



〔12〕发明专利申请公开说明书

〔21〕 申请号 88107506.X

〔51〕 Int.Cl⁴

C07D473 / 28 _

〔43〕 公开日 1989年5月17日

〔22〕申请日 88.11.1

〔30〕优先权

〔32〕87.11.2 〔33〕HU 〔31〕4905 / 87

〔71〕申请人 奇诺莫药物化学工厂有限公司

地址 匈牙利布达佩斯

〔72〕发明人 德佐斯·科布尼斯 格根利·赫杰
玛丽亚·索姆尔 埃米尔·明克尔

〔74〕专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部

代理人 戴真秀

A61K 31 / 52

说明书页数: 15

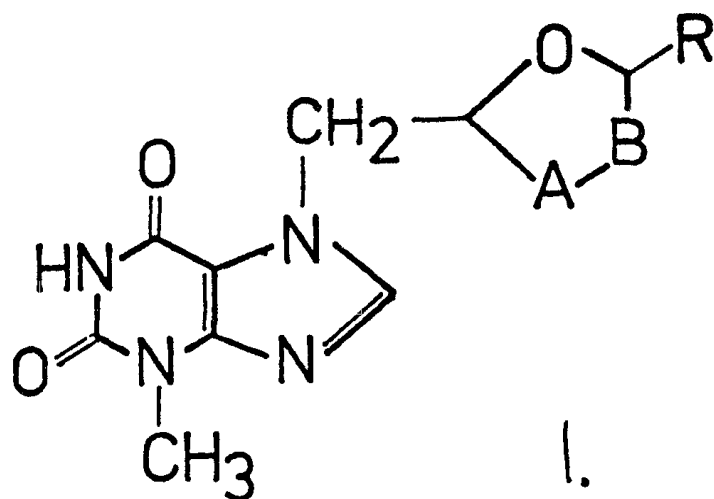
附图页数:

〔54〕发明名称 化学药品生产工艺

〔57〕摘要

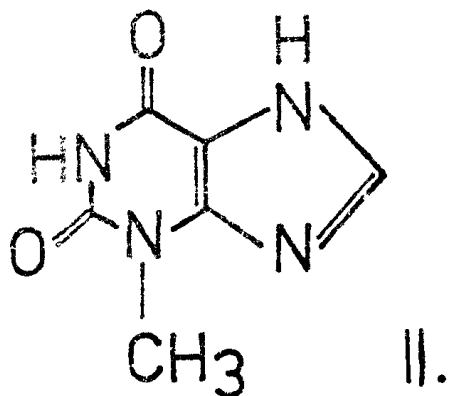
本发明涉及通式为 I 的新化合物及其生理检验合格的盐类,其中 A 和 B 代表氧或-CH₂基,限制条件是:若 A 代表氧,则 B 代表-CH₂基,R 代表氢;若 A 代表-CH₂基,则 B 代表氧,R 代表-CH₂-Q 基,其中 Q 代表氢、吡咯烷基、哌啶子基或吗啉代基;以及该化合物的制备生产工艺,以及以通式 I 表示的化合物及其生理检验合格的盐类作为活性组分的药物组成物。

1. 制备通式 (I) 所表示的化合物及其生理上可接受的盐类的生产工艺

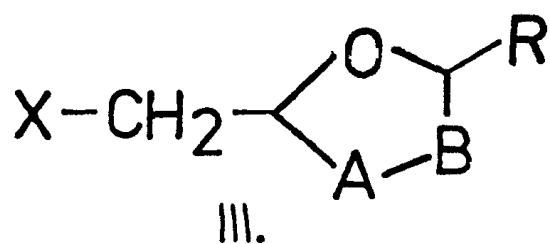


一式中 A 和 B 代表氧或 $-CH_2$ 基团, 限制条件是: 若 A 代表氧, 则 B 代表 $-CH_2$ 基团, R 代表氢; 若 A 代表 $-CH_2$ 基, 则 B 代表氧, R 代表 $-CH_2$ $-Q$ 基, 其中 Q 代表氢、吡咯烷基、哌啶子基和吗啉代基, 该方法包括:

a) 将式 II 表示的 3-甲基-黄嘌呤

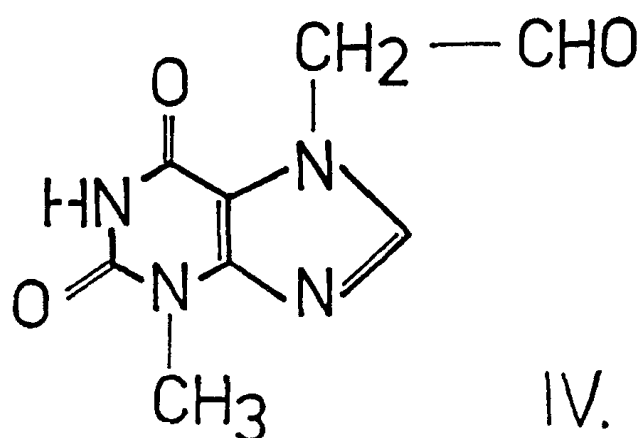


与通式 III 表示的二氧戊环在碱存在下进行反应,

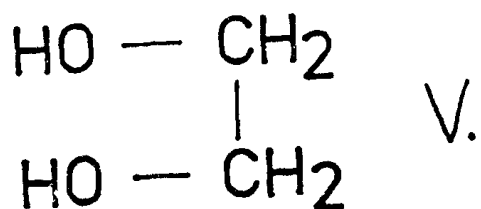


式中 A, B 和 R 如前定义, X 代表溴或氯, 或者

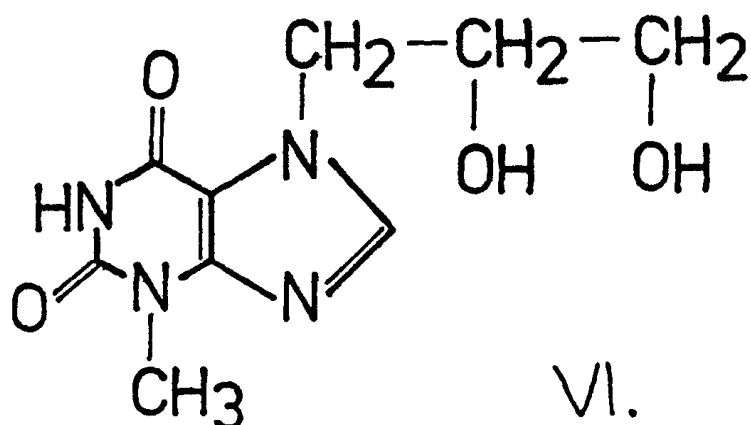
b) 将式 I V 所表示的 2-(3-甲基-黄嘌呤-7-基)-乙醛



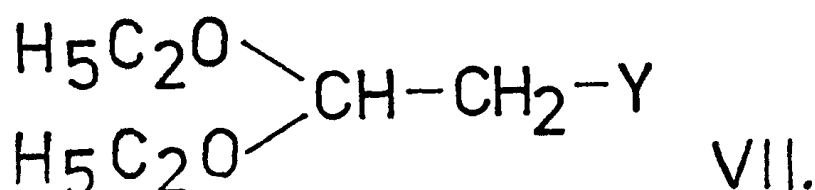
与式 V 表示的乙二醇在酸性催化剂存在下反应, 或者



c) 将式 V I 表示的 7-(2,3-二羟基-丙烷-1-基)-3-甲基-黄嘌呤



与通式 V I I 表示的乙醛-二乙缩醛进行反应,



式中 Y 表示氢、氯或溴。当 Y 代表卤素时，它可被吡咯烷基、哌啶子基或吗啉代基取代。当需要时，可将通式 I 表示的化合物转化为盐和/或由其盐释放出该化合物；

2. 通式 I 表示的化合物及其经生理上可接受的盐，其中 A, B 和 R 在权利要求 1 中给出；

3. 2-/(3-甲基-黄嘌呤-7-基)-甲基/-1,3-二氧戊环；

4. 2-甲基-4-/(3-甲基-黄嘌呤-7-基)甲基/-

1, 3-二氧戊环;

5. 2-吡咯烷基-甲基-4-/(3-甲基-黄嘌呤-7-基)甲基/-1, 3-二氧戊环;

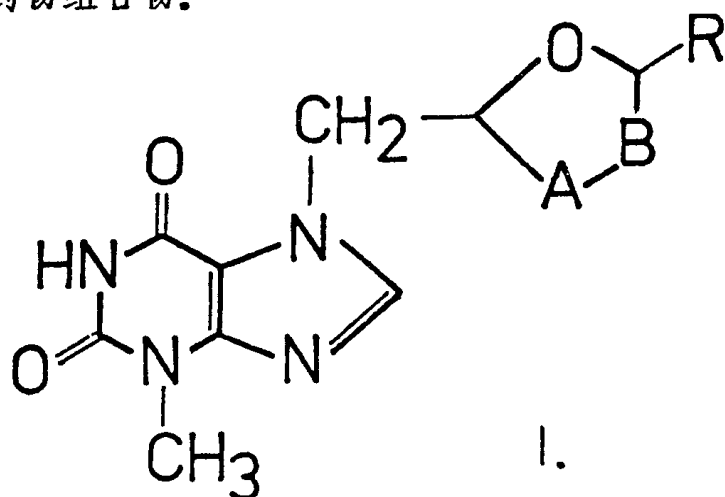
6. 2-哌啶子基-甲基-4-/(3-甲基-黄嘌呤-7-基)甲基/-1, 3-二氧戊环;

7. 2-吗啉代基-甲基-4-/(3-甲基-黄嘌呤-7-基)甲基/-1, 3-二氧戊环;

8. 药物组合物, 它包括以通式 I 表示的化合物或其生理可接受的盐为活性组份, 其中 A, B 和 R 如在权利要求 1 给出的。

化学药品生产工艺

本项发明旨在研制出具有通式 I 的新的黄嘌呤衍生物及其药理上可接受的盐类，并提出了它们的制备工艺和以通式 I 作为活性组份的化合物的药物组合物。



具有通式 I 的化合物适合于治疗呼吸系统的疾病，尤其是可用作为止咳剂。在通式 I 中 A 和 B 代表氧原子或 $-CH_2-$ 基，限制条件是：当 A 代表氧时，B 则代表 $-CH_2-$ 基，R 代表氢原子；若 A 代表 $-CH_2-$ 基时，B 就代表氧，R 代表 $-CH_2-Q$ 基，其中 Q 代表氢、吡咯烷基、哌啶子基或吗啉代基。

据知茶叶碱衍生物在第 7 位被二氧戊环—甲基取代时则具有止咳活性。这一结果系由 DOS NO. 2827497 和法国专利说明书 NO. 8107075 所披露。

上述专利说明书中所提到的 2-/(茶叶碱-7-基)甲基/-1,3-二氧戊环的药理性质亦有详细披露 (Il Farmaco,

Ed. Sci. 36. Vol. 3, 201 1981; 医药展望 (Drugs of the Future), 1982, 301).

我们业已发现, 具有通式 I 的化合物较之上述的二氧戊环-甲基-茶叶碱具有更强的止咳活性。具有通式 I 的化合物与上述专利说明书或科学文献中所披露的类似的茶叶碱衍生物之间的化学结构上的差别在于, 嘌呤环上的 N¹ 原子被氢原子所取代。

通式 I 所表示的化合物的一个优点是它们的毒性低。

采用可待因盐酸和 2- / (茶叶碱-7-基) 甲基 / -1, 3-二氧戊环为对照物进行了生物学试验。镇咳活性的测定是按 Arz - ne i m i t t e l F o r s c h u n g 1966, 617 所介绍的方法进行的: 喷洒 15 % 的柠檬酸使豚鼠诱发咳嗽, 再计量口服喂药后的咳嗽减轻程度。

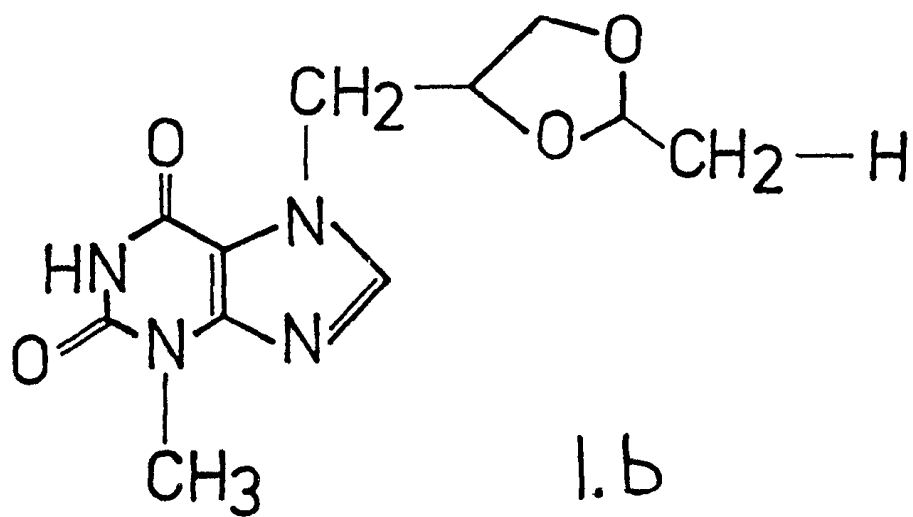
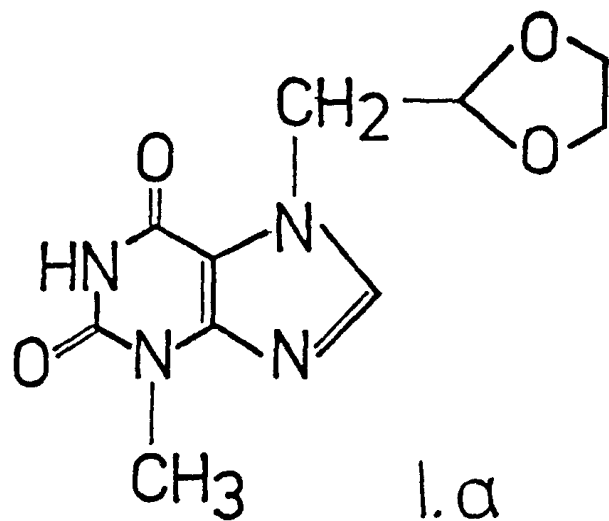
将体重为 300 ~ 350 克的雌、雄豚鼠置于容积为 3,000 立方厘米的有机玻璃吸入室中, 再将 15 % 的柠檬酸溶液喷洒到室内 (液滴直径为 0.4 ~ 5 微米)。测量的基准为计量十分钟之内的咳嗽次数。试验药物溶于 0.5 % 的甲基纤维素悬胶液中, 用胃管喂入。根据参考文献 (I l F a r m a c o Ed. Sci. 36, 201 / 1981), 用作止咳剂的对照药物的口服剂量为 100 毫克 / 千克体重, 因此筛选试验每亦用同一剂量。

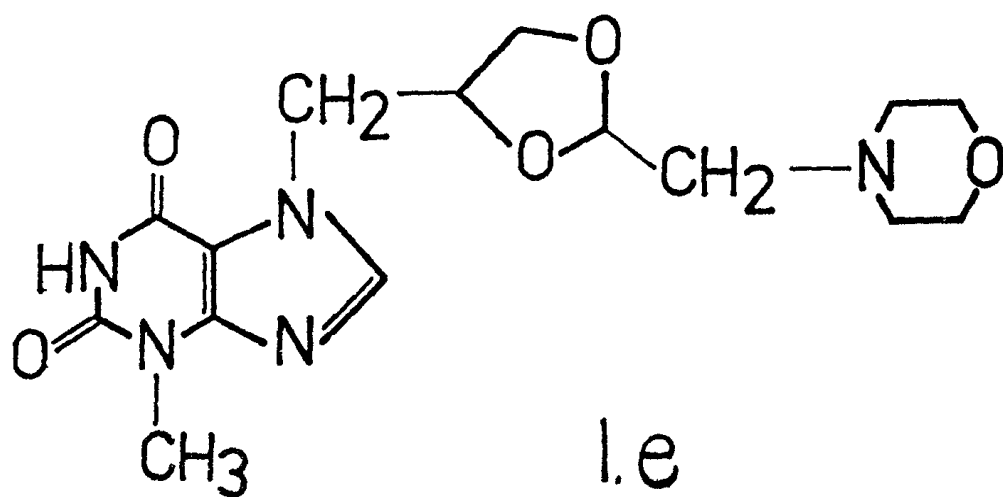
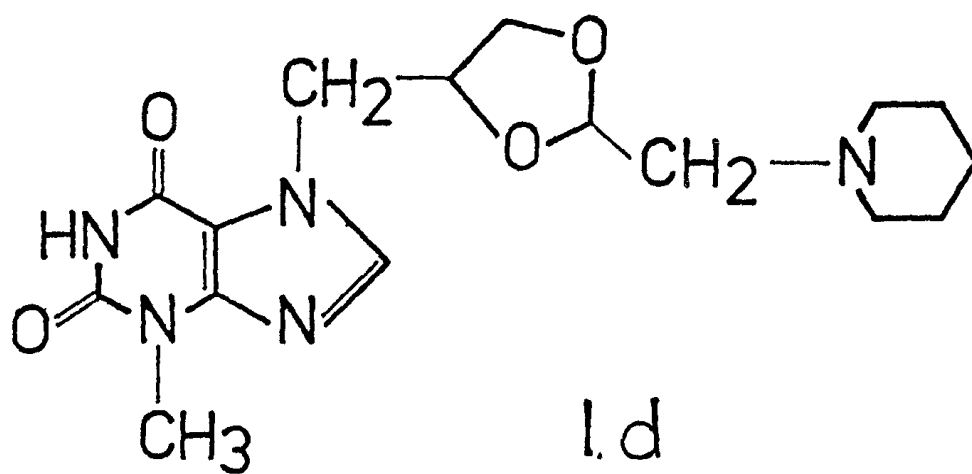
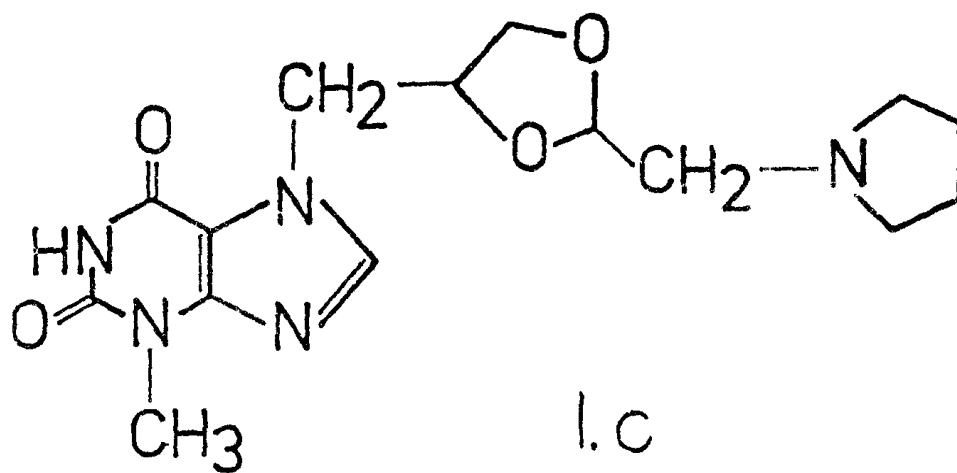
筛选试验的结果示于表 I。

表 I

具有结构式 I a, I b, I c, I d 和 I e 的 3-甲基-黄嘌呤-7-基-二氧戊环及参考药物 2- / (茶叶碱-7-基) 甲基 / -1, 3-二氧戊环、可待因盐酸的止咳活性—以 15 % 的柠檬酸进行

喷洒使豚鼠诱发咳嗽，口服喂药 100 mg/kg ，计量喂药后的咳嗽数，以百分数表示





剂量: 100 mg/kg (口服)		止咳效果 (%)	
试验化合物	咳嗽数 n	预处理时间 (小时)	
		1	4
I a	6	36.9	74.2
I b	6	16.0	52.4
I c HCl	6	19.4	56.8
I d HCl	6	16.2	56.2
I e HCl	6	17.8	54.3
2- / (茶叶碱-7-基) 甲基-1, 3-二氧戊环 (参考物)	6	18.5	47.3
可待因盐酸 (参考物)	6	59.8	48.2

表 I 表明，在此试验过程中，预处理 1 小时后可待因盐酸具有最强的减咳效果，其次是结构 I a 所表示的二氧戊环，而其它的二氧戊环衍生物的止咳活性均较弱。

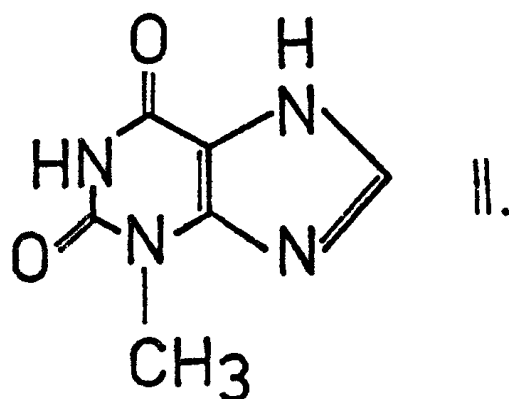
预处理 4 小时后，具有通式 I 的所有化合物都表现出比参考药物强得多的止咳活性，其中以 2 - / (3 - 甲基 - 黄嘌呤 - 7 - 基) 甲基 / - 1 , 3 - 二氧戊环的止咳活性最为突出。对这种化合物的止咳效果以不同剂量、不同时间间隔进行了研究，发现即使口服以 25 mg / kg 的小剂量亦可维持很长时间的止咳活性。经过对豚鼠和家兔进行呼吸功能检查，发现与可待因盐酸相反，式 I a 所表示的化合物不具有抑制呼吸作用，反之，I a 对于肺支气管功能还具有好的作用。由可待因、组胺及乙酰胆碱所诱发的呼吸抑制及支气管抑制可由改用不同剂量的式 I a 化合物而成比例地减弱。

根据本发明，由通式 I 表示的化合物的毒性很低。以鼠类进行毒性检验表明，当服用 I a 化合物和 2 - / (茶叶碱 - 7 - 基) 甲基 / - 1 , 3 - 二氧戊环时，12 只口服 1,000 mg / kg 剂量的老鼠无一死亡，而服用同样剂量的可待因盐酸时 12 只老鼠则全部丧命。

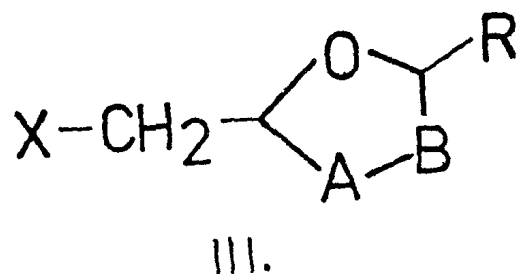
通式 I 表示的化合物最好是采用下述方法之一进行制备：

a.

结构式 II 的 3 - 甲基 - 黄嘌呤在碱存在下

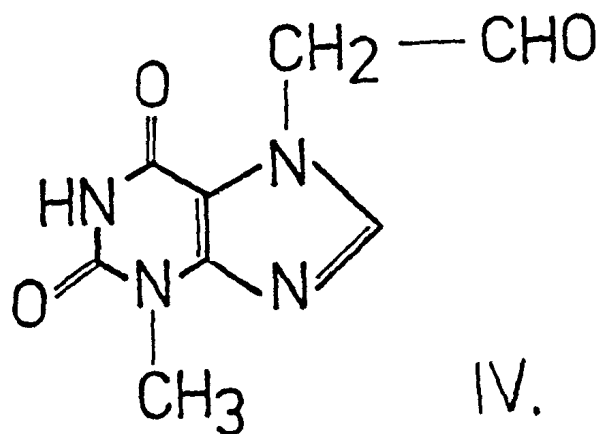


与通式 III 表示的二氧戊环（其中 A，B，R 如前所述，X 表示溴或氯）进行反应。

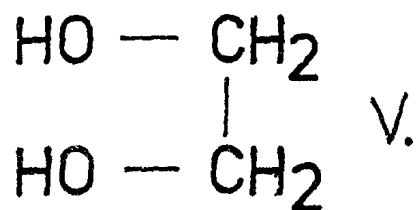


b,

结构式 IV 表示的 2-(3-甲基-黄嘌呤-7-基)-乙醛

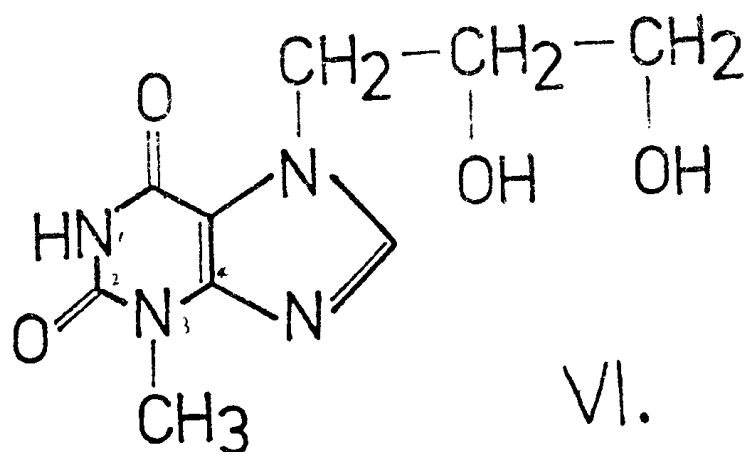


与结构式 V 表示的 1,2-二羟基乙烷进行反应。

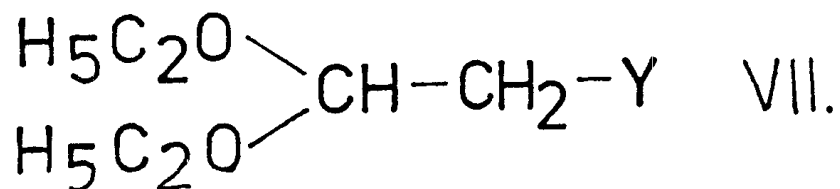


或 c,

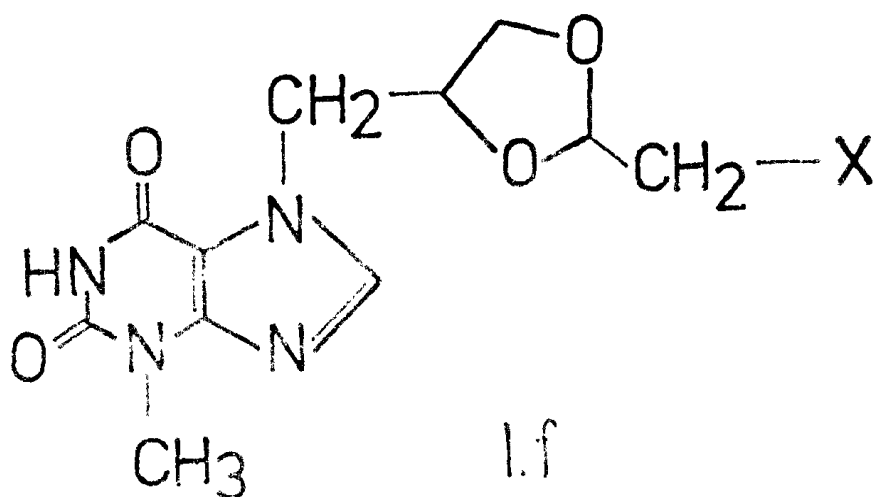
式 V I 表示的 7 - (2, 3 - 二羟基 - 丙烷 - 1 - 基) - 3 - 甲基黄嘌呤 (最好按 U S P S 2 517 410 制备)



与式 V II 表示的乙醛 - 二乙缩醛进行反应。



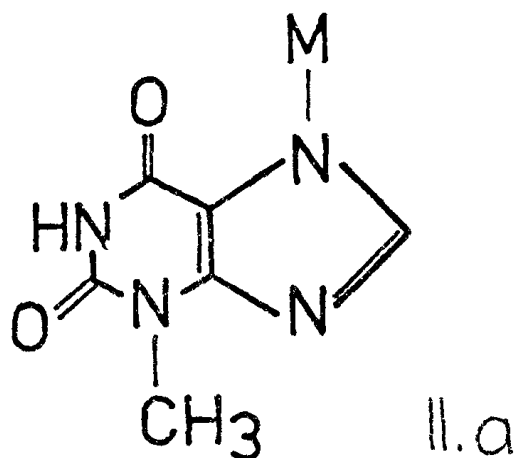
— 当其中 Y 代表氢时得到式 I b 的化合物；当 Y 代表卤素 (最好是溴或氯) 时得到式 I f 表示的化合物



—其中 X 表示氯或溴—后者与吡咯烷、哌啶或吗啉反应，如果需要可生成盐，得到式 I c — I e 所表示的化合物。

当采用上述生产工艺 a 时，根据本发明，最好使用有机溶剂和/或稀释剂。反应最好加热到 50 ~ 150 °C 下进行，并以在溶剂或稀释剂的沸点温度下进行为最好。

最好是采用 C₁—₄ 醇、N-烷基-酰胺，尤其是二甲基甲酰胺作为有机溶剂和/或稀释剂。碱则最好选用碱金属和碱土金属的氢氧化物、醇化物、碳酸盐和碳酸氢盐。按照所推荐的生产方法，式 II a 所表示的 3-甲基-黄嘌呤的碱金属盐



—其中 M 代表钾或钠原子—与通式 III 所表示的二氧戊环进行反应。在催化用量的碘化物（最好是碘化钾或碘化钠）存在下，该反应可以加速进行。

本发明的生产工艺方法 b 可在加热条件下，将反应物在下述物质存在下进行：从非极性的有机溶剂和/或稀释剂（最好是苯、氯苯，特别是甲苯或二甲苯更好），酸性催化剂（推荐用苯磺酸、甲苯磺酸，磺基水杨酸，最好是酸性合成树脂，例如 DOWEX 50W, Nafion H）。反应亦可在加压下加热进行。如果反应不在加压下进行，生成的水可利用适当设备连续除去。

方法 c 可在与方法 b 类似的条件下进行。

如果 Y 代表卤素，则在有机碱或无机碱存在下，在有机溶剂和/或稀释剂中反应可完成卤素和胺的交换。溶剂可采用非极性溶剂（最好是苯、甲苯和氯苯）或惰性溶剂（最好是 C₂—₄ 醇类）。

反应最好在加热至 70~150℃ 的温度范围内进行。加压和加热可促进反应。

根据本发明的另一实施方法，可在偶极性惰性溶剂（最好是二甲基酰胺）中实现卤素胺的交换。无机碱最好采用碳酸钾。有机碱可选用叔胺类，最好是三乙胺，或者可用反应生成物环状的仲胺本身，但此时碱要过量。

如果通式 I 表示的化合物含有一个胺基，则可由无机或有机的生理可容许的酸制成酸性加成盐。无机酸推荐用盐酸或硫酸，有机酸推荐用酒石酸、马来酸、乳酸、柠檬酸、抗坏血酸、苯甲酸和羟基苯甲酸。

盐亦可由通式 I 表示的化合物与碱反应而生成。碱可为碱金属或

碱土金属，最好是钠、钾、钙、镁等。也可以使用复合盐类，例如乙二胺。

通式 I 表示的化合物可以就这样直接使用，亦可与药用载体混合后以药用成份形式使用。药用成份可含有 0.1~100% 的活性组分，最好为 1~40%。

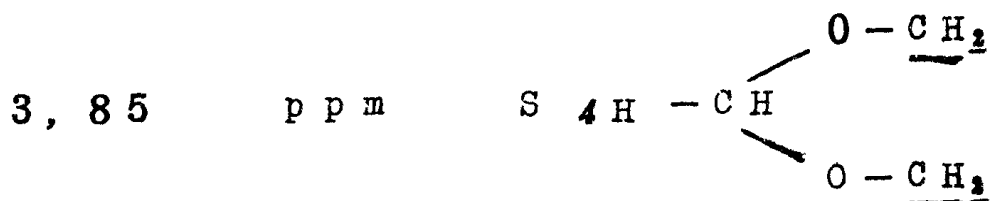
视给药途径和患者的年令及体重，日服量可在 5~2000 mg 范围。我们的本项发明的细节将在下文的非限制性实例中说明。

例 1

16.6 g 的 3-甲基-黄嘌呤 (Chem. Ber. 83, 209/1950) 和 32.6 cm³ 10% 的氢氧化钠溶液混合摇匀，该混合溶液迅速形成结晶。在减压下将水蒸馏出去，微量水再用甲苯共沸蒸馏法除去。将残余物悬浮于 250 cm³ 二甲基甲酰胺中，此后再加入 16.7 g 2-溴-1-甲基-1,3-二氧戊环 (Chem. Ber. 97, 827 (1964)) 和 0.5 g 碘化钾，将该混合物在 110~118°C 下保持 12 个小时。在减压下将溶剂馏出，剩余物与 100 cm³ 水混合，进行负压蒸馏后以水洗涤。用丙醇结晶后即可得到 17.0 g (68%) 的 2-/(3-甲基-黄嘌呤-7-基) 甲基/-1,3-二氧戊环，其化学式为 Ia，熔点为 277~279°C，质量： $M^+ = 252$ 。

¹H-核磁共振 (DMFSO d₆)

3, 4 ppm S 3H NCH₃



4, 4-4, 45	p p m	d	2 H	-C H ₂ -
5, 1-5, 25	p p m	t	1 H	-C H=
8, 0	p p m	s	1 H	8 C H
11, 15	p p m	s	1 H	N H

例2

20.8 g 2-(3-甲基-黄嘌呤-7-基)-乙醛(式IV)——其制备方法类似于7-茶叶碱基乙醛(见 *Il Farmaco*, Ed. Sc. 17, 73 (1962)), 40.0 g 乙二醇(式V), 2.5 g 磺化聚苯乙烯阳离子交换树脂(DOWEX 50 W)以及1,000.0 cm³ 甲苯混合后在带有水冷凝器和冷却器的长颈瓶中搅拌加热,直至水冷凝停止。反应后的混合物进行热过滤,沉积物以热甲苯洗涤,滤液冷却后以5%的碳酸氢钠洗涤,干燥后将有机层进行蒸发。残余物从丙醇中进行三次结晶,最后得到2-(3-甲基-黄嘌呤-7-基)甲基-1,3-二氧戊环,产率为55%,熔点为27.6~27.8°C。

例3

将12.0 g 7-(2,3-二羟基-丙烷-1-基)-3-甲基-黄嘌呤(*US PS* 2 517 410), 12.0 g 二乙缩醛, 0.5 g 磺基水杨酸酐混合后研成粉末状,置于带有蒸馏装置的长颈瓶中加热维持135°C,直至乙醇的蒸馏完成为止。冷却后,混合物以5%的碳酸氢钠溶液充分洗涤,不断倾去上层液体,再将所得到的物质在萃取袋置中用氯仿进行萃取,直至不再有有机物溶解为止。干燥后将氯仿馏出。用乙醇将残余物结晶出来。最后得到7.2 g (54%)的2-甲基-4-(3-甲基-黄嘌呤-7-基)甲基

／-1, 3-二氧戊环。熔点为: 255~260℃。

例4

将粉状的24.0g 7-(2, 3-二羟基-丙烷-1-基)-3-甲基-黄嘌呤, 30.4g 氯乙醛-二乙缩醛, 1.0g 磺基水杨酸酐在带有蒸馏装置的设备中于140℃下加热, 直至乙醇蒸馏完毕。混合物用碳酸氢钠溶液中和, 再置于循环萃取设备中用氯仿进行萃取。干燥后将氯仿溶液蒸发, 残余物用真空蒸馏充分馏出, 再溶于300cm³ 二甲基甲酰胺中, 然后与100.0g 吡咯烷在100℃下于密封长颈瓶中一起加热24小时。过量的吡咯烷和溶剂在减压下馏出, 残余物用水充分洗涤、干燥、与500cm³ 乙醇一起煮沸10分钟, 过滤后在冷态下以含盐酸的乙醇进行酸化。混合物可以在冰箱中保存。结晶体用真空法析出, 再以乙醇反复洗涤、结晶三次。在100℃下干燥后可得到15.6g (42%) 2-吡咯烷基-甲基-4-/(3-甲基-黄嘌呤-7-基)甲基/-1, 3-二氧戊环的盐酸化物(结构式为Ic)。

例5

采用与例4类似的起始物料, 但以甲苯代替二甲基甲酰胺。最后得到式Ic所示的2-吡咯烷基甲基-4-/(3-甲基-黄嘌呤-7-基)甲基/-1, 3-二氧戊环的盐酸化物, 产率为35%。

例6

粉末状的12g 7-(2, 3-二羟基-丙烷-1-基)-3-甲基-黄嘌呤、15.2g 氯乙醛二乙缩醛和0.5g NAFION-H 催化剂在120℃下加热, 直至乙醇全部馏出, 然后进行与例4相同的程序步骤, 蒸发后混合物在150cm³ 二甲基甲酰胺中和

7.0 g 磷酸钾、7.2 g 吡咯烷在80℃下，一道加热48小时，混合物再蒸发，以水洗涤，在形成乙醇盐后即得到2-吡咯烷甲基-4-/(3-甲基-黄嘌呤-7-基)甲基/-1,3-二氧戊环的盐酸化物，其化学式为I c，产率为25%。

例7

方法同于例4，但以相同重量比的哌啶代替吡咯烷。最后得到式I d所示的2-哌啶-甲基-4/(3-甲基-黄嘌呤-7-基)甲基/-1,3-二氧戊环的盐酸化物。

例8

方法同于例4，但以相同重量比的吗啉代替吡咯烷。最后得到以I e表示的2-吗啉-甲基-4/(3-甲基-黄嘌呤-7-基)甲基/-1,3-二氧戊环的盐酸化物，产率为31%。

例9

药物组成

a) 片剂

2-/(3-甲基-黄嘌呤-7-基) 甲基/-1,3-二氧戊环	15.0 g
小麦淀粉	125.0 g
磷酸钙	199.0 g
硬脂酸镁	1.0 g

总计: 340.0 g

将研成粉状的混合物压制成1000片药片，每片重340 mg，含活性组份15 mg。

b) 水剂

2- / (3-甲基-黄嘌呤) 甲基 / -1, 3-二氧戊环	7.5 g
柠檬汁	200.0 cm ³
苯甲酸溶液	20.0 cm ³
水	100.0 cm ³
糖浆	1,000.0 cm ³

将活性组份溶在水中，再加入热的糖浆500毫升，再加入其他组份，最后再用糖浆补充到1000毫升。

每毫升糖浆含活性组份7.5 mg.