



H U 0 0 0 2 2 5 0 4 0 B 1

(19) **HU****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Magyar Szabadalmi Hivatal(11) Lajstromszám: **225 040**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 97 01016**(22) A bejelentés napja: **1997. 06. 06.**(40) A közzététel napja: **1998. 12. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyetesítőben: **2006. 05. 29.**(51) Int. Cl.: **C07D 473/06** (2006.01)**A61K 31/522** (2006.01)**A61P 9/10** (2006.01)**A61P 43/00** (2006.01)

(30) Elsőbbségi adatok:

196 22 737.2 **1996. 06. 07.** **DE**
196 29 815.6 **1996. 07. 24.** **DE**

(72) Feltalálók:

dr. Wolf, Erhard, Hofheim/Taunus (DE);
dr. Defossa, Elisabeth, Idstein/Taunus (DE);
dr. Rudolphi, Karl, Mainz (DE);
dr. Grome, John J., Wiesbaden (DE);
Anagnostopoulos, Hristo, Wiesbaden (DE);
dr. Gebert, Ulrich, Glashütten (DE);
dr. Heinelt, Uwe, Wiesbaden (DE)

(73) Jogosult:

HOECHST Aktiengesellschaft,
Frankfurt/Main (DE)

(74) Képviselő:

dr. Gárdonyi Zoltánné, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest(54) **Új xantinszármazékok, eljárás előállításukra, és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények**

(57) Kivonat

A találmány új (I) általános képletű xantinszármazékokra, ezek előállítására szolgáló eljárásra, valamint ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik. A képletben

R¹ jelentése

- a) egyenes vagy elágazó láncú 1–5 szénatomos alkilcsoport,
- b) (1–2 szénatomos alkoxi)-(1–3 szénatomos alkil)-csoport, vagy
- c) fenil- vagy fenil-(1–2 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fenilcsoportok adott esetben egy vagy két halogénatommal lehetnek szubsztituálva,

A jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos alkilénhid, és

R² jelentése

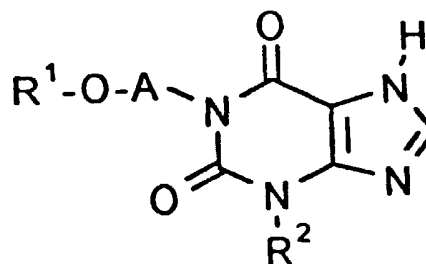
- a) egyenes vagy elágazó láncú 1–5 szénatomos alkilcsoport,
- b) 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport,
- c) 4–8 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport,

d) fenil- vagy

e) fenil-(1–2 szénatomos alkil)-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy az (I) általános képletben nem jelenthet egyidejűleg a) R² n-propil-csoportot, R¹ metil- vagy etilcsoportot és A egy etilénhidat, vagy pedig b) R² n-propil-csoportot, R¹ metilcsoportot és A egy n-propilén-hidat.

Az (I) általános képletű vegyületek sokkos állapotok kezelésére alkalmasak.



(I)

HU 225 040 B1

A találmány új (I) általános képletű xantinszármazékokra, ezek előállítására szolgáló eljárásra, valamint ezeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik.

A találmány tárgyához tartozik közelebből azon (I) általános képletű teofillinszármazékok alkalmazása, amelyek szerkezetében legalább egy éter funkció csoport van jelen a szerkezetileg módosított, 1-helyzetű metilcsoportban; e vegyületeket olyan gyógyászati készítmények előállítására alkalmazhatjuk, amelyek sokkos megbetegedések kezelésére és megelőzésére használhatók; a találmány tárgyához tartoznak továbbá azon új (I) általános képletű új xantinszármazékok is, amelyekben a fent említett szubsztitúciós elem található, valamint e vegyületek előállítására szolgáló eljárás.

Sokkos állapotként jelöljük azon akut fellépő állapotot, amelynek során létfontosságú szervek átáramoltatása (perfúziója) nem kielégítő, ami mindig nagyfokú életveszélyt jelent [Med. Mo. Pharm. 12/9:279–282. oldal (1989)].

A sokkos állapotot előidéző okok igen sokfélék lehetnek. Így a kardiogén sokkot előidézhetheti egy szívizominfarktus következtében fellépő primer szívelégtelenség, okozhatják súlyos szívritmuszavarok, szívizom-elégtelenség vagy egyéb megbetegedések. Ismeretes a vérmennyiség csökkenésével járó sokk (a haemorrhagiás és traumatikus állapotokkal járó sokk, továbbá az égési és dehidratációs sokk), a folyadékvesztés által vagy folyadékelmozdulással előidézett sokkos állapot, a szervezetben elszaporodott mikrobák (Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumok, gombák, vírusok, protozoák és így tovább) által előidézett septicus sokk, továbbá ezen mikrobák toxinjai által előidézett sokk, valamint az általános antigén-antitest reakciók által előidézett anafilaktikus sokk. A sokféle kiváltó ok ellenére azonban a különféle sokkformák patogenezise és klinikai képe mégis igen egységes [Psyhyrembel, Klinisches Wörterbuch, Walter de Gruyter kiadó, 255. kiadás, 1513. oldal (1986)]. Mindig kulcsszerepet játszik a sejtfunkciók zavara, amit a szöveteknek oxigénnel és megfelelő szubsztitúciókkal nem kielégítő ellátottsága (ischaemia), valamint a toxikus anyagcseretermékeknek nem kielégítő eltávolítása [Medwelt 40, 519–522. oldal (1989)] idéz elő. A sokkos állapot egy dinamikus jelenség, amelynek lefutása főleg az ischaemiás állapot időtartamától függ.

Az első, kompenzált sokkfázisban a szervezet a vérkeringés neuronális és hormonális úton irányított centralizációjával reagál, aminek következtében a test közepén elhelyezkedő szervek (szív, agy, tüdő, máj, vesék) először védelmet kapnak. A klinikai képet tachycardia, még normális vagy csak kismértékben csökkent vérnyomás, fokozott légcsere, légzési alkalózis és általában hideg és nedves bőrfelület jellemzi. A septicus sokknál adott esetben hidegrázással összekapcsolva láz is felléphet.

Amennyiben a kompenzációs mechanizmusok lehetőségei kimerültek, úgy a központi szervek kapillárisperfúziója is fokozódó mértékben korlátozást szenved. Ez a második, dekompenzált sokkfázisba vezet át, amelyre jellemző a fokozódó sejtpusztulás és a funk-

ciókban jelentkező zavarok. A sokkállapot irreverzibilisé válik. A mikrocirkulációs tartományban az érpermeabilitás drasztikus fokozódása, majd a folyadékvesztésen keresztül a vér hematokritszintjének növekedése szövetközi ödémákhoz és a mediátorok felszabadulásához vezet, ami többek között helyenként éren belüli véralvadást, koagulopátiát, fibrinthrombusok képződését idézheti elő a véráramban. A mindinkább csökkenő szívdőlvolumen és csökkenő vérnyomás a vérkeringés teljes összeomlásába megy át, a sokk-kaszád végén a halál áll, amit a szív, máj, vesék és tüdő működésének akut leállása (akut légzéskimaradási szindróma, ARDS=Acute Respiratory Distress Syndrome-nak is nevezik) idéz elő, vagy a halál több szerv egyidejű kivesése következtében lép fel (MOF=MultiOrgan Failure), amikor egyidejűleg több szerv működése szűnik meg.

A konvencionális gyógykezelés a klinikai szimptomák kezelésére irányul, ez magában foglal olyan azonnali intézkedéseket, így az életet veszélyeztető körülmények megszüntetését, mint például a vértérfogat kiegészítését, a mesterséges lélegeztetést az ARDS megelőzése céljából, vazóaktív gyógyszerek beadását a vérkeringés megerősítésére, analgetikumok és nyugtatószerek beadását, a sav-bázis háztartásban fellépő zavarok korrekcióját, heparinbeadást annak érdekében, hogy a véralvadásra való hajlamot csökkentsék, kortikoszteroidokkal való kezelést a sejtfal permeabilitásának mérséklésére. A sokk eredetétől függően további terápiás intézkedések válhatnak szükségessé, így például haemorrhagiás sokk esetében operáció és a vérzés csökkentése, septicus sokk esetében a fertőzési góc eltávolítása és antibiotikus terápia alkalmazása, kardiogén sokknál pedig egy pacemaker segítségével történő kezelés, továbbá a kardiogén sokk esetében aortális ellenpulzáció alkalmazása. Mindezen terápiás intézkedések ellenére a kezelés eredményessége igen nagy mértékben kívánnivalókat hagy maga után. Így például egy szívinfarktus következtében fellépő kardiogén sokk mortalitásának (elhalálozási) aránya 90%-ot tesz ki, ez az érték a septicus sokknál, ami az intenzív ápolásokon világviszonylatban a leggyakoribb halált előidéző ok, több mint 50%.

A klinikusok ezért azt igénylik, hogy a terápiás elvek a sokk előidézőjéhez igazodjanak, ami lehetővé tenné a sokk-kaszád mielőbbi félbeszakítását, és így a túlélési kilátások javítását. Eredménnyel biztató kezdetnek tekinthető azon komplex patofiziológias folyamatok vizsgálata, amelyek a sokkos megbetegedések gyorsan előrehaladó lefutásának okát képezik. Jelenlegi ismereteink szerint a septicus és aszeptikus sokk különböző megjelenési formáinál [N. Eng. J. Med. 328/20, 1471–1477. oldal (1993)] a mindenkor patológias stimulus révén nagyszámú mediátorrendszer, valamint a gyulladás szempontjából számos sejt aktiválódik, aminek következtében endoteliális gyulladás fejlődik ki, nem pontosan körülírható gyulladásos folyamatokkal, amit SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) megjelöléssel is említene [J. Amer. Med. Ass. 268, 3452. oldal (1992)]. Ezen szindróma közepontjában az aktivált granulociták és endothelsejtek

között fellépő általános patológiás kölcsönhatás áll, ami komplementer adhézis molekulák révén jön létre; ez az érkárosodás előrehaladtával a mikrocirkuláció zavaraihoz és a szervek működésének beszűkülésével járó szervkárosodásokhoz vezet, ami végül is több szerv működésének egyidejű leállásában végződik. A granulocita-endoteliális kölcsönhatások következtében az érfalakban gyulladásos elváltozások kezdődnek, majd ezt a sokkfejlődés során szeptikus és aszeptikus folyamatok követik egy végső patogén szakasz irányába. Ezen túlmenően helytálló utalásokat ismerünk arra vonatkozóan, hogy az aszeptikus sokkos folyamatok lefutása esetében is igen gyakran előadódik, hogy a kezdetben a tüdőben és különösen a gasztrointesztinális traktusban nem mikroorganizmusok által előidézett megbetegedések után egy bakteriális átrendeződésnek nevezett folyamat révén egy baktériuminvázio vagy ezek toxikus termékeinek invázioja jut be a véráramba, ily módon az aszeptikus és szeptikus folyamatok egymásba kapcsolódnak [Medwelt 40, 525–532. oldal (1989)].

Az újabb kísérletek során a kauzális terápiás beavatkozásoknál a gyulladást előidéző mediátorok által fenntartott betegségfolyamatokba avatkoznak be annak érdekében, hogy a patológiás láncreakciót már igen korai időpontban megszakítsák, és így a szervek károsodásához vezető folyamatot időben félbeszakítsák.

Széles körű klinikai tanulmányokat végeztek például a Gram-negatív baktériumok sejtfalából nyert endotoxinokkal (LPS=lipopoliszacharidok) szembeni, rágcsálóktól származó és humán eredetű monoklonális antitestekkel, citokin TNF faktorról (tumornekrózis-faktor) szembeni humanizált rekombináns, valamint rágcsálóktól származó és humán eredetű monoklonális antitestekkel, géntechnológiai úton előállított oldható TNF-receptorokkal és egyéb TNF-et megkötő fehérjékkel, rekombináns úton nyert, fiziológiásan fellépő interleukin-1-receptor-antagonista antrill (IL-1-RA), valamint bradikininantagonista hatású bradycor alkalmazásával, anélkül hogy ez ideig terápiás áttörést tudtak volna elérni [Scrip Magazine, 50–52. oldal (1994. decemberi szám)]. A rendkívüli mértékben komplex betegségfolyamatok hatásos blokkolói keresve ezért tovább folytatódik az intenzív kutatás, ahol is egyre inkább az a vélemény alakult ki, hogy csak igen csekély kilátás van arra, hogy a széles spektrumú jelkaskádót egy specifikus mediátor segítségével le lehessen állítani; így a terápiás előrehaladást leginkább egy többfunkciós beavatkozástól lehet várni, ami állhat különféle szelektív hatású gyógyszerek kombinációjából, vagy pedig – ami még előnyösebb – viszonylag széles farmakológiai hatásspektrummal rendelkező egyetlen hatóanyag alkalmazásából.

Különböző kísérleti állatmodelleket dolgoztak ki a vizsgált készítmények sokkellenes hatásának ellenőrzésére. Különösen eredményesen alkalmazható, jól standardizálható és sokat kifejező modellt [Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 76/11, 5939–5943. oldal (1979)] képez az endotoxinnal (LPS) létrehozott sokk, amit C57BL/6 jelzésű egereken vizsgálnak, ezen modell a

klinikai állapotot realisztikusan követi, amennyiben galaktózamin (GalN) egyidejű beadásával az állatok érzékenysége az LPS-sel szemben olyan nagy mértékben fokozható, hogy a viszonylag alacsony humán letális dózis beadása már elegendő a halálos kimenetelű sokkfolyamatok elindításához (DN&P 6/9, 641–646. oldal (1993); Biospektrum 1/5. 46–52. oldal (1995)). Ezen modellben teofillint (1,3-dimetil-xantin) akár az elviselhetőség határáig növelt dózisokban beadva sem mutatkozik említésre méltó védőhatás.

Meglepő módon azt találtuk, hogy ha a teofillinmolekula 1-helyzetében lévő metilcsoportra olyan szubsztituenst viszünk fel, amely legalább egy éter funkció csoportot tartalmaz, igen hatásos származékokhoz jutunk, amelyeket a kezelt beteg szervezete még ezenkívül kedvezően is tolerál. Három ilyen szerkezeti típushoz tartozó vegyület ismert, így a 3-n-propil-xantin, amely az 1-helyzetben 2-metoxi-etil-, 2-etoxi-etil- vagy 3-metoxi-propil-csoportot hordoz [J. Med. Chem. 36/10, 1380–1386. oldal (1993)]. E vegyületekről ismert, hogy bronchusgátító tulajdonsággal rendelkeznek, és ezért az akut asztmás panaszok kezelésére használhatók, nem ismertek azonban olyan utalások, hogy e vegyületek alkalmazhatók volnának sokkellenes gyógyszerként.

A találmány olyan (I) általános képletű új vegyületekre vonatkozik, amelyek képletében

R¹ jelentése

- egyenes vagy elágazó láncú 1–5 szénatomos alkilcsoport,
- (1–2 szénatomos alkoxi)-(1–3 szénatomos alkil)-csoport, vagy
- fenil- vagy fenil-(1–2 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fenilcsoportok adott esetben egy vagy két halogénatommal lehetnek szubsztituálva,

A jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos alkilénhid, és

R² jelentése

- egyenes vagy elágazó láncú 1–5 szénatomos alkilcsoport,
- 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport,
- 4–8 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport,
- fenil- vagy
- fenil-(1–2 szénatomos alkil)-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy az (I) általános képletben nem jelenthet egyidejűleg a) R² n-propil-csoportot, R¹ metil- vagy etilcsoportot és A egy etilénhidat vagy b) R² n-propil-csoportot, R¹ metilcsoportot és A egy n-propilén-hidat.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R¹ jelentése

- egyenes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos alkilcsoport,
- metoxi-metil-csoport,
- metoxi-etil-csoport,
- fenilcsoport,
- 4-klór-fenil-csoport,
- benzilcsoport vagy
- 4-klór-benzil-csoport,

A jelentése egyenes láncú 1–3 szénatomos alkilén-híd, és

R² jelentése

- a) egyenes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos alkilcsoport,
- b) ciklopropilcsoport,
- c) ciklopropil-metil-csoport,
- d) fenilcsoport,
- e) benzilcsoport,

azzal a megkötéssel, hogy az (I) általános képletben nem jelenthet egyidejűleg a) R² n-propil-csoportot, R¹ metil- vagy etilcsoportot és A egy etilénhidat vagy b) R² n-propil-csoportot, R¹ metilcsoportot és A egy n-propilén-hidat.

Még előnyösebbek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R¹ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos alkilcsoport,

A jelentése egyenes láncú 1–3 szénatomos alkilén-híd, és

R² jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos alkil-, ciklopropil- vagy ciklopropil-metil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy az (I) általános képletben nem jelenthet egyidejűleg a) R² n-propil-csoportot, R¹ metil- vagy etilcsoportot és A egy etilénhidat, vagy pedig b) R² n-propil-csoportot, R¹ metilcsoportot és A egy n-propilén-hidat.

A „4–8 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport” kifejezés olyan alkilcsoportokra vonatkozik, amelyek 3–6 szénatomos cikloalkilcsoporttal vannak szubsztituálva, ahol azonban az összes szénatom száma 8 vagy annál kisebb. Ezen csoportok közül említjük meg a ciklopropil-metil- – -pentil-csoportig terjedő sort, a ciklobutil-metil- – -butil-csoportig terjedő sort, a ciklopentil-metiltől a -propilig terjedő sort, valamint a ciklohexil-metil- és -etil-csoportokat. A halogénatom megjelölés jódatomra, brómatomra, fluoratomra, előnyösen klóratomra vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületek 7-helyzetéből a proton leszakítható, így ezen vegyületek bázikus anyagokkal sókat és szolvátokat képezhetnek. Ebből a szempontból előnyösek a gyógyászatiilag megfelelő alkálifém- és alkáliföldfém-sók, valamint szerves bázisokkal, így például etilén-diaminnal vagy bázikus aminosavakkal, így lizinnel, ornitinnel vagy argininnel képzett sók és szolvátok jönnek számításba. A találmány tárgyához tartoznak így az (I) általános képletű 1,3-diszubsztituált xantinszármazékok fiziológiailag megfelelő sói és/vagy szolvátjai is, valamint e vegyületeknek a sokkellenes szerekben történő alkalmazása.

Azokban az (I) általános képletű vegyületekben, amelyek az R¹ és/vagy R² helyzetben aszimmetrikus elágazó láncú alkilcsoportot hordoznak, és/vagy amelyekben A helyében egy aszimmetrikus elágazó láncú alkilénhíd áll, egy vagy több aszimmetrikus szénatom lehet jelen, és ily módon e vegyületek sztereoizomerek alakjában képződhetnek. A találmány tárgyához tartoznak ezért a tiszta sztereoizomer vegyületek, valamint ezek elegyei, továbbá ezeknek sokkellenes készítményekben történő alkalmazása is.

A találmány tárgyához tartozik továbbá az új (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló analóg eljárás is, az eljárás alapvető megoldásai a WO 87/00523 számú közrebocsátási iratban kerültek ismertetésre. E szerint például úgy járhatunk el, hogy

a) valamely (II) általános képletű 3-helyzetben szubsztituált xantinszármazékot, ahol R² jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos, kondenzációs szer jelenléte nélkül vagy egy bázikus kondenzációs szer jelenlétében, vagy pedig a (II) általános képletű vegyület sóját egy (III) általános képletű reagenssel kezeljük, ahol a képletben R^a jelentése könnyen eltávolítható leszakadó csoport, így redukív kezeléssel vagy hidrolitikus eljárással eltávolítható benzil-, benzhidril- vagy tritilcsoport, ahol a fenilcsoport adott esetben szubsztituenst hordozhat, továbbá X jelentése halogénatom, előnyösen klóratom, brómatom, jódatom vagy szulfonsav-észter- vagy foszforsav-észter-csoport, vagy

b) valamely (IV) általános képletű 7-szubsztituált xantinszármazékot, ahol a képletben R^a jelentése benzilcsoport, amelyben a fenilcsoport adott esetben szubsztituenst hordozhat, kondenzációs szer nélkül vagy bázikus kondenzációs szer jelenlétében, vagy pedig a (IV) általános képletű vegyület sóját egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol a képletben R² jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos, és X jelentése a (III) általános képletnél megadottal azonos,

majd a kapott (VI) általános képletű 3,7-diszubsztituált xantinvegyületet, ahol a képletben R² jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos, R^a jelentése a (III) vagy (IV) általános képletnél megadottal azonos, kondenzációs szer jelenléte nélkül vagy bázikus kondenzációs szer jelenlétében vagy a (VI) általános képletű vegyület sóját egy (VII) általános képletű alkilezőszerrel reagáltatjuk, ahol a képletben R¹ és A jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos, X jelentése a (III) általános képletnél megadottal azonos,

majd az így kapott (VIII) általános képletű 1,3,7-triszubsztituált xantinról, ahol a képletben R¹, A és R² jelentése az (I) általános képletnél megadott, és R^a jelentése a (III) vagy (IV) általános képletnél megadottal azonos,

az R^a leszakadó csoportot eltávolítjuk, majd a kapott (I) általános képletű vegyületeket kívánt esetben sztereoizomer alakjaikra szétválasztjuk, vagy kívánt esetben fiziológiásan megfelelő sóvá alakítjuk.

A kiindulási anyagként alkalmazott (II) és (IV) általános képletű monoszubsztituált xantinszármazékok, valamint a (III), (V) és (VII) általános képletű alkilezőszerek nagyrészt ismertek vagy ismert módon egyszerű megoldással állíthatók elő. Így például a (IV) általános képletű 7-benzil-xantint guanozinból kiindulva állíthatjuk elő, e vegyületet benzilezve, ezután a cukorcsoportot hidrolitikus úton eltávolítva, majd végül a guanozinszerkezetet xantinszerkezetté átalakítva [Synth. Commun. 20, 2459–2467. oldal (1990)].

Azon (VII) általános képletű alkilezőszerek közül, amelyek alkalmasak arra, hogy a xantinváz 1-helyzetébe R^1-O-A -oldalláncot vigyenek be, speciális jelentőséggel bírnak azok, amelyek képletében A jelentése metilénecsoporthoz ($A=-CH_2-$), minthogy ezen vegyületek halogenidjei eredményesen alkalmazhatók reagensként, noha legalábbis nagyüzemi alkalmazásuk esetén toxikológiai problémákat okozhatnak. Ezért ezen speciális esetben a megfelelő szulfonátok alkalmazása előnyösebb; e vegyületek például alifás karbonsavak és alifás vagy aromás szulfonsavak vegyes anhidridjeinek [J. Org. Chem. 36, 528–531, (1971)] (IX) általános képletű diszubsztituált formaldehidacetálokkal történő reakciójával állíthatók elő, amely reakció áttekinthetően és csaknem teljes mértékben megy végbe [J. Amer. Chem. Soc. 91, 5663–5665. oldal (1969)]. E műveletet az A) reakcióvázlat szemlélteti.

A reakcióvázlatban R^3 jelentése alifás csoport, így metil-, etil- vagy trifluor-metil-csoport vagy egy aromás csoport, például fenil-, 4-tolil- vagy 4-bróm-fenil-, előnyösen metil- vagy 4-tolilcsoport, és R^1 jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos.

A reakció elvégezhető oldószer nélkül vagy vízmentes, a reakcióban részt vevő komponensekkel szemben közömbös protonmentes oldószerben -20°C és $+40^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten, előnyösen 0°C és 20°C között. A nagymértékben reakcióképes, hidrolízissal és hőhatással szemben igen érzékeny szulfonátok közbelső elkülönítése nem szükséges; e vegyületeket célszerűen nyerste termék formájában közvetlenül felhasználhatjuk a (VI) általános képletű xantinszármazékok 1-helyzetében álló nitrogén atomjának alkilezésére, amely műveletnél az egyébként gyakran alkalmazott bázikus kondenzációs szerek használata feleslegessé válik.

A (II), (IV) és (VI) általános képletű mono- és diszubsztituált xantinszármazékoknak a megfelelő (III), (V) vagy (VII) általános képletű alkilezőszerrel történő reakciója általában a reakcióban részt vevő komponensekkel szemben közömbös oldószerben vagy megosztószerekben történik. Oldószerként mindenekelőtt dipoláros, aprotonos oldószerek, például dimetil-formamid, dimetil-acetamid, N-metil-pirrolidon, tetrametil-karbamid, hexametil-foszforsav-triamid vagy dimetil-szulfoxid jöhet szóba; de alkalmazhatók ezenkívül formamid, acetonitril, acetone, butanon vagy alkoholok, mint metanol, etilén-glikol, továbbá e vegyületek mono-, illetőleg di(1–4 szénatomos alkil)-éter-származékai, etanol, propanol, izopropanol, valamint a különböző butanolok is; számításba jöhetnek továbbá a szénhidrogének, így benzol, toluol vagy xilol; halogénezett szénhidrogének, így diklór-metán vagy kloroform; piridin, továbbá a fent említett oldószerek elegyei vagy ezeknek vízzel készített elegyei. Az alkilezési reakciót általában előnyösen egy bázikus kondenzációs szer jelenlétében végezzük. Erre a célra alkalmasak például az alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok, -karbonátok, -hidridek, -alkoholátok, továbbá a szerves bázisok, mint például a trialkil-amin, például trietil- vagy tributil-amin, kvaterner ammónium- vagy foszfónium-hidroxid, vala-

mint olyan térhálósított gyanták, amelyek megkötött, adott esetben szubsztituált ammónium- vagy foszfóniumcsoportokat hordoznak. A xantinszármazékokat reagáltathatjuk közvetlenül erre a célra külön előállított sóik formájában, így például alkálifém-, alkáliföldfém- vagy adott esetben szubsztituált ammónium- vagy foszfóniumsók formájában. A xantinszármazékok alkilezését végezhetjük ezenkívül a fent említett szervesetlen kondenzációs szerek jelenlétében, vagy pedig alkálifém- vagy alkáliföldfém-sók formájában, valamely úgynevezett fázistranszfer katalizátor segítségével. Fázistranszfer katalizátorként használhatunk például tercier aminokat, kvaterner ammónium- vagy foszfóniumsókat vagy koronaétereket. Az alkilezést előnyösen kétfázisú rendszerben, a fázistranszfer-katalízis körülményei között végezzük. A megfelelő, általában a kereskedelem-ben beszerezhető fázistranszfer katalizátorok között vannak többek között a tetra(1–4 szénatomos alkil)- és metil-trioktil-ammónium- vagy -foszfóniumsók-, metil-, mirisztil-, fenil- vagy benzil-tri(1–4 szénatomos alkil)-, továbbá a cetil-trimetil-ammónium-, valamint az (1–12 szénatomos alkil)- vagy benzil-trifenil-foszfóniumsók, ahol is általában azok a vegyületek mutatkoznak hatásosabbnak, amelyek nagyobb és szimmetrikusabban felépített kationt tartalmaznak.

A fentiekben ismertetett eljárásváltozatnál általában 0°C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten dolgozunk, a reakció hőmérséklete előnyösen 20°C és 130°C között van, adott esetben magasabb vagy csökkentett nyomáson végezzük a reakciót; leggyakrabban atmoszféranyomáson végezzük a műveletet, ahol is a reakcióidő terjedhet 1 óránál rövidebb ideig, de több óráig is.

Az R^4 leszakadó csoportnak a (VIII) általános képletű vegyületekről való eltávolítása, amikor is a találmány szerinti (I) általános képletű xantinszármazékok képződnek, standardfeltételek között történik, e műveletet az alkaloidák és peptidek szintéziséből ismert védőcsoport-technológia szerint fejlesztették ki, és ez az eljárás a szakember számára messzemenően ismert.

Ennek értelmében a fenilcsoporton adott esetben szubsztituens hordozó benzil-, benzhidril- vagy tritil-csoportok leszakítása előnyösen redukív úton történik. A benzilszármazékoknak nátriummal folyékony ammóniás közegben végzett kémiai redukciója mellett a fent említett három aralkilcsoport leszakítása katalitikus hidrogenolízissel történhet valamely nemesfém-katalizátor segítségével, amely műveletnél gyakran célszerű a molekuláris hidrogént ammónium-formiáttal, mint hidrogéndonorrá helyettesíteni. Ez esetben reakciós közegként általában rövid szénláncú alkoholt használnak, adott esetben hangyasav vagy akár ammónia hozzáadásával is; oldószerként használatosak a protonos oldószerek, mint dimetil-formamid, előnyösen ecetsav, vagy ezeknek vízzel képzett elegye. A hidrálláshoz katalizátorként eredményesen alkalmazhatók az aktív szén-palládium, a fekete palládium vagy bárium-szulfát, ezzel szemben az egyéb nemesfémek, mint például a platina, ródiom vagy ruténium az egyidejűleg lefutó egyéb gyűrűhidrállás következtében mellék-

reakciókat is elindíthatnak, és ezért csak mérsékeltén alkalmazhatók. A hidrogenolízis előnyösen 20 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten atmoszféranyomáson vagy előnyösen némi túlnyomással (10^6 Pa-ig) végezhető; a reakció lefutásához általában néhány perc-több óra idő szükséges.

Kivánt esetben az R^a védőcsoport leszakítása, mint például 4-metoxi-benzil-, benzhidril- vagy tritilcsoport eltávolítása történhet hidrolitikus úton is a szokásos protonkatalízis segítségével.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeknek tiszta sztereoizomer alakban való előállítása célszerűen utólagos szétválasztással történik önmagában ismert módszerek segítségével. Minthogy az enantiomerekkel ellentétben a diasztereomerek eltérő fizikai és kémiai tulajdonságokat mutatnak, a diasztereomerelemek szétválasztása általában nem okoz nehézséget, a szétválasztás történhet például frakcionált átkristályosítással vagy kromatográfiás módszerrel. Ezzel szemben a racemátok fizikai szétválasztása a megfelelő enantiomer alakokra (antipódok) további lépéseket tesz szükségessé; így például a racemátok frakcionált kristályosítása csak olyan esetben vezethet eredményhez, ha előzőleg egy optikailag aktív bázissal diasztereomer sókat képzünk, a kromatográfiás szétválasztás pedig csak akkor eredményes, ha optikailag aktív állófázist használunk, amelyhez az egyes enantiomerek eltérő térbeli affinitást mutatnak.

A (VIII) általános képletű 1,3,7-trisubsztituált xantinszármazékok értékes közbenső termékek, amelyek a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek előállításánál alkalmazhatók; ezen túlmenően a (VIII) általános képletű vegyületek, különösen azok, amelyek képletében R^a jelentése benzilcsoport, ugyanazt a farmakológiai hatásspektrumot mutatják, mint az (I) általános képletű végtermékek, így e vegyületek is a találmány szerinti megoldáshoz tartoznak, annak ellenére, hogy ezen vegyületek csekély vízzoldékonyságuk következtében nehezen adhatók parenterális készítmények formájában.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek értékes farmakológiai tulajdonságaik következtében kiválóan alkalmasak arra, hogy gyógyászati készítmények hatóanyagaként szolgáljanak, különösen olyan készítményekben alkalmazhatók, amelyeket a sokkos megbetegedések gyógyászati kezelésére vagy annak megelőzésére használhatunk, így e vegyületek a gyógyszerválasztékot bővítik. A találmány szerinti vegyületeket adhatjuk önmagukban, így például mikrokapszulák formájában, egymással készült elegyeik formájában vagy megfelelő hordozóanyagokkal elegyítve.

A találmány tárgyához tartoznak ezért azon gyógyászati készítmények, amelyek legalább egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak hatóanyagként, azzal a megkötéssel, hogy hatóanyagként nem alkalmazhatók olyan 3-n-propil-xantin-származékok, amelyek az 1-helyzetben 2-metoxi-etil-, 2-etoxi-etil- vagy 3-metoxi-propil-csoportot hordoznak, amely vegyületek más indikációt mutatnak.

A találmány tárgyához tartozik (I) általános képletű vegyületek alkalmazása is olyan parenterális és orális, de adott esetben rektális, transzdermális vagy belélegzéssel történő beadásra szánt gyógyászati készítmények előállítására, amelyeket sokkos megbetegedések kezelésére használhatunk. A megfelelő szilárd vagy folyékony galenusi készítményalakok közül említjük meg például a granulátumot, porokat, tablettákat, dragsékat, (mikro)kapszulákat, szirupokat, emulziókat, szuszpenziókat, zseléket, a késleltetett hatóanyag-leadású készítményeket, kúpokat, a hatóanyagot leadó tapaszokat, aeroszoloikat, cseppeket és mindenekelőtt az injekciós oldat formájában beadható készítményeket, így ampullákat vagy injekciós üvegeket tartós infúzió számára, amely készítmények előállításához a szokásos segédanyagokat, így hordozóanyagokat, szétesést elősegítő, megkötő-, bevonó-, duzzadási elősegítő, csúsztató- és/vagy lubrikáns szereket és anyagokat, ízanyagokat, édesítőszereket vagy oldást közvetítő szereket használjuk. A gyakran alkalmazott segédanyagok közül említjük meg például a magnézium-karbonátot, titán-dioxidot, laktózt, mannitot és egyéb cukrokat, talkumot, tejfehérjét, zselatint, keményítőt, vitaminokat, cellulózt és ezek származékait, az állati és növényi olajokat, a polietilénlikolókat, valamint az oldószereket, mint például a steril vizet, fiziológiás konyhasóoldatot, alkoholokat, glicerint és az egyéb többértékű alkoholokat (poliolokat).

A gyógyászati készítményeket előnyösen dózisegységek formájában állítjuk elő és adjuk be, ahol minden egység az (I) általános képletű vegyületek egy meghatározott dózisát tartalmazza hatóanyagként. A szilárd dózisegységeknél, mint például tablettáknál, kapszuláknál és kúpoknál ez a dózis egészen 1000 mg-ot is kitehet, ez az érték azonban előnyösen 100–600 mg, az ampullákban kisserelt injekciós oldatok esetében ez az érték egészen 300 mg is lehet, előnyösen 20–200 mg.

Felnőtt beteg kezelésénél az (I) általános képletű vegyületek hatásosságától, valamint az életveszélyes megbetegedés súlyossági fokától függően, orális beadás esetében a napi dózis nagysága 100–5000 mg hatóanyag, előnyösen 300–3000 mg, intravénás alkalmazás esetén a napi dózis nagysága 30–3000 mg, előnyösen 50–2000 mg. A napi dózis beadása történhet egyetlen dózisegység egyszeri beadásával vagy több kisebb dózisegység egyszeri beadásával, vagy pedig több részre bontott dózisnak meghatározott időintervallumokban történő többszöri beadásával.

Az intravénásan beadott tartós infúzió esetében a napi dózis 100–5000 mg, előnyösen 500–2000 mg, ahol is az infúzió beadásának sebessége 0,1–3 mg/kg testtömeg/óra (h), előnyösen ez az érték 0,3–1 mg/kg/h.

Mindegyik alkalmazási forma esetében azonban a körülményektől függően nagyobb vagy kisebb napi dózis is beadható.

Amennyiben klinikai szempontból indokolt, az (I) általános képletű vegyületeket más megfelelő hatóanyagokkal együtt is adhatjuk. Különösen olyan hatóanyagokkal, amelyek maguk is a sokkos folyamatok szignifikánsjában szabályozó módon lépnek közbe; ilyenek

például az entero- és endotoxinok (LPS) elleni antitestek, a monocita LPS receptor CD14 vagy LPS-t megkötő LBP-fehérje; a citokinháló modulátorai, mint például az anti-TNF-antitestek, az oldható TNF-receptorok és egyéb TNF-t megkötő fehérjék, az interleukin-1 (IL-1)-inhibitorok és/vagy a TNF termelését és/vagy felszabadítását gátló anyagok, valamint a TNF- és IL-1-receptor-antagonisták; az arachidonsav-anyagcsere gátlói, továbbá a koaguláció- és komplement-kaskád gátlói, így például a foszfolipáz A₂, a ciklooxygenáz- és lipoxigenázinhibitorok (így például a szteroid és nem szteroid antiflogisztikumok, mint például az ibuprofen), a PAF (vérlemezke-aktiváló faktor), a leukotrién-, tromboxán-, trombin-, fibrin-, bradikinin- és szteronin-antagonisták, valamint anti-C5a- vagy -C3a-antitestek; az antikoagulánsok és a trombocitaaggregáció-gátlók, mint például az antitrombin III, a szövetplazminogén-aktivátor tPA-1, heparin, továbbá prosztaciklin, valamint ezek stabil szintetikus származékai; a litikus enzimek felszabadulását és/vagy biológiai hatását gátló anyagok; az oxigéngyököt befogó anyagok, mint például a szuperoxid-dizmutáz, kataláz, alfa-tokoferol vagy N-acetil-cisztein; a nehézfém-kelátképzők, például deferoxamin; intracelluláris adhéziós inhibitorok, mint például a fibronectin vagy az ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1 és CD11/cD18 adhéziós molekulák elleni antitestek; vagy akár az antibiotikumok. A találmány szerinti vegyületeket e hatóanyagokkal együtt adhatjuk, vagy a fentiekben említett galenusi készítmények előállításakor együttesen formulálhatjuk.

Az alább következő előállítási példák segítségével szemléltetjük az 1. táblázatban felsorolt vegyületeket. A 2. táblázatban (VIII) általános képletű értékes közbelső termékeket mutatunk be az 1. táblázathoz hasonló összeállításban. A preparatív úton előállított közbelső termékek és végtermékek szerkezetét ¹H-NMR-spektroszkópiai vizsgálatokkal és elemanalízissel, illetőleg tömegspektrum segítségével igazoltuk.

Előállítási példák

1. példa

1-Metoxi-metil-3-metil-xantin (1. vegyület) előállítása

a) 7-Benzil-3-metil-xantin

83 g (0,5 mol) 3-metil-xantint 500 ml metanolban szuszpendálunk, majd a szuszpenzióhoz 20 g (0,5 mol) nátrium-hidroxidnak 200 ml vízzel készült oldatát adjuk, az elegyet 70 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, majd ehhez 70 °C hőmérsékleten 85,5 g (0,5 mol) benzil-bromidot csepegtetünk, és 70–80 °C hőmérsékleten tartjuk 5 óra hosszat. Ezután az elegyet lehűtjük, lehűtés után vízsugárszivattyú segítségével leszűrjük, a szűrőn visszamaradó anyagot vízzel átmossuk, az így kapott anyagot 1000 ml n nátrium-hidroxid-oldatban forrón feloldjuk, szűrjük, majd 4 n sósavoldattal keverés közben a pH-t lassan 9,5 értékre állítjuk. A keletkezett kristályokat a még meleg oldatból szűrővel elkülönítjük, a kapott anyagot kloridmentesre mossuk, majd vákuumszekrényben szárítjuk.

Hozam: 81,7 g (az elméleti érték 63,8%-a); olvadáspont: 263 °C.

C₁₃H₁₂N₄O₂ (MG=256,2 g/mol)

b) 7-Benzil-1-metoxi-metil-3-metil-xantin

2,3 g (0,1 g-atom) nátriumot 200 ml vízmentes metanolban feloldunk, az oldathoz 25,6 g (0,1 mol) fenti a) lépés szerint kapott xantint adunk, az elegyet visszafolytató hűtő alkalmazásával mindaddig forraljuk, amíg tiszta oldat nem képződik, ezután lehűtjük, csökkentett nyomáson bepároljuk, majd a maradékot szárítjuk. Az így kapott 7-benzil-3-metil-xantin-nátrium-sót 300 ml vízmentes acetonitrilben szuszpendáljuk, a szuszpenzióhoz 50 °C hőmérsékleten keverés közben 8,8 g (0,11 mol) metoxi-metil-kloridnak 40 ml acetonitrilrel készült oldatát csepegtetjük, majd az elegyet 50 °C hőmérsékleten további 8 óra hosszat keverjük. Ezt követően az elegyet lehűtjük, csökkentett nyomáson betöményítjük, a maradékot kloroformban felvesszük, az el nem reagált 7-benzil-3-metil-xantint n nátrium-hidroxid-oldattal kirázzuk, a kloroformas fázist vízzel semlegesre mossuk, szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük; így 22 g (az elméleti érték 73,3%-a) olajos terméket kapunk, amely lassanként megszilárdul, a kapott anyagot etil-acetátból petroléter hozzáadásával közben a forrás hőmérsékletén átkristályosítjuk. C₁₅H₁₆N₄O₃ (MG=300,3 g/mol); olvadáspont: 114 °C.

A metoxi-metil-csoportot a 7-benzil-3-metil-xantin 1-helyzetébe oly módon is bevihetjük, hogy alkilezőszerként metoxi-metil-4-toluolszulfonátot használunk, az alkilezőszoert 4-toluolszulfonsav-kloridból és nátrium-acetátból, vagy 4-toluolszulfonsavból és acetanhidridből állíthatjuk elő formaldehid-dimetil-acetállal végzett reakció segítségével dimetil-formamidos közegben (WO 87/00523), majd a kapott vegyületet in situ körülmények között 7-benzil-3-metil-xantinnal tovább reagáltatjuk.

c) 1-Metoxi-metil-3-metil-xantin (1. vegyület)

10,5 g (0,035 mol) fenti b) lépés szerint kapott 1,3,7-triszubstituált xantint 200 ml jégecetben 1,5 g aktív szén palládium (10%-os) jelenlétében 60 °C hőmérsékleten és 10² Pa nyomáson 48 óra hosszat hidrálunk. Lehűtés után az elegy fölét nitrogéngázt vezetünk, a katalizátort szűrővel eltávolítjuk, az elegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, a visszamaradó szilárd anyagot kovasavgélllel töltött oszlopon átszűrve tisztítjuk, eluálószerként kloroform/metanol 10:1 arányú elegyét használva.

Hozam: 5,5 g (az elméleti érték 74,8%-a); olvadáspont: 218 °C.

C₈H₁₀N₄O₃ (MG=210,2 g/mol)

Elemanalízis:

számított: C%=45,71; H%=4,80; N%=26,66;
talált: C%=45,98; H%=4,86; N%=26,98.

2. példa

3-Ciklopropil-1-(2-metoxi-etil)-xantin (10. vegyület)

a) 7-Benzil-3-ciklopropil-xantin

50 g (0,26 mol) 3-ciklopropil-xantint 300 ml metanolban szuszpendálunk, majd az így kapott szuszpenzióhoz 10,4 g (0,26 mol) 110 ml vízben feloldott nátrium-hidroxidot adunk; az elegyet 70 °C hőmérsékleten

1 óra hosszat keverjük, majd ugyanezen a hőmérsékleten az elegyhez 44,5 g (0,26 mol) benzil-bromidot csepegtetünk, és a reakcióelegyet 70–80 °C hőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük. Ezt követően az elegyhez 1,04 g (0,026 mol) nátrium-hidroxidot és 4,45 g (0,026 mol) benzil-bromidot adunk. Egy további óra eltelté után az elegyet lehűtjük, vízsugárszivattyú alkalmazásával hidegen leszűrjük, majd a szűrőn maradt anyagot vízzel átmossuk. Az így kapott nyerstermék minden további tisztítás nélkül használhatjuk fel.

Hozam: 48 g (az elméleti értéke 65,4%-a); olvadáspont: 204 °C.

$C_{15}H_{14}N_4O_2$ (MG=282,3 g/mol); tömegspektrum: 283 (60%, M+H); 240 (21%); 91 (100%).

b) 7-Benzil-3-ciklopropil-1-(2-metoxi-etil)-xantin

3 g (11,0 mmol) fenti a) lépés szerint kapott 7-benzil-3-ciklopropil-xantinnek dimetil-formamiddal készült 60 °C hőmérsékletű forró oldatához 2,2 g (15,9 mmol) kálium-karbonátot adunk, majd az elegyet 60 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Az elegyhez ezután 1,51 g (15,9 mmol) 2-metoxi-etil-kloridot csepegtetünk, majd az elegyet 80 °C hőmérsékleten 6 óra hosszat keverjük. Ezt követően az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, majd csökkentett nyomáson betöményítést végzünk. Az olajos maradékot diklór-metánnal felvesszük, n nátrium-hidroxid-oldattal extraháljuk, vízzel semlegesre mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük, az így kapott anyagot minden további tisztítás nélkül a c) lépésben felhasználjuk.

Hozam: 2,7 g (az elméleti érték 71,7%-a); olvadáspont: 117 °C.

$C_{18}H_{20}N_4O_3$ (MG=340,4 g/mol, tömegspektrum: 340 (36%, M); 282 (43%); 148 (100%); 91 (86%).

c) 3-Ciklopropil-1-(2-metoxi-etil)-xantin (10. vegyület)

2,2 g (6,45 mmol) b) lépés szerint előállított 1,3,7-trisubsztituált xantint 250 ml etanolban 12 óra hosszat hidrálunk, e művelethez 1,05 aktív szénes palládiumot (10%-os) használunk. Az elegy fölé nitrogéngázt vezetünk, a katalizátort a hidrállást követően szűrővel eltávolítjuk, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük, majd a maradékot flashkromatográfia segítségével tisztítjuk, e művelethez kovasavgéllal töltött oszlopot és eluálószerként toluol/etanol 10:1 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 0,77 g (az elméleti érték 47,7%-a); olvadáspont: 203 °C.

$C_{11}H_{14}N_4O_3$ (MG=250,3 g/mol); tömegspektrum: 250 (55%, M); 192 (100%); 149 (56%); 148 (58%); 121 (82%); 120 (56%).

3. példa

3-Butil-1-(3-metoxi-propil)-xantin (14. vegyület)

a) 7-Benzil-3-butyl-xantin

52 g (0,25 mol) 3-butyl-xantint 300 ml metanolban szuszpendálunk, majd a szuszpenzióhoz 10 g (0,25 mol) 100 ml vízben feloldott nátrium-hidroxidot adunk, az elegyet 70 °C hőmérsékleten keverjük, ugyanezen a hőmérsékleten az elegyhez 42,8 g (0,25 mol) benzil-bromidot csepegtetünk, majd a reak-

cioelegyet 70–80 °C hőmérsékleten tartjuk 5 óra hosszat. Ezután az elegyhez 1,0 g (0,025 mol) nátrium-hidroxidot és 4,28 g (0,025 mol) benzil-bromidot adunk. Két további óra eltelté után az elegyet lehűtjük, 1500 ml vízzel meghígítjuk, hidegen vízsugárszivattyú alkalmazásával leszűrjük, a szűrőn maradt anyagot vízzel átmossuk, 1000 ml n nátrium-hidroxid-oldatban feloldjuk, szűrjük, majd koncentrált sósav segítségével keverés közben a pH-t lassan 3-ra állítjuk. A keletkezett kristályos anyagot az oldatból szűrővel elkülönítjük, a kapott anyagot vízzel kloridmentesre mossuk, majd csökkentett nyomáson szárítjuk.

Hozam: 54,1 g (az elméleti érték 72,5%-a); olvadáspont: 187 °C.

15 $C_{16}H_{18}N_4O_2$ (MG=298,3 g/mol); tömegspektrum: 298 (13%, M); 91 (100%).

b) 7-Benzil-3-butyl-1-(3-metoxi-propil)-xantin

3 g (10,0 mmol) a) lépés szerint előállított 7-benzil-3-butyl-xantint 90 ml dimetil-formamidban feloldunk, 60 °C hőmérsékleten az oldathoz 2,1 g (15,2 mmol) kálium-karbonátot adunk, majd az elegyet 60 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Ezután 1,3 g (12,0 mol) 3-metoxi-propil-kloridot csepegtetünk a fenti elegyhez, és 100 °C hőmérsékleten további 3 óra hosszat keverjük. Ezt követően az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, vizet adunk hozzá, majd diklór-metánnal extraháljuk. Az így kapott szerves fázist vízzel, majd n nátrium-hidroxid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, ezután csökkentett nyomáson betöményítjük. Az olajos maradékot flashkromatográfia segítségével kovasavgéllal töltött oszlopon tisztítjuk, e művelethez toluol és etanol 39:1 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 3,2 g (az elméleti érték 86,5%-a); sárgás színű olajos termék.

35 $C_{20}H_{26}N_4O_3$ (MG=370,5 g/mol); tömegspektrum: 371,3 (100%, M+H); 339,3 (16%); 298,3 (15%);

1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz); δ =0,90 (t, 3H, CH_2CH_3); 1,30 (szext., 2H, $CH_2CH_2CH_3$); 2,63 u. 1,75 (2 kvint., 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 3,32 (s, 3H, OCH_3); 3,34 (t, 2H, OCH_2); 5,48 (s, 2H, benz. H); 7,25–7,40 (m, 5H, aromás H); 8,26 (s, 1H, N=CH).

c) 3-Butyl-1-(3-metoxi-propil)-xantin (14. vegyület)

0,5 g (1,35 mmol) b) lépés szerint előállított 1,3,7-trisubsztituált xantint 50 ml etanolban 5 óra hosszat hidrálunk, e művelethez 0,1 g aktív szénes palládiumot (10%-os) adunk. Az elegy fölé nitrogéngázt vezetünk, a katalizátort szűrővel eltávolítjuk, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot metanol/metil-terc-butyl-éter elegyből átkristályosítjuk.

50 Hozam: 0,19 g (az elméleti érték 52,2%-a); olvadáspont: 157 °C.

$C_{13}H_{20}N_4O_3$ (MG=280,3 g/mol); tömegspektrum: 281,3 (M+H, 100%); 249,2 (M-OMe, 70%).

4. példa

1-Etoxi-metil-3-propil-xantin (18. vegyület)

a) 7-Benzil-3-propil-xantin

20 g (0,103 mol) 3-propil-xantinnek 112 ml metanol-lal készült szuszpenziójához 4,12 g (0,103 mol) ná-

rium-hidroxidnak 41 ml vízzel készült oldatát adjuk, majd az elegyet 70 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, ezt követően ugyanezen a hőmérsékleten az elegyhez 12,23 ml (0,103 mol) benzil-bromidot csepegtetünk, majd a reakcióelegyet 70 és 80 °C közötti hőmérsékleten tartjuk 4 óra hosszat. Ezután az elegyet lehűtjük, hidegen vízsugárszivattyú segítségével leszűrjük, a szűrőn maradt anyagot vízzel átmoszuk, majd a kapott terméket csökkentett nyomáson szárítjuk. Hozam 20,3 g (az elméleti érték 69,4%-a); olvadáspont: 186 °C.

$C_{15}H_{16}N_4O_2$ (MG=284,3 g/mol); tömegspektrum: 284 (18%, M); 242 (11%); 212 (13%); 91 (100%).

b) 7-Benzil-1-etoxi-metil-3-propil-xantin

2,2 g (7,7 mmol) a) lépés szerint kapott 7-benzil-3-propil-xantinnek 60 ml dimetil-formamiddal készült 60 °C hőmérsékletű oldatához 1,71 g (12,0 mmol) kálium-karbonátot adunk, majd az elegyet 60 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Ezután az elegyhez 0,93 ml (10,0 mmol) etoxi-metil-kloridot csepegtetünk, és az elegyet 80 °C hőmérsékleten 4,5 óra hosszat keverjük. Az elegyhez további 0,5 ml (5,3 mmol) etoxi-metil-kloridot adunk, majd az elegyet ismét 6 óra hosszat keverjük. Ezután 12 ml vizet és 5 ml metanolt adunk az elegyhez, ezt egy éjszakán át állni hagyjuk, ismét 60 ml vizet adunk hozzá, majd metil-terc-butil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízzel kétszer átmoszuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Az így kapott nyersteget flashkromatográfia segítségével kovasavgéllal töltött oszlopon tisztítjuk, e művelethez diklór-metán/metanol 19,8:0,2 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 2,28 g (az elméleti érték 87%-a); olvadáspont: 110 °C.

$C_{18}H_{22}N_4O_3$ (MG=342,4 g/mol); tömegspektrum: 342 (7%, M); 296 (13%); 285 (33%); 91 (100%).

c) 1-Etoxi-metil-3-propil-xantin (18. vegyület)

1,79 g (5,2 mmol) b) lépés szerint előállított 1,3,7-trisubsztituált xantint 200 ml etanolban feloldva 179 mg aktív szén palládiummal (10%-os) 6,5 óra hosszat hidrálunk. A hidrálás befejezte után az elegy fölé nitrogéngázt vezetünk, a katalizátort szűrővel eltávolítjuk, majd csökkentett nyomáson a szűrletet betöményítjük. A maradékot flashkromatográfia segítségével kovasavgéllal töltött oszlopon tisztítjuk, ehhez diklór-metán/metanol 19,8:8,2 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 1,12 g (az elméleti érték 85%-a); olvadáspont: 134 °C.

$C_{11}H_{16}N_4O_3$ (MG=252,3 g/mol); tömegspektrum: 252 (29%, M), 208 (40%); 195 (100%); 166 (65%); 136 (50%).

5. példa

3-Etil-1-propoxi-metil-xantin (27. vegyület)

a) 7-Benzil-3-etil-xantin

180 g (1 mol) 3-etil-xantint 1000 ml dimetil-formamidhoz adunk, majd keverés közben az elegyet 80 °C hőmérsékletre felmelegítjük, majd 88 g (0,64 mol) kálium-karbonát hozzáadása után az elegyhez 1 óra alatt

133 g (1,05 mol) benzil-kloridot csepegtetünk. Ezt követően az elegyet 2 óra hosszat 100 °C hőmérsékleten keverjük, 1000 ml vizet adunk hozzá, majd a keletkezett szilárd anyagot vízsugárszivattyú alkalmazásával szűrővel elkülönítjük, a szűrőn maradt anyagot sómentesre mossuk, majd vákuum-száritószekrényben 100 °C hőmérsékleten szárítjuk. Amennyiben szükséges, további tisztítást végezhetünk, amikor is a kapott anyagot n nátrium-hidroxid-oldatból 4 n sósavval kicsapva az 1a) példában leírtak szerint járunk el.

Hozam: 262 g (az elméleti érték 97%-a); olvadáspont: 218 °C.

$C_{14}H_{14}N_4O_2$ (MG=270,3 g/mol)

Analízis:

számított: C%=62,21; H%=5,22; N%=20,73;
talált: C%=62,07; H%=5,36; N%=20,84.

b) 7-Benzil-3-etil-1-propoxi-metil-xantin

Az 1b) példában leírtak szerint 27 g (0,1 mol) 7-benzil-3-etil-xantint nátriumsóvá alakítunk át, majd ezt 13 g (0,12 mol) propoxi-metil-kloridnak acetonitrilrel készült oldatával reagáltatjuk (ahol a propoxi-metil-kloridot 1,3,5-trioxán, 1-propanol és sósavgáz elegyből állítjuk elő 67%-os hozammal), a keletkezett vegyületet szokásos módon feldolgozzuk, így 30 g (az elméleti érték 87,6%-a), az analízis eredménye szerint tiszta terméket kapunk, amely anyagot adott esetben ecetsav-etil-észterből átkristályosíthatjuk.

$C_{18}H_{22}N_4O_3$ (MG=342,4 g/mol); olvadáspont: 92 °C.

Analízis:

számított: C%=63,14; H%=6,48; N%=16,36;
talált: C%=62,95; H%=6,55; N%=16,21.

c) 3-Etil-1-propoxi-metil-xantin (27. vegyület)

17,1 g (0,05 mol) b) lépés szerint előállított terméket és 5 g (0,08 mol) hangyasav-ammóniumsót 150 ml etanolban 6 g aktív szén palládium (10%-os) jelenlétében 35 °C hőmérsékleten több napig keverünk, amikor is lépésenként további hangyasav-ammóniumsó-adagokat adunk a reakcióelegybe, összesen 22 g (0,35 mol) sóelegyet használva. Az elegyet leszűrjük, a szűrletet betöményítjük, a maradékot nátrium-karbonát-oldattal felvesszük, kloroformmal mossuk, a vizes fázist 2 n sósavval 4-es pH-ra állítjuk, a keletkezett terméket kloroformmal kirázzuk, majd szárítást és a bepárlást követően a kapott anyagot ecetsav-etil-észterből átkristályosítjuk.

Hozam 8,6 g (az elméleti érték 68,2%-a); olvadáspont: 159 °C.

$C_{11}H_{16}N_4O_3$ (MG=252,3 g/mol)

Analízis:

számított: C%=52,37; H%=6,39; N%=22,21;
talált: C%=52,85; H%=6,88; N%=22,50.

Az 1c) példa szerint elvégzett hidrogenolitikus debenzilezés segítségével ugyanezen vegyületet állíthatjuk elő 58,9%-os hozammal.

6. példa

3-Izobutil-1-propoxi-metil-xantin (31. vegyület)

a) 7-Benzil-guanin-hidroklorid

40 g (0,147 mol) guanozinak 200 ml dimetil-szulfid-oxiddal készült szuszpenziójához 40 ml (0,34 mol) ben-

zil-bromidot csepegtetünk, majd az elegyet 4 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyhez 100 ml koncentrált sósavat adunk, majd szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezt követően az elegyhez 1200 ml metanolt adunk, a keletkezett csapadékot szűrőssel elkülönítjük és metanollal mossuk.

Hozam: 35,9 g (az elméleti érték 92%-a); olvadáspont: >325 °C.

$C_{12}H_{12}ClN_5O$ (MG=277,7 g/mol); bázis: $C_{12}H_{11}N_5O$ (MG=241,6 g/mol) tömegspektrum: 242,2 (100% M+H).

b) 7-Benzil-xantin

35,9 g (0,13 mol) a) lépés szerint kapott 7-benzil-guanin-hidrokloridot 90 ml víz és 807 ml jégcepet elegyében feloldunk, majd az oldatot 100 °C hőmérsékletre felmelegítjük. Az oldatot 50 °C-ra lehűtjük, ezután 35,88 g (0,52 mol) nátrium-nitritnek 90 ml vízzel készült oldatát adjuk egy adagban hozzá. Az elegyet 16 óra hosszat szobahőmérsékleten tartjuk, majd a keletkezett csapadékot vízsugárszivattyú alkalmazásával szűrőssel elkülönítjük, a szűrőn maradt anyagot vízzel átmoszuk, majd szárítjuk.

Hozam: 26,0 g (az elméleti érték 83%-a); olvadáspont: >266 °C.

$C_{12}H_{10}N_4O_2$ (MG=242,5 g/mol); tömegspektrum: 243,1 (95%, M+H); 91 (100%).

c) 7-Benzil-3-izobutil-xantin

1,5 g (6,2 mmol) b) lépés szerint kapott 7-benzil-xantint 50 ml dimetil-formamidban 50 °C hőmérsékleten feloldunk, majd az oldathoz részletekben 0,149 g (6,2 mmol) nátrium-hidridet adunk. Ezután az elegyet 50 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük, 0,67 ml (6,2 mmol) izobutil-bromidot csepegtetünk hozzá, majd 80 °C hőmérsékletre felmelegítjük. 5 óra eltelté után további 0,2 ml (1,86 mmol) izobutil-bromid-adagot adunk az elegyhez, majd 5 óra hosszat tovább keverjük. Ezután 12 ml vizet és 5 ml metanolt adunk a reakcióelegyhez, szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük, további 60 ml vizet adunk hozzá, ezután metil-terc-butil-éterrel háromszor extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük, majd kovasavgéllal töltött oszlopon flashkromatográfiás úton tisztítjuk; e művelethez diklór-metán/metanol 99:1 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 1,16 g (az elméleti érték 63%-a).

$C_{16}H_{18}N_4O_2$ (MG=298,3 g/mol)

1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz); δ =0,85 [d, 6H, $CH(CH_3)_2$]; 2,16 [m, 1H, $CH_2CH(CH_3)_2$]; 3,73 (d, 2H, CH_2CH); 5,45 (s, 2H, benzil H); 7,23–7,40 (m, 5H, aromás H); 8,20 (s, 1H, N=CH); 11,13 (s széles, 1H, NH).

d) 7-Benzil-3-izobutil-1-propoxi-metil-xantin

1,16 g (3,9 mmol) c) lépés szerint kapott 7-benzil-3-izobutil-xantinnek 60 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához 60 °C hőmérsékleten 0,86 g (6,2 mmol) kálium-karbonátot adunk, majd az elegyet ezen a hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Ezután 0,56 ml (5,1 mmol) propoxi-metil-kloridot csepegtetünk a reakcióelegyhez, amit 80 °C hőmérsékleten 5,5 óra

hosszat keverünk. Ezt követően 12 ml vizet és 5 ml metanolt adunk az elegyhez, ezt 1 éjszakán át állni hagyjuk, ismét 60 ml vizet adunk hozzá, majd 150-150 ml metil-terc-butil-éterrel négyszer extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 200 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyersterméket kovasavgéllal töltött oszlopon flashkromatográfiás úton tisztítjuk, e művelethez diklór-metánt használunk.

Hozam: 1,2 g (az elméleti érték 83%-a); olvadáspont: 72 °C.

$C_{20}H_{26}N_4O_3$ (MG=370,5 g/mol); tömegspektrum: 370 (40%, M); 310 (55%); 299 (100%); 256 (55%); 91 (85%).

e) 3-Izobutil-1-propoxi-metil-xantin (31. vegyület)

859 g (2,32 mmol) d) lépés szerint kapott 1,3,7-trisubsztituált xantint 22 ml etanolban 86 mg aktív szenes palládium (10%-os) jelenlétében 6 óra hosszat hígulunk. Az elegy fölé nitrogéngázt vezetünk, a katalizátort szűrőssel eltávolítjuk, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot kovasavgéllal töltött oszlopon flashkromatográfiás úton tisztítjuk, e művelethez diklór-metán és metanol 19:1 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 588 mg (az elméleti érték 90%-a); olvadáspont: 141 °C.

$C_{13}H_{20}N_4O_3$ (MG=280,3 g/mol); tömegspektrum: 280 (25%, M); 222 (37%); 209 (100%); 166 (85%); 136 (55%).

30

7. példa

3-Fenil-1-propoxi-metil-xantin (32. vegyület)

a) 7-Benzil-3-fenil-xantin

3,0 g (13,2 mmol) 3-fenil-xantinnek 18 ml metanollal készült szuszpenziójához 0,53 g (13,2 mmol) nátrium-hidroxidnak 5,3 ml vízzel készült oldatát adjuk, majd az elegyet 70 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Ezt követően az elegyhez 1,56 ml (13,2 mmol) benzil-bromidot csepegtetünk, az elegyet 7 óra hosszat 70 °C hőmérsékleten keverjük, majd lehűtés után a csapadékot vízsugárszivattyú alkalmazásával szűrőssel elkülönítjük, a szűrőn maradt anyagot vízzel átmoszuk, a csapadékot 50 ml n nátrium-hidroxid-oldatban feloldjuk, az oldhatatlan anyagot szűrőssel eltávolítjuk, majd 4 n sósavoldattal a pH-t 8–9 értékre állítjuk. Az így keletkezett csapadékot szűrőssel elkülönítjük, vízzel átmoszuk, majd kovasavgéllal töltött oszlopon flashkromatográfiás úton tisztítjuk, e lépéshez diklór-metán és metanol 79:1 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 1,13 g (az elméleti érték 27%-a); olvadáspont: 250 °C.

$C_{18}H_{14}N_4O_2$ (MG=318,6 g/mol); tömegspektrum: 319 (100%, M+H); 91 (19%).

b) 7-Benzil-3-fenil-1-propoxi-metil-xantin

0,65 g (2,04 mmol) a) lépés szerint kapott 7-benzil-3-fenil-xantinnek 20 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához 60 °C hőmérsékleten 0,45 g (3,26 mmol) kálium-karbonátot adunk, majd az elegyet ezen a hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Ezután 0,29 ml (2,65 mmol) propoxi-metil-kloridot csepegte-

tünk az elegyhez, és 80 °C hőmérsékleten 1,5 óra hosszat keverjük. Ezután 20 ml vizet adunk az elegyhez, 24-24 ml metil-terc-butil-éterrel háromszor extrahálunk, az egyesített szerves fázisokat 12-12 ml vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Az így kapott nyersteget kavasavgéllel töltött oszlopon flashkromatográfia segítségével tisztítjuk, e művelethez heptán és etil-acetát 5:7 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 0,69 g (az elméleti érték 87%-a); olvadáspont: 103 °C.

$C_{22}H_{22}N_4O_3$ (MG=390,4 g/mol); tömegspektrum: 391,2 (100%, M+H); 331,2 (12%); 241,1 (25%).

c) 3-Fenil-1-propoxi-metil-xantin (32. vegyület)

535 mg (1,37 mmol) b) lépés szerint kapott 1,3,7-trisubsztituált xantint 20 ml etanolban feloldunk, majd az oldatot 50 mg aktív szénes palládium (10%-os) jelenlétében hidráljuk. Az elegy fölé nitrogéngázt vezetünk, a katalizátort szűrővel eltávolítjuk, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot flashkromatográfia segítségével kavasavgéllel töltött oszlopon tisztítjuk, e lépéshez diklór-metán és metanol 19:0,3 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 232 g (az elméleti érték 56%-a); olvadáspont: 250 °C.

$C_{16}H_{16}N_4O_3$ (MG=300,3 g/mol); tömegspektrum: 300 (23%, M); 242 (68%); 229 (55%); 185 (100%).

8. példa

3-Ciklopropil-metil-1-propoxi-metil-xantin (34. vegyület)

a) 7-Benzil-3-ciklopropil-metil-xantin

7 g (29,0 mmol) 6b) példa szerint előállított 7-benzil-xantint 200 ml dimetil-formamidban feloldunk, az oldatot 50 °C hőmérsékletre felmelegítjük, részletekben 0,69 g (29,0 mmol) nátrium-hidridet adunk hozzá, majd az elegyet 1 óra hosszat 50 °C hőmérsékleten keverjük. Ezen szuszpenzióhoz 2,76 ml (29,0 mmol) ciklopropil-metil-bromidot adunk, majd az elegy hőmérsékletét 80 °C-ra emeljük. Az elegyet 7 óra hosszat 80 °C hőmérsékleten tartjuk, majd ismét 1 ml (11,0 mmol) ciklopropil-metil-bromidot adunk hozzá. További 6 óra eltelté után 24 ml vizet és 10 ml metanolt adunk az elegyhez, egy éjszakán át állni hagyjuk, majd ismét 120 ml vízzel meghígítjuk, ezután 300-300 ml metil-terc-butil-éterrel háromszor extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A kapott nyersteget flashkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez kavasavgéllel töltött oszlopot és eluálószerként diklór-metán és metanol 99:1 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 4,8 g (az elméleti értéke 56%-a); olvadáspont: 185 °C.

$C_{16}H_{16}N_4O_2$ (MG=296,4 g/mol); tömegspektrum: 297,3 (100%, M+H).

b) 7-Benzil-3-ciklopropil-metil-1-propoxi-metil-xantin

1,5 g (5,06 mmol) a) lépés szerint kapott 7-benzil-3-ciklopropil-metil-xantint 60 ml dimetil-formamidban feloldunk, az oldathoz 60 °C hőmérsékleten 1,12 g

(8,1 mmol) kálium-karbonátot adunk, majd az elegyet ezen a hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Ezután a reakcióelegyhez 722 μ l (6,58 mmol) propoxi-metil-kloridot csepegtetünk, és az elegyet 80 °C hőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük. 12 ml víz és 5 ml metanol hozzáadása után az elegyet 50 °C hőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. Ezután ismét 60 ml vizet adunk hozzá, metil-terc-butil-éterrel háromszor extrahálunk, az egyesített szerves fázisokat vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A kapott nyersteget flashkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez kavasavgéllel töltött oszlopot, valamint diklór-metán és metanol 19,8:0,2 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 1,32 g (az elméleti érték 71%-a); olvadáspont: 88 °C.

$C_{20}H_{24}N_4O_3$ (MG=368,4 g/mol); tömegspektrum: 368 (9%, M); 310 (11%); 297 (13%); 91 (100%).

c) 3-Ciklopropil-metil-1-propoxi-metil-xantin (34. vegyület)

938 mg (2,55 mmol) b) lépés szerint előállított 1,3,7-trisubsztituált xantint 60 ml etanolban feloldunk, majd az oldatot 130 mg aktív szénes palládium (10%-os) jelenlétében 15 óra hosszat hidráljuk. A műveletet követően az elegy fölé nitrogéngázt vezetünk, a katalizátort szűrővel eltávolítjuk, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot flashkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez kavasavgéllel töltött oszlopot és diklór-metán/metanol 39:1 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 671 mg (az elméleti értéke 95%-a); olvadáspont: 132 °C.

$C_{13}H_{18}N_4O_3$ (MG=278,3 g/mol); tömegspektrum: 278 (26%, M); 220 (80%); 207 (64%); 136 (87%); 122 (67%); 55 (100%).

9. példa

1-(2-Propoxi-etil)-3-propil-xantin (37. vegyület)

a) 7-Benzil-1-(2-propoxi-etil)-3-propil-xantin

2,2 g (7,8 mmol) 4a) példa szerint előállított 7-benzil-3-propil-xantinnek 70 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához 60 °C hőmérsékleten 1,7 g (12,48 mmol) kálium-karbonátot adunk, majd az elegyet ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezt követően 1,3 ml (10,14 mmol) 2-propoxi-etil-kloridot csepegtetünk az elegyhez, majd 80 °C hőmérsékleten 10 óra hosszat tovább keverjük. 1,2 ml metanol és 14 ml víz hozzáadása után az elegyet 1 éjszakán át állni hagyjuk, további 70 ml vízzel meghígítjuk, majd 84-84 ml metil-terc-butil-éterrel extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 42-42 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Az így kapott nyersteget flashkromatográfia segítségével kavasavgéllel töltött oszlopon tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán és metanol 19:0,1 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 2,3 g (az elméleti érték 80%-a); olvadáspont: 55 °C.

$C_{19}H_{24}N_4O_3$ (MG=356,4 g/mol); tömegspektrum: 356 (10%, M); 297 (15%); 285 (38%); 91 (100%).

b) 1-(2-Propoxi-etil)-3-propil-xantin (37. vegyület)

1,75 g (4,7 mmol) a) lépés szerint kapott 1,3,7-trisubsztituált xantint 75 ml etanolban feloldunk, az oldatot 0,2 g aktív szén szénes palládium (10%-os) jelenlétében 6 óra hosszat hidráljuk. Az elegy fölé nitrogéngázt vezetünk, a katalizátort szűrővel eltávolítjuk, majd csökkentett nyomáson a szűrőletet bepároljuk. A maradékot flashkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez kavasavgéllal töltött oszlopot és diklór-metán/metanol 38:1 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 0,93 g (az elméleti érték 70%-a); olvadáspont: 137 °C.

$C_{13}H_{20}N_4O_3$ (MG=280,6 g/mol); tömegspektrum: 281,3 (45%, M+H); 221,2 (100%).

10. példa

1-Butoxi-metil-3-izopropil-xantin (42. vegyület)

a) 7-Benzil-3-izopropil-xantin

3,5 g (1,45 mmol) 6b) példa szerint előállított 7-benzil-xantinnek 60 ml dimetil-formamiddal készült oldatát 50 °C hőmérsékletre felmelegítjük, majd részletekben 0,35 g (1,45 mmol) nátrium-hidridet adunk hozzá, az elegyet 20 ml dimetil-formamiddal meghígítjuk, és 50 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Az így kapott szuszpenzióhoz 1,36 ml (1,45 mmol) 2-bróm-propán adunk, majd az elegy hőmérsékletét 80 °C-ra emeljük. A reakció előrehaladása során további 2-bróm-propán-adagokat adunk az elegyhez, összesen 4,91 ml (52,3 mmol) 2-bróm-propán kerül felhasználásra. Miután az elegyet összesen 16 óra hosszat 80 °C hőmérsékleten tartottuk, az elegyhez 10 ml vizet és 2 ml metanolt adunk, 10 percig keverjük, majd további 70 ml vizet adunk hozzá, 70-70 ml metil-terc-butil-éterrel háromszor extraháljuk. A szerves fázisokat vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A kapott nyersterméket kavasavgéllal töltött oszlopon flashkromatográfia segítségével tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán/metanol 19:0,4 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 1,17 g (az elméleti értéke 29%-a); olvadáspont: 219 °C.

$C_{15}H_{18}N_4O_2$ (MG=286,6 g/mol); tömegspektrum: 285,2 (100%, M+H).

b) 7-Benzil-1-butoxi-metil-3-izopropil-xantin

0,75 g (2,64 mmol) a) lépés szerint kapott 7-benzil-3-izopropil-xantinnek 20 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához 60 °C hőmérsékleten 0,583 g (4,22 mmol) kálium-karbonátot adunk, majd az elegyet ezen a hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Ezt követően 0,42 g (3,43 mmol) butoxi-metil-kloridot csepegtetünk az elegyhez, majd 80 °C hőmérsékleten 6 óra hosszat keverjük. További 0,11 g (0,87 mmol) butoxi-metil-kloridot adunk az elegyhez, majd ismét 5 óra hosszat keverjük. 20 ml víz hozzáadása után az elegyet 30-30 ml metil-terc-butil-éterrel extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 20-20 ml vízzel kétszer mossuk, vízmentes magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. Az így kapott nyersterméket kavasavgéllal töltött oszlopon

flashkromatográfia segítségével tisztítjuk, eluálószerként heptán/etil-acetát 2:1 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 0,66 g (az elméleti értéke 68%-a); olajos termék. $C_{20}H_{26}N_4O_2$ (MG=370,7 g/mol); tömegspektrum: 371,4 (100%, M+H); 297,2 (33%);

1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz); δ : 0,82 [t, 3H, $(CH_2)_3CH_3$]; 1,48 [d, 6H, $CH(CH_3)_2$]; 1,14–1,56 [m, 4H, $CH_2(CH_2)_2CH_3$]; 3,50 (t, 2H, OCH_2); 5,06 [m, 1H, $CH(CH_3)_2$]; 5,30 (s, 2H, benzil H); 5,50 (s, 2H, OCH_2N); 7,24–7,43 (m, 5H, aromás H); 8,31 (s, 1H, N=CH).

c) 1-Butoxi-metil-3-izopropil-xantin (42. vegyület)

660 mg (1,78 mmol) b) lépés szerint kapott 1,3,7-trisubsztituált xantint 60 ml etanolban feloldunk, majd az oldatot 86 mg aktív szén szénes palládium (10%-os) jelenlétében 14 óra hosszat hidráljuk. Az elegy fölé nitrogéngázt vezetünk, a katalizátor leszűrése után a szűrőletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot kavasavgéllal töltött oszlopon flashkromatográfia segítségével tisztítjuk, e művelethez diklór-metán/metanol 19:0,3 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 416 mg (az elméleti érték 83%-a); olvadáspont: 131 °C.

$C_{13}H_{20}N_4O_3$ (MG=280,3 g/mol); tömegspektrum: 281,2 (100%, M+H); 207,2 (30%).

11. példa

1-izobutoxi-metil-3-metil-xantin (48. vegyület)

a) 7-Benzil-1-izobutoxi-metil-3-metil-xantin

2,25 g (8,8 mmol) 1a) példa szerint előállított 7-benzil-3-metil-xantinnek 50 ml N-metil-pirrolidonnal készült szuszpenziójához 60 °C hőmérsékleten 1,9 g (14,08 mmol) kálium-karbonátot adunk, majd ezen a hőmérsékleten az elegyet 1 óra hosszat keverjük. 1,4 g (11,44 mmol) izobutoxi-metil-kloridot csepegtetünk az elegyhez, majd 3 óra hosszat 80 °C hőmérsékleten keverjük. További 0,5 g (4,4 mmol) izobutoxi-metil-klorid-adagot adunk az elegyhez, majd ismét 2 óra hosszat keverjük. 50 ml víz hozzáadása után 60-60 ml metil-terc-butil-éterrel háromszor extrahálunk. Az egyesített szerves fázisokat 30-30 ml vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A kapott nyersterméket kavasavgéllal töltött oszlopon flashkromatográfia segítségével tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán/metanol 19:02 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 2,54 g (az elméleti érték 85%-a); olvadáspont: 76 °C.

$C_{18}H_{22}N_4O_3$ (MG=342,4 g/mol); tömegspektrum: 343,3 (100%, M+H); 269,2 (88%); 179,1 (24%).

b) 1-izobutoxi-metil-3-metil-xantin (48. vegyület)

2,1 g (6,14 mmol) a) lépés szerint előállított 1,3,7-trisubsztituált xantint 50 ml etanolban feloldunk, az oldatot 0,4 g aktív szén szénes palládium (10%-os) jelenlétében 25 óra hosszat hidráljuk. Az elegy fölé nitrogéngázt vezetünk, a katalizátor leszűrése után a szűrőletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot kavasavgéllal töltött oszlopon flashkromatográfia segítségével tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán/metanol 19:0,3 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 0,59 g (az elméleti érték 38%-a); olvadáspont: 160 °C.

$C_{11}H_{16}N_4O_3$ (MG=252,3 g/mol); tömegspektrum: 252 (7%, M); 196 (10%); 180 (100%); 179 (88%); 167 (56%).

12. példa

1-szek-Butoxi-metil-3-etil-xantin (52. vegyület)

a) 7-Benzil-1-szek-butoxi-metil-3-etil-xantin

3,0 g (11,0 mmol) 5a) példa szerint előállított 7-benzil-3-etil-xantinnek 60 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához 60 °C hőmérsékleten 2,45 g (18,0 mmol) kálium-karbonátot adunk, majd az elegyet ezen a hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Ezt követően 1,77 g (14,0 mmol) szek-butoxi-metil-kloridot csepegtetünk az elegyhez, és 80 °C hőmérsékleten 5 óra hosszat keverjük. Ismét 0,7 g (5,5 mmol) szek-butoxi-metil-kloridot adunk az elegyhez, majd további 3 óra hosszat keverjük. 12 ml víz és 5 ml metanol hozzáadása után az elegyet 50 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután további 60 ml vizet adunk az elegyhez, 200-200 ml metil-terc-butil-éterrel háromszor extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 200 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A kapott nyersteget kavasavval töltött oszlopon flashkromatográfia segítségével tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán/metanol 19,8:0,2 arányú elegyét alkalmazzuk.

Hozam: 3,29 g (az elméleti érték 84%-a); olajos termék.

$C_{19}H_{24}N_4O_3$ (MG=356,4 g/mol); tömegspektrum: 356 (4%, M); 284 (71%); 271 (32%); 91 (100%);

1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ =0,73 (t, 3H, CH_2CH_3); 1,05 (d, 3H, $CHCH_3$); 1,21 (t, 3H, NCH_2CH_3); 1,35 (kvint., 2H, $CHCH_2CH_3$); 3,57 (szext., 1H, $CHCH_2$); 4,02 (q, 2H, NCH_2CH_3); 5,30 (AB-rendszer, 2H, OCH_2N); 5,50 (s, 2H, benzil H); 7,23–7,40 (m, 5H, aromás H); 8,32 (s, 1H, N=CH).

b) 1-szek-Butoxi-metil-3-etil-xantin (52. vegyület)

2,73 g (7,66 mmol) a) lépés szerint előállított 1,3,7-trisubsztituált xantint 100 ml etanolban feloldunk, majd 273 mg aktív szénes palládium (10%-os) jelenlétében 12,5 óra hosszat hidráljuk. Az elegy fölé nitrogéngázt vezetünk, a katalizátort szűrővel eltávolítjuk, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot kavasavval töltött oszlopon flashkromatográfia segítségével tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán/metanol 19,7:0,3 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 1,82 g (az elméleti érték 89%-a); olvadáspont: 189 °C.

$C_{12}H_{18}N_4O_3$ (MG=266,3 g/mol); olvadáspont: 266 (4%, M); 194 (87%); 193 (100%); 181 (63%); 136 (87%).

13. példa

1-(2-Metoxi-etoxi-metil)-3-metil-xantin (53. vegyület)

a) 7-Benzil-1-(2-metoxi-etoxi-metil)-3-metil-xantin

25,6 g (0,1 mol) 1a) példa szerint előállított 7-benzil-3-metil-xantint, 15,2 g (0,11 mol) kálium-karbonátot és 16,2 g (0,13 mol) 2-metoxi-etoxi-metil-kloridot

500 ml acetonitrillel elegyítünk, majd az elegyet keverés közben 5 óra hosszat 50 °C hőmérsékleten tartjuk, ezután a reakcióelegyet az 1b) példa szerint feldolgozzuk, a kapott olajos terméket kavasavval töltött oszlopon átszűrve tisztítjuk, eluálószerként kloroform és metanol 10:1 elegyét használjuk.

Hozam: 22,8 g (az elméleti érték 66,2%-a); olajos termék.

$C_{17}H_{20}N_4O_4$ (MG=344,3 g/mol)

10 Analízis:

számított: C%=59,29; H%=5,85; N%=16,27;

talált: C%=59,01; H%=5,93; N%=16,02.

b) 1-(2-Metoxi-etoxi-metil)-3-metil-xantin (53. vegyület)

15 22,7 g (0,066 mol) a) lépés szerint kapott vegyületet az 1c) példában leírtak szerint hidrogenolitikus debenzilezésnek vetjük alá; kromatográfiás tisztítás és etanolból történő átkristályosítás után 10,9 g végterméket kapunk (az elméleti érték 65%-a).

20 $C_{10}H_{14}N_4O_4$ (MG=254,3 g/mol); olvadáspont: 188 °C.

Analízis:

számított: C%=47,24; H%=5,55; N%=22,04;

talált: C%=47,22; H%=5,45; N%=22,06.

25 14. példa

3-Etil-1-(2-(2-metoxi-etoxi)-etil)-xantin (56. vegyület)

14 g (0,037 mol) 7-benzil-3-etil-1-(2-(2-metoxi-etoxi)-etil)-xantint állítunk elő, kiindulási anyagként az 5a) példa szerint előállított 7-benzil-3-etil-xantint és a 2b) példa szerint előállított 1-bróm-2-(2-metoxi-etoxi)-etánt használjuk. A művelet hozama az elméleti érték 98%-a ($C_{19}H_{24}N_4O_4$ (MG=372,4 g/mol)).

Diizopropil-éterből végzett átkristályosítás után a termék olvadáspontja: 64 °C;

Elemanalízis:

számított: C%=61,28; H%=6,50; N%=15,04;

talált: C%=61,44; H%=6,49; N%=15,26.

Az 1c) példában leírtak szerint hidrogenolitikus debenzilezést végzünk. A kapott nyersteget oszlop-kromatográfiás tisztításnak vetjük alá, majd etil-acetátból közvetlenül ezután átkristályosítást végzünk.

Hozam: 7,5 g (az elméleti érték 71,8%-a);

Olvadáspont: 140 °C.

45 $C_{12}H_{18}N_4O_4$ (MG=282,3 g/mol)

Analízis:

számított: C%=51,05; H%=6,43; N%=19,85;

talált: C%=51,51; H%=6,37; N%=19,87.

50 15. példa

3-Metil-1-(2-fenoxi-etil)-xantin (60. vegyület)

a) 7-Benzil-3-metil-1-(2-fenoxi-etil)-xantin

3,0 g (11,7 mmol) 1a) példa szerint előállított 7-benzil-3-metil-xantinnek 70 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához 60 °C hőmérsékleten 2,6 g (18,72 mmol) kálium-karbonátot adunk, majd a szuszpenziót 1 óra hosszat ezen a hőmérsékleten keverjük. Ezt követően 3,1 g (15,21 mmol) 2-fenoxi-etil-bromidot csepegtetünk az elegyhez, és 80 °C hőmérsékleten 5 óra hosszat keverjük. Ezt követően a nyersteget

szűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük, a maradékot diklór-metánnal felvesszük, n nátrium-hidroxid-oldattal egyszer, majd vízzel kétszer mossuk. A szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyersterméket kovasavgéllal töltött oszlopon flashkromatográfia segítségével tisztítjuk, eluálószerként heptán és etil-acetát 1:2 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 3,52 g (az elméleti érték 80%-a); olvadáspont: 141 °C.

$C_{21}H_{20}N_4O_3$ (MG=376,4 g/mol); tömegspektrum: 376 (2%, M); 283 (100%); 91 (87%).

b) 3-Metil-1-(2-fenoxi-etil)-xantin (60. vegyület)

3,0 g (8,0 mmol) a) lépés szerint előállított 1,3,7-trisubsztituált xantint 500 ml etanolban feloldunk, majd az oldatot 0,3 g aktív szénes palládium (10%-os) jelenlétében 6 óra hosszat hidráljuk. Az elegy fölé nitrogéngázt vezetünk, a katalizátort leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot kovasavgéllal töltött oszlopon flashkromatográfia segítségével tisztítjuk, eluálószerként heptán/etil-acetát 1:10 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 1,09 g (az elméleti érték 48%-a); olvadáspont: 207 °C.

$C_{14}H_{14}N_4O_3$ (MG=286,3 g/mol); tömegspektrum: 287,2 (45%, M+H); 193,1 (100%).

16. példa

1-(4-Klór-fenoxi-metil)-3-metil-xantin (65. vegyület)

a) 7-Benzil-1-(4-klór-fenoxi-metil)-3-metil-xantin

3,0 g (12,0 mmol) 1a) példa szerint előállított 7-benzil-3-metil-xantinnek 50 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához 60 °C hőmérsékleten 2,59 g (19,0 mmol) kálium-karbonátot adunk, majd az elegyet ezen a hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Ezután 2,69 g (15,0 mmol) 4-klór-fenoxi-metil-kloridot csepegtetünk az elegyhez, majd 80 °C hőmérsékleten 8 óra hosszat keverjük. A nyerselegyet leszűrjük, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük, a maradékot diklór-metánnal felvesszük, és n nátrium-hidroxid-oldattal egyszer, majd vízzel kétszer mossuk. A szerves fázisokat magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyersterméket kovasavgéllal töltött oszlopon flashkromatográfia segítségével tisztítjuk, eluálószerként diklór-metán/metanol 19,8:0,2 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 4,15 g (az elméleti érték 87%-a); olvadáspont: 96 °C.

$C_{20}H_{17}ClN_4O_3$ (MG=396,8 g/mol); tömegspektrum: 398 (2%, ^{37}Cl , M); 396 (6%, ^{35}Cl , M); 269 (100%); 91 (72%).

b) 1-(4-Klór-fenoxi-metil)-3-metil-xantin (65. vegyület)

3,37 g (8,5 mmol) a) lépés szerint kapott 1,3,7-trisubsztituált xantint 450 ml etanolban feloldunk, az oldatot 0,34 g aktív szénes palládium (10%-os) jelenlétében 5 óra hosszat hidráljuk. Az elegy fölé nitrogéngázt vezetünk, a katalizátort leszűrjük, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot flashkromatográfia segítségével tisztítjuk, ehhez RP-18 jelzé-

sű oszlopot, valamint víz és acetonitril 7:3 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 0,91 g (az elméleti érték 34%-a); olvadáspont: 218 °C.

5 $C_{13}H_{11}ClN_4O_3$ (MG=306,7 g/mol); tömegspektrum: 309,1 (6%, ^{37}Cl , M+H); 307,1 (19%, ^{35}Cl , M+H); 179,1 (100%); 167,1 (11%).

17. példa

10 *1-Benzil-oxi-metil-3-metil-xantin (68. vegyület)*

a) 3-Metil-7-tritil-xantin

3,9 g (23,5 mmol) 3-metil-xantinnek 85 ml dimetil-formamiddal készült szuszpenziójához 60 °C hőmérsékleten 0,62 g (25,88 mmol) nátrium-hidridet adunk, az elegyet ezen a hőmérsékleten 1,5 óra hosszat keverjük, majd 90 °C hőmérsékletre felmelegítjük. 6,6 g (23,67 mmol) tritil-kloridnak 30 ml dimetil-formamiddal készült elegyét fenti elegyhez adva azt 90 °C hőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük. Ezt követően vízszivattyúval az elegyet leszívátjuk, a szűrletet csökkentett nyomáson betöményítjük, a maradékot n nátrium-hidroxiddal felvesszük, 80 °C hőmérsékletre felmelegítjük, majd ismét átszűrjük. A szűrlet pH-ját 2 n sósavoldattal 4–5 értékre állítjuk. A keletkezett csapadékot flashkromatográfiás úton tisztítjuk, e művelethez kovasavgéllal töltött oszlopot és diklór-metán/metanol 19:0,2 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 6,55 g (az elméleti érték 68%-a); olvadáspont: 242 °C.

30 $C_{25}H_{20}N_4O_2$ (MG=408,7 g/mol); tömegspektrum: 409,1 (21%, M+H); 244,2 (17%); 243,2 (100%); 167,0 (17%).

b) 1-Benzil-oxi-metil-3-metil-7-tritil-xantin

2,4 g (5,9 mmol) a) lépés szerint kapott 3-metil-7-tritil-xantint 50 ml dimetil-formamidban feloldunk, az oldathoz 60 °C hőmérsékleten 1,3 g (9,44 mmol) kálium-karbonátot adunk, majd az elegyet ezen hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Ezután 1,06 ml (7,67 mmol) benzil-oxi-metil-kloridot csepegtetünk az elegyhez, és 80 °C hőmérsékleten 7 óra hosszat keverjük. 50 ml víz hozzáadása után az elegyet 60–60 ml metil-terc-butil-éterrel háromszor extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 30–30 ml vízzel átmoszuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyersterméket flashkromatográfiás úton tisztítjuk, ehhez kovasavgéllal töltött oszlopot, valamint heptán és etil-acetát 3:2 elegyét használjuk.

Hozam: 1,57 g (az elméleti érték 51%-a); olvadáspont: 164 °C;

50 $C_{33}H_{28}N_4O_3$ (MG=528,9 g/mol); tömegspektrum: 535,2 (74%, M+Li); 243,1 (100%).

c) 1-Benzil-oxi-metil-3-metil-xantin (68. vegyület)

1,2 g (2,27 mmol) b) lépés szerint kapott 1,3,7-trisubsztituált xantinnek 11 ml etanollal készült szuszpenziójához 1,1 ml etanol és 2,2 ml n sósavoldat elegyét adjuk. Visszafolyató hűtő alkalmazásával az elegyet 1,5 óra hosszat forraljuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük és flashkromatográfiásan tisztítjuk; ehhez kovasavgéllal töltött oszlopot, valamint diklór-metán és metanol 19:0,5 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 0,6 g (az elméleti érték 92%-a); olvadáspont: 208 °C.

$C_{14}H_{14}N_4O_3$ (MG=286,3 g/mol); tömegspektrum: 287,2 (57%, M+H); 257,1 (77%); 179,1 (100%); 91,1 (24%).

18. példa

1-(2-(4-Klór-benzil-oxi)-etil)-3-metil-xantin (70. vegyület)

a) 1-(2-(4-Klór-benzil-oxi)-etil)-3-metil-7-tritil-xantin

2,4 g (5,9 mmol) 17a) példa szerint előállított 3-metil-7-tritil-xantint 50 ml N-metil-pirrolidonban feloldunk, az oldathoz 60 °C hőmérsékleten 1,3 g (9,44 mmol) kálium-karbonátot adunk, majd ezen a hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Ezután 1,57 g (7,67 mmol) 2-(4-klór-benzil-oxi)-etil-kloridot csepegtetünk az elegyhez, és 80 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. További 1,0 g 4,9 mmol 2-(4-klór-benzil-oxi)-etil-kloridot adunk az elegyhez, majd ismét 1 óra hosszat keverjük. 50 ml víz hozzáadása után 60-60 ml metil-terc-butil-éterrel háromszor extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat 30-30 ml vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, majd csökkentett nyomáson betöményítjük. A nyersterméket flashkromatog-

ráfias úton tisztítjuk, ehhez kovasavgéllal töltött oszlopot, valamint heptán/etil-acetát 3:2 arányú elegyét használjuk.

Hozam: 2,13 g (az elméleti érték 63%-a); olvadáspont: 179 °C.

$C_{34}H_{29}ClN_4O_3$ (MG=577,1 g/mol); tömegspektrum: 585 (5%, ^{37}Cl , M+Li); 583,2 (8%, ^{35}Cl , M+Li); 243,1 (100%).

b) 1-(2-(4-Klór-benzil-oxi)-etil)-3-metil-xantin (70. vegyület)

1,3 g (2,26 mmol) a) lépés szerint előállított 1,3,7-trisubsztituált xantinnek 14 ml etanollal készült szuszpenziójához 1,4 ml etanol és 2,8 ml n sósavoldat elegyét adjuk. Az így kapott elegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 1 óra hosszat forraljuk, csökkentett nyomáson betöményítjük, majd flashkromatográfiával tisztítjuk, ehhez kovasavgéllal töltött oszlopot, valamint diklór-metán/metanol 19:0,5 arányú elegyét használjuk.

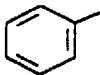
20 Hozam: 0,72 g (az elméleti érték 95%-a); olvadáspont: 152 °C.

$C_{15}H_{15}ClN_4O_3$ (MG=334,7 g/mol); tömegspektrum: 336 (1%, ^{37}Cl , M); 334 (2%, ^{35}Cl , M); 194 (100%); 179 (25%); 166 (65%).

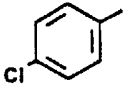
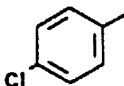
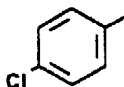
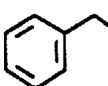
1. táblázat
(I) általános képletű vegyületek

Vegyület	R ¹	A	R ²	Olvadáspont (°C)
1.	CH ₃ –	–CH ₂ –	CH ₃ –	218
2.	CH ₃ –	–CH ₂ –	CH ₃ –CH ₂ –	178
3.	CH ₃ –	–CH ₂ –	CH ₃ –(CH ₂) ₂ –	160
4.	CH ₃ –	–CH ₂ –	CH ₃ –(CH ₂) ₃ –	160
5.	CH ₃ –	–CH ₂ –		205
6.	CH ₃ –	–CH ₂ CH ₂ –	CH ₃ –	188
7.	CH ₃ –	–CH ₂ CH ₂ –	CH ₃ –CH ₂ –	176
8.	CH ₃ –	–CH ₂ CH ₂ –	CH ₃ –(CH ₂) ₂ –	140
9.	CH ₃ –	–CH ₂ CH ₂ –	CH ₃ –(CH ₂) ₃ –	115
10.	CH ₃ –	–CH ₂ CH ₂ –		203
11.	CH ₃ –	–CH ₂ CH ₂ CH ₂ –	CH ₃ –	196
12.	CH ₃ –	–CH ₂ CH ₂ CH ₂ –	CH ₃ –CH ₂ –	221
13.	CH ₃ –	–CH ₂ CH ₂ CH ₂ –	CH ₃ –(CH ₂) ₂ –	163
14.	CH ₃ –	–CH ₂ CH ₂ CH ₂ –	CH ₃ –(CH ₂) ₃ –	157
15.	CH ₃ –	–CH ₂ CH ₂ CH ₂ –		208
16.	CH ₃ –CH ₂ –	–CH ₂ –	CH ₃ –	198
17.	CH ₃ –CH ₂ –	–CH ₂ –	CH ₃ –CH ₂ –	176
18.	CH ₃ –CH ₂ –	–CH ₂ –	CH ₃ –(CH ₂) ₂ –	134

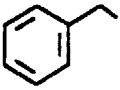
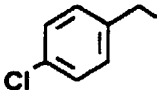
1. táblázat (folytatás)

Vegyület	R ¹	A	R ²	Olvadáspont (°C)
19.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	129
20.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ -		210
21.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -	187
22.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	204
23.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	153
24.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	136
25.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -		214
26.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -	156
27.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	159
28.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	122
29.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	(CH ₃) ₂ -CH-	152
30.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	119
31.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -	141
32.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -		220
33.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -		197
34.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -		132
35.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -	174
36.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	192
37.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	137
38.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	138
39.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -		202
40.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -	CH ₃ -	130
41.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	144
42.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -	(CH ₃) ₂ -CH-	131
43.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -	159
44.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	165
45.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	116
46.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	119
47.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -		160
48.	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -	160
49.	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	182

1. táblázat (folytatás)

Vegyület	R ¹	A	R ²	Olvadáspont (°C)
50.	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -	-CH ₂ -		181
51.	CH ₃ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	-CH ₂ -	CH ₃ -	175
52.	CH ₃ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	189
53.	CH ₃ -O-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -	188
54.	CH ₃ -O-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	166
55.	CH ₃ -O-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -	121
56.	CH ₃ -O-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	140
57.		-CH ₂ -	CH ₃ -	190
58.		-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	196
59.		-CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	139
60.		-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -	207
61.		-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	221
62.		-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	176
63.		-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	121
64.		-CH ₂ CH ₂ -		236
65.		-CH ₂ -	CH ₃ -	218
66.		-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	205
67.		-CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	169
68.		-CH ₂ -	CH ₃ -	208

1. táblázat (folytatás)

Vegyület	R ¹	A	R ²	Olvadáspont (°C)
69.		-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	142
70.		-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -	152

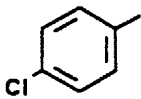
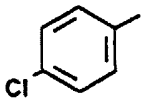
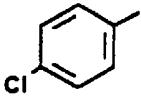
2. táblázat
(VIII) általános képletű közbenső termékek (R^a=benzilcsoport)

Vegyület	R ¹	A	R ²	Olvadáspont (°C)
71.	CH ₃ -	-CH ₂ -	CH ₃ -	114
72.	CH ₃ -	-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	124
73.	CH ₃ -	-CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	134
74.	CH ₃ -	-CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	93
75.	CH ₃ -	-CH ₂ -		141
76.	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -	90
77.	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	90
78.	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	99
79.	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	olaj
80.	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -		117
81.	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -	89
82.	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	92
83.	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	91
84.	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	olaj
85.	CH ₃ -	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		86
86.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -	103
87.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	91
88.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	110
89.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	olaj
90.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ -		112
91.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -	112
92.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	125
93.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	84
94.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	olaj
95.	CH ₃ -CH ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -		110

2. táblázat (folytatás)

Vegyület	R ¹	A	R ²	Olvadáspont (°C)
96.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -	109
97.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	92
98.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	82
99.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	(CH ₃) ₂ -CH-	95
100.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	olaj
101.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -	72
102.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -		103
103.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -		90
104.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -		88
105.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -	88
106.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	97
107.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	55
108.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	olaj
109.	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -		88
110.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -	CH ₃ -	72
111.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	74
112.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -	(CH ₃) ₂ -CH-	olaj
113.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -	olaj
114.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	67
115.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	70
116.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	olaj
117.	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -		75
118.	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -	76
119.	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	92
120.	(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -	-CH ₂ -		99
121.	CH ₃ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	-CH ₂ -	CH ₃ -	olaj
122.	CH ₃ -CH ₂ -CH(CH ₃)-	-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	olaj
123.	CH ₃ -O-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -	olaj
124.	CH ₃ -O-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	olaj
125.	CH ₃ -O-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -	78
126.	CH ₃ -O-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	64
127.		-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -	141

2. táblázat (folytatás)

Vegyület	R ¹	A	R ²	Olvadáspont (°C)
128.		-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	125
129.		-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	94
130.		-CH ₂ CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	122
131.		-CH ₂ CH ₂ -		150
132.		-CH ₂ -	CH ₃ -	96
133.		-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	119
134.		-CH ₂ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	olaj

Farmakológiai vizsgálat és eredmények

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek kifejezett sokkellenes hatását egy jól bevált modell segítségével, az endotoxin (LPS) által előidézett halálos-sokk-modell segítségével vizsgáltuk C57BL/6 jelzésű egereken, ahol is ellenőriztük az állatok pusztulásánál a találmány szerinti vegyületek letalitást csökkentő kedvező hatását.

A vizsgálatok során az állatoknak Salmonella abortus equitől származó 10 ng LPS-t és 7,5 mg galaktózaminnak 0,2 ml foszfátpufferral beállított fiziológias konyhasóoldatát adtuk be intravénás injekció formájában, ami általában 6–9 órán belül halált idézett elő. A vizsgálati vegyületeket 1 órával az LPS-sel végzett provokációt megelőzően 100 mg/kg dózisban intraperitoneálisan adtuk be az állatoknak. A kontrollcsoporthoz tartozó állatok (n=10) ehelyett tiszta 0,9%-os konyhasóoldatot kaptak placebóként. A vizsgálati készítmény hatásának értékelésénél megállapítottuk a kezelt állatcsoportnál (n=10) 48 órával az LPS-beadást követően a túlélő állatok számát. A kontrollcsoportban fellépő pusztulás mértékéhez viszonyítva megállapítottuk a letalítás gátlásának %-os adatait. A vizsgálati eredményeket a 3. táblázatban foglaljuk össze.

3. táblázat

LPS-sel előidézett letalítás gátlása egereknél

Az 1. táblázat vegyületei	Letalítás gátlása %-ban
1.	80
2.	30
4.	30
8.	30
16.	100
17.	100
21.	40
23.	40
26.	100
27.	100
29.	50
31.	30
32.	90
34.	30
35.	30
37.	80

3. táblázat (folytatás)

Az 1. táblázat vegyületei	Letalitás gátlása %-ban
39.	30
40.	40
41.	40
44.	30
48.	40
50.	40
52.	30
54.	30

Egy széles spektrumú farmakológiai ellenőrzés keretén belül kimutatható volt, hogy az (I) általános képletű vegyületek a fenti hatáson túlmenően az ischaemia által előidézett sejtpusztulást képesek tartósan gátolni a központi idegrendszerben. Ennek következtében a találmány szerinti vegyületek eredményesen alkalmazhatók különféle agyér-megbetegedések megelőző és gyógyászati kezelésére, ezen megbetegedések és állapotok közül említjük meg a szélhűdést, az átmeneti ischaemiás rohamokat (TIA); a több infarktus következtében fellépő dementiát, az érrendszeri és degeneratív (Alzheimer) komponenseket mutató vegyes típusú dementiát, a gerincvelő-károsodásokat; a fejsérülések következtében fellépő agytraumát; a szív működés leállását, az újszülötteknél fellépő asphyxiát és az újraélesztést követő neuronális károsodást, továbbá az agyat ellátandó főartériák érsebészeti beavatkozásait (így például bypass operációkat).

Az (I) általános képletű teofillin-származékok neuronális védőhatása többek között meggyőzően kimutatható volt az átmeneti globális ischaemia-modell keretén belül, ahol kísérleti állatként versenyegereket (gerbilit) alkalmaztunk. Ez az észlelet annál inkább meglepő volt, minthogy maga a teofillin hasonló kísérleti körülmények között az ischaemiás eredetű idegsejt-károsodást sem egereknél (gerbil) [J. cereb. Blood Flow Metab. 7/1; 74–81. oldal (1987)], sem patkányoknál [J. Cereb Blood Flow Metab. 14/1; 166–173. oldal (1994)] nem gátolja, hanem sokkal inkább erősíti.

A kísérletek elvégzésénél a német állatvédelmi törvény előírásaival összhangban harminc 60–70 g testtömegű hidrogénatom mongol fajtájú egeret (gerbilit) találomra két csoportra osztottunk, ahol a csoportok 15-15 állatból álltak. Az első csoporthoz tartozó állatoknak 30 perccel az ischaemiás periódus kezdetét követően intraperitoneális injekció formájában beadtuk a vizsgálati vegyületeket. Ezzel szemben a 2. csoporthoz tartozó állatok, amelyek kezeletlen kontrollcsoportként szolgálnak, mindössze az alkalmazott oldószer azonos térfogatát kapták. Az átmenetileg fellépő előagy-ischaemia előidézésére az állatokat halotánarkózisban felmelegített operációs asztalon háton fekvé rögzítjük, mindkét arteria carotides communest óvatosan szabadabbá tesszük, majd az artériákat mikroaneurysma csipesszel 3 percig lezárjuk. 7 nappal a

3 perces ischaemiás periódust követően halotánarkózisban az állatok fejét levágjuk, az agyat gyorsan és óvatosan kiemeljük, először egy Carnoy-féle oldatba merítjük (etanol/kloroform/ecetsav 6:3:1 arányú elegye), majd paraffinba beágyazzuk; ezt követően 4–6 µm vastagságú koronáriás metszeteket készítünk a hippocampuson keresztül (a bregma magasságában), majd ezeket a metszeteket haematoxilinnel és eozinnal megfestjük. Ezt követően egy vak kísérlet során fénymikroszkóp alkalmazásával megállapítjuk a pyramissejtek eozinofil nekrozisának mértékét a hippocampus CA1-régióban; az értékelést félkvantitatív hisztopatológiai jelzőszámokkal végezzük (0=nincs változás, 1=kismértékű, 2=közepesen súlyos, 3=súlyos és 4=teljes mértékű nekrozis). Az értékelésnél a vizsgálati vegyületekkel kezelt csoportnál kapott hisztopatológiai jelzőszámok átlagos %-os változását adjuk meg a kontrollcsoportnál kapott átlagértékekhez viszonyítva. A vizsgálati eredményeket a 4. táblázatban foglaljuk össze.

4. táblázat

Ischaemiás idegsejt-károsodás gátlása mongol fajtájú egereken (gerbil)

Az 1. vagy 2. táblázat szerinti vegyület	Dózis mg/kg-ban	A CA1-hippocampus neuronális károsodásának gátlása %-ban
5.	10	20
6.	10	20
7.	10	33
17.	10	66
24.	10	30
25.	10	24
27.	10	67
27.	5	40
28.	10	30
30.	10	24
36.	10	23
39.	10	36
44.	10	64
54.	10	36
58.	10	20
61.	10	23
63.	10	27
66.	10	23
77.	10	33
82.	10	30
103.	10	32
114.	10	27

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű vegyületek és ezek adott esetben sztereoizomer alakjai és fiziológiásan megfelelő sói, ahol a képletben

R¹ jelentése

- egyenes vagy elágazó láncú 1–5 szénatomos alkilcsoport,
- (1–2 szénatomos alkoxi)-(1–3 szénatomos alkil)-csoport, vagy
- fenil- vagy fenil-(1–2 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fenilcsoportok adott esetben egy vagy két halogénatommal lehetnek szubsztituálva,

A jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos alkilénhid, és

R² jelentése

- egyenes vagy elágazó láncú 1–5 szénatomos alkilcsoport,
- 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport,
- 4–8 szénatomos cikloalkil-alkil-csoport,
- fenil- vagy
- fenil-(1–2 szénatomos alkil)-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy az (I) általános képletben nem jelenthet egyidejűleg a) R² n-propil-csoportot, R¹ metil- vagy etilcsoportot és A egy etilénhidat, vagy pedig b) R² n-propil-csoportot, R¹ metilcsoportot és A egy n-propilén-hidat.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

R¹ jelentése

- egyenes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos alkilcsoport,
- metoxi-metil-csoport,
- metoxi-etil-csoport,
- fenilcsoport,
- 4-klór-fenil-csoport,
- benzilcsoport vagy
- 4-klór-benzil-csoport,

A jelentése egyenes láncú 1–3 szénatomos alkilénhid, és

R² jelentése

- egyenes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos alkilcsoport,
- ciklopropilcsoport,
- ciklopropil-metil-csoport,
- fenilcsoport,
- benzilcsoport,

azzal a megkötéssel, hogy az (I) általános képletben nem jelenthet egyidejűleg a) R² n-propil-csoportot, R¹ metil- vagy etilcsoportot és A egy etilénhidat, vagy pedig b) R² n-propil-csoportot, R¹ metilcsoportot és A egy n-propilén-hidat.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

R¹ jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos alkilcsoport,

A jelentése egyenes láncú 1–3 szénatomos alkilénhid, és

R² jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1–4 szénatomos alkil-, ciklopropil- vagy ciklopropil-metil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy az (I) általános képletben nem jelenthet egyidejűleg a) R² n-propil-csoportot, R¹ metil- vagy etilcsoportot és A egy etilénhidat, vagy pedig b) R² n-propil-csoportot, R¹ metilcsoportot és A egy n-propilén-hidat.

4. Eljárás az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek előállítására, azzal jellemezve, hogy

- egy (II) általános képletű 3-szubsztituált xantin-vegyületet, ahol a képletben R² jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos, kondenzációs szer jelenléte nélkül vagy egy bázikus kondenzációs szer jelenlétében, vagy a (II) általános képletű vegyület sóját egy (III) általános képletű reagenssel kezelünk, ahol a képletben R^a jelentése könnyen eltávolítható leszakadó csoport, így redukív kezeléssel vagy hidrolitikus eljárással eltávolítható benzil-, benzhidril- vagy tritilcsoport, ahol e csoportokban lévő fenilcsoport adott esetben szubsztituenst hordozhat, továbbá X jelentése klóratom, brómatom, jódatom vagy szulfonsav-észter- vagy foszforsav-észter-csoport, vagy

- egy (IV) általános képletű 7-szubsztituált xantinszármazékot, ahol a képletben R^a jelentése benzilcsoport, amelyben a fenilcsoport adott esetben szubsztituenst hordozhat, kondenzációs szer nélkül vagy bázikus kondenzációs szer jelenlétében, vagy a (IV) általános képletű vegyület sóját egy (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben R² jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos, X jelentése a (III) általános képletnél megadottal azonos, majd a kapott (VI) általános képletű vegyületet, ahol a képletben R² jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos, R^a jelentése a (III) vagy (IV) általános képletnél megadottal azonos, kondenzációs szer jelenléte nélkül vagy bázikus kondenzációs szer jelenlétében, vagy a (VI) általános képletű vegyület sóját egy (VII) általános képletű alkilezőszerrel reagáltatunk, ahol a képletben R¹ és A jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos, X jelentése a (III) általános képletnél megadottal azonos,

- majd az így kapott (VIII) általános képletű 1,3,7-triszubsztituált xantinról, ahol a képletben R¹, A és R² jelentése az (I) általános képletnél megadott és R^a jelentése a (III) vagy (IV) általános képletnél megadottal azonos, az R^a leszakadó csoportot eltávolítjuk, majd a kapott (I) általános képletű vegyületeket kívánt esetben sztereoizomer alakjaikra szétválasztjuk, vagy kívánt esetben fiziológiásan megfelelő sóvá alakítjuk.

- Gyógyászati készítmények, amelyek terápiásan hatásos mennyiségben legalább egy (I) általános képletű, az 1–3. igénypontok bármelyike szerint definiált vegyületet tartalmaznak.

- Az 5. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, amelyek szisztémás gyulladásos válasz szindróma, sepsis, szepsisszindróma, széptikus sokk, több szerv működésének leállása, akut légzőszervi zavar szindróma, haemorrhagiás vagy traumatikus sokk, égési vagy dehidratációs sokk kezelésére, a reperfüziós szindrómánál vagy extrakorporális vérkeringésnél

sokkszerű komplikáció megelőzésére és/vagy gyógyászati kezelésére szolgálnak.

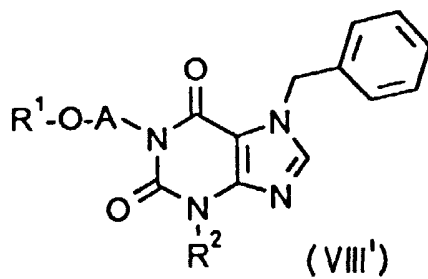
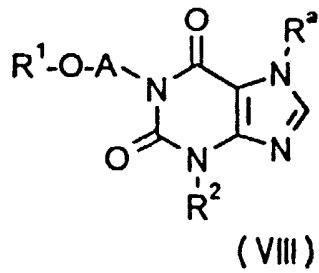
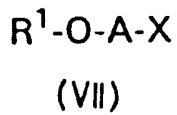
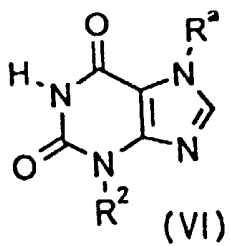
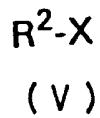
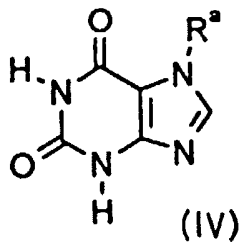
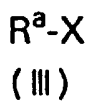
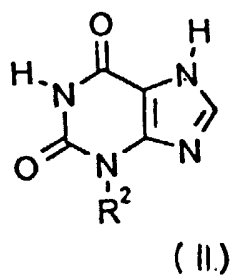
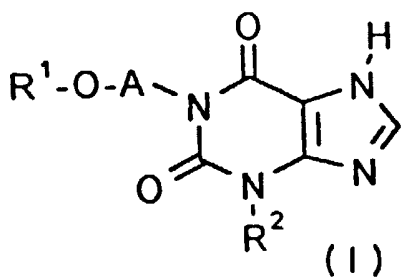
7. Az 5. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, amelyek parenterálisan, orálisan, rektálisan, transzdermálisan vagy belégzéssel adagolhatók.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, amelyek az (I) általános képletű vegyületek mellett hatásos mennyiségben legalább egy alábbi hatóanyagot, így entero- vagy endotoxinok (LPS) elleni antitestet, monocita LPS receptor CD14-et, LPS-t megkötő protein LBP-t, a citokinhálózat modulátorait, az arachidonsav-anyagcsere gátlóit vagy koaguláció- és komplementkaskád gátlóit, antikoagulánsokat vagy trombocitaaggregáció-gátlókat; litikus enzimek képződését és/vagy biológiai hatását gátló anyagokat; oxidánsokat; nehézfém-kelátképző-

ket; az intercelluláris adhézió inhibitorait vagy antibiotikumot is tartalmaznak.

9. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet gyógyászatiilag megfelelő és fiziológiásan jól elviselhető hordozó- és adalék anyaggal, hígítószerrel és/vagy egyéb hatóanyaggal elegyítve megfelelő készítménnyé alakítunk.

10. A (VIII) általános képletű vegyületek és/vagy ezek sztereoizomer alakjai, ahol a képletben R^a jelentése benzilcsoport, R^1 , A és R^2 jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos, azzal a megkötéssel, hogy a (VIII) általános képletben nem jelenthet egyidejűleg a) R^2 n-propil-csoportot, R^1 metil- vagy etilcsoportot és A egy etilénhidat, vagy pedig b) R^2 n-propil-csoportot, R^1 metilcsoportot és A egy n-propilén-hidat.



A) reakcióvázlat

