,45 g fehér, szilárd terméket kapunk. Op.: 142–143 °C. Ezt a szilárd anyagot 30% dietil-éter tartalmú hexán oldószerelegyből átkristályosítjuk, és 280 mg 3,7-dihidro-8-(1-fenil-etil)-1,3-di-(2-propenil)-1H-purin-2,6-diont nyerünk.

5. példa

3,2 ml diizopropil-amint oldunk 20 ml tetrahidrofuránban. Az elegyet 0 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 14,2 ml 1,6 m koncentrációjú butil-lítiummal reagáltatjuk. A keveréket 30 percen át keverjük, majd a kapott lítium-diizopropil-amidot 1 g butánsav 75 ml tetrahidrofuránban készült oldatához adjuk –78 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet 10 percig keverjük, majd –20 °C hőmérsékletre melegítjük. Ezután további 10 percen át keverjük, majd lassan szobahőmérsékletre melegítjük. Ezután az oldatot körülbelül 30 percen át körülbelül 35 °C hőmérsékletre melegítjük, majd szobahőmérsékletre hűtjük és 1,3 ml benzil-kloridot adunk hozzá. 1,5 óra elteltével a reakcióelegyet 2,5 órán 35 °C hőmérsékletre melegítjük. Ezután az oldatot lehűtjük, 300 ml vízzel hígítjuk, majd a keveréket 2×200 ml dietil-éterrel mossuk. A vizes fázist 1 m sósavval megsavanyítjuk, majd 3×200 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (50% etil-acetát tartalmú hexán eluens, 2 mm lemez). 1,56 g 2-benzil-butánsavat nyerünk (77% termelés).

0,82 g 2-benzil-butánsavat oldunk 10 ml tetrahidrofuránban. Az oldatot –20 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 0,46 ml N-metil-morfolinnal és 0,60 ml izobutil-klór-formiáttal reagáltatjuk. A reakcióelegyet 30 percen át keverjük, majd 0,84 g 1,3-di-propil-5,6-diamino-uracil 5 ml dimetil-formamidban készült oldatát adjuk hozzá. Az elegyet négy órán át –20 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután az oldatot hagyjuk éjjelen át szobahőmérsékletre melegedni. Az oldatot 200 ml diklór-metánnal hígítjuk, majd 100 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és nagy vákuumban bepároljuk. A maradékot gyorskromatográfia segítségével tisztítjuk (5%–10%–15%–20% izopropanol tartalmú hexán eluens). 1,04 g amidot nyerünk (71% termelés).

1,04 g fenti amidot 10 ml etanolban oldunk, majd

az oldathoz 40 ml 30%-os kálium-hidroxid oldatot adunk, és a keveréket 1,5 órán át 90 °C hőmérsékletre melegítjük. Ezután az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre éjjelen át lehűlni, majd tömény sósavval megsavanyítjuk. A reakcióelegyet 200 ml vízzel hígítjuk és 3×200 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot magnézium-szulfáton megszárítjuk. leszűrjük és bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (40%–50% etil-acetát tartalmú hexán eluens, 2 mm lemez). 0,49 g terméket kapunk, amelyet 20% dietil-éter tartalmú hexánnal eldolgozunk, és a kapott fehér csapadékot leszűrjük, majd nagy vákuumban 39 °C hőmérsékleten szárítjuk. 418 mg 3,7-dihidro-8-[1-(fenil-metil)-propil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-diont nyerünk, Op.: 180 °C.

A fenti terméket 39 °C hőmérsékleten 6 órán át nagy vákuumban szárítjuk, és 407 mg 3,7-dihidro-8-[1-(fenil-metil)-propil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-diont nyerünk, op.: 186–187 °C. Ezt a terméket 39 °C hőmérsékleten nagy vákuumban 24 órán át vízmentes foszforsavon szárítjuk, és így 342 mg végterméket, 3,7-dihidro-8-[1-(fenil-metil)-propil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-diont nyerünk, op.: 186–188 °C.

6. példa

0,69 g (R)-(–)-2-fenil-propionsavat elegyítünk 15 ml tetrahidrofuránnal, és 0,46 ml N-metil-morfolinnal. Az elegyet –20 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 0,6 ml izobutil-klórformiátot adagolunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percen át keverjük, majd 0,84 g 1,3-di-propil-5,6-diamino-uracil 5 ml dimetil-formamidban készült oldatát adagoljuk a keverékhez. Az elegyet 4 órán át –30 °C hőmérsékleten keverjük, majd hagyjuk 15 órán át szobahőmérsékletre melegedni. Ezután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a maradékot 300 ml kloroformban oldjuk. A szerves fázist 200 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot gyorskromatográfia segítségével tisztítjuk (5%–10%–15%–20% izopropanol tartalmú hexán eluens). 1,21 g kívánt amidot nyerünk (89% termelés).

1,1 g fenti amidot oldunk 50 ml benzolban, majd az oldathoz 19,9 ml trietil-oxónium-tetrafluorborátot (1 m diklórmetános oldat) adagolunk, és 15 órán át 50 °C hőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, 300 ml dietil-éterbe öntjük, majd az oldatot 200 ml foszfát pufferrel, 200 ml vízzel és végül 200 ml telített sóoldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (2%–5% metanoltartalmú kloroform eluens, 2 mm lemez). 0,65 g kívánt imino-étert kapunk.

0,65 g imino-étert 60 ml száraz benzolban oldunk, majd az oldatot 4 órán át visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután az elegyet lehűtjük és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével (50% etil-acetát tartalmú hexán eluens, 2 mm lemez) tisztítjuk. 0,56 g 3,7-dihidro-8-[(1R)-1-fenil-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion terméket kapunk, op.: 136–137 °C.

7. példa

0,69 g 2-fenil-propionsavat oldunk 15 ml tetrahidrofuránban, majd az oldathoz 0,46 ml N-metil-morfolint adunk, és –20 °C hőmérsékletre hűtjük. Ezen a hőmérsékleten az elegyhez 0,6 ml izobutil-klór-formiátot adagolunk. Az elegyet 30 percen át keverjük, majd 0,84 g 1,3-dipropil-5,6-diamino-uracil 5 ml dimetil-formamidban készült oldatát adagoljuk hozzá. A reakcióelegyet 4 órán át –20 °C hőmérsékleten keverjük, majd szobahőmérsékletre melegítjük. Az oldószert nagyvákuumban elpárologtatjuk és a maradékot gyorskromatográfia segítségével tisztítjuk (5%–10%–15%–20% izopropanol tartalmú hexán eluens). 0,96 g kívánt amidot kapunk (70% termelés).

A 0,95 g amidot 10 ml etanollal és 40 ml 30%-os vizes kálium-hidroxid oldattal elegyítjük, majd a keveréket 1,5 órán át 90 °C hőmérsékletre melegítjük. Ezután az oldatot jeges fürdő segítségével lehűtjük, majd tömény sósav segítségével megsavanyítjuk. A reakcióelegyet 100 ml vízzel hígítjuk, és a vizes fázist 3×200 ml kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. 0,91 g terméket kapunk, amelyet radiális kromatográfia segítségével tisztítunk (50% etil-acetát tartalmú hexán eluens, 2 mm lemez). 0,78 g terméket kapunk, amelyet 20% dietil-éter tartalmú hexán oldószerelegyből átkristályosítjuk. 0,591 g 3,7-dihidro-8-(1-fenil-etil)-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-diont kapunk, op.: 148–150 °C.

8. példa

15,2 g 50%-os olajos nátrium-hidridet 100 ml tetrahidrofuránnal mosunk. Ezután az anyagot 300 ml tetrahidrofuránban szuszpendáljuk, a szuszpenziót 0 °C hőmérsékletre hűtjük és 50 g dietil-metil-malonátot oldunk 75 ml tetrahidrofuránban, majd 45 perc alatt ezt az oldatot a fenti reakcióelegyhez csepegtetjük. A keveréket további 30 percen át keverjük, majd 36,8 ml benzil-kloridot adunk hozzá, és ezt követően 25 ml tetrahidrofuránnal hígítjuk. A reakcióelegyet ezután 3 órán át gyenge visszafolyatás mellett forraljuk, majd lehűtjük és 500 ml vízbe öntjük. Az elegyet 3×500 ml etil-acetáttal extraháljuk, az egyesített szerves extraktumot magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. 75 g dietil-benzil-metil-malonátot kapunk.

75 g dietil-benzil-metil-malonátot 300 ml etanollal és 100 g kálium-hidroxid 300 ml vízben készült oldatával elegyítjük, majd a keveréket 5 órán át gyenge visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután az elegyet lehűtjük és 2×300 ml dietil-éterrel extraháljuk. A vizes fázist ezt követően megsavanyítjuk 120 ml tömény sósav hozzáadásával, és ezt a savas elegyet 3×300 l dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. 49,2 g benzil-metil-malonsavat kapunk, amely sárga szilárd anyag (83% termelés).

A 49,2 g benzil-metil-malonsavat 400 ml acetonitrilben oldjuk, majd az elegyhez 1,69 g réz(I)oxidot adunk, és a keveréket 5 órán át visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután az oldószert vákuumban elpárologtat-

juk, és a maradékot 400 ml dietil-éterben oldjuk. Az éteres oldatot 2×300 ml 10%-os sósavval, 300 ml telített sóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot gyorskromatográfia segítségével tisztítjuk (5%–10% metanoltartalmú kloroform eluens). 38,37 g 2-benzil-propionsavat nyerünk (99% termelés).

38,3 g 2-benzil-propionsavat 400 ml 50%-os vizes etanollal, 83,88 g kinin×2 H_2O-val elegyítjük, majd a keveréket 20 percen át vízfürdőn melegítjük, hogy tiszta oldatot nyerjünk. Ezután az oldatot éjjelen át állni hagyjuk, és a kivált kristályokat leszűrjük. 93,37 g kininsót nyerünk. További hat átkristályosítást végzünk 50%-os vizes etanolból, és így 18,8 g kininsót nyerünk.

A fenti átkristályosításokban nyert anyalúgokat megsavanyítjuk és ezután extraháljuk. Így 24,86 g 2-benzil-propionsavat nyerünk vissza. Ezt a savat 18,4 g d-(+)-alfa-metil-benzil-amin 160 ml etil-acetátban készült oldatával keverjük, és vízfürdővel történő melegítés segítségével oldatot képezünk. Az oldatot ezután lehűtjük, és a csapadékot leszűrjük. 35 g amin sót nyerünk. További három átkristályosítás után, amelyet etil-acetátból végzünk, a 0,4 g nyert amin sót 100 ml 1 m kénsavval reagáltatjuk. A vizes fázist 2×100 ml kloroformmal extraháljuk, majd az egyesített szerves extraktumot magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (5% metanoltartalmú kloroform eluens, 2 mm lemez). 186 mg (R)-2-benzil-propionsavat kapunk.

0,69 g (R)-2-benzil-propionsavat 15 ml tetrahidrofuránban oldunk, majd az oldatot –20 °C hőmérsékletre hűtjük, és 0,46 ml N-metil-morfolint, valamint 0,60 ml izobutil-klórformiátot adunk hozzá. A reakcióelegyet 30 percen át keverjük, majd az elegyhez 0,84 g 1,3-dipropil-5,6-diamino-uracil 5 ml dimetil-formamidban készült oldatát adjuk, és a keveréket további négy órán át –20 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni éjszakán át. Az elegyből az oldószert nagy vákuumban elpárologtatjuk, és a bíborszínű maradékot gyorskromatográfia segítségével tisztítjuk (5%–10%–15%–20% izopropanol tartalmú hexán eluens). 0,87 g kívánt amidot nyerünk (64% termelés).

A 0,85 g amidot 100 ml száraz benzolban oldjuk, majd az oldathoz 14,8 ml trietil-oxónium-tetrafluorborátot (1 m diklórmetános oldat) adunk, és a keveréket 50 °C hőmérsékletre melegítjük 15 órán át. Ezután az oldatot lehűtjük, 500 ml dietil-éterbe öntjük, és az éteres elegyet 300 ml foszfát pufferrel, 200 ml telített sóoldattal mossuk. A szerves oldatot magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (2%–5% metanoltartalmú kloroform eluens, 2 mm lemez). 0,36 g kívánt imino-étert nyerünk.

A 0,36 g imino-étert 100 ml száraz benzolban oldjuk, majd az oldatot 3 órán át visszafolyatás mellett forraljuk. Az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (50% etil-acetát tartalmú hexán eluens, 2 mm lemez). 0,23 g 3,7-dihidro-8-[(1R)-1-metil-2-fenil-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-diont nyerünk. Ezt a szilárd anyagot 20% dietil-éter tartalmú hexán oldószerből átkristályosítjuk, és a kapott szilárd terméket 39 °C hőmérsékleten nagy vákuumban szárítjuk. 187 mg 3,7-dihidro-8-[(1R)-1-metil-2-fenil-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-diont nyerünk, op.: 141–142 °C.

9. példa

5,5 g béta-propiolaktont oldunk 100 ml metanolban, majd az oldathoz 10,8 ml trietil-amint adagolunk szobahőmérsékleten keverés közben. Az elegyet három napig keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és a maradékot gyorskromatográfia segítségével tisztítjuk (10%–20% izopropanol tartalmú hexán eluens). 3,30 g 3-(hidroxi-metil)-propionátot kapunk.

3,23 g 3-(hidroxi-metil)-propionátot oldunk 100 ml tetrahidrofuránban. Az oldatot –50 °C hőmérsékletre hűtjük, majd 2,1 ekvivalens lítium-diizopropil-amid 100 ml tetrahidrofuránban készült oldatát adjuk hozzá. 20 perc elteltével 3,68 ml benzil-bromidot adunk a –50 °C hőmérsékletű dianion elegyhez. A hőmérséklet –20 °C értékre emelkedik egy óra elteltével. Ekkor a reakcióelegyet 500 ml telített ammónium-klorid oldattal hígítjuk, és a vizes fázist, amely kialakul, 2×500 ml dietil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot gyorskromatográfia segítségével tisztítjuk (10%–20% izopropanol tartalmú hexán eluens). 2,65 g 2-benzil-3-(hidroxi-metil)-propionátot kapunk.

2,6 g 2-benzil-3-(hidroxi-metil)-propionátot 75 ml száraz dimetil-formamidban oldunk nitrogén atmoszférában. Az oldathoz keverés közben 2,2 g terc-butil-dimetil-szilil-kloridot, majd ezt követően 2,0 g imidazolt adunk. Az elegyet 1,5 órán át keverjük, majd 500 ml dietil-éterrel hígítjuk. A szerves fázist 3×200 ml 50%-os vizes nátrium-klorid oldattal, 300 ml telített nátrium-klorid oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot gyorskromatográfia segítségével tisztítjuk (5%–10% izopropanol tartalmú hexán eluens). 3,49 g metil-2-benzil-3-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-propionátot kapunk.

A 3,3 g metil-2-benzil-3-(terc-butil-dimetil-szilil-oxi)-propionátot 100 ml metanolban oldjuk, majd az oldatot 0 °C hőmérsékletre hűtjük, és 50 ml 30%-os kálium-hidroxid oldatot adunk hozzá erős keverés közben. A reakcióelegyet 5 órán át hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 200 ml vízzel hígítjuk. Az elegyet dietil-éterrel mossuk, és a vizes oldatot ezután 0 °C hőmérsékletre hűtjük. Az elegyhez 100 ml diklórmetánt, majd ezt követően keverés közben lassan 260 ml 1 m sósav oldatot adunk. A rétegeket elválasztjuk, és a vizes fázist 3×200 ml diklór-metánnal extraháljuk. Az egyesített szerves extraktumokat magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (2%–4% metanoltartalmú kloroform

eluens, 4 mm lemez). 2,14 g 2-benzil-3-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-propionsavat kapunk.

A 2,1 g 2-benzil-3-(terc-butil-dimetil-szililoxi)-propionsavat 20 ml tetrahidrofuránban oldjuk, majd az oldatot –20 °C hőmérsékletre hűtjük, és 0,71 ml N-metil-morfolint adunk hozzá. Ezután az elegyhez 0,92 ml izobutil-klór-formiátot adunk, és 20 percen át –20 °C hőmérsékleten keverjük. A keverékhez ezt követően 1,62 g 1,3-dipropil-5,6-diamino-uracil 10 ml dimetil-formamidban készült oldatát adjuk, és a keveréket 3 órán át –20 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, 400 ml kloroformmal hígítjuk és a szerves fázist elválasztjuk. A szerves oldatot 2×200 ml 50%-os vizes nátrium-klorid oldattal, 200 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (5%–10% metanoltartalmú kloroform eluens, 4 mm lemez). 4,25 g amidot kapunk.

3,1 g fenti amidot 50 ml etanolban oldunk, és az oldathoz 100 l 30%-os kálium-hidroxidot adunk. A keveréket 1,5 órán át visszafolyatás mellett forraljuk, majd 0 °C hőmérsékletre hűtjük és 42 ml tömény sósav segítségével megsavanyítjuk. A vizes fázist ezután 2×200 ml kloroformmal extrahájuk. Az egyesített szerves extraktumot vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (5%–10% metanoltartalmú kloroform eluens, 4 mm lemez), továbbá (5%–10%–20% izopropanol tartalmú hexán eluens, 4 mm lemez). 1,1 g nyers terméket kapunk, amelyet 25% dietil-éter tartalmú hexánnal eldolgozunk, és így 0,82 g fehér, szilárd 3,7-dihidro-8-[1-(hidroxi-metil)-2-fenil-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-diont kapunk, amely anyagot előzetesen 39 °C hőmérsékleten 5 órán át vákuumban szárítunk. Op.: 145–146 °C.

10. példa

3,7 g nátriumot oldunk 80 ml etil-alkoholban, majd az oldathoz 150 ml dietil-étert adunk. Ezt követően 12,5 ml dietil-malonátot és végül 20 g alfa,alfa'-dibróm-o-xilol 100 ml dietil-éterben képzett oldatát adagoljuk a keverékhez mechanikus keverés közben. A reakcióelegyet öt órán át visszafolyatás mellett forraljuk, majd lehűtjük, leszűrjük és az oldószert a szűrletből vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot 20 g kálium-hidroxid 125 ml vízben képzett oldatával reagáltatjuk, és a keveréket 15 órán át visszafolyatás mellett forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük és 200 ml dietil-éterrel mossuk. A vizes fázist 30%-os sósavval megsavanyítjuk és a kivált csapadékot leszűrjük, majd Drieruite felett vákuumban 5 órán át szárítjuk. 8,86 mg indán-2,2-dikarbonsavat kapunk.

A 8,86 g indán-2,2-dikarbonsavat 500 ml-es gömblombikba helyezzük, és keverés közben 15 percen át 200 °C hőmérsékletre melegítjük. Ezután a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és az anyagot 10% izopropanol tartalmú hexánból átkristályosítjuk. 1,77 g indán-2-karbonsavat kapunk (lásd J. Med. Chem., 23, 1995, 1989 közleményt).

1,0 g indán-2-karbonsavat oldunk 15 ml tetrahidrofuránban, majd az oldathoz 0,62 ml N-metil-morfolint adunk, és az elegyet –20 °C hőmérsékletre hűtjük. A reakcióelegyhez 0,80 ml izobutil-klór-formiátot adunk és 30 percen át –20 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután az elegyhez 1,2 g 1,3-dipropil-5,6-diamino-uracil 5 ml dimetil-formamidban készült oldatát adjuk, és a reakcióelegyet 4 órán át –20 °C hőmérsékleten keverjük. Az elegyet szobahőmérsékletre melegítjük, és ezután 300 ml kloroformba öntjük. A szerves oldatot 2×100 ml 50%-os vizes nátrium-klorid oldattal, majd 2×100 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk. A szerves oldatot ezt követően vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (5%–10% metanoltartalmú kloroform eluens, 4 mm lemez), továbbá (10%–20%–30% izopropanol tartalmú hexán eluens, 4 mm lemez). 2,19 g kívánt amidot kapunk.

A 2,19 g amidot 100 ml 30%-os kálium-hidroxid oldattal és 40 ml etanollal elegyítjük, majd a keveréket 2 órán át visszafolyatás mellett forraljuk. A reakcióelegyet ezután 0 °C hőmérsékletre hűtjük és 42 ml tömény sósav segítségével megsavanyítjuk. A kivált csapadékot leszűrjük és 300 ml kloroformban oldjuk. A szerves fázist 200 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát oldattal mossuk, majd vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és vákuumban bepároljuk. A maradékot 80% dietil-éter tartalmú hexánnal eldolgozuk, és a kivált csapadékot 60 °C hőmérsékleten vákuumban szárítjuk. 1,10 g 3,7-dihidro-8-(2-indanil)-1,3-dipropil-1H-purin-2,5-diont kapunk. Op.: 223–224 °C.

11. példa

A 7. példa szerinti eljárással 1,1 g 2-fenil-butánsavat és 5,6-diamino-1,3-dipropil-uracilt reagáltatunk egymással, majd ciklizáljuk, és így 454 mg 3,7-dihidro-8-[(±)-fenil-propil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-diont kapunk.

12. példa

0,93 g (S)-(+)-2-fenil-butánsavat és 5,6-diamino-1,3-dipropil uracilt reagáltatunk és amidot állítunk elő, és az amidot a 6. példa szerinti eljárással imino-éterré alakítjuk, majd ugyancsak a fenti eljárásnak megfelelően termikusan ciklizáljuk. 547 mg 3,7-dihidro-8-[(S)-fenil-propil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,5-diont állítunk elő. Op.: 128–131 °C.

13. példa

0,98 g (R)-(–)-2-fenil-butánsavat reagáltatunk 5,6-diamino-1,3-dipropil-uracillal a 6. példa szerinti eljárásnak megfelelően, és amidot állítunk elő. Az amidot a 6. példa szerinti eljárásnak megfelelően imino-éterré alakítjuk, és azt termikusan ciklizáljuk. 190 mg 3,7-dihidro-8-[(R)-fenil-propil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-diont állítunk elő. Op.: 128–130 °C.

14. példa

1,9 mg 2-benzil-propánsavat keverés közben 0,65 g kálium-hidroxid 60 ml vízben készült oldatával reagáltatunk. Ehhez az oldathoz 2,0 g 5,6-diamino-1,3-dimetil-uracil hidrátot, majd 2,3 g 1-etil-3-[3-(dimetil-amino)-propil]-karbodiimid-hidrokloridot adunk. Két óra elteltével az oldószert elpárologtatjuk, és a maradékot radiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (40% izopropanol tartalmú hexán eluens, 4 mm lemez). 1,85 g terméket kapunk, amelyet dietil-éterrel eldolgozunk és 0,40 g fehér, szilárd amidot nyerünk.

0,33 g amidot 10 ml 30%-os vizes kálium-hidroxid oldattal és 2 ml etanollal elegyítünk, majd a keveréket 1,5 órán át 70 °C hőmérsékletre melegítjük. Ezután az elegyet lehűtjük és a reakcióelegyet 55 ml 1 m sósavval megsavanyítjuk. Az elegyet 300 ml dietil-éterrel extraháljuk. A szerves fázist 200 ml vízzel, majd 200 ml telített sóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton megszárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot hexánnal eldolgozzuk, és a csapadékot foszforpentoxid fölött vákuumban szárítjuk. 142 mg 3,7-dihidro-8-[(±)-1-metil-2-fenil-etil]-1,3-dimetil-1H-purin-2,6-diont kapunk. Op.: 198–199 °C.

15. példa

22 g 4-benziloxi-benzil-kloridot dietil-metil-malonát anionnal reagáltatunk a 8. példa szerinti eljárásnak megfelelően. Az alkilezett metil-malonátot hidrolizáljuk és dekarboxilezzük ugyancsak a 8. példa szerinti eljárásnak megfelelően, és így 18,06 g 2-(4-benziloxi-benzil)-propionsavat állítunk elő. Op.: 93–95 °C. Ennek a savnak 3,6 g mennyiségét a 7. példa szerinti eljárásnak megfelelően 5,6-diámino-1,3-dipropil-uracillal reagáltatjuk, és a kapott amidot ciklizáljuk. 1,46 g terméket kapunk, amelyet 5% dietil-éter tartalmú hexán oldószerből átkristályosítunk, és így 0,72 g 3,7-dihidro-8-[1-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-diont állítunk elő. Op.: 124–126 °C. A fenti 3,7-dihidro-8-[1-metil-2-(4-benziloxi-fenil)-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion 260 mg mennyiségét 20 ml metanolban oldjuk, majd katalitikus mennyiségű 5%-os aktív szénre felvitt palládiummal elegyítjük. Ezt az elegyet 2 órán át keverés közben hidrogén atmoszférába helyezzük. Ezután a keveréket Celite szűrési segédanyagon leszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot rearadiális kromatográfia segítségével tisztítjuk (50% etil-acetát tartalmú hexán eluens, 4 mm lemez). 182 mg terméket kapunk, amelyet 5% dietil-éter tartalmú hexánnal eldolgozunk, és a csapadékot 3 órán át 39 °C hőmérsékleten nagy vákuumban szárítjuk. 162 mg 3,7-dihidro-8-[1-metil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-diont kapunk. Op.: 218–220 °C.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

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

R_1 és R_2 jelentése 1–4 szénatomszámú alkil- vagy 2–4 szénatomszámú alkenilcsoport,

Z jelentése (8 vagy 9) általános képletű csoport, ahol

R_3 jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport,

m értéke 0 vagy 1–4 közötti egész szám,

n értéke 1–4 közötti egész szám, és

X jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport,

valamint enantiomerjeik, racem elegyeik és gyógyszerészetileg elfogadható sóik előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

egy (3) általános képletű diamino-piridin-diont, ahol R_1 és R_2 jelentése a tárgyi körben megadott, egy megfelelő 2-szubsztituált alkánsavval reagáltatunk,

a kapott amid-vegyületet imino-éterré alakítjuk, majd az imino-étert nitrogén atmoszférában visszafolyatás mellett forraljuk, majd kívánt esetben a racém elegyet rezolváljuk, és/vagy az (I) általános képletű vegyület gyógyászatilag elfogadható sóját képezzük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3,7-dihidro-8-[(1R)-1-metil-2-fenil-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a 3,7-dihidro-8-[(1S)-1-metil-2-fenil-etil)-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a 3,7-dihidro-8-[(1R)-1-fenil-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a 3,7-dihidro-8-[(1S)-1-fenil-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a 3,7-dihidro-8-[1-(fenil-metil)-butil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás a 3,7-dihidro-8-(1-fenil-etil)-1,3-di-(2-propenil)-1H-purin-2,6-dion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a 3,7-dihidro-8-[1-(fenil-metil)-propil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a 3,7-dihidro-8-(1-fenil-etil)-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a 3,7-dihidro-8-[1-(hidroxi-metil)-2-fenil-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

11. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a 3,7-dihidro-8-(2-indanil)-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a 3,7-dihidro-8-[(±)-fenil-propil)-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

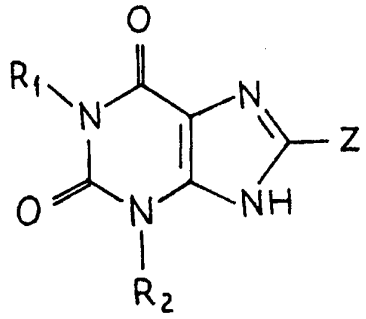
13. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a 3,7-dihidro-8-[(R)-fenil-propil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion előállítására, *azzal jellemezve,* hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

14. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a 3,7-dihidro-8-[(S)-fenil-propil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion előállítására, *azzal jellemezve,* hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

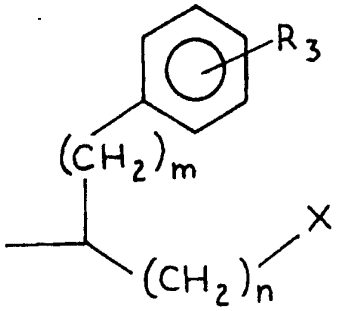
15. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a 3,7-dihidro-8-[±)-metil-2-fenil-etil)-1,3-dimetil-purin-2,6-dion előállítására, *azzal jellemezve,* hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

16. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a 3,7-dihidro-8-[metil-2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-1,3-dipropil-1H-purin-2,6-dion előállítására, *azzal jellemezve,* hogy a megfelelően szubsztituált kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

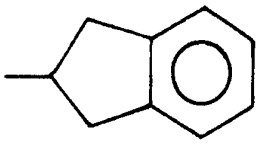
17. Eljárás adenozin receptorra szelektív hatású gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve,* hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet – ahol R_1, R_2 és Z jelentése az 1. igénypontban megadott – a gyógyszerészetben szokásos hordozóanyagokkal és adott esetben adalékanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé feldolgozzuk.



(1)

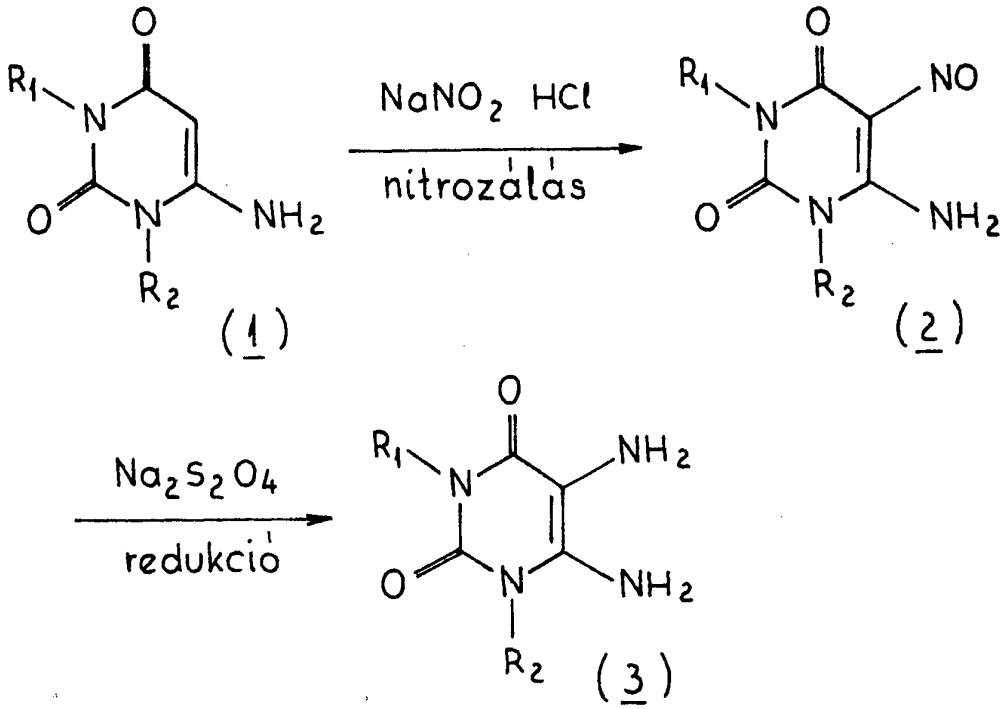


(8)



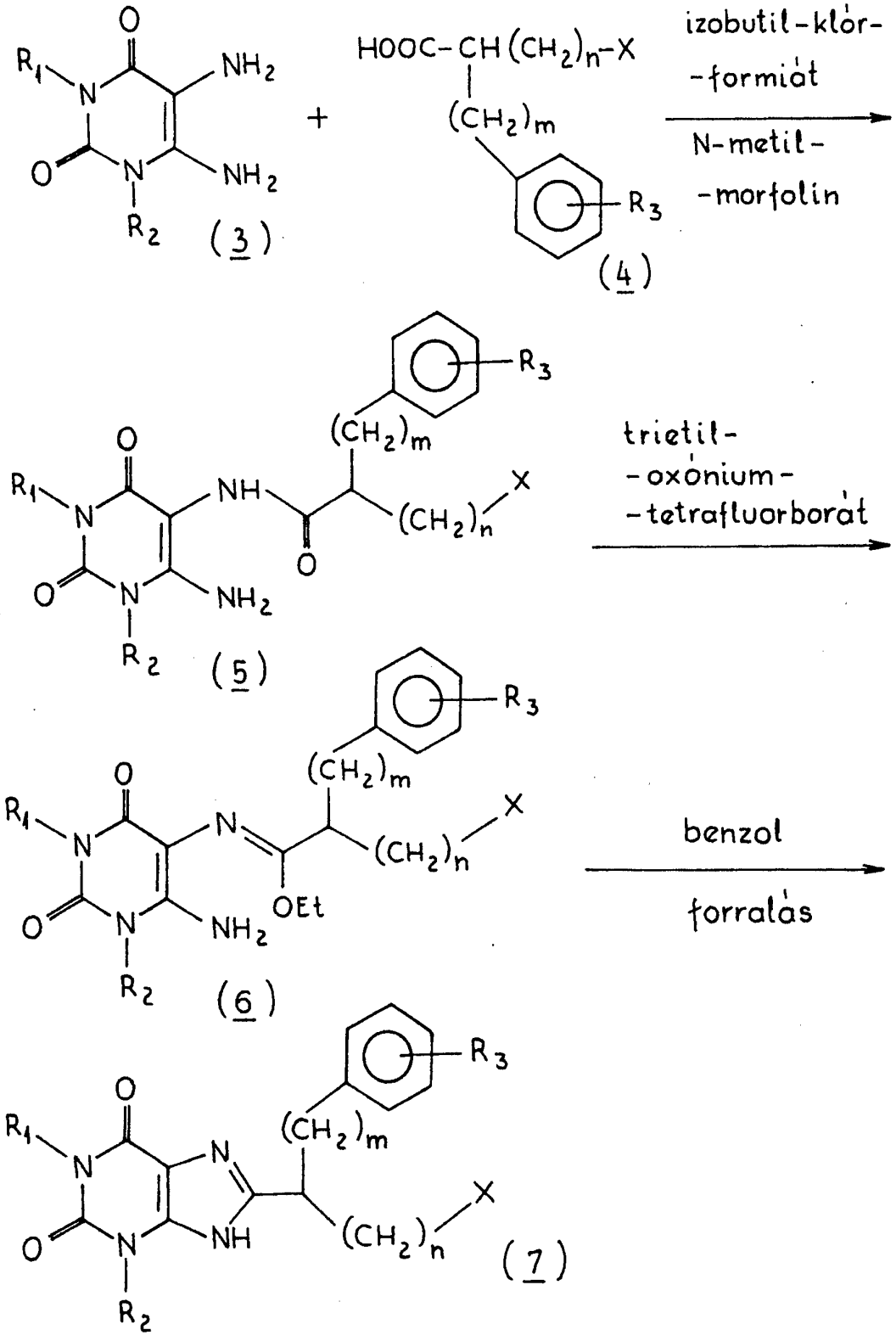
(9)

1. reakcióvázlat

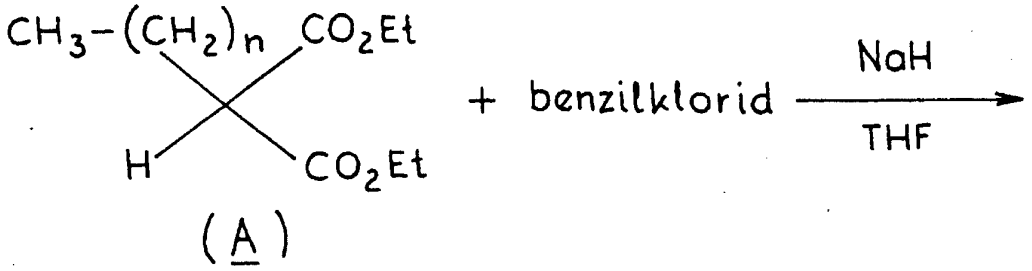


(1) (2) (3)

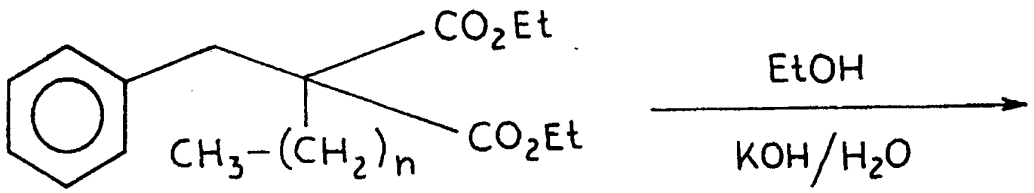
II. reakcióvázlat



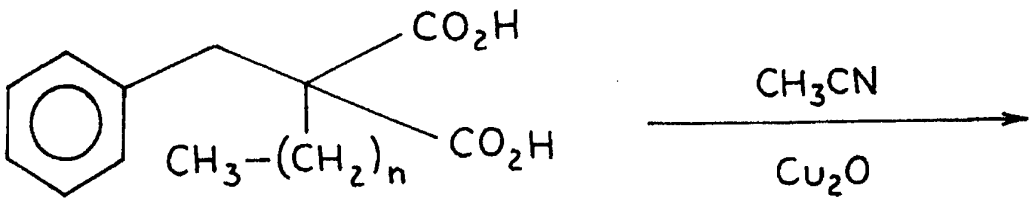
III. reakcióvázlat



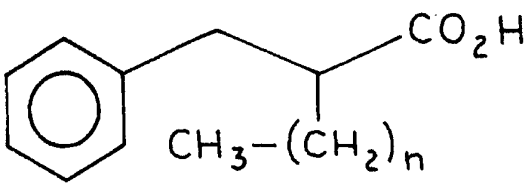
(A)



(B)

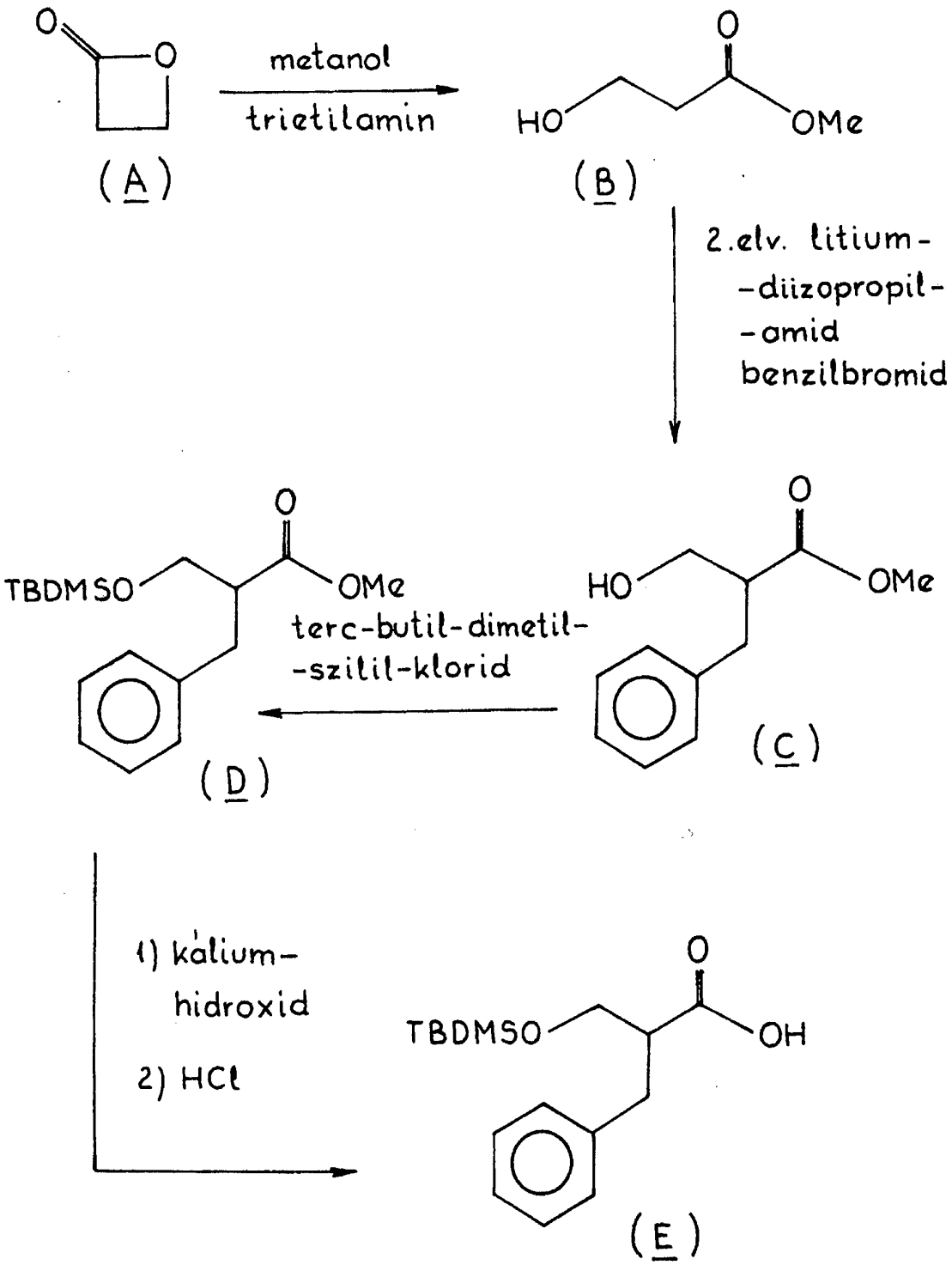


(C)



(D)

IV. reakcióvázlat



V. reakcióvázlat

