

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146220 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 4614/80

(51) Int.Cl.³: C 07 D 473/40

(22) Indleveringsdag: 30 okt 1980

(24) Løbedag: 07 maj 1979

(41) Alm. tilgængelig: 30 okt 1980

(44) Fremlagt: 01 aug 1983

(86) International ansøgning nr.: –

(62) Stamansøgning nr.: 1882/79

(30) Prioritet: 09 maj 1978 US 904146

(71) Ansøger: *BRISTOL-MYERS COMPANY; New York, US.

(72) Opfinder: Takayuki *Naito; JP, Susumu *Nakagawa; JP, Tetsuro *Yamasaki; JP, Haruhiro *Yamashita;
JP, Taka-Aki *Okita; JP.

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) 2-chloradeninderivater eller syreadditionssalte
deraf

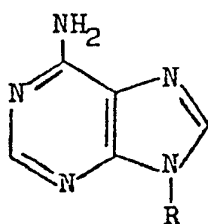
DN 146220 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 2-chloradeninderivater eller syreadditionssalte deraf, der kan anvendes som mellemprodukter til fremstilling af hidtil ukendte purin-derivater, der er værdifulde som non-adrenergiske bronchodilatorer.

05 Theophyllin, der normalt administreres som ethylendiåmin-saltet (aminophyllin) eller cholin-saltet, er en kraftig og værdifuld non-adrenergisk bronchodilator, der almindeligt foreskrives til behandling af bronchialastma. Da aminophyllin er let opløselig har det i mange år været accepteret som en effektiv bronchodilator til oral indgivelse. Aminophyllin vides
10 imidlertid at have visse ulemper, fx. gastrisk irritation samt kardiovaskulære og centralnerve-system bivirkninger, der retfærdiggør en søgning efter nye non-adrenergiske bronchodilatorer, som kan have mere fordelagtige egenskaber såsom forøget styrke og/eller reducerede bivirkninger.

15 I relation til de her omhandlede hidtil ukendte forbindelser har et meget stort antal purin-derivater været beskrevet i patentlitteraturen og den videnskabelige litteratur. De følgende referencer er illustrative herfor:

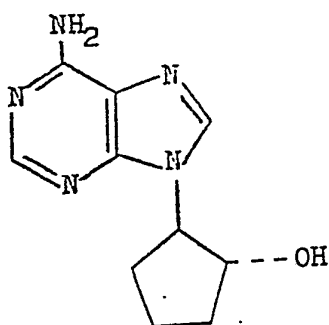
20 1. J. Am. Chem. Soc., 81, 197-201 (1959) omhandler syntesen af forbindelser med formlen



hvor R er cyclohexyl eller 2-cyclohexenyl. Forbindelserne fremstilledes som potentielle anticancer-midler.

25 2. USA-patentskrift nr. 3.917.837 omhandler brugen af forbindelsen

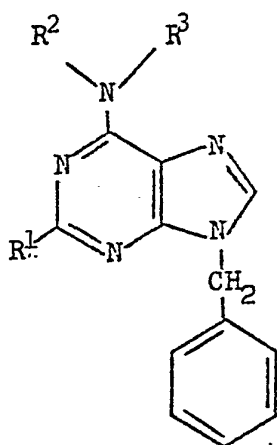
2



som et anti-inflammatorisk middel.

3. USA-patentskrift nr. 3.930.005 omhandler forbindelser med formelen

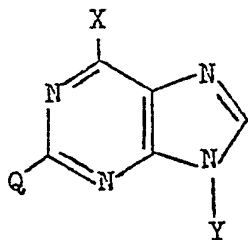
05



hvor R^2 og R^3 inter alia kan være hydrogen og R^1 inter alia kan være (lavere)alkoxy. Forbindelserne anføres at besidde anti-inflammatorisk aktivitet.

10

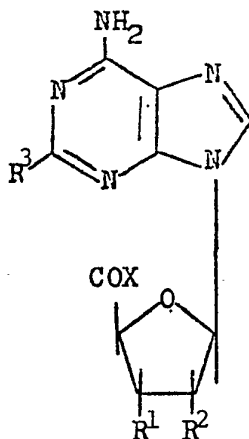
4. Belgisk patentskrift nr. 853.086 (Farmdoc 70719Y) omhandler forbindelser med formelen



hvori enten X er C₁-C₆alkoxy eller -NHR, R er H eller
 (lavere)alkyl, Y er C₁-C₆alkyl, C₃-C₁₀cycloalkyl eller
 hydroxycycloalkyl, phenyl, halophenyl, trifluormethyl-
 phenyl, bicycloalkyl eller hydroxybicycloalkyl med ind-
 05 til 12 carbonatomer, eller -AR¹, A er methylen eller
 ethylen, R¹ er phenyl, halophenyl, trifluormethyl-phe-
 nyl, bicycloalkyl eller hydroxybicycloalkyl med indtil
 12 carbonatomer, Q er H, C₁-C₆alkyl, C₃-C₁₀cycloalkyl
 eller hydroxycycloalkyl, bicycloalkyl eller hydroxybi-
 10 cycloalkyl med indtil 12 carbonatomer, phenyl, halo-
 phenyl, trifluormethyl-phenyl eller AR¹, eller X er
 halogen eller (lavere)dialkylamino, Y er methyl, ethyl,
 cyclopentyl, phenyl, halophenyl, trifluormethyl-phenyl
 eller benzyl og Q har den ovenfor anførte betydning.
 15 Forbindelserne anføres at være værdifulde til behandling
 af psoriasis.

5. Vesttysk offentligt tilgængelig patentansøgning nr.
 2.610.985 (Farmdoc 70863Y) omhandler forbindelser med
 formlen

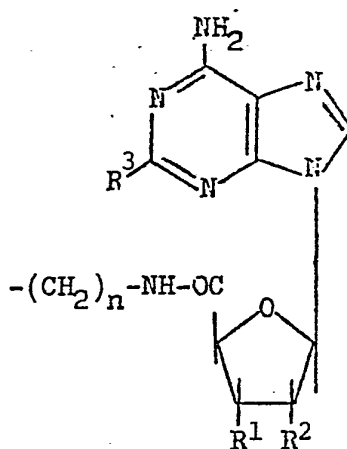
20



25

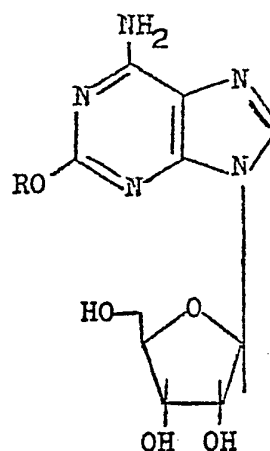
hvori R¹ og R² er OH eller ONO₂, eller tilsammen danner
 C₂-C₇alkyliden, aralkyliden eller CR₄R₅, R⁴ er H eller
 C₁-C₇alkyl, R⁵ er OR₆ eller NR₇R₈, R⁶ er C₁-C₇alkyl,
 R⁷ og R⁸ er eventuelt substitueret C₁-C₇alkyl eller
 C₃-C₇cycloalkyl, eller tilsammen danner en C₂-C₅alkylen-
 gruppe, hvori den ene CH₂-gruppe eventuelt erstattes

af et heteroatom, R^3 er C_1 - C_7 alkyl eller alkoxy, eventuelt substitueret phenyl eller H, X er OR_9 eller NR_{10} , R_{11} , R^9 er C_1 - C_7 alkyl, C_3 - C_7 cycloalkyl, eventuelt substitueret phenyl eller aralkyl, R^{10} og R^{11} er H, eventuelt substitueret C_1 - C_7 alkyl, alkenyl eller alkynyl, eventuelt substitueret C_3 - C_7 cycloalkyl, substitueret phenyl, benzylamino, 2-methylfuryl eller adamantyl, eller den ene kan være H og den anden en gruppe med formlen



10 hvori n er 2-16, eller R^{10} og R^{11} tilsammen danner en C_2 - C_5 alkylen-gruppe, hvori den ene CH_2 -gruppe kan erstattes af et heteroatom. Forbindelserne anføres at have kredsløbsmæssig, kardial og metabolisk aktivitet.

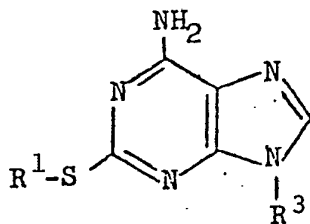
15 6. Chem. Pharm. Bull., 23(4), 759-774 (1975) omhandler inter alia forbindelser med formlen



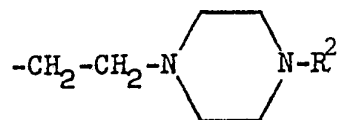
hvor R er (lavere)alkyl. Forbindelsen anføres at besidde koronar-vasodilaterende aktivitet.

7. Japansk offentligt tilgængelig patentansøgning nr. 52-71492 (Farmdoc 53190Y) omhandler forbindelser med formlen

05



hvor R^1 er C_1 - C_{10} ligekædet eller forgrenet alkyl, C_5 - C_{10} cycloalkyl, C_7 - C_{11} aralkyl eller piperazinethyl med formlen



10

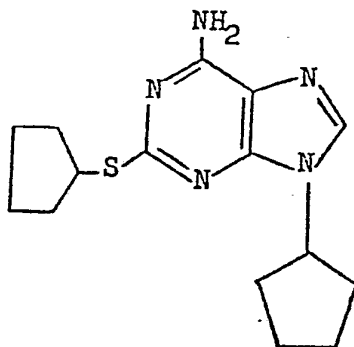
hvor R^2 er C_7 - C_{11} aralkyl, mono-substitueret aralkyl, cinnamyl eller fluorenyl, R^3 er C_1 - C_{10} ligekædet eller forgrenet alkyl, C_5 - C_{10} cycloalkyl, C_7 - C_{11} aralkyl eller piperazinethyl med den ovenfor anførte betydning,

15

med undtagelse af forbindelser hvor R^1 og R^3 er methyl, R^1 er methyl og R^3 er ethyl og R^1 er C_5 - C_{10} cycloalkyl og R^3 er C_1 - C_4 alkyl, C_5 - C_{10} cycloalkyl eller C_7 - C_{11} aralkyl. Forbindelserne anføres at udvise en inhibitorisk virkning på blodplade-aggregering samt at have koronar-dilaterende aktivitet.

20

8. Chem. Pharm. Bull., 25(7), 1811-1821 (1977) omhandler fremstilling af 2-thioadenosin-derivater inklusive inter alia en forbindelse med formlen

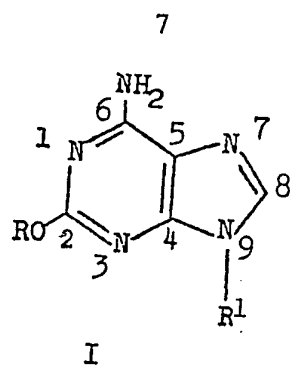


Ovennævnte forbindelse anføres at være en smule effektiv som plade-aggregeringsinhibitor. Forfatterne bemærker, at den tilsvarende forbindelse med en ribose-sukkerdel i 9-stillingen var langt mere effektiv og konkluderer, at ribosyl-delen af 2-thioadenosin-derivater er essentiel til effektiv inhibering af plade-aggregering og at den ikke kan erstattes af andre substituentter.

Der er ikke fundet kendt teknik som omhandler 2,9-disubstituerede adenin-derivater med en alkoxy substituent i 2-stillingen og en cycloalkyl- eller cycloalkenylgruppe i 9-stillingen.

De ved hjælp af mellemprodukterne ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede hidtil ukendte purin-derivater inhiberer effektivt bronchial konstriktion som induceres af histamin eller andre bronchial-konstriktive stoffer. Forbindelserne hører til den non-adrenergiske klasse af bronchodilatorer og de er værdifulde til administration til pattedyr og mennesker for behandling af astma, herunder bronchialastma, allergisk astma, bronchitis, pulmonar emphysema og andre kroniske åndedrætsygdomme som involverer bronchospasmer. De foretrukne forbindelser, som fremstilles ved hjælp af mellemprodukterne ifølge opfindelsen, er ved standard-farmakologiske testmetoder påvist at have højere bronchodilatorisk aktivitet end aminophyllin med reducerede kardiovaskulære og centralnervesystem bivirkninger.

De værdifulde slutprodukter har den almene formel:



og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvori R betegner C_1 - C_6 alkyl og R^1 er

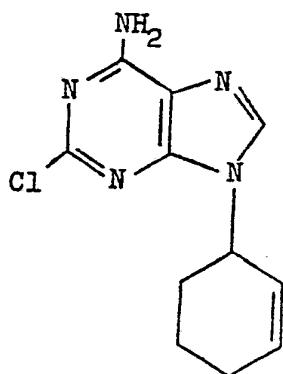


05 Udtrykket "farmaceutisk acceptable syreadditionssalte" som anvendt her, omfatter de salte, som dannes med mineralsyrer såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, salpetersyre, svovlsyre, fosforsyre o.l. samt organiske syrer såsom eddikesyre, citronsyre, pivalinsyre, mælkesyre, vinsyre, oxalsyre, ravsyre, æblesyre o.l. Enhver non-toksisk syre som danner
10 et salt med de foreliggende forbindelser er egnet. Saltene fremstilles ved hjælp af i og for sig kendte konventionelle metoder.

De ovenfor nævnte C_1 - C_6 alkylgrupper omfatter sådanne med enten
15 ligekædede eller forgrenede carbonhydriderkæder. Særligt foretrukne alkylgrupper er sådanne med fra 1-4 carbonatomer. Eksempler på egnede C_1 - C_6 alkylgrupper omfatter methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, n-pentyl, n-hexyl o.l.

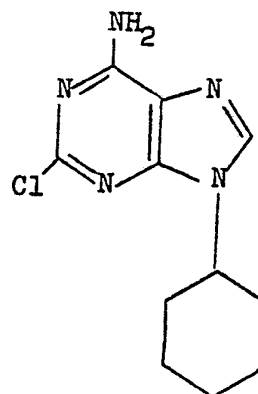
De mest foretrukne forbindelser som er omfattet af formel I er
20 sådanne hvori R er C_2H_5 -, $n-C_3H_7$ - eller $n-C_4H_9$ -. Sådanne forbindelser udviste ved standard in vitro og in vivo tests for bronchodilatorisk aktivitet forbedret styrke i forhold til aminophyllin. De udviste også reducerede kardiovaskulære og centralnerve-system bivirkninger sammenlignet med aminophyllin som referencemiddel.

25 De hidtil ukendte mellemprodukter ifølge opfindelsen har formelen:



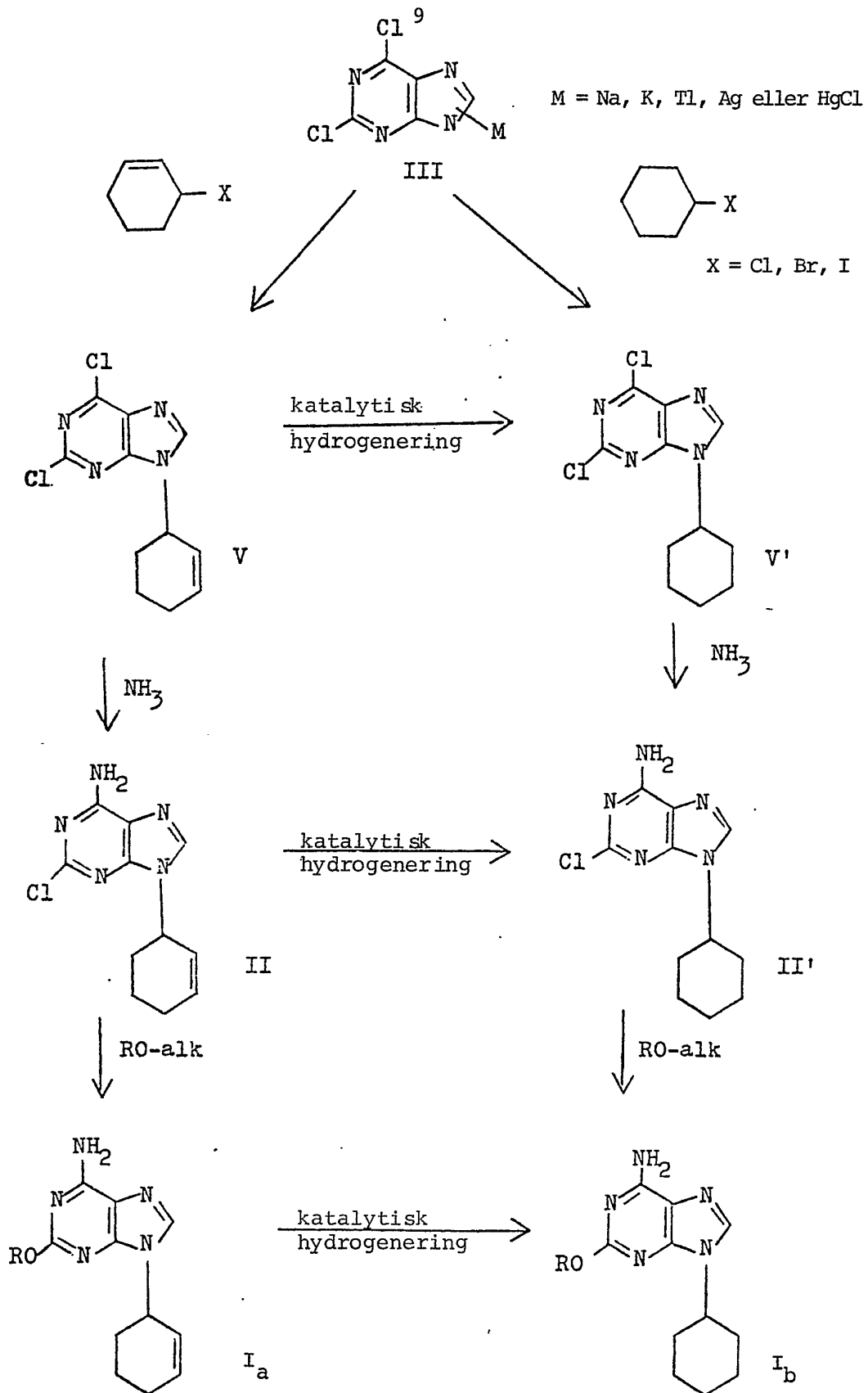
II

og



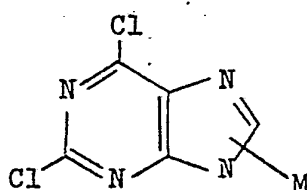
II'

og kan let omdannes ved de nedenfor beskrevne fremgangsmåder
til forbindelserne med formel I. Det følgende almene reaktions-
05 skema belyser disse fremgangsmåder samt mellemprodukternes frem-
stilling.



Forbindelserne med formel I hvori R^1 er 2-cyclohexenyl kan fremstilles ud fra 2,6-dichlorpurin, en kendt forbindelse, ved hjælp af følgende trin i rækkefølge:

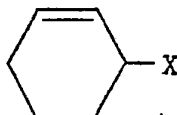
- 05 1) man omsætter 2,6-dichlorpurin med ca. et ækvivalent $HgCl_2$ eller en kilde for Na^+ , K^+ , Tl^+ eller Ag^+ (d.v.s. et salt som dissocierer til dannelse af den ønskede ion) i et inert opløsningsmiddel til fremstilling af et metalderivat med formlen



III

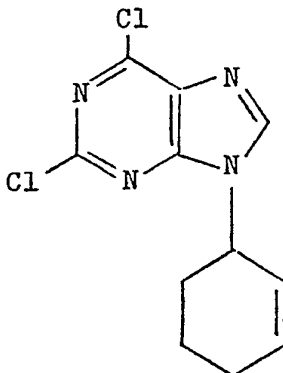
- 10 hvori M betyder $HgCl$, Na, K, Tl eller Ag,

- 2) kondenserer metalderivat III i et i det væsentlige vandfrit inert organisk opløsningsmiddel med en 3-halogen-cyclohexen med formlen



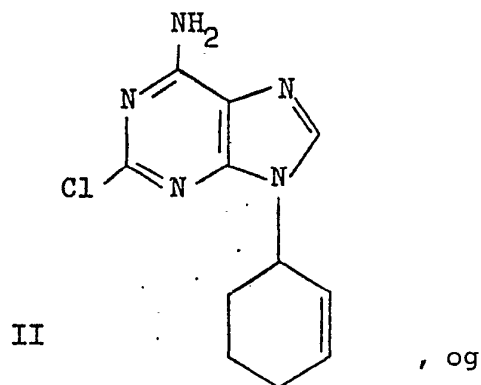
IV

- 15 hvori X betyder chlor, brom eller iod til fremstilling af et mellemprodukt med formlen



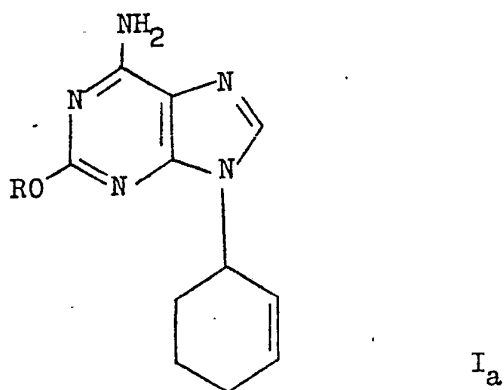
V

- 3) underkaster mellemproduktet V aminering med NH_3 i et inert opløsningsmiddel til fremstilling af et mellemprodukt med formlen



- 05 4) opvarmer mellemproduktet II med et alkalimetall-alkoxid med formlen RO-alk , hvori alk betyder natrium eller kalium og R har den ovenfor anførte betydning i et inert opløsningsmiddel til fremstilling af den ønskede frie baseforbindelse med formel I og, om ønsket, omdanner
- 10 forbindelsen på i og for sig kendt måde til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

Hensigtsmæssigt fremstilles en forbindelse med formlen:



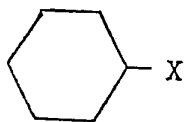
- 15 hvori R er C_1 - C_6 alkyl, eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf ved at man opvarmer mellemproduktet II med et alkalimetall-alkoxid med formlen RO-alk , hvori alk betegner natrium eller kalium og R har den ovenfor anførte betydning i et inert opløsningsmiddel indtil den ønskede frie

base er dannet og om ønsket omdanner denne forbindelse på i og for sig kendt måde til et farmaceutisk acceptabelt syre-additionssalt deraf.

Forbindelser med formel I, hvori R^1 er cyclohexyl kan fremstilles ved katalytisk hydrogenering af de tilsvarende forbindelser hvor $R^1 = \text{cyclohexenyl}$. Som eksempel på en egnet fremgangsmåde kan en forbindelse med formel I_a opløses i et egnet ikke-reducerende inert opløsningsmiddel (fx. methanol, ethanol, vand, vandig methanol, vandig ethanol) og dernæst hydrogeneres under anvendelse af en konventionel hydrogenerings-katalysator. Eksempler på egnede katalysatorer omfatter palladium "black", Pd-BaSO_4 , Pd-C , PtO_2 , Ru-C , Rh-C , Raney nikkel, CuCrO , $\text{RhCl}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_3$ og $\text{RuCl}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_3$. En foretrukken katalysator er palladium-på-kul. Selvom temperatur og tryk ikke er kritiske for hydrogeneringstrinet er fordelagtige resultater opnået under betingelser med stuetemperatur og atmosfærisk tryk.

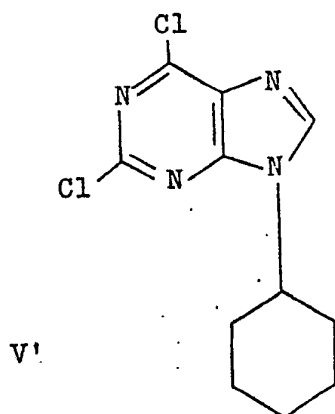
En alternativ fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formel I, hvori R^1 betegner cyclohexyl omfatter følgende trin i rækkefølge:

- 1) man omsætter 2,6-dichlorpurin med ca. et ækvivalent HgCl_2 eller en kilde for Na^+ , K^+ , Tl^+ eller Ag^+ i et inert opløsningsmiddel til fremstilling af metal-derivatet III,
- 2) kondenserer metal-derivatet III i et i det væsentlige vandfrit inert organisk opløsningsmiddel med en cyclohexylhalid med formlen

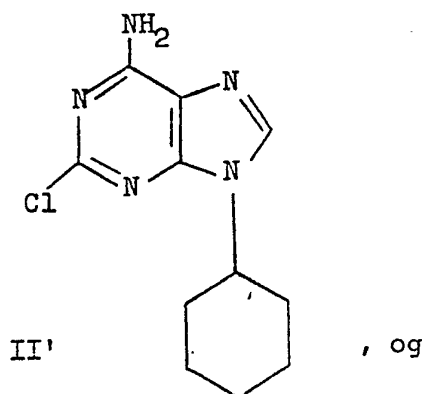


IV'

hvori X betyder chlor, brom eller iod til fremstilling af et mellemprodukt med formlen

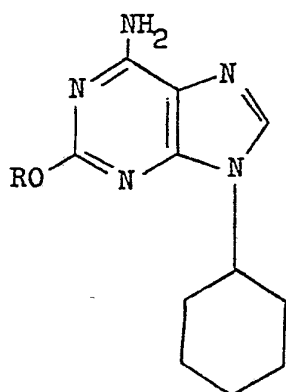


- 05 3) underkaster mellemproduktet V' aminering med NH_3 i et inert opløsningsmiddel til fremstilling af et mellemprodukt med formlen



- 10 4) opvarmer mellemprodukt II' med et alkalimetall-alkoxid med formlen RO-alk , hvori alk betyder natrium eller kalium og R har den ovenfor anførte betydning i et inert opløsningsmiddel til fremstilling af den ønskede frie baseforbindelse med formel I og, om ønsket, omdanner forbindelsen på i og for sig kendt måde til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

- 15 Hensigtsmæssigt fremstilles en forbindelse med formlen:

I_b

hvor R er C₁-C₆alkyl eller et farmaceutisk acceptabelt syre-
 additionssalt deraf, ved at man opvarmer mellemproduktet II'
 med et alkalimetall-alkoxid med formlen RO-alk, hvori alk be-
 05 tegner natrium eller kalium og R har den ovenfor anførte be-
 tydning, i et inert opløsningsmiddel indtil den ønskede frie
 base er dannet og om ønsket omdanner denne forbindelse på i
 og for sig kendt måde til et farmaceutisk acceptabelt syre-
 additionssalt deraf.

10 Som det fremgår af det ovenfor viste almene reaktionsskema
 kan fremgangsmåden til fremstilling af forbindelser I_b ud fra
 2,6-dichlorpurin omfatte alle mulige varianter, hvor begge
 mellemprodukter V' eller II' fremstilles via katalytisk hydro-
 15 genering af det tilsvarende cyclohexenyl-mellemprodukt. Så-
 ledes kan fremgangsmåden fx. omfatte, at man fremstiller mel-
 lemprodukt III, fremstiller mellemprodukterne V og II, kataly-
 tisk hydrogenere II til II' og dernæst fremstiller I_b ud fra
 II'. En alternativ vej ville være III→V→V' (ved katalytisk
 20 hydrogenering)→II'→I_b. De foran beskrevne reaktionsbetingel-
 ser for katalytisk hydrogenering af I_a→I_b kan også anvendes
 til omdannelserne V→V' eller II→II'.

Fremstillingen af 2,6-dichlorpurin-metaldervaterne med for-
 mel III kan ske ved hjælp af tidligere i litteraturen beskrev-
 25 ne fremgangsmåder.

Sølv-derivatet af 2,6-dichlorpurin kan fremstilles i henhold til den almene fremgangsmåde som omhandlet i J. Am. Chem. Soc., 73, 1650 (1951), d.v.s. at 2,6-dichlorpurinen opløses i kogende vand, opløsningen gøres basisk (fx. med vandig ammoniak) og en vandig opløsning af ca. et ækvivalent af et sølvsalt (fx. AgNO_3) tilsættes til dannelse af det ønskede 2,6-dichlorpurin-sølv-salt.

Natriumsaltet af 2,6-dichlorpurin kan fremstilles i henhold til den almene metode som er beskrevet i Chem. Pharm. Bull., 25, 1811 (1977), d.v.s. at 2,6-dichlorpurinen suspenderes i et inert opløsningsmiddel såsom dimethylformamid og ca. et ækvivalent af en natriumsalt såsom NaOH eller NaOCH_3 tilsættes til dannelse af det ønskede salt in situ.

Kaliumsaltet af 2,6-dichlorpurin kan fremstilles i henhold til den almene fremgangsmåde som er omhandlet i J. Org. Chem. Soc., 81, 197 (1959) og J. Org. Chem., 81, 2310 (1963), d.v.s. at 2,6-dichlorpurin opløses i et inert opløsningsmiddel såsom dimethylsulfoxid eller dimethylformamid og en ækvimolær mængde af et kaliumsalt såsom K_2CO_3 tilsættes til dannelse af det ønskede metalsalt in situ.

Thallium (I)-saltet af 2,6-dichlorpurin kan fremstilles i henhold til den almene fremgangsmåde som er omhandlet i J. Org. Chem., 34, 1170 (1969), d.v.s. ved tilsætning af et thallium (I)-salt såsom thallium (I)-ethoxid til en opløsning af 2,6-dichlorpurin i et inert opløsningsmiddel såsom ethanol.

Chlormerkurisaltet af 2,6-dichlorpurin kan fremstilles ved hjælp af metoder som tidligere har været anvendt for andre puriner, se fx. J. Org. Chem., 22, 954-959 (1957). 2,6-dichlorpurinen sættes til ca. et vægt-ækvivalent HgCl_2 i et inert vandigt eller vandigt organisk opløsningsmiddel, fx. en vandig C_1 - C_6 alkanol såsom 50% ethanol. En base såsom en vandig opløsning af et alkalimetahydroxid (fx. NaOH, KOH) tilsættes dernæst under omrøring. Der anvendes en tilstrækkelig mængde base til at frembringe en permanent let gul farve

(p.g.a. HgO-dannelse) der indicerer reaktionstrinets afslutning. Chlormercurisaltet er det foretrukne metallerivat til anvendelse ved fremgangsmåderne ifølge den foreliggende opfindelse.

- 05 Metallerivatet III kondenseres med en 3-halogencyclohexen, fortrinsvis 3-bromcyclohexen, eller et cyclohexylhalogenid til frembringelse af henholdsvis mellemprodukt V eller V'. Reaktionsbetingelserne kan være i det væsentlige det samme som anvendt i den konventionelle nukleosid-syntese [se fx. 10 J. Am. Chem. Soc., 81, 197-201 (1959)]. I en foretrukken udførelsesform sættes 3-halogencyclohexenen eller cyclohexylhalogenidet, fortrinsvis i overskud, til forbindelse III i et inert i det væsentlige vandfrit organisk opløsningsmiddel såsom et aromatisk carbonhydrid (fx. benzen, xylen, toluen) 15 og reaktionsblandingen opvarmes under tilbagesvaling til dannelse af mellemproduktet V eller V'.

- Aminering af det således dannede mellemprodukt til erstatning af 6-chlor-substituenten med en 6-aminogruppe kan udføres ved hjælp af konventionelle metoder [se fx. Chem. Phar. Bull., 20 23, 759-774 (1975)]. I en foretrukken udførelsesform suspenderes mellemprodukt V eller V' i et inert opløsningsmiddel (fx. vand, methanol, ethanol), suspensionen mættes med gasformig ammoniak (fortrinsvis ved en reduceret temperatur såsom ~0°C) og den mættede reaktionsblanding opvarmes dernæst til 25 en temperatur fra lige over stuetemperatur til kogepunktet for reaktionsblandingen. En mest foretrukken amineringsmetode omfatter opvarmning af en opløsning af det passende mellemprodukt i methanolisk ammoniak i et lukket rør ved ca. 100°C. Som 30 anført ovenfor er forbindelserne II og II' mellemprodukter til fremstilling af 2-alkoxyforbindelser med formel I.

- Mellemprodukt II eller II' kan dernæst underkastes en nukleofil substitueringssubstitutionsreaktionsomdannelse af 2-chlor-substituenten til en 2-alkoxygruppe. Dette trin kan udføres ved hjælp af den 35 almene fremgangsmåde som omhandlet i Vesttysk offentliggort

patentansøgning nr. 2.258.378. I en foretrukken udførelsesform opvarmes mellemproduktet II eller II' med en opløsning af et alkalimetal (lavere)alkoxid (RONa eller ROK hvor R er C₁-C₆alkyl) i et inert opløsningsmiddel (fx. benzen, dime-
05 thylformamid eller C₁-C₆alkanol). Såfremt der som opløsningsmiddel anvendes en (lavere)alkanol bør både alkanolen og alkoxidet som anvendes i dette trin, indeholde den samme "R"-substituent. Selvom temperaturen for reaktionen ikke er kritisk foretrækkes det at udføre substitueringen ved tilbage-
10 svingningstemperatur for at maksimere udbyttet og minimere reaktionstiden. Ved reaktionens afslutning neutraliseres eventuelt overskydende base i reaktionsblandingen med syre og den ønskede frie base udvindes såsom ved fordampning til tørhed.

Frie baser med formel I, II eller II' kan omdannes til
15 syreadditionssalte ved hjælp af konventionelle metoder. Således kan den frie base fx. opløses i et inert opløsningsmiddel, omsættes med ca. en ækvivalentvægt af en egnet organisk eller uorganisk syre til dannelse af det ønskede salt og saltet udvindes såsom ved opløsningsfældning
20 eller lyofilisering.

Til reduktion af bronchial konstriktion hos et menneske eller pattedyr som lider af denne tilstand administreres til ind-
videt en effektiv bronchodilatorisk mængde af en forbindelse med den almene formel I eller et farmaceutisk acceptabelt syre-
25 additionssalt deraf.

Forbindelserne kan anvendes i et farmaceutisk præparat på en-
hedsdosisform. Et sådant præparat omfatter som aktiv bestand-
del en effektiv bronchodilaterende mængde af en forbindelse med formel I ovenfor eller et farmaceutisk acceptabelt syre-
30 additionssalt deraf, i blanding med en farmaceutisk acceptabel bærer eller fortyndingsmiddel.

De omhandlede farmakologisk aktive forbindelser kan administreres enten som individuelle terapeutiske midler eller som blandinger med andre terapeutiske midler. De kan administreres alene, men indgives i almindelighed i form af farmaceutiske præparater. Eksempler på sådanne præparater omfatter tabletter, hostepastiller, kapsler, pulvere, aerosol-sprays, vandige eller olieagtige suspensioner, siruper, eleksirer og vandige opløsninger. Forbindelserne administreres fortrinsvis oralt, men kan også indgives ved inhalation eller injektion.

10 Arten af det farmaceutiske præparat og den farmaceutiske bærer eller fortyndingsmidlet vil naturligvis afhænge af den ønskede administreringsvej. Fx. kan orale præparater være i form af tabletter eller kapsler og kan indeholde konventionelle strækkemidler såsom bindemidler (fx. sirup, akacia, gelatine, sorbitol, tragakant eller polyvinylpyrrolidon), fyldstoffer (fx. laktose, sukker, majsstivelse, kalciumfosfat, sorbitol eller glycin), smøremidler (fx. magnesiumstearat, talkum, polyethylenglycol eller silika), opløsningsmidler (fx. stivelse) eller befugtningsmidler (fx. natriumlaurylsulfat). Orale flydende præparater kan være i form af vandige eller olieagtige suspensioner, opløsninger, emulsioner, siruper, elikserer osv. og kan før anvendelsen præsenteres som et tørprodukt til rekonstituering med vand eller en anden passende bærer. Sådanne flydende præparater kan indeholde konventionelle tilsætningsstoffer såsom suspensionsmidler, smagsmidler, fortyndingsmidler eller emulsionsmidler. Til parenteral administrering eller inhalering kan anvendes opløsninger eller suspensioner af en forbindelse med formlen I med konventionelle farmaceutiske bærere, fx. som aerosol-spray til inhalation, som en vandig opløsning til intravenøs injektion eller som en olieagtig suspension til intramuskulær injektion.

Forbindelserne med formlen I eller farmaceutiske præparater deraf kan administreres til pattedyr (inklusive især menneskelige patienter) i orale doser fra ca. 0,1 til 20 mg/kg/dag aktiv bestanddel. Til intravenøs administrering til mennesker kan anvendes enkelt-doser fra ca. 0,02-5 mg/kg/dosis aktiv bestanddel. Passende humane doser til aerosol administrering

ligger i området mellem ca. 0,1-20 mg/dosis aktiv bestanddel. Disse værdier er imidlertid kun illustrative, og det er selvfølgelig lægen, der i sidste ende vil bestemme den passende dosis for en bestemt patient på grundlag af faktorer såsom alder, vægt, alvor af symptomerne og arten af midlet, som skal administreres.

Repræsentative forbindelser med den almene formel (I) underkastedes sammenlignende tests med aminophyllin til bestemmelse af den bronchodilatoriske aktivitet in vitro og in vivo og den hypotensiske aktivitet in vivo (en måling af kardiovaskulære bivirkninger).

Bronchodilatorisk aktivitet in vitro

Trachea-kæder af marsvin præpareredes efter metoden beskrevet af A. Akcasu i Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 122, 201 (1959). Reaktionen på hver test-forbindelse optegnedes ved hjælp af Magnus-metoden og udtryktes som en procentdel af maximumreaktionen opnået med 0,1 mcg./ml isoproterenol før hvert eksperiment. Den bronchodilatoriske aktivitet (in vitro) af aminophyllin og testforbindelserne udtrykkes i nedenstående tabel I som en EC_{50} -værdi (koncentration in mcg./ml som frembringer en afspænding som er 50% af maximumreaktionen til 0,1 mcg./ml isoproterenol).

Bronchodilatorisk og hypotensisk aktivitet in vivo

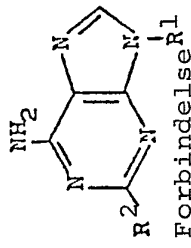
Den bronchodilatoriske aktivitet af aminophyllin og testforbindelserne in vivo bedømtes på grund af en forøgelse af det intratracheale tryk (ITP) i marsvin gennem en modifikation af metoden beskrevet af James i J. Pharm. Pharmac., 21, 379 (1969). Kanyler førtes til trachea hos anæstetiserede marsvin og ITP optegnedes på en polygraf ved kunstig ventilering. Det arterielle blodtryk (ABP, måling af hypotensisk aktivitet) måltet også ved eksperimentet. Data opnåedes både for intravenøs og intraduodenal administrering. Tabel I viser den bronchodilatoriske aktivitet (ITP) in vivo for hver forbindelse som ED_{50} -værdi (dosis i mg/kg resulterende i en 50%ig formindskel-

se af intratracheal tryk) og den hypotensiske aktivitet (ABP) som ED₂₀-værdi (dosis i mg/kg, som reducerer det arterielle blodtryk med 20%).

Separation af bronchodilatoriske og kardiovaskulære virk-

05 ninger

Til adskillelse mellem den ønskede bronchodilatoriske aktivitet og den uønskede kardiovaskulære (hypotensiske) virkning af test-forbindelserne beregnedes forholdet mellem hypotensisk ED₂₀/bronchodilatorisk ED₅₀ som vist i tabel I. Forbindelserne med de højeste ABP/ITP forhold viste den største adskillelse af kardiovaskulære bivirkninger fra bronchodilatorisk aktivitet.



Tabel I
farmakologiske test resultater

ITC = aktivitet i isoleret trachea-kæde
ITP = aktivitet i intratracheal tryktest
ABP = arteriel blødtryk-sænkende aktivitet

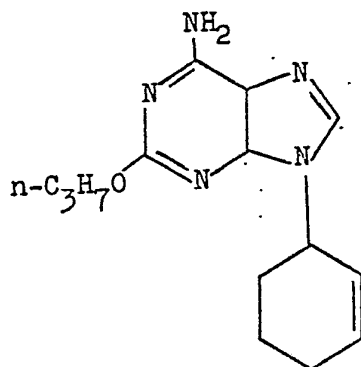
Forbindelse	In vitro		Intravenøs		In vivo		
	ITC, EC ₅₀ (mcg./ml.)	ITP, ED ₅₀ (mg./kg.)	ITP, ED ₅₀ (mg./kg.)	ABP, ED ₅₀ (mg./kg.)	ITP, ED ₅₀ (mg./kg.)	Intraduodenal ABP, ED ₅₀ (mg./kg.)	ABP/ITP
C ₂ H ₅ O	0.18	0.37	2.5	6.8			
n-C ₃ H ₇ O	0.026	0.37	4.4	12	1.2	18	15
n-C ₄ H ₉ O	0.025	0.0030	4.4	1467	1.4	8.3	5.9
iso-C ₄ H ₉ O	0.31	>3	>3	-			
n-C ₅ H ₁₁ O	1.8	>3	>3	-			
n-C ₆ H ₁₃ O	1.4	>3	>3	-			
C ₂ H ₅ O	0.088	0.33	4.0	12	0.62	12	19
n-C ₃ H ₇ O	0.027	0.34	2.0	5.9	1.2	2.4	2.0
n-C ₄ H ₉ O	0.045	0.65	>3	>4.8			
iso-C ₄ H ₉ O	0.41	>3	2.4	-			
n-C ₅ H ₁₁ O	0.59	>3	>3	-			
n-C ₆ H ₁₃ O	>3	>3	2.7	-			
aminophyllin	16.6	0.58	1.18	2	5.9	9.5	16

De følgende eksempler belyser fremstillingen af mellemprodukterne ifølge opfindelsen og disses omdannelse til værdifulde slutprodukter.

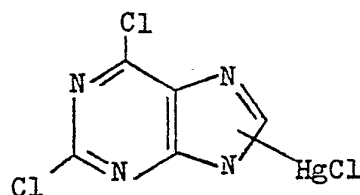
Eksempel 1

9-(2-cyclohexenyl)-2-n-propoxy-9H-adenin

05



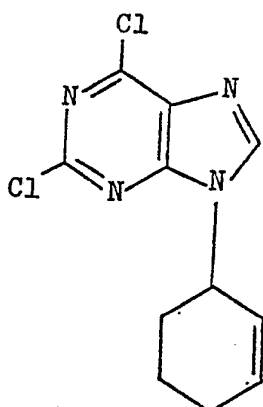
A. HgCl-salt af 2,6-dichlorpurin



En opløsning af 7,38 g (27,2 mmol) HgCl_2 i 100 ml 50% ethanol omrørtes og der tilsattes 5,15 g (27,2 mmol) 2,6-dichlorpurin. Efter 5 minutter sættes 10% NaOH (~10 ml) til opløsningen indtil farvereaktionen standsede (gul p.g.a. HgO). Blandingen omrørtes i 30 minutter og bundfaldet frafiltre-
 10 redes, vaskedes i denne rækkefølge med vand, ethanol og diethylether og tørredes til opnåelse af 6,91 g (64% udbytte)
 15 af titel-saltet.

B. 9-(2-cyclohexenyl)-9H-2,6-dichlorpurin

23



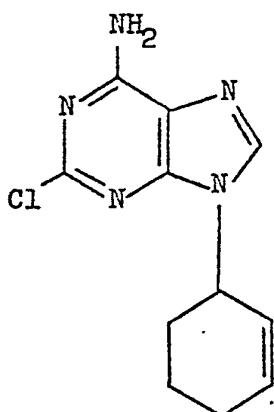
En blanding af 6,91 g (16,3 mmol) af produktet af trin A og 6,91 g "Celite" (diatoméjord) i benzen inddampedes azeotropt til fjernelse af fugtighed. Til den resulterende blanding
 05 sattes 100 ml tør xylene og 4 ml (339 mmol) 3-bromcyclohexen. Blandingen tilbagesvales i 2,5 timer under omrøring, afkøledes og filtreredes. Filtreringsmassen vaskedes med en lille smule CHCl_3 . Filtratet og vaskevæsken inddampedes til tørhed. Remanensen opløstes i 50 ml benzen og opløsningen
 10 vaskedes med 20% KI-opløsning (3 gange) og vandig NaCl (én gang) og tørredes med Na_2SO_4 . Filtratet inddampedes og remanensen rensedes ved hjælp af kromatografi på silikagel til opnåelse af 3,87 g (88%) af titel-mellemproduktet, ..

smp. 133-135°C. IR(KBr): 2930, 1590, 1565, 1405,
 15 1355, 1315, 1210, 875, 835 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 276 nm (ϵ 9500).
 NMR (CDCl_3): δ 2,00 (6H, m), 5,60 (1H, m), 6,00 (2H, m),
 8,11 (1H, s).

Anal. ber. for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{Cl}_2$: C, 49,09, H, 3,75, N, 20,82, Cl,
 26,35.
 20 Fundet : C, 48,54, H, 3,48, N, 20,34, Cl,
 25,54.

C. 2-chlor-9-(2-cyclohexenyl)-9H-adenin

24



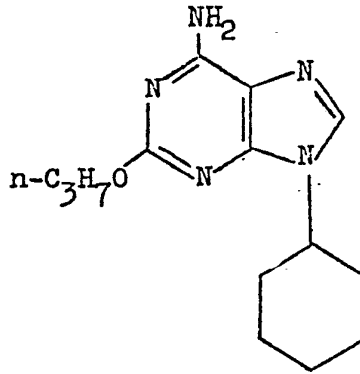
Ammoniakgas bobledes til en blanding af 2,8 g (10,3 mmol) 9-(2-cyclohexenyl)-9H-2,6-dichlorpurin i 50 ml CH₃OH ved 0°C indtil gas-absorptionen standsede. Blandingen opvarmedes ved
 05 100°C i 4 timer i et forseglet rør, afkøledes dernæst og koncentreredes til afsætning af krystaller, som frafiltreredes til opnåelse af 2,39 g af titel-forbindelsen.

Et yderligere udbytte (112 mg) opnåedes fra filtratet ved kromatografisk adskillelse på silikagel. Total udbytte =
 10 2,50 g (96%), smp. 195-197°C. IR(KBr): 3120, 1640, 1590, 1320, 1300, 1225, 1190, 920 cm⁻¹. UV: λ_{max}^{MeOH} 266 nm (ε14600), NMR (CDCl₃): δ 0,89 (1H, m), 1,26 (1H, m), 2,00 (4H, m), 5,30 (1H, m), 6,00 (2H, m), 8,11 (1H, s).

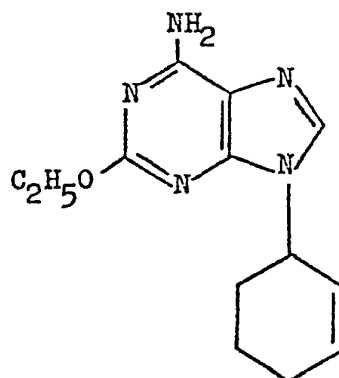
D. 9-(2-cyclohexenyl)-2-n-propoxy-9H-adenin

15 En opløsning af 2,4 g (9,2 mmol) 2-chlor-9-(2-cyclohexenyl)-9H-adenin i 60 ml 1N natrium-n-propoxid i n-propanol opvarmedes under tilbagesvaling natten over under en nitrogen-atmosfære. Reaktionsblandingen holdtes i is-vand indeholdende en tilstrækkelig mængde eddikesyre til neutralisering af det
 20 overskydende alkoxid. Blandingen inddampedes i vakuum. Remanensen opløstes i CHCl₃ under omrøring. CHCl₃-ekstrakterne vaskedes med vand, tørredes med Na₂SO₄ og inddampedes til opnåelse af 2,35 g (90%) af titel-produktet,

smp. 157-159°C. IR(KBr): 3450, 3110, 1630, 1585,
 25 1470, 1390, 1335 cm⁻¹. UV: λ_{max}^{MeOH} 266 nm (ε13200). NMR(CDCl₃): δ 1,03 (3H, t, 7Hz), 1,80 (8H, m), 4,15 (2H, t, J=7Hz), 5,03 (2H, m), 5,88 (1H, m), 6,56 (2H, m), 7,4 (1H, s).

Eksempel 29-cyclohexyl-2-n-propoxy-9H-adenin

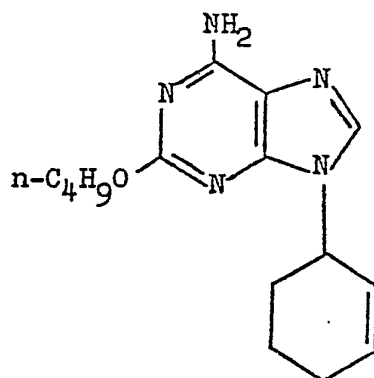
En opløsning af 2,21 g (7,8 mmol) 9-(2-cyclohexenyl)-2-n-
 05 propoxy-9H-adenin i 30 ml 90%ig ethanol hydrogeneredes
 natten over med 250 mg 10%ig Pd-C og filtreredes dernæst.
 Filtratet inddampedes i vacuum til opnåelse af en rema-
 nens som udkrystalliseredes fra ethylacetat-n-hexan. Udbytte
 1,85 g (76%), smp. 148-150°C. IR(KBr): 3510, 2930, 1670,
 10 1640, 1595, 1405 cm⁻¹. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 252 nm (ϵ 8360), 269 nm (ϵ
 13200). NMR(CDCl₃): δ 1,03 (3H, t, J=7Hz), 1,80 (12H, m),
 4,20 (2H, t, J=7Hz), 4,35 (1H, m), 6,02 (2H, s), 7,55 (1H, s).
 Anal. ber. for C₁₄H₂₁N₅O: C, 61,07, H, 7,69, N, 25,43.
 Fundet : C, 61,07, H, 7,89, N, 25,48.

15 Eksempel 39-(2-cyclohexenyl)2-ethoxy-9H-adenin

- En blanding af 2-chlor-9-(2-cyclohexenyl)-9H-adenin (310 mg, 1,24 mmol) og en opløsning af natriumethoxid i ethanol (0,25-lN, ~10 ml) tilbagesvales natten over under en nitrogen-atmosfære. Reaktionsblandingen ekstraheredes med ethylacetat (20 ml). Ekstrakterne vaskedes med vand, tørredes over Na_2SO_4 og filtreredes. Filtratet indampedes og remanensen underkastedes dernæst en silikagel-kromatografi (7 g silikagel, elueret med 1% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CHCl}_3$) til opnåelse af titel-produktet med 93% udbytte, smp. 67-72°C. IR (KBr): 3320, 2940, 1640, 1595, 1465, 1410, 1385, 1340 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 243 nm (ϵ 8400), 269 nm (ϵ 12600). NMR(CDCl_3): 1,44 (3H, t, J=7Hz), 2,00 (6H, m), 4,45 (2H, q, J=7Hz), 5,20 (1H, m), 5,95 (2H, m), 6,16 (2H, s), 7,62 (1H, s).

Eksempel 4

- 15 9-(2-cyclohexenyl)-2-n-butoxy-9H-adenin

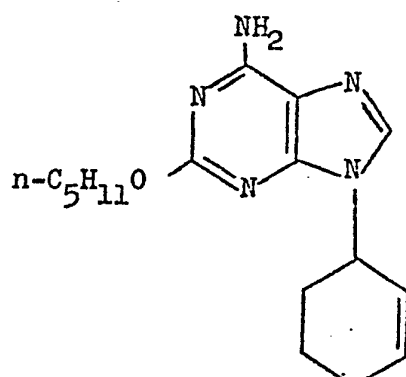


- Fremgangsmåden i eksempel 3 gentoges med undtagelse af at natriumethoxidet i ethanol-opløsning erstattedes med en ækvi-valent mængde af natrium-n-butoxid i n-butanol. Titel-produk-tet (som hygroskopisk pulver) fremstilledes med 40% udbytte. IR(KBr): 3310, 3160, 2930, 1640, 1595, 1410, 1345 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 254 nm (ϵ 8300), 270 nm (ϵ 11500). NMR(CDCl_3): 1,80 (13H, m), 4,23 (2H, t, J= 7Hz), 5,02 (1H, m), 5,84 (2H, m), 6,06 (2H, s), 7,58 (1H, s).

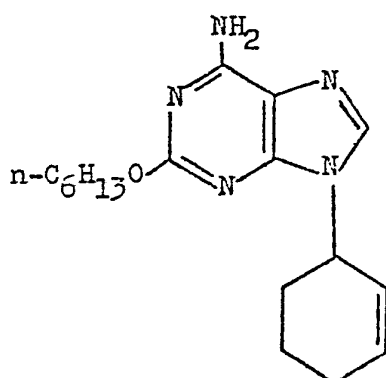
25 Eksempel 5

- 9-(2-cyclohexenyl)-2-n-pentyloxy-9H-adenin

27



Fremgangsmåden i eksempel 3 gentoges med undtagelse af at natriumethoxidet i ethanolopløsning erstattedes af en ækvi-
 05 valent mængde natrium-n-pentyloxid i n-pentanol. Titel-pro-
 duktet (som en hygroskopisk pulver) fremstilledes med 48%
 udbytte. IR(rent): 3500, 3320, 2970, 1635, 1590, 1500, 1465,
 1400, 1335 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 253 nm (ϵ 8400), 269 nm (ϵ 12500).
 NMR(CDCl_3): 1,80 (15H, m), 4,25 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 5,07
 (1H, m), 5,89 (2H, m), 6,08 (2H, s), 7,56 (1H, s).

10 Eksempel 69-(2-cyclohexenyl)-2-n-hexyloxy-9H-adenin

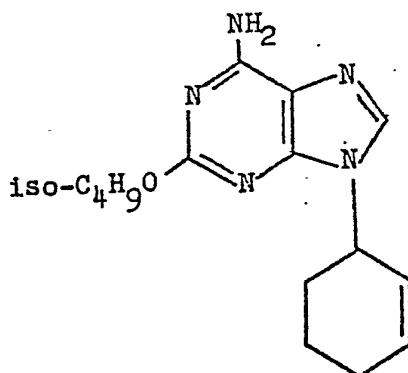
Fremgangsmåden i eksempel 3 gentoges med undtagelse af at
 natriumethoxidet i ethanolopløsning erstattedes med en ækvi-
 15 valent mængde natrium-n-hexyloxid i n-hexanol. Titel-produk-
 tet (som en hygroskopisk pulver) fremstilledes med 26% udbytte.
 IR(rent): 3500, 3320, 1635, 1590, 1460, 1395, 1340 cm^{-1} .
 UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 252 nm (ϵ 6900), 268 nm (ϵ 10200). NMR(CDCl_3): 1,50

(17H, m), 4,25 (2H, t, J=6Hz), 5,08 (1H, m), 5,86 (2H, m), 6,01 (2H, s), 7,60 (1H, s).

Eksempel 7

9-(2-cyclohexenyl)-2-isobutoxy-9H-adenin

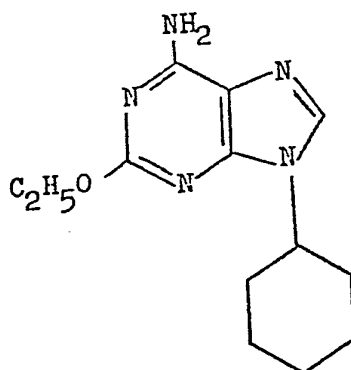
05



Fremgangsmåden i eksempel 3 gentoges med undtagelse af at natriumethoxidet i ethanolopløsning erstattedes med en ækvivalent mængde natrium-isobutoxid i isobutanol. Titelproduktet fremstilledes med 66% udbytte, smp. 132-135°C. IR(rent): 3025, 1630, 1590, 1460, 1395, 1375, 1350 cm⁻¹. UV: $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 253 nm (ϵ 8600), 269 nm (ϵ 13000). NMR(CDCl₃): 0,98 (6H, d, J=6,5 Hz), 1,90 (7H, m), 3,96 (2H, d, J=6,5 Hz), 5,02 (1H, m), 5,83 (2H, m), 6,18 (2H, s), 7,50 (1H, s).

Eksempel 8

15 2-ethoxy-9-cyclohexyl-9H-adenin



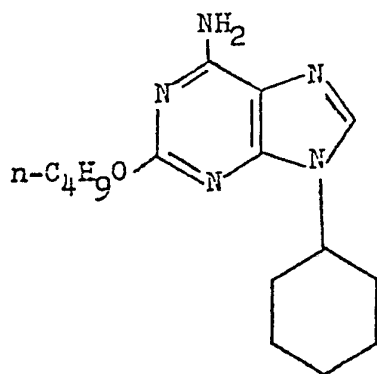
En blanding af 9-(2-cyclohexenyl)-2-ethoxy-9H-adenin (0,5 mmol) og 10% palladium-på-trækul (35 mg) i ethanol (6 ml) hydrogeneredes ved stuetemperatur og under atmosfærisk tryk. Reaktionsblandingen filtreredes og filtratet indampedes. Re-

05 manensen lyofiliseredes til opnåelse af titel-produktet med 40% udbytte, smp. 134-136^oC. IR(KBr): 3280, 2995, 1705, 1615, 1525, 1415, 1310, 1010 cm⁻¹. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 253 nm (ϵ 6800), 269 nm (ϵ , 10200). NMR(CDCl₃): 1,44 (3H, t, J=7Hz), 2,00 (10H, m), 4,45 (2H, q, J=7Hz), 4,50 (1H, m), 8,07 (1H, s), 8,60

10 (2H, s).

Eksempel 9

2-n-butoxy-9-cyclohexyl-9H-adenin



Fremgangsmåden i eksempel 8 gentoges med undtagelse af at

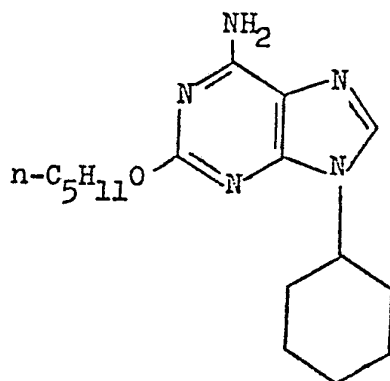
15 9-(2-cyclohexenyl)-2-ethoxy-9H-adeninen erstattedes med en ækvivalent mængde af 9-(2-cyclohexenyl)-2-n-butoxy-9H-adenin. Titel-produktet fremstilledes med 47% udbytte, smp. 138-141^oC. IR(KBr): 3300, 2930, 1660, 1640, 1590, 1405, 1345 cm⁻¹. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 253 nm (ϵ 7600), 269 nm (ϵ 11500). NMR(CDCl₃): 1,50

20 (17H, m), 4,30 (1H, m), 4,31 (2H, t, J=6Hz), 6,40 (2H, s), 7,67 (1H, s).

Eksempel 10

2-n-pentyloxy-9-cyclohexyl-9H-adenin

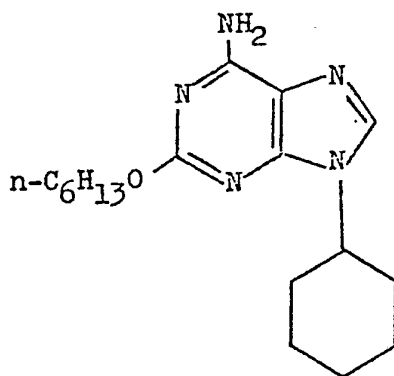
30



Fremgangsmåden i eksempel 8 gentoges med undtagelse af at 9-(2-cyclohexenyl)-2-ethoxy-9H-adeninen erstattedes med en ækvivalent mængde af 9-(2-cyclohexenyl)-2-n-pentyloxy-9H-
 05 adenin. Titel-produktet fremstilledes med 90% udbytte, smp. 64-68°C. IR(rent): 3500, 3320, 1635, 1590, 1460, 1395, 1340, 1325, 1265 cm⁻¹. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 253 nm (ϵ 10900), 269 nm (ϵ 16800). NMR(CDCl₃): 1,50 (1H, m), 4,20 (1H, m), 4,26 (2H, t, J=6,5 Hz), 6,25 (2H, s), 7,56 (1H, s).

10 Eksempel 11

2-n-hexyloxy-9-cyclohexyl-9H-adenin

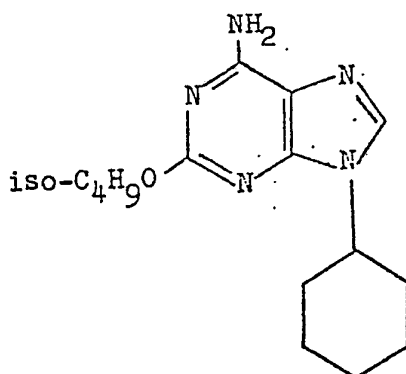


Fremgangsmåden i eksempel 8 gentoges med undtagelse af at 9-(2-cyclohexenyl)-2-ethoxy-9H-adeninen erstattedes med en
 15 ækvivalent vægt af 9-(2-cyclohexenyl)-2-n-hexyloxy-9H-adenin. Titel-produktet fremstilledes med 90% udbytte, smp. 57-60°C. IR(rent): 3500, 1635, 1595, 1500, 1465, 1420, 1400 cm⁻¹. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 253 nm (ϵ 7200), 270 nm (ϵ 10900). NMR(CDCl₃): 1,5 (2H,

m), 4,25 (2H, t, J=6,5Hz), 4,40 (1H, m), 6,07 (2H, s), 7,54 (1H, s).

Eksempel 12

2-isobutoxy-9-cyclohexyl-9H-adenin



Fremgangsmåden i eksempel 8 gentoges med undtagelse af at 9-(2-cyclohexenyl)-2-ethoxy-9H-adenin erstattedes med en ækvi-
valent vægt af 9-(2-cyclohexenyl)-2-isobutoxy-9H-adenin. Ti-
tel-produktet fremstilledes med 60% udbytte, smp. 123-134°C.
10 IR(rent): 3320, 3160, 2940, 1635, 1590, 1395, 1375 cm⁻¹. UV:
λ_{max}^{EtOH} 253 nm (ε7000), 269 nm (ε11000). NMR(CDCl₃): 1,05 (6H,
d, J=6,5 Hz), 1,90 (11H, m), 4,05 (2H, d, J=6,5 Hz), 4,24
(1H, m), 6,14 (2H, s), 7,55 (1H, s).

Eksempel 13

2-n-butoxy-9-cyclohexyl-9H-adenin

A 2-chlor-9-cyclohexyl-9H-adenin

5 En blanding af 2-chlor-9-(2-cyclohexenyl)-9H-adenin¹ (252 mg,
1,0 mmol) i ethanol hydrogeneredes med 10% palladium-på-træ-
kul (93 mg) ved stuetemperatur og under atmosfærisk tryk. Re-
aktionsblandingen filtreredes og filtratet indampedes. Rema-
nensen rensedes ved silikagel-kromatografi til opnåelse af
0 139 mg (55%) af titel-forbindelsen, smp. 206-209°C. IR (KBr):
3360, 3150, 2905, 1645, 1595, 1570, 1540 cm⁻¹. UV: λ_{max}^{C₂H₅OH}
267 nm (ε15.300). NMR(CDCl₃): δ 1,80 (10H, m), 4,47 (1H, m),
6,23 (2H, s), 7,82 (1H, s).

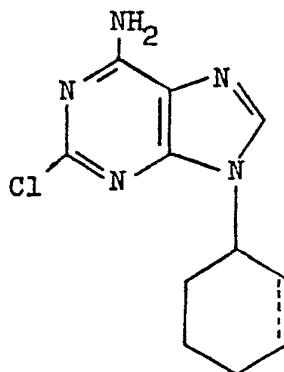
1. Fremstillet af 2,6-dichlorpurin i.h.t. fremgangsmåden af eksempel 1.

B. 2-n-butoxy-9-cyclohexyl-9H-adenin

05 Når fremgangsmåden i eksempel 4 gentoges og 2-chlor-9-(2-cyclohexenyl)-9H-adenin erstattedes med en ækvivalent vægt af 2-chlor-9-cyclohexyl-9H-adenin, fremstilledes titel-produktet med samme fysiske data som i eksempel 9.

PATENTKRAV

2-Chloradeninderivater, KENDETEGNET ved, at de har formelen



hvori ----- betegner en enkelt- eller dobbeltbinding, eller syreadditionssalte deraf.

Fremdragne publikationer:
