

(19) HU

(11) 185 254

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

A bejelentés napja: (22) 81. 04. 17.

(21) 1020/81

A bejelentés elsőbbsége: (33) SE

(32) 80. 04. 18.

(31) (8002910-1)

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 01. 28.

Megjelent: (45) 87. 11. 10.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZÖ₃
C 07 D 473/04



Feltaláló(k): (72)

KJELLIN Per Gunnar, vegyész, Lund, PERSSON Carl Göran August, vegyész, Löberöd, SE

Szabadalmas: (73)

Aktiebolaget Draco, Lund, SE

(54)

ELJÁRÁS 3,8-DIALKIL-XANTINOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

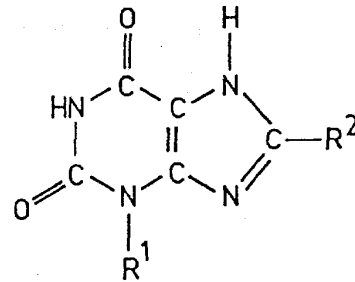
A találmány tárgya eljárás az I általános képletű új 3,8-dialkil-xantinok és sóik előállítására.

Az I általános képletben

R¹ etil-, n-propil-, n-butil-, izobutil-, n-pentil-, 2-metil-butil-, 3-metil-butil-, 2,2-dimetil-propil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-metilcsoportot,

R² metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, ciklopropil-, n-butil-, izobutil-, terc-butil- vagy ciklobutylcsoportot jelent, és R¹ jelentése etilcsoport, ha R² metilcsoport.

Az új vegyületek légúti és kardiovaszkuláris megbetegedések kezelésére gyógyszerként alkalmazhatók.



A találmány tárgya eljárás új, gyógyászatiilag hatásos vegyületek előállítására. A találmány kiterjed a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására is. A találmány szerinti új vegyületek különösen alkalmasak krónikus elzáródásos légúti megbetegedések (COAD) és kardiovaszkuláris megbetegedések kezelésére.

A találmány tárgya olyan új xantin-származékok előállítása, amelyek a teofillinnél hatásosabbak.

A teofillint és különböző sóit a krónikus elzáródásos légúti megbetegedések (COAD) és szívbántalmak kezelésére használják. A teofillin hatásának lényege, hogy lazítja a bronchialis sima izmot, és stimulálja a szívizmot.

A jelen találmánynak megfelelően azt találtuk, hogy az I általános képletű vegyületek – ahol a képletben

R¹ jelentése etil-, n-propil-, n-butil-, izobutil-, n-pentil-, 2-metil-butil-, 3-metil-butil-, 2,2-dimetil-propil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, ciklohexil-metilcsoport, és

R² metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, ciklopropil-, n-butil-, izobutil-, terc-butil- vagy ciklobutilcsoportot jelent, azzal a feltétellel, hogy R¹ jelentése etilcsoport, ha R² metilcsoportot jelent – és gyógyászatiilag elfogadható sóik a teofillinnél nagyobb hörgőtágító és kardiovaszkuláris hatással rendelkeznek.

A találmány magába foglalja az I általános képletű vegyületek gyógyászatiilag elfogadható sóinak gyógyászatiilag elfogadható bázisokkal történő előállítását is. A „gyógyászatiilag elfogadható sók” alatt azokat a sókat értjük, amelyek kationjai az állati szervezetre terápiás adatokban aránylag ártalmatlanok, így az I általános képletű vegyületek előnyös gyógyászati hatását ezek a kationok mellékhatásaik által nem rontják le.

A megfelelő sók közé tartoznak az alkálifémsók, így a nátrium- és káliumsók, az ammóniumsók és a gyógyászati szempontból elfogadhatóként ismert aminok, így glicin, etilén-diamin, dietil-amin, dietanol-amin, trietanol-amin, oktadecil-amin, dietil-amin, trietil-amin, 1-amino-2-propanol-2-(hidroximetil)-propán-1,3-diol és 1-(3,4-dihidroxi-fenil)-2-izopropil-amino-etanol sói.

A gyógyászati szempontból elfogadható sókat valamely I általános képletű vegyület és a megfelelő, azaz az előzőekben említett valamelyik bázis sztöchiometriai mennyiségeinek reakciójával állítjuk elő például magasabb hőmérsékleten, alkalmas oldószerben vagy anélkül, majd az így képződött só előnyösen egy megfelelő, például hidroxilcsoportot tartalmazó oldószerből, például vízből történő átkristályosításával.

A klinikai gyakorlatban a találmány szerinti vegyületeket általában orálisan, rektálisan, nazálisan, szublingualisan, injekció formájában vagy belélegzés útján adagolják gyógyászati készítmény formájában, amely hatóanyagként a szabad vegyületet vagy adott esetben annak gyógyászatiilag elfogadható sóját tartalmazza gyógyászatiilag elfogadható hordozóval együtt, amely hordozó lehet szilárd, félszilárd és folyékony hígítószer vagy bevehető kapszula, és az ilyen készítmények előállítása a találmány további tárgyát képezi. Általában a ké-

szítmény 0,1 és 99% közötti mennyiségben, így például az injekciós készítmények 0,5 és 20% közötti, az orális készítmények pedig 0,1 és 50% közötti mennyiségű hatóanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti vegyületet tartalmazó, orális adagolásra alkalmas gyógyászati készítmények dózis-egységformában történő előállításához a hatóanyagot szilárd por alakú hordozóval, például tejcukorral, szacharózzal, szorbittal, mannittal, valamilyen keményítővel, így burgonyakeményítővel, búzakeményítővel, amilopektinnel, laminaria porral vagy citrus-pulp porral, egy cellulóz-származékkal, polivinilpirrolidonnal vagy zselatinnal keverjük, és a készítmény tartalmazhat még csúsztatóanyagot, így magnézium- vagy kalciumsztearátot vagy Carbovax^R vagy más polietilén-glikol gyantákat, és tablettává vagy drázsémaggá préseljük. Ha drázsét készítünk, a magot tömény cukoroldattal vonhatjuk be, ami tartalmazhat arabmézgát, talkumot és/vagy titándioxidot, vagy filmképzőszerrel is bevonhatjuk, amelyet könnyen párolgó szerves oldószerben vagy más megfelelő oldószerben vagy szerves oldószerek elegyében oldunk. Ezekhez a bevonatokhoz színezéket is adhatunk, hogy a különböző mennyiségű hatóanyagot tartalmazó drázsékat megkülönböztethessük. Lágy zselatin kapszulák (gyöngy-kapszulák) előállítására, amelyek zselatint és lágyítóként glicerint tartalmaznak, vagy hasonló zárt kapszulák előállítására a hatóanyagot Carbovax^R-szal vagy megfelelő olajjal, például szezámolajjal, olívaolajjal vagy arachisolajjal keverjük. A kemény zselatin kapszulák a hatóanyag és szilárd porított hordozók, mint tejcukor, szacharóz, szorbit, mannit, keményítők (pl. burgonyakeményítő, búzakeményítő vagy amilopektin), cellulóz-származékok, polivinilpirrolidon vagy zselatin granulátumát, valamint csúsztatóanyagként magnéziumsztearátot vagy sztearinsavat is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti vegyületek nyújtott hatású dózisformában is kikészíthetők, a megfelelő kötőanyag alkalmazásával. A hatóanyagleadás szabályozására különböző módszerek, így például diffúziós folyamatok és ioncsere alkalmazhatók. A diffúziós folyamatokat felhasználó módszerekre azok a termékek hozhatók fel példaként, amelyek bevonat granulákat vagy részecskéket, mátrixba ágyazott hatóanyagot tartalmaznak, s amely formák kevésbé oldódnak.

Pezsgőporokat úgy állíthatunk elő, hogy a hatóanyagot például nátrium, kálium vagy kalcium nem-toxikus karbonátjával vagy hidrogénkarbonátjával, így például kalcium-karbonáttal, kálium-karbonáttal vagy kálium-hidrogénkarbonáttal, szilárd, nem-toxikus savakkal, így borkössavval, aszkorbinsavval és citromsavval és például izanyaggal keverjük.

Orális adagoláshoz a folyékony készítmények lefelé etnek elixírek, szirupok vagy szuszpenziók, például olyan oldatok, amelyek 0,1-20 s% közötti mennyiségű hatóanyagot, cukrot és etanol, víz, glicerint, propilén-glikol és adott esetben zamatanyag, szacharin elegyét és/vagy diszpergálószerként karboximetilcellulózt tartalmaznak.

Injektálással adagolandó parenterális készítmények 0,5-10% közötti mennyiségben tartalmazhat-

ják a találmány szerinti hatóanyagot vizes oldat vagy szuszpenzió formájában és adott esetben stabilizálószer és/vagy pufferanyagokat is tartalmazhatnak vizes oldatban. Az oldat dóziségségeit előnyösen ampullákba töltjük.

Az alkalmazott hatóanyag mennyisége széles határok között változhat, és különféle tényezőktől, így például a betegek egyéni szükségleteitől függ. A megfelelő orális dózis 50 és 1000 mg között változik, napi 1–4 alkalommal adagolva. Parenterális adagolás esetén a megfelelő dózis 20 és 500 mg között van.

A hatóanyagot tartalmazó gyógyászati készítményeket megfelelően úgy formázzuk, hogy a fenti határok közötti dóziseket biztosítsanak vagy egyetlen vagy többszörös dóziségség formájában.

A találmány szerint az I általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy IVa általános képletű vegyületet – ebben a képletben R¹ jelentése etil-, n-propil-, n-butil-, izobutil-, n-pentil-, 2-metil-butil-, 3-metil-butil-, 2,2-dimetil-propil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexil-metil-csoport – XIV általános képletű vegyülettel – ebben a képletben R² metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, ciklopropil-, n-butil-, izobutil-, terc-butil- vagy ciklobutil-csoportot jelent, X jelentése –COOH, CONH₂ vagy –OC—O—CO—R² csoport, azzal a feltétellel, hogy R¹ jelentése etilcsoport, ha R² metilcsoportot jelent – reagáltatunk, és adott esetben a kapott terméket dehidratáljuk.

A dehidratálást a reakcióelegy oldószer nélkül vagy lúggal történő hevítésével vagy magas forráspontú oldószerben történő forralásával végezhetjük.

Ezen eljáráshoz szükséges kiindulási anyagot az [A] reakciósor szerint állíthatjuk elő, ahol R¹ jelentése a fenti.

1. példa

3,7-Dihidro-3-etil-8-metil-1H-purin-2,6-dion (VI képlet, D 4202)

a) 6-Amino-1-etil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-dion (II képlet)

127,5 g (1,5 mól) cián-ecetsav és 200 ml ecetsavanhidrid oldatához 120 g (1,36 mól) etil-karbamidot adunk. Az oldatot 2 óra hosszat 60–70 °C-on keverjük. Hűtés után a kapott, fehér kristályokat szűrjük, és etanollal mossuk. 153 g (74%) XVa képletű vegyületet kapunk, amit 1 liter forró vízben keverünk, és 160 ml 2 n nátrium-hidroxidot adunk hozzá részletekben úgy, hogy az oldat egész idő alatt lúgos legyen. A reakcióelegyet 20 percig forraljuk, és azután 5 n sósavval semlegesítjük. Hűtés után a fehér kristályokat kiszűrjük, és 100 g (65%) II képletű vegyületet kapunk. NMR-spektrum (DMSO-d₆): 3H, 1,20 t; 2H, 3,97 m; 7,03; 1H, 4,77 s; 1H, 10,50 s.

b) 6-Amino-1-etil-5-nitrozo-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-dion (III képlet)

100 g (0,65 mól) 6-amino-1-etil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-diont (II képlet) 1 liter forró vízben feloldunk, és 145 ml 5 n sósavat és 50 g (0,72 mól) nátrium-nitritet (vizes oldat formájában) adunk

hozzá. Hűtés után a kapott vörös kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. 97,7 g (83%) III képletű vegyületet kapunk. NMR-spektruma (DMSO-d₆): 3H, 1,27 t; 2H, 4,03 q; 1H, 9,30 b; 1H, 9,30 b; 1H; 11,63 b; 1H, 13,50 s.

c) 5,6-Diamino-1-etil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-dion (IV képlet)

97 g 6-amino-1-etil-5-nitrozo-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-dion (III képlet) szuszpenziójához 240 g nátrium-ditionitot adunk részletekben. A halványvörös kristályokat szűrjük és vízzel mossuk. 89 g (99%) IV képletű vegyületet kapunk. NMR-spektruma (DMSO-d₆): 3H, 1,23 t; 2H, 4,00 q; 2H, 2,50–3,70; 2H, 6,30 s.

d) 3,7-Dihidro-3-etil-8-metil-1H-purin-2,6-dion (VI képlet)

82 g 5,6-diamino-1-etil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-dion (IV képlet) 200 ml ecetsavval készült oldatát 2 óra hosszat forraljuk. A forró oldatot 1 liter acetonhoz adjuk. A kivált kristályokat szűrjük, így 97,4 g V képletű vegyületet kapunk.

Az V képletű amidot 300 ml 2 n nátrium-hidroxid oldattal 1 óra hosszat forraljuk, majd 5 n sósavval semlegesítjük. A kristályokat szűrjük, vízzel és etanollal mossuk, így 57,8 g (62%) cím szerinti terméket kapunk. NMR-spektruma (DMSO-d₆): 3H, 1,30 t; 2H, 4,10 q; 3H, 2,50 s; 1H, 10,97 s; 1H, 13,17 b.

2. példa

3,8-Dietil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-dion (VIII képlet, D 4236)

5 g 5,6-diamino-1-etil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-dion (VI képlet) 25 ml propionsavval készült oldatát 2 óra hosszat forraljuk. A forró oldatot 50 ml acetonhoz adjuk. A kapott kristályokat kiszűrjük. Hozam: 5,4 g.

Az amidot 25 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldattal forraljuk 1 óra hosszat, és azután 5 n sósavval semlegesítjük. A kristályokat kiszűrjük, és 40 ml ecetsavból átkristályosítjuk. Hozam: 2,7 g (44%). NMR-spektruma: (DMSO-d₆): 6H 1,26 m; 2H, 2,77 q; 2H, 4,03 q; 1H, 10,93 s; 13,13 s.

3. példa

3,7-Dihidro-8-etil-3-propil-1H-purin-2,6-dion (XIII képlet, D 4235)

6-Amino-1-propil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-dion (IX képlet)

47 g (0,55 mól) cián-ecetsav és 100 ml ecetsavhidrid oldatához 50 g (0,49 mól) n-propil-karbamidot adunk. Az oldatot 60–70 °C hőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Hűtés után a kivált fehér kristályokat kiszűrjük, és etanollal mossuk. 56,2 g (68%) VIII képletű vegyületet kapunk. Ezt 100 ml forró vízzel elkeverjük, és 60 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldatot adunk hozzá részletekben úgy, hogy az oldat egész idő alatt lúgos legyen. A reakcióelegyet 20 percig forraljuk, majd 5 n sósavval semlegesítjük. Hűtés után a fehér kristályokat kiszűrjük. 34,3 g (61%) IX képletű vegyületet kapunk, amelynek

szerkezetét az NMR-spektrum adatai alátámasztják.

b) *6-Amino-5-nitrozo-1-propil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-dion (X képlet)*

34,3 g (0,20 mól) 6-amino-1-propil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-dion (IX képlet) 900 ml forró vízzel készült oldatához 45 ml 5 n sósavat és 15 g (0,22 mól) vízben oldott nátrium-nitritet adunk. Hűtés után a vörös kristályokat kiszűrjük, és vízzel mossuk. 33,3 g (83%) X képletű vegyületet kapunk, amelynek szerkezetét az NMR-spektrum adatai igazolják.

c) *5,6-Diamino-1-propil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-dion (XI képlet)*

33,3 g 6-amino-5-nitrozo-1-propil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-dion (X képlet) 800 ml dimetil-formamidban, 0,1 g PtO₂ jelenlétében 3 óra hosszat katalitikusan hidrogénezzük szobahőmérsékleten és 200 kPa nyomáson. A katalizátort és a kristályokat kiszűrjük, és etanollal mossuk. 29 g (93%) XI képletű vegyületet kapunk.

d) *3,7-Dihidro-8-etil-3-propil-1H-purin-2,6-dion (XIII képlet)*

2,5 g 5,6-diamino-1-propil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-dion (XI képlet) 20 ml propionsavval készült

oldatát két óra hosszat forraljuk. A forró oldatot szűrjük, és 50 ml acetont adunk hozzá. A kapott kristályokat kiszűrjük. 2,0 g XII képletű vegyületet kapunk.

Az amidot (XII. képlet) 25 ml 2 n nátrium-hidroxid-oldattal 2 óra hosszat forraljuk, és azután 5 n sósavval semlegesítjük. A kristályokat kiszűrjük, és 120 ml etanolból átkristályosítjuk. 0,9 g (68%) XIII. képletű vegyületet kapunk. NMR-spektruma (DMSO-d₆): 3H, 0,97 q; 3H, 1,30 t; 2H, 1,73 m; 2H, 2,77 t; 2H, 3,93 t; 1H, 10,90 s; 1H, 13,23 b.

4. példa

Az 1. példában leírt módon állítottuk elő az 1. táblázatban felsorolt I általános képletű vegyületeket. A 4. és 5. oszlopban a kiindulási karbamid, illetve az utolsó lépésben használt karbonsav nevét adtuk meg.

A 2. táblázatban az előállított vegyületek kémiai neve és a 3. táblázatban az NMR-adatai láthatók.

| Vegyület | R ¹ | R ² | Karbamid | Karbonsav | Hozam, % |
|----------|--------------------|----------------|----------------------------|----------------------|----------|
| D 4241 | etil | n-propil | etilkarbamid | n-vajsav | 42 |
| D 4246 | etil | izopropil | etilkarbamid | izovajsav | 39 |
| D 4252 | etil | n-butyl | etilkarbamid | valeriánsav | 29 |
| D 4253 | etil | izobutil | etilkarbamid | izovaleriánsav | 31 |
| D 4240 | n-propil | n-propil | propilkarbamid | n-vajsav | 34 |
| D 4245 | n-propil | izopropil | propilkarbamid | izovajsav | 44 |
| D 4250 | n-propil | ciklopropil | propilkarbamid | ciklopropánkarbonsav | 17 |
| D 4248 | n-propil | n-butyl | propilkarbamid | valeriánsav | 21 |
| D 4249 | n-propil | izobutil | propilkarbamid | izovaleriánsav | 33 |
| D 4266 | n-propil | terc-butyl | propilkarbamid | piválsav | 29 |
| D 4251 | n-propil | ciklobutil | propilkarbamid | ciklobutánkarbonsav | 21 |
| D 4261 | n-butyl | etil | n-butylkarbamid | propionsav | 35 |
| D 4257 | izobutil | etil | izobutilkarbamid | propionsav | 30 |
| D 4271 | n-pentil | etil | n-pentylkarbamid | propionsav | 15 |
| D 4254 | 2-metil-butyl | etil | 3-metil-butyl-karbamid | propionsav | 35 |
| D 4269 | ciklohexil-metil | etil | ciklohexylkarbamid | propionsav | 48 |
| D 4270 | 2,2-dimetil-propil | etil | 2,2-dimetil-propilkarbamid | propionsav | 36 |
| D 4267 | ciklopropil | etil | ciklopropylkarbamid | propionsav | 20 |
| D 4268 | ciklopropil | propil | ciklopropylkarbamid | n-vajsav | 10 |
| D 4273 | 3-metil-butyl | etil | 3-metil-karbamid | propionsav | |
| D 4276 | ciklobutil | etil | ciklobutil-karbamid | propionsav | |
| D 4277 | ciklopentil | etil | ciklopentil-karbamid | propionsav | |

II. táblázat

| A vegyületek kémiai neve | 55 |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| D 4241 3,7-dihidro-3-etil-8-propil-1H-purin-2,6-dion | D 4245 3,7-dihidro-8-izopropil-3-propil-1H-purin-2,6-dion |
| D 4246 3,7-dihidro-3-etil-8-izopropil-1H-purin-2,6-dion | D 4250 8-ciklopropil-3,7-dihidro-3-propil-1H-purin-2,6-dion |
| D 4252 8-butyl-3,7-dihidro-3-etil-1H-purin-2,6-dion | 60 D 4248 8-butyl-3,7-dihidro-3-propil-1H-purin-2,6-dion |
| D 4253 3,7-dihidro-3-etil-8-izobutil-1H-purin-2,6-dion | D 4249 3,7-dihidro-8-izobutil-3-propil-1H-purin-2,6-dion |
| D 4240 3,7-dihidro-2,8-dipropil-1H-purin-2,6-dion | 65 D 4266 3,7-dihidro-8-(1,1-dimetil-etil)-3-propil-1H-purin-2,6-dion |

| | |
|--------|------------------------------------------------------------------|
| D 4251 | 8-ciklobutil-3,7-dihidro-3-propil-1H-purin-2,6-dion |
| D 4261 | 3-butil-3,7-dihidro-8-etil-1H-purin-2,6-dion |
| D 4257 | 3,7-dihidro-8-etil-3-izobutil-1H-purin-2,6-dion |
| D 4271 | 3,7-dihidro-8-etil-3-pentil-1H-purin-2,6-dion |
| D 4254 | 3,7-dihidro-8-etil-3-(2-metil-butil)-1H-purin-2,6-dion |
| D 4269 | 3-ciklohexil-metil-3,7-dihidro-8-etil-1H-purin-2,6-dion |
| D 4270 | 3,7-dihidro-3-(2,2-dimetil-propil)-8-etil-1H-purin-2,6-dion |
| D 4267 | 3-ciklopropil-3,7-dihidro-8-etil-1H-purin-2,6-dion |
| D 4268 | 3-ciklopropil-3,7-dihidro-8-propil-1H-purin-2,6-dion |
| D 4273 | 3,7-dihidro-8-etil-3-(3-metil-butil)-1H-purin-2,6-dion-nátriumsó |
| D 4276 | 3-ciklobutil-3,7-dihidro-8-etil-1H-purin-2,6-dion |
| D 4277 | 3-ciklopentil-3,7-dihidro-8-etil-1H-purin-2,6-dion |

III. táblázat

NMR-adatok. Oldószer: DMSO₆ (β = 2,60)

| | |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| D 4241 | 3H 0,93 t, 3H, 1,23 t, 2H, 1,77 m, 2H, 2,73 t, 2H 4,03 q, 1H, 11,0 s, 1H, 13,20 s |
| D 4246 | 3H 1,30 t, 6H 1,36 d, 1H 3,18 m, 2H 4,06 q, 1H 11,06 s, 1H 13,00 s |
| D 4252 | 3H 1,23 t, 7H 1,33 m, 2H 2,73 t, 2H 4,00 q, 1H 11,00 s, 1H 13,20 s |
| D 4253 | 6H 1,00 d, 3H 1,30 t, 1H 2,17 m, 2H 2,67 d, 2H 4,06 q, 1H 11,03 s, 1H 13,20 s |
| D 4240 | 6H 0,97 t, 4H 1,73 m, 4H 1,73 t, 2H 3,93 t, 1H 11,10 s, 1H 13,26 s |
| D 4245 | 3H 0,90 t, 6H 1,30 d, 2H 1,73 m, 1H 3,10 m, 2H 3,96 t, 1H 10,96 s, 1H 13,10 s |
| D 4250 | 3H 0,86 t, 4H 1,00 m, 2H 1,70 m, 1H 2,03 m, 2H 4,03 t, 1H 10,83 s, 1H 13,07 s |
| D 4248 | 3H 0,86 t, 4H 1,47 m, 2H 1,63 m, 2H 2,70 t, 2H 3,93 t, 1H 10,96 s, 1H 13,13 s |
| D 4249 | 3H 0,83 t, 6H 0,93 d, 2H 1,70 m, 1H 2,03 m, 2H 2,53 d, 2H 3,93 t, 1H 10,93 s, 1H 13,10 s |
| D 4266 | 3H 0,93 t, 9H 1,40 s, 2H 1,77 m, 2H 4,03 t, 1H 10,53 s |
| D 4251 | 3H 0,90 t, 2H 1,80 m, 7H 2,23 m, 2H 4,00 t, 1H 10,96 s, 1H 13,16 s |
| D 4261 | 3H 0,97 t, 3H 1,30 t, 4H 1,60 m, 2H 2,83 q, 2H 3,70 t, 1H 11,03 s, 1H 13,23 s |
| D 4257 | 6H 0,90 d, 2H 1,26 t, 1H 2,30 m, 2H 2,80 q, 2H 3,87 d, 1H 11,00 s, 1H 13,10 s |
| D 4273 | 6H 0,97 d, 3H 1,30 t, 3H 1,60 m, 2H 2,78 q, 2H 4,00 t, 1H 11,03 b, 1H 13,18 b |
| D 4276 | 3H 1,30 t, 4H 2,0 m, 2H 2,78 q, 2H 3,1 m, 1H 5,32 p, 1H 11,05 b, 1H 13,23 b |
| D 4277 | 3H 1,30 t, 8H 1,9 m, 2H 2,77 q, 1H 5,23 p |
| D 4271 | 3H 0,87 t, 3H 1,30 t, 6H 1,53 m, 2H 2,80 q, 2H 4,00 t, 1H 11,07 s, 1H 13,20 br |
| D 4254 | 8H 0,93 m, 3H 1,30 t, 1H 2,07 m, 2H 2,80 q, 2H 3,90 d, 1H 11,00 s, 1H 13,17 br |

III. táblázat folytatása

NMR-adatok. Oldószer: DMSO₆ (β = 2,60)

| | |
|--------|---------------------------------------------------------------------|
| D 4269 | 3H 1,33 t, 10H 1,43 b, 2H 2,83 q, 2H 3,87 d, 1H 11,07 s |
| D 4270 | 9H 1,00 s, 3H 1,27 t, 2H 2,77 q, 2H 3,90 s, 1H 11,07 s, 1H 13,20 br |
| D 4267 | 4H 1,07 m, 3H 1,33 t, 2H 2,80 q, 1H 2,97 m, 1H 11,10 s, 1H 13,27 br |
| D 4268 | 7H 1,00 m, 2H 1,80 m, 2H 2,73 t, 1H 2,97 m, 1H 10,93 s, 1H 13,20 br |

A következő példák a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítását szemléltetik.

5. példa

Aeroszol inhalálásra

| | | |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 20 | Hatóanyag | 1,50 g |
| | „Miglyol” (lajstromozott védjegy) | 0,20 g |
| | „Frigen” (lajstromozott védjegy) | |
| | 11/12/113/114 | 100,00 g-ig. |
| 25 | A „Frigen” elnevezés halogénezett szénhidrogéneket jelent. | |
| | A „Frigen” 114 1,2-diklór-1,1,2,2-tetrafluor-étán; a „Frigen” 113 1,1-difluor-2,2-diklór-trifluor-triklór-étán; a „Frigen” 11 triklór-monofluor-étán; a „Frigen” 12 diklór-difluor-metán. | |
| 30 | A „Miglyol” telített növényi olajok trigliceridjét jelenti, vagy olyan por aeroszolt, amelyben a hatóanyag tejucukorral van keverve. | |

6. példa

Tabletták

| | | |
|-------------------------------------------------------|-------------------|----------------|
| Minden tableta a következő komponenseket tartalmazza: | | |
| 40 | Hatóanyag | 20,0 mg |
| | Kukoricakeményítő | 25,0 mg |
| | Tejucukor | 190,0 mg |
| | Zselatin | 1,5 mg |
| | Talkum | 12,0 mg |
| 45 | Magnéziumsztearát | 1,5 mg |
| | | <hr/> 250,0 mg |

7. példa

Kúpok

| | | |
|---------------------------------------------------|----------------------------|--------------|
| Minden kúp a következő komponenseket tartalmazza: | | |
| 55 | Hatóanyag | 50,0 mg |
| | Aszkorbil-palmitát | 1,0 mg |
| | Kúp-alapanyag (Imhausen H) | 2000,0 mg-ig |

8. példa

Injekciós oldat

| | | |
|----|----------------------------------------|---------|
| 65 | Hatóanyag | 2,00 mg |
| | Nátrium-hidroxid | 0,31 mg |
| | Nátrium-piroszulfid | 0,50 mg |
| | Etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsó | 0,10 mg |

| | | | |
|-------------------------------------------------------|------------|----------|---------------------------------------------|
| Nátrium-klorid | 8,50 mg | Vegyület | Tengerimalac trachea |
| Steril, injekciós minőségű víz | 1,00 g-ig. | | A teofillinre vonatkoztatott potencia arány |
| <i>9. példa</i> | | | |
| Szublingvális tabletták | | | |
| Minden tableta a következő komponenseket tartalmazza: | | | |
| Hatóanyag | 20,0 mg | 5 | D 4249 3,5 |
| Tejcukor | 85,0 mg | 10 | D 4251 8,9 |
| Agar | 5,0 mg | | D 4261 2,7 |
| Talkum | 5,0 mg. | | D 4257 3,1 |
| | | | D 4271 6,7 |
| | | | D 4254 4,4 |
| | | | D 4270 2,6 |
| | | | D 4267 1,4 |
| | | | D 4268 2,2 |

Farmakológiai vizsgálatok Izolált tengerimalac trachea

Mindkét nemhez tartozó, 150–250 g súlyú tengerimalacokat a fejre adott ütessel megöltünk és kivérettünk. A légcsövet eltávolítottuk és spirálisan vágva 1 vagy 2 preparátumot kaptunk belőle. A légcsőpreparátumokat 37 °C-os Krebs oldatot tartalmazó szervfürdőben tartottuk, és karbogént (95% O₂ + 5% CO₂) buborékoltattunk át az oldaton. Az izometriás nyomást, amely főként a cirkuláris légcsőizomban levő aktivitást tükrözi, egy erőátalakító szerkezettel regisztráltuk. A kezdeti nyomást 0,5 g-ra állítottuk be, ami kb. megfelelt annak az alapnyomásnak, amit a kísérlet során végig tartottunk. A fürdőhöz 0,1 µg/ml karbociklint adtunk, és az izomlazító hatásokat akkor értékeltük, amikor a preparátumok állandó nyomásértékre húzódtak össze. Az EC₅₀ értékeket, azaz a maximális reakció 50%-ának előidézéséhez szükséges moláris xantin koncentrációkat a logaritmikus koncentráció-reakció görbékből kaptuk, és a teofilin és a vizsgált anyag relatív hatékonyságának kiszámításához használtuk fel. A trachea a hatóanyagok kimosása után visszanyerte alaptónusát, és mielőtt a következő anyag vizsgálatához kezdtünk, legalább 15 percig hagytuk stabilizálódni. Két teofilin vizsgálat között a tesztanyag hatását vizsgáltuk, és a kapott EC₅₀ értékeket az előző és a következő teofilin EC₅₀ értékek átlagával hasonlítottuk össze. A 4. táblázatban a potencia arányokat tüntettük fel. A teofilinre vonatkozó értéket 1-nek vettük, és az ennél nagyobb érték azt jelzi, hogy a vizsgált vegyület a teofilinnél hatásosabb.

| Vegyület | Tengerimalac trachea A teofillinre vonatkoztatott potencia arány |
|----------|---------------------------------------------------------------------|
| D 4202 | 1,7 |
| D 4236 | 4,5 |
| D 4241 | 5,8 |
| D 4246 | 4,5 |
| D 4252 | 8,2 |
| D 4253 | 5,4 |
| D 4235 | 3,9 |
| D 4240 | 7,5 |
| D 4245 | 4,9 |
| D 4250 | 7,1 |
| D 4248 | 8,5 |

Megjegyzés:

A jobb oldali oszlopban a teofilin és a kiválasztott xantin vegyületek bronchodilatációs moláris hatásfok viszonya látható.

A találmány szerinti I általános képletű vegyületek közül a 3,7-dihidro-3-etil-8-metil-1H-purin-2,6-dion, a 3,8-dietil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-dion és a 3,7-dihidro-8-etil-3-propil-1H-purin-2,6-dion a jelleglegi ismeretek szerint a leghatásosabb.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I általános képletű purin-származékok – ebben a képletben

R¹ jelentése etil-, n-propil-, n-butil-, izobutil-, n-pentil-, 2-metil-butil-, 3-metil-butil-, 2,2-dimetil-propil-, ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil-, vagy ciklohexil-metilcsoport, és

R² metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, ciklopropil-, n-butil-, izobutil-, terc-butil- vagy ciklobutilcsoport, azzal a feltétellel, hogy R¹ jelentése etilcsoport, ha R² metilcsoportot jelent –

és gyógyászatilag elfogadható sóik előállítására *azzal jellemezve*, hogy egy IVa általános képletű vegyületet – a képletben R¹ jelentése a fenti – egy XIV általános képletű vegyülettel reagáltatunk – a képletben R² jelentése a fenti, X –COOH, –CONH₂ vagy –OC–O–CO–R² általános képletű csoportot jelent –, és adott esetben a kapott terméket dehidratáljuk, majd kívánt esetben a kapott I általános képletű vegyületet gyógyászatilag elfogadható sójává alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3,7-dihidro-3-etil-8-metil-1H-purin-2,6-dion előállítására *azzal jellemezve*, hogy 5,6-diamino-1-etil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-diont ecetsavval reagáltatunk, majd dehidratálunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3,8-dietil-3,7-dihidro-1H-purin-2,6-dion előállítására *azzal jellemezve*, hogy 5,6-diamino-1-etil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-diont propionsavval reagáltatunk, majd dehidratálunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás 3,7-dihidro-8-etil-3-propil-1H-purin-2,6-dion előállítására *azzal jellemezve*, hogy 5,6-diamino-1-propil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-diont propionsavval reagáltatunk, majd dehidratálunk.

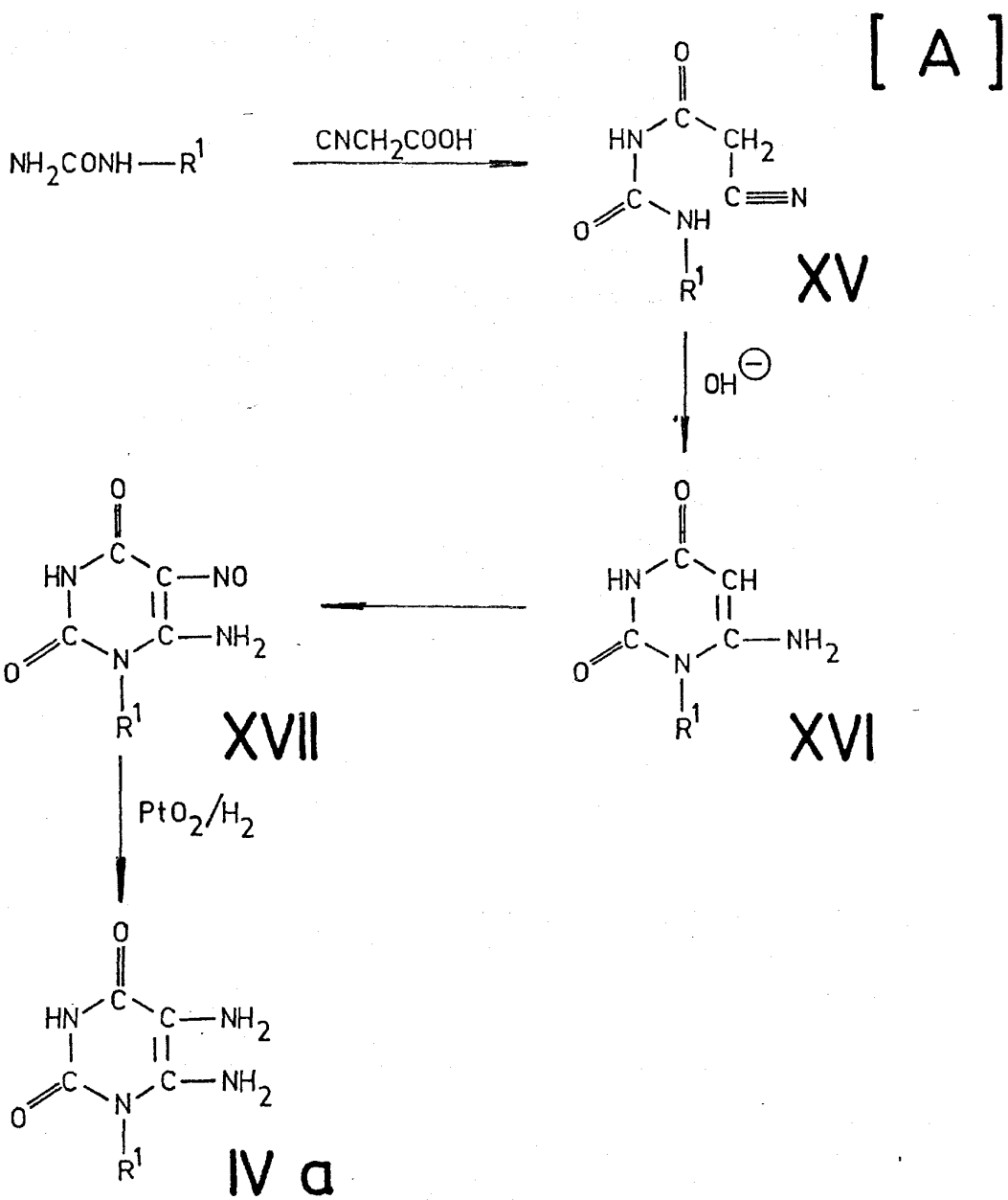
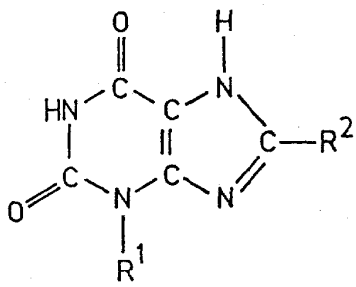
5. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására *azzal jellemezve*, hogy az 1. igénypont szerint előál-

litott I általános képletű vegyületet – ebben a képletben R^1 és R^2 az I. igénypontban megadott jelentésű – vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját a

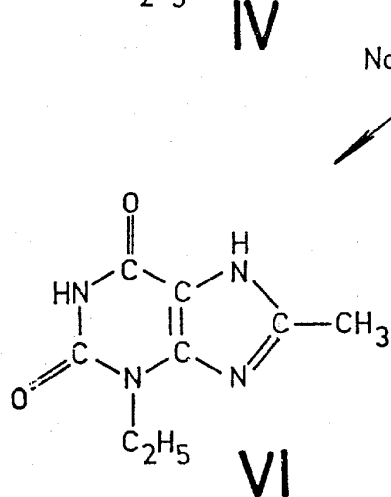
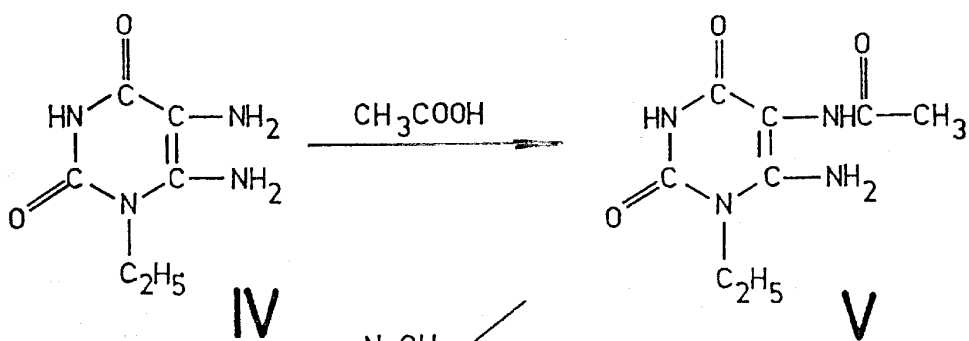
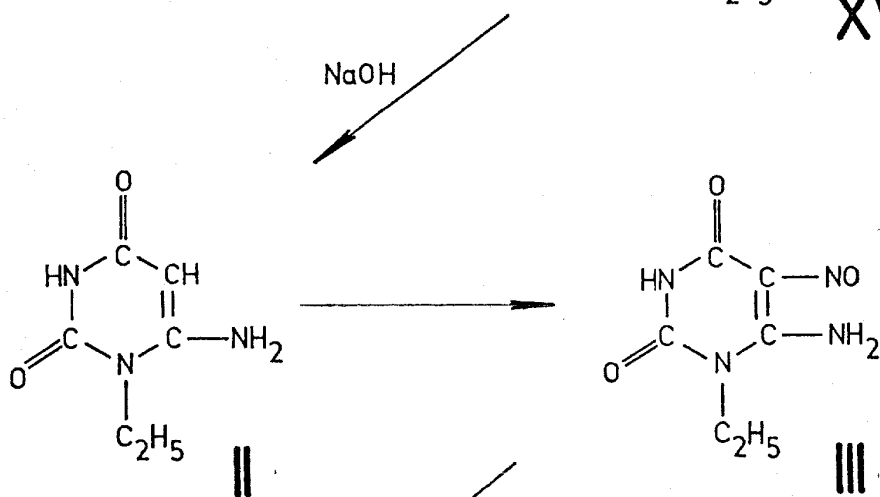
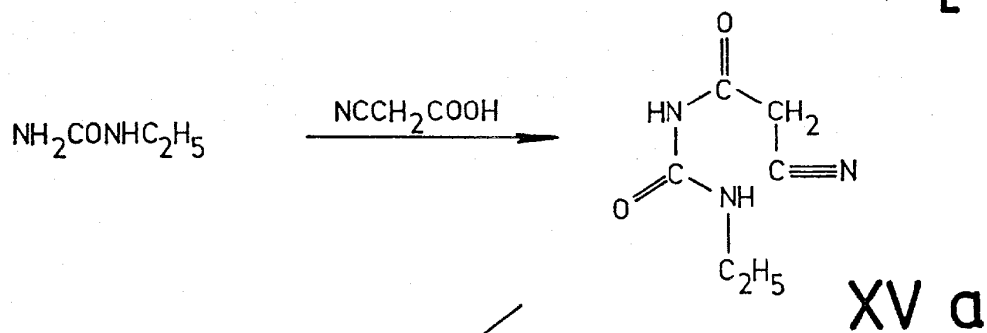
gyógyszerkészítmények szokásos hordozó-, hígító-, töltő- és/vagy egyéb segédanyagaival együtt összekeverve gyógyászati készítménnyé kikészítjük.

4 oldal rajz

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (878123/09)
COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszövetkezet



[B]



[C]

