

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 151631 B



(21) Patentansøgning nr.: 1682/81

(51) Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 473/06

(22) Indleveringsdag: 14 apr 1981

(41) Alm. tilgængelig: 19 okt 1981

(44) Fremlagt: 21 dec 1987

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 18 apr 1980 SE 8002910

(71) Ansøger: AKTIEBOLAGET \*DRACO; Box 1707; 221 01 Lund, SE

(72) Opfinder: Per Gunnar \*Kjellin; SE, Carl Göran August \*Persson; SE

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3,8-dialkylxantiner.

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4089959

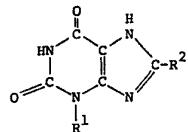
(57) Sammendrag:

Sammendrag

1682-81

Fremgangsmåde til fremstilling af 3,8-dialkylxantiner.

3,8-Dialkylxantiner med formlen



hvor R<sup>1</sup> er ætyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl eller cyklohexylmetyl og R<sup>2</sup> er methyl, ætyl, n-propyl, isopropyl, cyklopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl eller cyklobutyl hvor R<sup>1</sup> skal være ætyl når R<sup>2</sup> er methyl eller fysiologisk acceptable salte deraf fremstilles ved forskellige fremgangsmåder. Forbindelserne er virksomme mod kro-nisk obstruktiv luftvejssygdom og kardiovaskulære sygdomme.

DK 151631 B

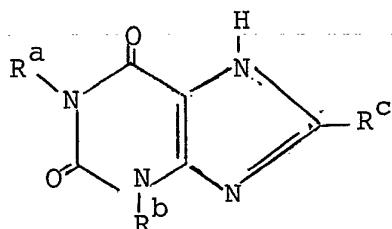
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte, farmakologiske aktive 3,8-dialkylxantiner med den i krav 1's indledning angivne almene formel I, hvor R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> har de sammensteds angivne betydninger.

Fremgangsmåden er ifølge opfindelsen ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

De omhandlede forbindelser kan anvendes i farmaceutiske præparater som indeholder de nævnte forbindelser. De er nærmere bestemt velegnede til behandling af kronisk obstruktiv luftvejssygdom (COAD) og kardiovaskulære sygdomme.

Teofyllin og forskellige salte deraf anvendes til behandling af kronisk obstruktiv luftvejssygdom (COAD) og hjertesygdomme. De væsentlige terapeutiske virkningser af teofyllin er at det afspænder bronkiale glatte muskler og stimulerer hjertemusklen.

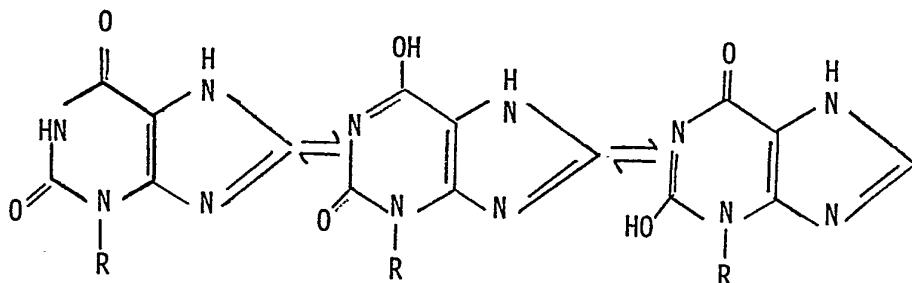
Fra US patentskrift nr. 4.089.959 kendes der xantiner med den almene formel



hvor R<sup>a</sup> er methyl, R<sup>b</sup> alkyl, cykloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl eller cykloalkyl og R<sup>c</sup> alkyl. De er således alle substituerede i stilling 1.

De ved den foreliggende fremgangsmåde fremstillede xantiner har til forskel herfra alle hydrogen i stilling 1. Xantinforbindelser som har et hydrogenatom i 1-stillingen har i uracilkernen mulighed for protontautomeri i henhold til skemaet

5



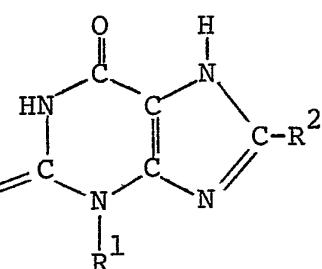
10

En substituent i 1-stilling umuliggør denne tau-tomeri og fører til molekyler med helt anderledes fysiske (pKa-værdier, hydrogenbinding m.m.) og kemiske (reaktio-ner, hydrolyse m.m.) egenskaber.

15

Der kan derfor ikke sluttet noget fra kendskabet til de biologiske egenskaber af de fra US-patentskriftet kendte forbindelser til de biologiske egenskaber af de ved den foreliggende fremgangsmåde fremstillede forbindelser, heller ikke selv om de i US-patentskriftet omhandlede forbindelser tilfældigvis har broncho-dilatoriske og antiallergiske egenskaber.

20



I

25

30

og fysiologisk acceptable salte deraf, hvor R<sup>1</sup> er ætetyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl eller cyklohexylmetyl og R<sup>2</sup> er methyl, ætetyl, n-propyl, isopropyl, cyklopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl eller cyklobutyl, med det forbehold at R<sup>1</sup> er ætetyl når R<sup>2</sup> er methyl, har en forøget bronkodilatorisk og kardiovaskulær kraft sammenlignet med teofyllin.

35

Den foreliggende opfindelse indbefatter fremstilling af farmaceutisk acceptable salte af forbindelser med den alme-ne formel I med farmaceutisk acceptable baser. Med betegnel-sen "farmaceutisk acceptable salte" menes salte hvis kationer

er relativt uskadelige over for dyreorganismen når de anvendes i terapeutiske doser således at de gunstige farmakologiske egenskaber af moderforbindelserne med den almene formel I ikke forvandles eller ødelægges af bivirkninger der kan til-  
5 skrives disse kationer. Passende salte er bla. alkalime-  
talsalte, fx natrium- og kaliumsalte samt ammoniumsalte, og  
salte af aminer som inden for fagområdet er kendt som væren-  
de farmaceutisk acceptable, fx glicin, ætylendiamin, kolin,  
diætanolamin, triætanolamin, oktadecylamin, diætylamin, tri-  
10 ætylamin, l-amino-2-propanol-2-amino-2-(hydroxymetyl)-propan-  
1,3-diol og l-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-isopropylaminoætanol.

Farmaceutisk acceptable salte kan fremstilles ved omsætning af støkiometriske mængder af en forbindelse med den almene formel I og den pågældende base, dvs.  
15 en base som netop beskrevet ovenfor, fx ved forhøjet temperatur, med eller uden opløsningsmiddel, fortrinsvis efterfulgt af omkrystallisation fra et passende op-  
løsningsmiddel, fx et hydroxylik opløsningsmiddel såsom vand, af det således dannede salt.

20 Hver for sig særlig fordelagtige forbindelser, der kan fremstilles ved fremgangsmåden er de i kravene 2-4 oplyste, og ifølge tre forskellige udførelsesformer fremstilles derfor ifølge opfindelsen særlig fordelagtigt disse til forbindelser.

I klinisk praksis vil de her omhandlede forbindelser normalt blive indgivet oralt, rektalt, nasalt, sublingalt, ved indsprøjtning eller ved inhalering i form af et farmaceutisk præparat omfattende den aktive ingrediens i form af den oprindelige forbindelse eller eventuelt i form af et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, sammen med en farmaceutisk acceptabel bærer som kan være et fast, halvfast eller flydende fortyndningsmiddel eller en fortærbar kapsel. Sædvanligvis vil det aktive stof udgøre mellem 0,1 og 99 vægt% af præparatet, fx mellem 0,5 og 20% til præpareret beregnet til indsprøjtning og mellem 0,1 og 50% til præpareret beregnet til oral indgift.

Til fremstilling af farmaceutiske præparater i form af dosisenheder til oral indgift indeholdende en forbindelse fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan den aktive ingrediens blandes med et fast, pulverformigt bærestof, fx laktose, sakkarose, sorbitol, mannitol, en stivelse, såsom kartoffelstivelse, majsstivelse eller amylopektin, bladtangpulver eller citruspulppulver, et cellulosederivat, polyvinylpyrrolidon eller gelatine og det kan også indeholde smøremidler såsom magnesium- eller kalciumstearat eller en "Carbowax" ® eller andre polyætylenglykolvokser og kan være komprimeret til dannelse af tabletter eller kerner til drageer. Hvis der ønskes drageer kan kernerne belægges, fx med koncentrerede sukkeropløsninger som kan indeholde gummi arabicum, talkum og/eller titandioxyd eller også med et filmdannende middel opløst i let flygtige organiske opløsningsmidler eller et andet passende opløsningsmiddel eller blandinger af organiske opløsningsmidler. Der kan sættes farvestoffer til disse belægninger fx for at adskille mellem forskellige indhold af den aktive forbindelse. Til fremstilling af bløde gelatinekapsler (perleformede lukkede kapsler) bestående af gelatine og fx glycerol som blødgører eller tilsvarende lukkede kapsler kan den aktive forbindelse blandes med en "Carbowax" ® eller en passende olie som fx sesamolie, olivenolie eller jordhøddeolie. Hårde gelatinekapsler kan indeholde granulater af den aktive forbindelse med faste pulverformede bærestoffer såsom laktose, sakkarose, sorbitol, mannitol, stiveler (fx kartoffelstivelse, majsstivelse eller amylopektin), cellulosederivater, polyvinylpyrrolidon eller gelatine og de kan også indeholde magnesiumstearat eller stearinsyre som smøremidler.

En forbindelse fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan også oparbejdes til en dosisform med tilbageholdt virkning under anvendelse af passende excipienser. Der kan anvendes forskellige metoder til at opnå kontrol fx difusionsprocesser og ionbytning. Metoder der benytter sig af diffusionsprocesser kan eksemplificeres ved produkter som indebærer belagte granulater eller partikler, matriceindlejede lægemidler og tungtopløselige former.

Brusende pulvere fremstilles ved at blande den aktive ingrediens med ugiftige karbonater eller hydrogenkarbonater af fx natrium, kalium eller kalcium, såsom kalciumkarbonat, kaliumkarbonat og kaliumhydrogenkarbonat, faste ugiftige syrer såsom vinsyre, askorbinsyre og citronsyre og fx aroma-stoffer.

Flydende præparater til oral indgift kan være i form af eliksirer, sirupper eller suspensioner, fx opløsninger som indeholder fra ca. 0,1-20 vægt% af det aktive stof, sukker og en blanding af ætanol, vand, glycerol, propylenglykol og eventuelt aroma, sakkarin og/eller karboxymetylcellulose som et dispergeringsmiddel.

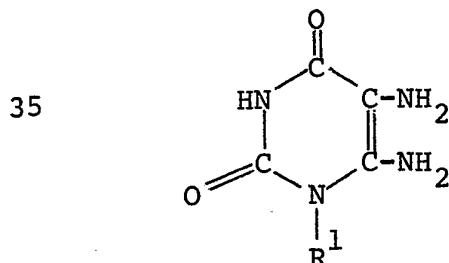
Til parenteral indgift ved injektion kan præparater omfatte en vandig opløsning eller suspension af det pågældende omhandlede aktive stof om ønsket i en koncentration fra 0,5-10% og eventuelt også et stabiliseringsmiddel og/eller pufferstoffer i vandig opløsning. Dosisenheder af opløsningen kan med fordel indesluttet i ampuller.

Den dosis hvori de aktive ingredienser indgives kan variere inden for vide grænser og vil afhænge af forskellige faktorer som fx de individuelle krav for hver patient. Passende orale doser ligger fra 50-1000 mg givet 1-4 gange om dagen. Et passende dosisområde ved parenteral indgift er fra 20-500 mg.

De farmaceutiske præparater som indeholder de aktive ingredienser kan på passende måde formuleres således at de giver doser inden for disse grænser enten som enkelte dosisenheder eller som multiple dosisenheder.

De omhandlede forbindelser kan ifølge opfindelsen fremstilles ved følgende fremgangsmåde:

Omsætning af en forbindelse med formlen



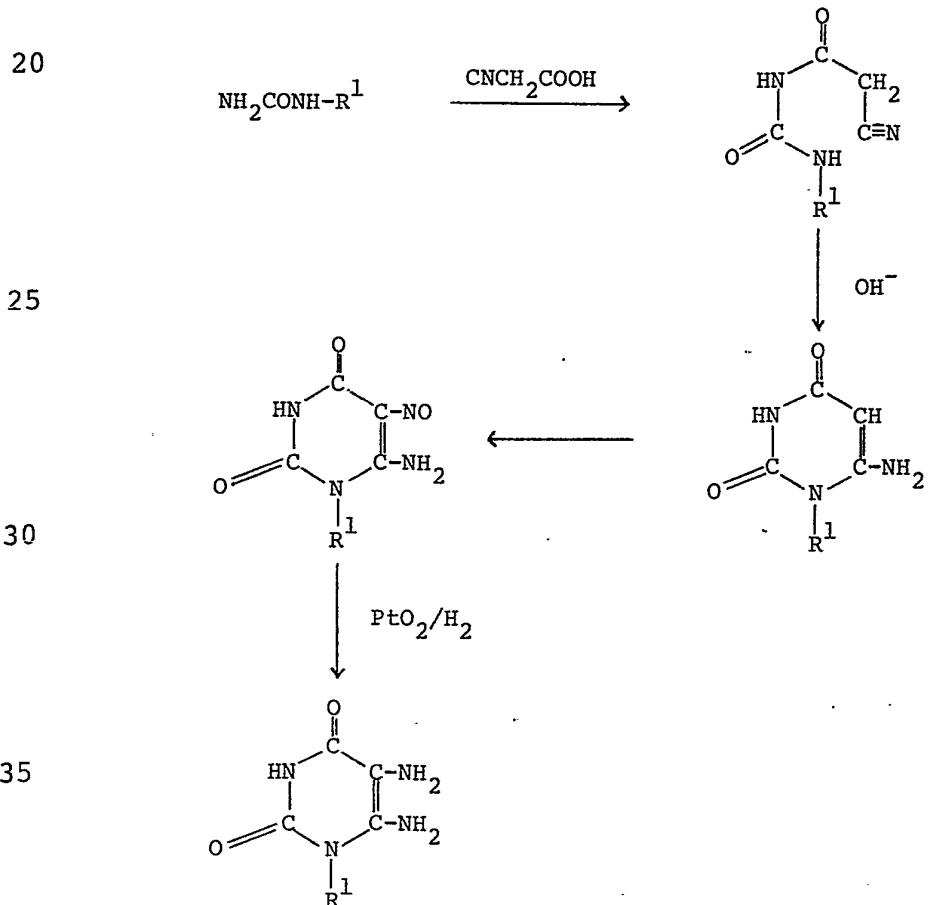
med en forbindelse med formlen



hvor  $R^1$  er ætetyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl eller cyklohexylmetyl,  $R^2$  er methyl, ætetyl, n-propyl, isopropyl, cyklopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl eller cyklobutyl, X er  $-COOH$ ,  $-CONH_2$  eller  $-OC-O-CO-R^2$ , på den betingelse at  $R^1$  er ætetyl når  $R^2$  er methyl, hvorefter man om nødvendigt underkaster det vundne produkt dehydratisering.

Dehydratiseringen kan gennemføres fx ved opvarmning af reaktionsblanding i fravær af opløsningsmiddel eller ved opvarmning af blandingen med alkali eller ved at koge blandingen i et højtkogende opløsningsmiddel.

Udgangsmaterialet for forbindelserne fremstillet ad denne vej kan vindes fx som vist i følgende reaktionsskema, hvori gruppen  $R^1$  har den i nærværende beskrivelse angivne betydning.



Udførelseseksempler

## Eksempel 1

3,7-Dihydro-3-ætyl-8-metyl-1H-purin-2,6-dion, VI D 4202a) 6-Amino-1-ætyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion; II

Til en opløsning af 127,5 g (1,5 mol) cyaneddikesyre og 200 ml eddikesyreanhidrid sattes der 120 g (1,36 mol) ætylurinstof. Opløsningen omrørtes ved 60-70°C i 2 timer.

Efter afkøling filtreredes hvide krystaller fra og vaskedes med ætanol. Udbytte 153 g (74%) (I). De vundne krystaller omrørtes i 1 liter varmt vand og 160 ml 2N NaOH tilsattes portionsvis således at opløsningen hele tiden var basisk. Reaktionsblandingen kogtes under tilbagesvaling i 20 minutter og neutraliseredes derefter med 5N HCl. Efter afkøling frafiltreredes hvide krystaller.

Udbytte 100 g (65%) (II) NMR. (DMSO-d<sub>6</sub>) 3H, 1,20 t; 2H, 3,97 m; 2H, 7,03 s; 1H, 4,77 s; 1H, 10,50 s.

15

b) 6-Amino-1-ætyl-5-nitroso-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion; III

Til 100 g (0,65 mol) 6-amino-1-ætyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (II), opløst i 1 liter varmt vand sattes der 145 ml 5N HCl og 50 g NaNO<sub>2</sub> (0,72 mol) som opløstes i vand. Efter afkøling filtreredes de røde krystaller fra og vaskedes med vand. Udbytte 97,7 g (83%) (III) NMR. (DMSO-d<sub>6</sub>) 3H, 1,27 t; 2H, 4,03 q; 1H, 9,30 b; 1H 11,63 b; 1H 13,50 s.

c) 5,6-Diamino-1-ætyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion; IV

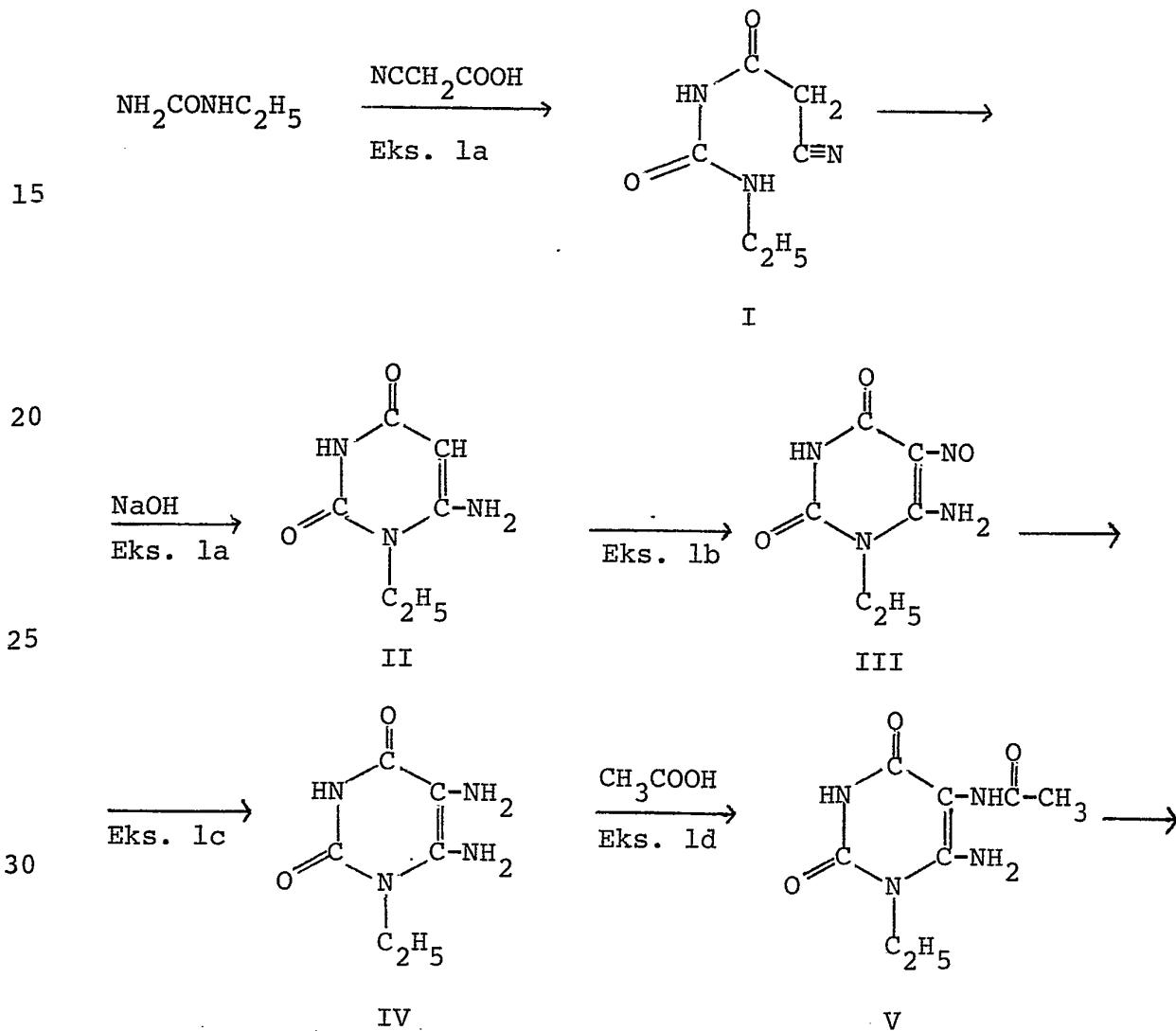
Til en suspension af 97 g 6-amino-1-ætyl-5-nitroso-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (III) sattes der 240 g natriumditionit portionsvis. De lyserøde krystaller filtreredes fra og vaskedes med vand. Udbytte 89 g (99%) IV. (DMSO-d<sub>6</sub>) 3H, 1,23 t; 2H, 4,00 q; 2H, 2,50-3,70; 2H, 6,30 s.

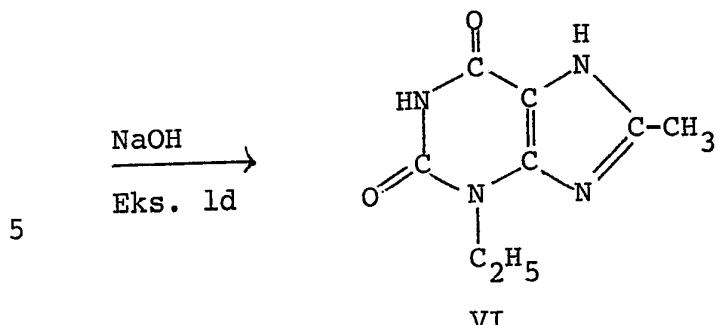
30

d) 3,7-Dihydro-3-ætyl-8-metyl-1H-purin-2,6-dion; VI

En opløsning af 82 g 5,6-diamino-1-ætyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (IV) i 200 ml eddikesyre kogtes under tilbagesvaling i 2 timer. Den varme opløsning sattes til 1 liter acetone. De fremkomne krystaller filtreredes fra. Udbytte 97,4 g v.

5 Amidet (V) kogtes under tilbagesvaling i 300 ml 2N NaOH i 1 time og neutraliseredes derpå med 5N HCl. Krystallerne filtreredes fra og vaskedes med vand og ætanol. Udbytte 10 57,8 g (62%). NMR ( $\text{DMSO}_d_6$ ) 3H, 1,30 t; 2H, 4,10 q; 3H, 2,50 s; 1H 10,97 s; 1H, 13,17 b.





**Eksempel 2**

10 3,8-Diætyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion; VII D 4236

En opløsning af 5 g 5,6-diamino-1-ætyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (IV) i 25 ml propionsyre kogtes under tilbagesvaling i 2 timer. Den varme opløsning sattes til 50 ml acetone. De vundne krystaller filtreredes fra. Udbytte 5,4 g.

15 Amidet kogtes under tilbagesvaling i 25 ml 2N NaOH i 1 time og neutraliseredes derpå med 5H HCl. Krystallerne filtreredes fra og omkristalliseredes fra 40 ml eddikesyre. Udbytte 2,7 g (44%). NMR (DMSO-<sub>6</sub>) 6H, 1,26 m; 2H, 2,77 q; 2H, 4,03 q; 1H, 10,93 s; 1H, 13,13 s.

20

**Eksempel 3**

3,7-Dihydro-8-ætyl-3-propyl-1H-purin-2,6-dion; XIII D 4235

a) 6-Amino-1-propyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion; IX

25 Til en opløsning af 47 g (0,55 mol) cyanoeddikesyre og 100 ml eddikesyreanhvidt sattes der 50 g (0,49 mol) n-propylurinstof. Opløsningen omrørtes ved 60-70°C i 1 time. Efter afkøling filtreredes de hvide krystaller fra og vaskedes med ætanol. Udbytte 56,2 g (68%) (VIII). Det vundne produkt omrørtes i 100 ml varmt vand og der tilsattes 60 ml 2N NaOH portionsvis således at opløsningen hele tiden var basisk. Reaktionsblandingen kogtes under tilbagesvaling i 20 minutter og neutraliseredes derpå med 5N HCl. Efter afkøling filtreredes de hvide krystaller fra. Udbytte 34,3 g (61%) (IX) NMR.

30

b) 6-Amino-5-nitroso-1-propyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion; X

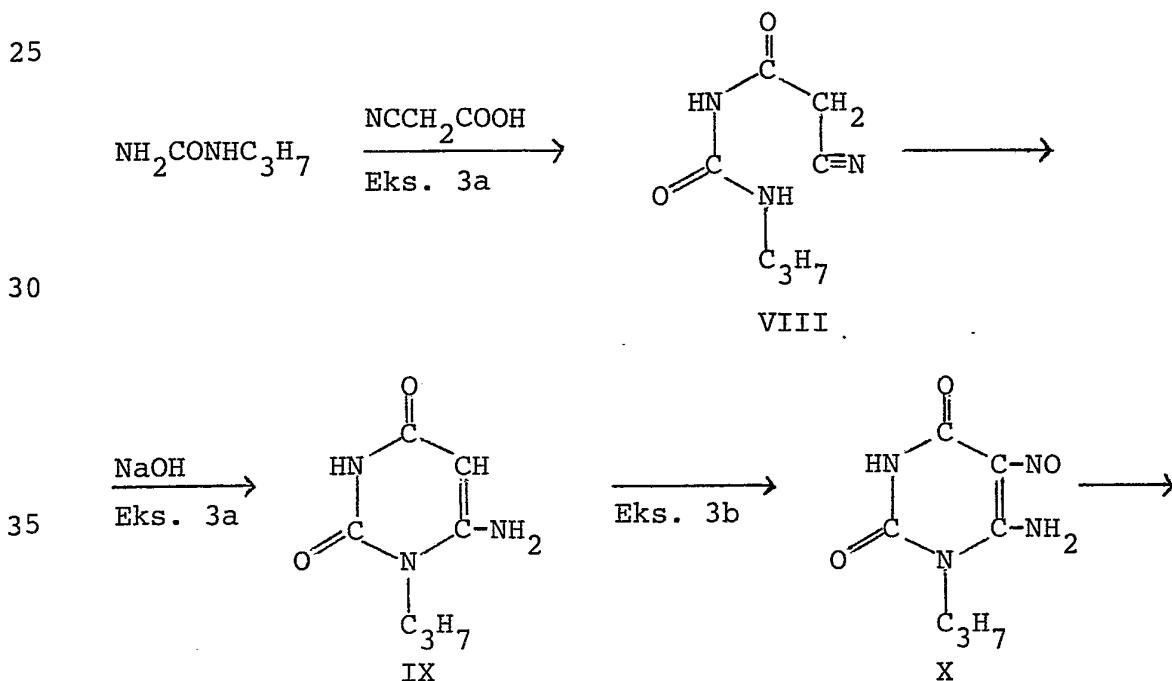
Til 34,3 g (0,20 mol) 6-amino-1-propyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (IX) opløst i 900 ml varmt vand sattes der

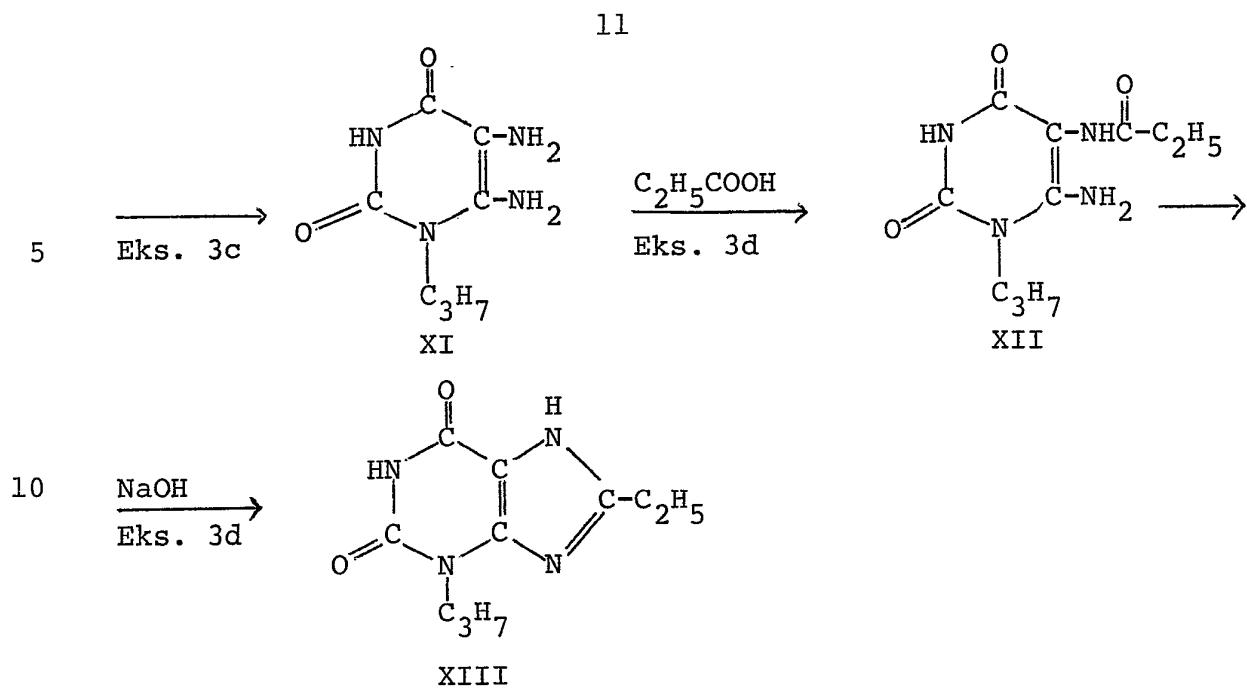
45 ml 5N HCl og 15 g NaNH<sub>2</sub> (0,22 mol) som var opløst i vand. Efter afkøling filtreredes de røde krystaller fra og vaskedes med vand. Udbytte 33,3 g (83%) (X) NMR.

5 c) 5,6-Diamino-1-propyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion; XI  
 33,3 g 6-amino-5-nitroso-1-propyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (X) hydrogeneredes katalytisk i 800 ml DMF og i nærværelse af 0,1 g PtO<sub>2</sub> i 3 timer ved stueterminatur og ved et tryk på 200 kPa. Katalysatoren og krystallerne filtreredes fra og vaskedes med ætanol. Udbytte 29 g (93%) (XI).

10 d) 3,7-Dihydro-8-ætyl-3-propyl-1H-purin-2,6-dion; XIII  
 En opløsning af 2,5 g 5,6-diamino-1-propyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XI) i 20 ml propionsyre kogtes under tilbagesvaling i 2 timer. Den varme opløsning filtreredes og der tilsatte 50 ml acetone. De vundne krystaller filtreredes fra. Udbytte 2,0 g (XII).

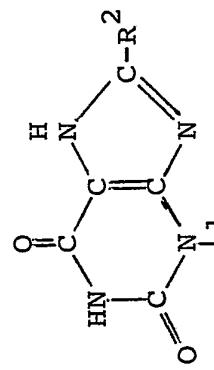
15 Amidet (XII) kogtes under tilbagesvaling i 25 ml 2N NaOH i 2 timer og neutraliseredes derpå med 5N HCl. Krystallerne filtreredes fra og omkrystalliseredes fra 120 ml ætanol. Udbytte 0,9 g (68%) (XIII) NMR. (DMSO-d<sub>6</sub>) 3H, 0,97 q; 3H, 20 1,30 t; 2H, 1,73 m; 2H, 2,77 t; 2H, 3,93 t; 1H 10,90 s; 1H, 13,23 b.





Eksempel 4

På samme måde som i eksempel 1 fremstilles forbindelserne opstillet i tabel 1. I fjerde og femte kolonne er opstillet navnene på udgangs-urinstofforbindelserne og navnene på den i det sidste trin anvende karboxytsyre. I tabel 2 gives de kemiske navne og i tabel 3 NMR-data for de fremstillede forbindelser.

Tabel 1

Forbindelse	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Urinstof	Karboxylsyre	Udbytte %
D 4241	ætyl	n-propyl	ætylurinstof	n-smørtsyre	42
D 4246	ætyl	isopropyl	ætylurinstof	isomørtsyre	39
D 4252	ætyl	n-butyl	ætylurinstof	valerianesyre	25
D 4253	ætyl	isobutyl	ætylurinstof	isovalerianesyre	31
D 4240	n-propyl	n-propyl	propylurinstof	n-smørtsyre	12
D 4245	n-propyl	isopropyl	propylurinstof	isomørtsyre	34
D 4250	n-propyl	cyklopropyl	propylurinstof	cyklopropylsyre	44
D 4248	n-propyl	n-butyl	propylurinstof	valerianesyre	17
D 4249	n-propyl	isobutyl	propylurinstof	isovalerianesyre	21
D 4266	n-propyl	t-butyl	propylurinstof	pivalinsyre	33
D 4251	n-propyl	cyklobutyl	propylurinstof	cyklobutansyre	29
D 4261	n-butyl	ætyl	n-butylurinstof	propansyre	21
D 4257	isobutyl	ætyl	isobutylurinstof	propansyre	35
D 4271	n-pentyl	ætyl	n-pentylurinstof	propansyre	30
D 4254	3-metylbutyl	ætyl	3-metylbutylurinstof	propansyre	15
D 4269	cyklohexylmetyl	ætyl	cyklohexylurinstof	propansyre	35
D 4270	2,2-dimetylpropyl	ætyl	2,2-dimetylpropylurinstof	propansyre	48
D 4267	cyklopropyl	ætyl	cyklopropylurinstof	propansyre	36
D 4268	cyklopropyl	propyl	cyklopropylurinstof	n-smørtsyre	20
				n-smørtsyre	10

Tabel 2Forbindelsernes kemiske navn.

D 4241	3,7-dihydro-3-ætyl-8-propyl-1H-purin-2,6-dion
D 4246	3,7-dihydro-3-ætyl-8-isopropyl-1H-purin-2,6-dion
5 D 4252	8-butyl-3,7-dihydro-3-ætyl-1H-purin-2,6-dion
D 4253	3,7-dihydro-3-ætyl-8-isobutyl-1H-purin-2,6-dion
D 4240	3,7-dihydro-3,8-dipropyl-1H-purin-2,6-dion
D 4245	3,7-dihydro-8-isopropyl-3-propyl-1H-purin-2,6-dion
D 4250	8-cyklopropyl-3,7-dihydro-3-propyl-1H-purin-2,6-dion
10 D 4248	8-butyl-3,7-dihydro-3-propyl-1H-purin-2,6-dion
D 4249	3,7-dihydro-8-isobutyl-3-propyl-1H-purin-2,6-dion
D 4266	3,7-dihydro-8-(1,1-dimetylætyl)-3-propyl-1H-purin-2,6-dion
D 4251	8-cyklobutyl-3,7-dihydro-3-propyl-1H-purin-2,6-dion
15 D 4261	3-butyl-3,7-dihydro-8-ætyl-1H-purin-2,6-dion
D 4257	3,7-dihydro-8-ætyl-3-isobutyl-1H-purin-2,6-dion
D 4271	3,7-dihydro-8-ætyl-3-pentyl-1H-purin-2,6-dion
D 4254	3,7-dihydro-8-ætyl-3-(3-metylbutyl)-1H-purin-2,6-dion
D 4269	3-cyklohexylmetyl-3,7-dihydro-8-ætyl-1H-purin-2,6-dion
20 D 4270	3,7-dihydro-3-(2,2-dimetylpropyl)-8-ætyl-1H-purin-2,6-dion
D 4267	3-cyklopropyl-3,7-dihydro-8-ætyl-1H-purin-2,6-dion
D 4268	3-cyklopropyl-3,7-dihydro-8-propyl-1H-purin-2,6-dion

25

Tabel 3

## NMR-forskydningsdata

Opløsningsmiddel DMSO  $d_6$  ( $\delta = 2,60$ )

D 4241	3H 0,93 t, 3H 1,23 t, 2H 1,77 m, 2H 2,73 t, 2H 4,03 q, 1H 11,0 s, 1H 13,20 s
D 4246	3H 1,30 t, 6H 1,36 d, 1H 3,18 m, 2H 4,06 q, 1H 11,06 s, 1H 13,00 s
D 4252	3H 1,23 t, 7H 1,33 m, 2H 2,73 t, 2H 4,00 q, 1H 11,00 s, 1H 13,20 s

35

Tabel 3 (fortsat)

D 4253	6H 1,00 d, 3H 1,30 t, 1H 2,17 m, 2H 2,67 d, 2H 4,06 q, 1H 11,03 s, 1H 13,20 s
D 4240	6H 0,97 t, 4H 1,73 m, 2H 2,73 t, 2H 3,93 t, 1H 11,10 s, 1H 13,26 s
5	
D 4245	3H 0,90 t, 6H 1,30 d, 2H 1,73 m, 1H 3,10 m, 2H 3,96 t, 1H 10,96 s, 1H 13,10 s
D 4250	3H 0,86 t, 4H 1,00 m, 2H 1,70 m, 1H 2,03 m, 2H 4,03 t, 1H 10,83 s, 1H 13,07 s
10	
D 4248	3H 0,86 t, 4H 1,47 m, 2H 1,63 m, 2H 2,70 t, 2H 3,93 t, 1H 10,96 s, 1H 13,13 s
D 4249	3H 0,83 t, 6H 0,93 d, 2H 1,70 m, 1H 2,03 m, 2H 2,53 d, 2H 3,93 t, 1H 10,93 s, 1H 13,10 s
D 4266	3H 0,93 t, 9H 1,40 s, 2H 1,77 m, 2H 4,03 t, 1H 10,53 s
15	
D 4251	3H 0,90 t, 2H 1,80 m, 7H 2,23 m, 2H 4,00 t, 1H 10,96 s, 1H 13,16 s
D 4261	3H 0,97 t, 3H 1,30 t, 4H 1,60 m, 2H 2,83 q, 2H 3,70 t, 1H 11,03 s, 1H 13,23 s
D 4257	6H 0,90 d, 2H 1,26 t, 1H 2,30 m, 2H 2,80 q, 2H 3,87 d, 1H 11,00 s, 1H 13,10 s
20	
D 4271	3H 0,87 t, 3H 1,30 t, 6H 1,53 m, 2H 2,80 q, 2H 4,00 t, 1H 11,07 s, 1H 13,20 br
D 4254	8H 0,93 m, 3H 1,30 t, 1H 2,07 m, 2H 2,80 q, 2H 3,90 d, 1H 11,00 s, 1H 13,17 br
25	
D 4269	3H 1,33 t, 10H 1,43 b, 2H 2,83 q, 2H 3,87 d, 1H 11,07 s
D 4270	9H 1,00 s, 3H 1,27 t, 2H 2,77 q, 2H 3,90 s, 1H 11,07 s, 1H 13,20 br
D 4267	4H 1,07 m, 3H 1,33 t, 2H 2,80 q, 1H 2,97 m, 1H 11,10 s, 1H 13,27 br
30	
D 4268	7H 1,00 m, 2H 1,80 m, 2H 2,73 t, 1H 2,97 m, 1H 10,93 s, 1H 13,20 br

Farmakologiske prøverIsoleret marsvine-trakea

Marsvin af begge køn, vejende mellem 150 og 250 g af-  
5 livedes ved et slag på hovedet og blev tappet for blod. Trakea  
fjernedes og skåret spiralformet hvorved der vandtes et eller  
to præparater. Trakea-præparaterne monteredes i et organbad  
indeholdende Krebs' opløsning holdt ved 37°C og gennemboblet  
med karbogen (95% O<sub>2</sub> + 5% CO<sub>2</sub>). Isometrisk tension som hoved-  
10 sagelig reflekterer aktivitet cirkulær trakealmuskel registrer-  
edes ved hjælp af en kraft/forskydning-transducer. Startten-  
sionen indstilles på 0,5 g som er den tilnærmelsesvise grund-  
tension som holdtes under forsøget. Bedømmelse af afslappende  
15 virkninger blev foretaget når præparaterne var kontraherede  
til en stabil tension ved tilsætning af karbakolin i en mæng-  
de på 0,1 µg/ml til badet. EC<sub>50</sub>-værdier, dvs. molære koncen-  
trationer af xantiner som kræves til at give en 50% maximal  
respons vandtes ud fra log koncentration/respons-kurver og  
benyttedes til at beregne kraften af teofyllin i forhold til  
20 kraften af det under afprøvning værende lægemiddel. Efter ud-  
vaskning af lægemidlerne genantog trakea sin basale tonus og  
blev efterladt til stabilisering i mindst 15 minutter før  
næste lægemiddelbestemmelse blev udført. Mellem to bestemmel-  
ser af teofyllin undersøgtes virkningen af det under afprøv-  
25 ning værende lægemiddel og dets EC<sub>50</sub>-værdi sammenlignedes  
med middelværdien af den foregående og den efterfølgende EC<sub>50</sub>-  
værdi for teofyllin. I tabel 4 er kraftforholdene illustreret.  
Teofyllin har pr. definition værdien 1 og en værdi større end  
30 1 angiver at det pågældende lægemiddel er kraftigere end teo-  
fyllin.

Tabel 4

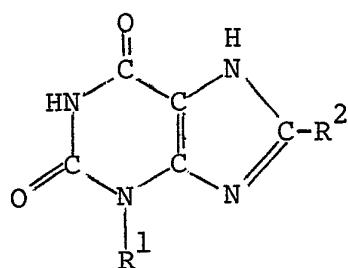
Forbindelse	Marsvinetrakea Kraftforhold i forhold til teofyllin
D 4202	1,7
D 4236	4,5
5 D 4241	5,8
D 4246	4,5
D 4252	8,2
D 4253	5,4
D 4235	3,9
10 D 4240	7,5
D 4245	4,9
D 4250	7,1
D 4248	8,5
D 4249	3,5
15 D 4251	8,9
D 4261	2,7
D 4257	3,1
D 4271	6,7
D 4254	4,4
20 D 4270	2,6
D 4267	1,4
D 4268	2,2

Forklaring til tabel

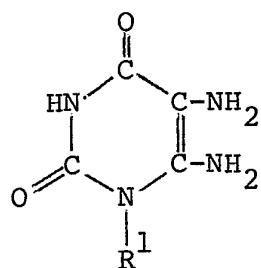
25 Tabellen angiver det molære kraftforhold for bronkodilatation mellem teofyllin og udvalgte xantinforbindelser.

## P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3,8-dialkyl-xantiner med den almene formel



10 eller fysiologisk acceptable salte deraf, i hvilken formel R¹ er ætetyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, cyklopropyl, cyklo-  
15 -utyl, cyklopentyl eller cyklohexylmetyl og R² er methyl, ætetyl, n-propyl, isopropyl, cyklopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl eller cyklobutyl med det forbehold at R¹ skal være ætetyl når R² er methyl, kendte tegn ved at man omsætter en  
forbindelse med formlen



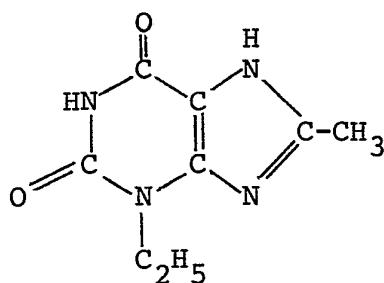
25 med en forbindelse med formlen



hvor R¹ og R² har de ovenfor angivne betydninger og X er  
-COOH, -CONH₂ eller -OC-O-CO-R², og om nødvendigt underkaster  
30 det vundne produkt dehydratisering, hvorefter man om ønsket  
omdanner en vundet forbindelse til et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendtegnet ved at man fremstiller en forbindelse med formlen

5

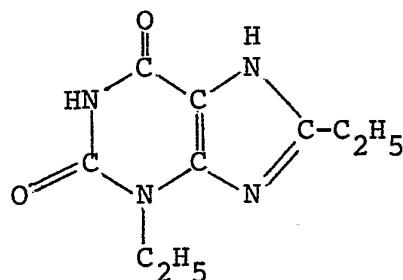


10

eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendtegnet ved at man fremstiller en forbindelse med formlen

15

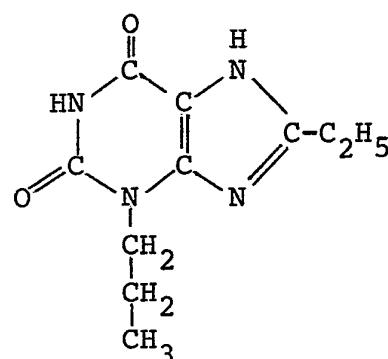


20

eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendtegnet ved at man fremstiller en forbindelse med formlen

25



30

eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf.