

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145698 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

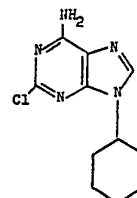


- (21) Ansøgning nr. 1882/79 (51) Int.Cl.³ C 07 D 473/18
(22) Indleveringsdag 7. maj 1979
(24) Løbedag 7. maj 1979
(41) Alm. tilgængelig 10. nov. 1979
(44) Fremlagt 31. jan. 1983
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 9. maj 1978, 904146, US

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

- (72) Opfinder Takayuki Naito, JP: Susumu Nakagawa, JP: Tetsuro
Yamasaki, JP: Taka-Aki Okita, JP: Haruhiro Yamashita, JP.
(74) Fuldmægtig Th. Ostenfeld Patentbureau A/S.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-alkoxyadeninderivater.



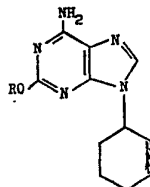
II

med et alkalimetalkoxid med formelen RO_Me, hvor Me betegner natrium eller kalium.
Forbindelserne I og deres syreadditionsealte udviser non-adrenergisk bronchodilatorisk aktivitet.
Også forbindelserne II udviser non-adrenergisk bronchodilatorisk aktivitet.
Forbindelserne II kan fremstilles ved omsætning af et metallerivat af 2,6-dichlorpurin med et cyclohexyl- eller cyclohexenylhalogenid efterfulgt af en omsætning med ammoniak.
9-Cyclohexenyl-purinderivaterne kan på ethvert trin i syntesen hydrogeneres til de tilsvarende 9-cyclohexyl-purinderivater.

SAMMENDRAG

1882-79

Purinderivater med formlen



I

hvor R betegner C₁-C₆alkyl, fremstilles ved opvarmning af en forbindelse med formlen

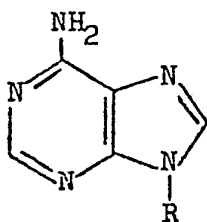
DK 145698 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2-alkoxyadeninderivater, der er værdifulde som non-adrenergiske bronchodilatorer.

05 Theophyllin, der normalt administreres som ethylendiamin-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:

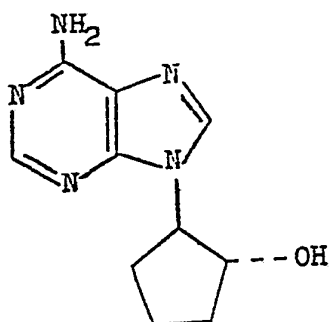
20 1. J. Am. Chem. Soc., 81, 197-201 (1959) omhandler syntesen af forbindelser med formlen



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

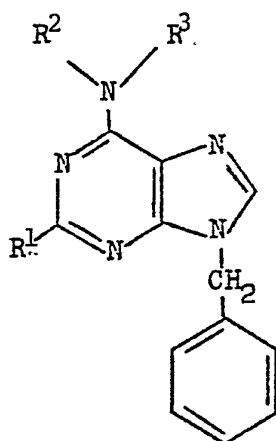
2



som et anti-inflammatorisk middel.

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

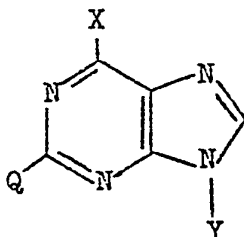
05



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.

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

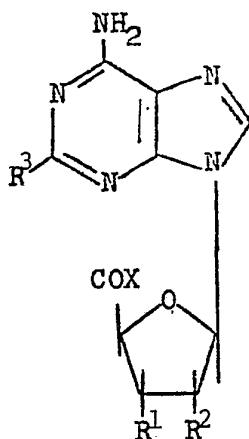
10



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-
 05 phenyl, bicycloalkyl eller hydroxybicycloalkyl med ind-
 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

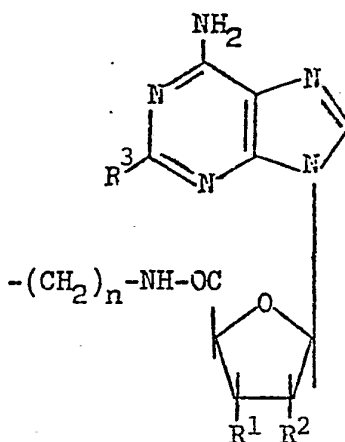
20



25

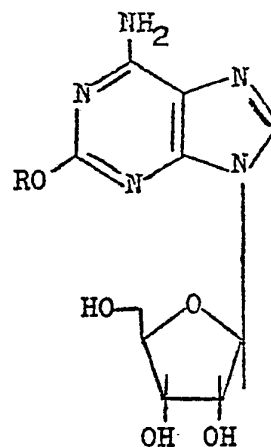
hvori R¹ og R² er OH eller ONO₂, eller tilsammen danner
 C₂-C₇alkyliden, aralkyliden eller CR₄R₅, R⁴ er H eller
 C₁-C₇alkyl, R⁵ er OR₆ eller NR₇R₈, R⁶ er C₁-C₇alkyl,
 R⁷ og R⁸ er eventuelt substitueret C₁-C₇alkyl eller
 25 C₃-C₇cycloalkyl, eller tilsammen danner en C₂-C₅alkylen-
 gruppe, hvori den ene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

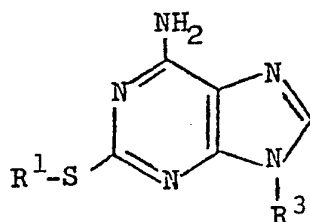
15 6. Chem. Pharm. Bull., 23(4), 759-774 (1975) omhandler inter alia forbindelser med formlen



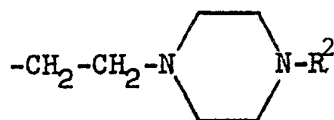
hvor R er (lavere)alkyl. Forbindelsen anføres at besidde koronar-vasodilaterende aktivitet.

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

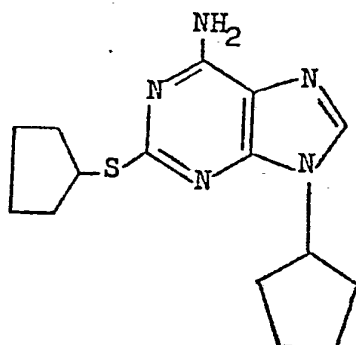
hvor R^2 er C_7 - C_{11} aralkyl, mono-substitueret aralkyl, cinnamyl eller fluorenyl, R^3 er C_1 - C_{10} ligekædet eller forgrenet alkyl, C_5 - C_{10} cycloalkyl, C_7 - C_{11} aralkyl eller piperazinethyl med den ovenfor anførte betydning, med undtagelse af forbindelser hvor R^1 og R^3 er methyl, R^1 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.

15

20

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

6

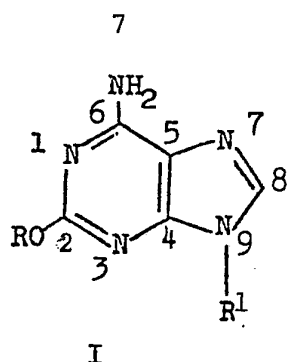


Ovennævnte forbindelse anføres at være en smule effektiv som plade-aggregeringsinhibitor. Forfatterne bemærker, at den tilsvarende forbindelse med en ribose-sukkerdel i 9-stillingen var langt mere effektiv og konkluderer, at ribosyl-delen af 2-thioadenosin-derivater er essentiel til effektiv inhibering 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 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 administrering 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 ifølge opfindelsen er ved standard-farmakologiske testmetoder påvist at have højere bronchodilatorisk aktivitet end aminophyllin med reducerede kardiovaskulære og centralnerve-system bivirkninger.

De omhandlede forbindelser har den almene formel



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

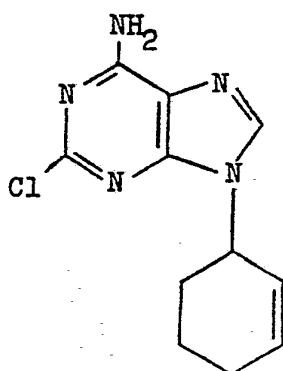


05 Udtrykket "farmaceutisk acceptable syreadditionssalte" som anvendt her, omfatter de salte, som dannes med mineralsyrer såsom saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, salpetersyre, svovlsyre, fosforsyre o.l. samt organiske syrer såsom eddikesyre, citronsyre, pivalinsyre, mælkesyre, vinsyre, 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.

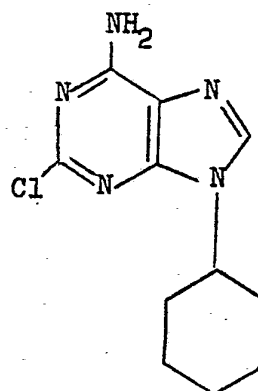
De mest foretrukne forbindelser som er omfattet af formel I er sådanne hvori R er CH_3 -, C_2H_5 -, $n-C_3H_7$ -, $iso-C_4H_9$ -, $n-C_5H_{11}$ og $n-C_6H_{13}$.
20 Sådanne forbindelser udviste ved standard in vitro og in vivo tests for bronchodilatorisk aktivitet forbedret styrke i forhold til aminophyllin. De udviste også reducerede kardiovaskulære og centralnerve-system bivirkninger sammenlignet med aminophyllin som referencemiddel.

25 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man opvarmer en forbindelse med formlen



II

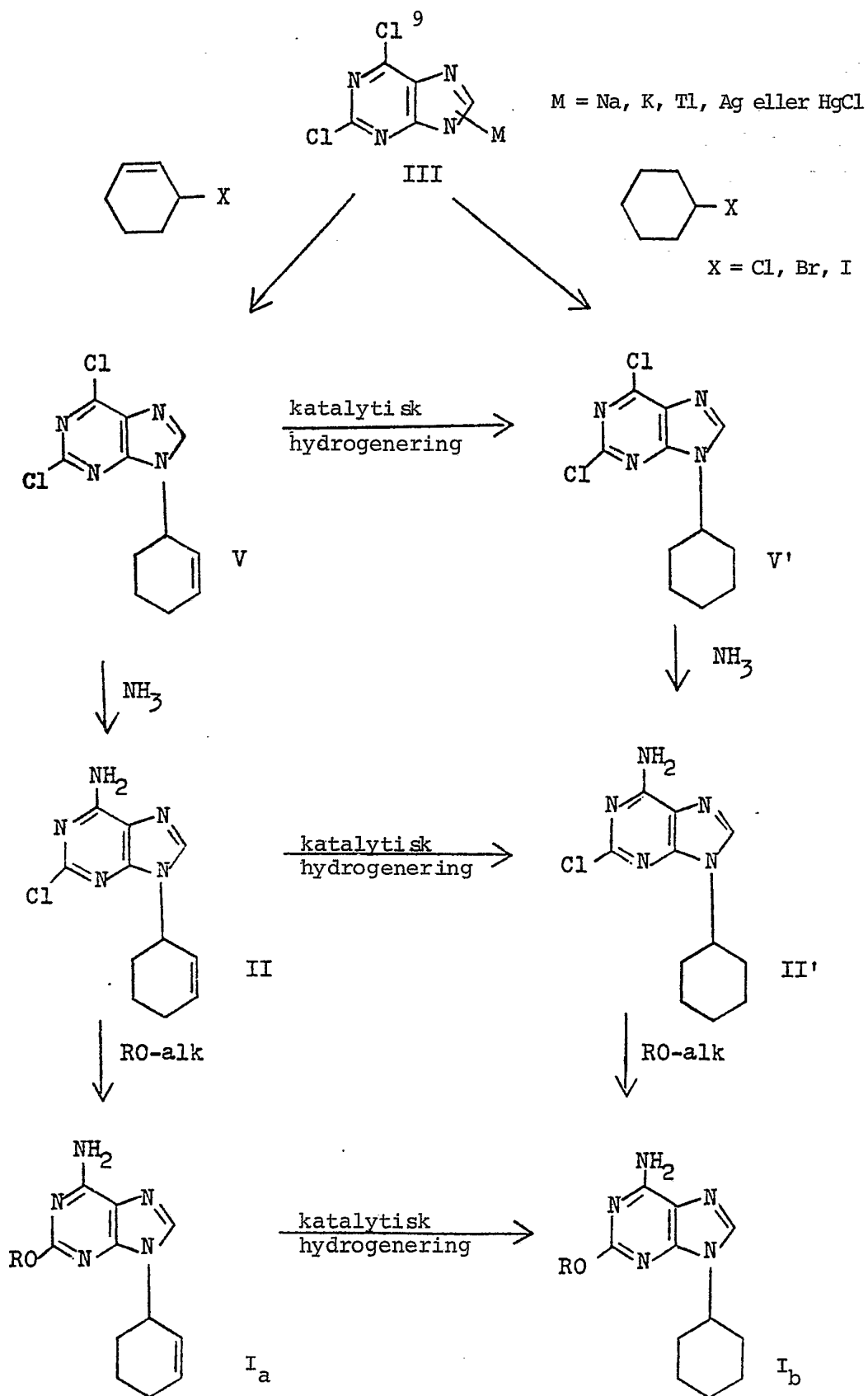
eller



II'

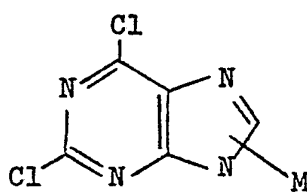
05 med et alkalimetalkoxid med formelen RO-alk, hvori alk betyder natrium eller kalium og R har den ovenfor anførte betydning, og eventuelt, når R^1 i den fremstillede forbindelse er cyclohexenyl, omdanner denne ved katalytisk hydrogenering til den tilsvarende forbindelse, hvori R^1 er cyclohexyl, og om ønsket omdanner en fremstillet forbindelse på i og for sig kendt måde til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

10 Forbindelserne med formel II og II' er hidtil ukendte og disses fremstilling samt omdannelse til forbindelser med formel I er belyst i følgende reaktionsskema.



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, hvor trin 1) - 3) belyser fremstillingen af udgangsmaterialet:

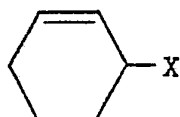
- 05 1) man omsætter 2,6-dichlorpurin med ca. et ækvivalent $HgCl_2$ eller en kilde for Na^+ , K^+ , Tl^+ eller Ag^+ (d.v.s. et salt som dissocierer til dannelse af den ønskede ion) i et inert opløsningsmiddel til fremstilling af et metalderivat med formlen



III

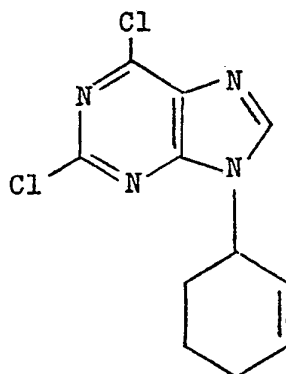
- 10 hvori M betyder $HgCl$, Na, K, Tl eller Ag,

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



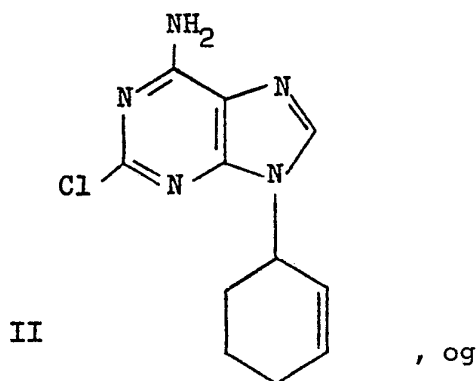
IV

- 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.

Forbindelser med formel I, hvori R^1 er cyclohexyl kan fremstilles ved katalytisk hydrogenering af de tilsvarende forbindelser hvor $\text{R}^1 = \text{cyclohexenyl}$. Som eksempel på en egnet fremgangs-

15 måde 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 palla-

20 dium "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

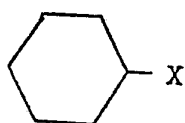
25 tryk.

En alternativ fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formel I, hvori R^1 betegner cyclohexyl omfatter følgende trin i rækkefølge, hvor trin 1) - 3) belyser fremstillingen af udgangsmaterialet:

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,

05

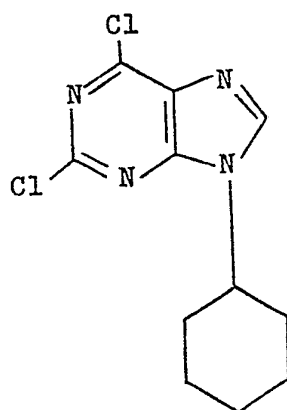
2) kondenserer metal-derivatet III i et i det væsentlige vandfrit inert organisk opløsningsmiddel med en cyclohexylhalid med formlen



IV'

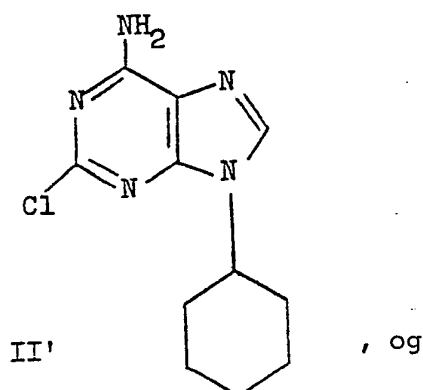
hvor X betyder chlor, brom eller iod til fremstilling af et mellemprodukt med formlen

10



V'

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



- 4) opvarmer mellemprodukt II' med et alkalimetall-alkoxid med formelen 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.

Fremstillingen af 2,6-dichlorpurin-metallerivaterne med formel III kan ske ved hjælp af tidligere i litteraturen beskrevne 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. AgNO₃) 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 NaOCH₃ tilsættes til dannelse af det ønskede salt in situ.

Kaliumsaltet af 2,6-dichlorpurin kan fremstilles i henhold til de 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 ækvimolar 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.

Chlormercurisaltet 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 indikerer reaktionstrinets afslutning. Chlormercurisaltet er det foretrukne metalderivat til anvendelse ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse.

Metalderivatet 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. 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) og reaktionsblandingen opvarmes under tilbagesvaling til dannelse af mellemproduktet V eller V'.

- 05 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., 23, 759-774 (1975)]. I en foretrukken udførelsesform suspenderes mellemprodukt V eller V' i et inert opløsningsmiddel
- 10 (fx. vand, methanol, ethanol), suspensionen mættes med gasformig ammoniak (fortrinsvis ved en reduceret temperatur såsom $\sim 0^{\circ}\text{C}$) og den mættede reaktionsblanding opvarmes dernæst til en temperatur fra lige over stuetemperatur til kogepunktet for reaktionsblandingen. En mest foretrukken amineringsmetode
- 15 omfatter opvarmning af en opløsning af det passende mellemprodukt i methanolisk ammoniak i et lukket rør ved ca. 100°C .

- Forbindelserne II eller II' underkastes dernæst en nukleofil substitueringssomdannelse af 2-chlor-substituenten til en 2-alkoxygruppe, som angivet i krav 1's kendetegnende del. I en
- 20 foretrukken udførelsesform opvarmes mellemproduktet II eller II' med en opløsning af et alkalimetallaverealkoxid (RONa eller ROK, hvor R er $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl) i et inert opløsningsmiddel (fx. benzen, dimethylformamid eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkanol). Såfremt der som opløsningsmiddel anvendes en (lavere)alkanol bør både alkanolen og alkoxidet som anvendes i dette trin, indeholde den samme "R"-
- 25 substituent. Selvom temperaturen for reaktionen ikke er kritisk foretrækkes det at udføre substitueringen ved tilbagesvalingstemperatur for at maksimere udbyttet og minimere reaktionstiden. Ved reaktionens afslutning neutraliseres eventuelt overskydende base i reaktionsblandingen med syre og den
- 30 ønskede frie base udvindes såsom ved fordampning til tørhed.

Frie baser med formel I, II eller II' kan omdannes til farmaceutisk acceptable 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 eller lyofilisering.

Til reduktion af bronchial konstriktion hos et menneske eller pattedyr som lider af denne tilstand administreres til individet en effektiv bronchodilatorisk mængde af en forbindelse med den almene formel I eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

Forbindelserne kan anvendes i et farmaceutisk præparat på enhedsdosisform. Et sådant præparat omfatter som aktiv bestanddel en effektiv bronchodilaterende mængde af en forbindelse med formel I ovenfor eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, i blanding med en farmaceutisk acceptabel bærer eller fortyndingsmiddel. De foretrukne præparater er sådanne, hvori den aktive bestanddel er en forbindelse med formel I nævnt ovenfor, som særlig foretrukken.

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, elikserer og vandige opløsninger. Forbindelserne administreres fortrinsvis oralt, men kan også indgives ved inhalation eller injektion.

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, ge-

latine, 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 formel 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 formel I eller farmaceutiske præparater deraf kan administreres til pattedyr (inklusive især menneskelige patienter) i orale doser fra 0,1 til 20 mg/kg/dag aktiv bestanddel. Til intravenøs administrering til mennesker kan anvendes enkelt-doser fra 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 fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse underkastes 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

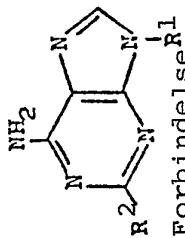
Trachea-kæder af marsvin præparedes efter metoden beskrevet af A. Akcasu i Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 122, 201 (1959). Reaktionen på hver test-forbindelse optegnedes ved hjælp af
05 Magnus-metoden og udtryktes som en procentdel af maximum-reaktionen opnået med 0,1 mcg./ml isoproterenol før hvert 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 frem-
10 bringer en afspænding som er 50% af maximum-reaktionen 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 intra-
15 tracheale 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) målt
20 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 formindskelse af intratracheal tryk) og den hypotensiske aktivitet (ABP)
25 som ED_{20} -værdi (dosis i mg/kg, som reducerer det arterielle blodtryk med 20%).

Separation af bronchodilatoriske og kardiovaskulære virkninger

Til adskillelse mellem den ønskede bronchodilatoriske aktivitet og den uønskede kardiovaskulære (hypotensiske) virkning
30 af test-forbindelserne beregnedes forholdet mellem hypotensisk ED_{20} /bronchodilatorisk ED_{50} som vist i tabel I. Forbindelserne med de højeste ABP/ITP forhold viste den største adskillelse af kardiovaskulære bivirkninger fra bronchodilatorisk aktivitet.
35



Tabel I
farmakologiske test resultater

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

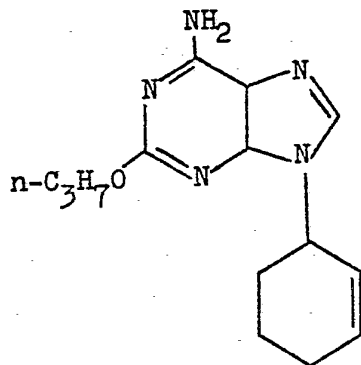
Forbindelse	In vitro			In vivo		
	ITC, EC ₅₀ (mcg./ml.)	Intravenøs ITP, ED ₅₀ (mg./kg.)	Intraduodenal ITP, ED ₅₀ (mg./kg.)	ABP, ED ₅₀ (mg./kg.)	ABP/ITP	ABP/ITP
C ₂ H ₅ O	0.18	0.37	2.5	6.8		
n-C ₃ H ₇ O	0.026	0.37	4.4	12	1.2	18
n-C ₄ H ₉ O	0.025	0.0030	4.4	1467	1.4	8.3
iso-C ₄ H ₉ O	>3	>3	>3	-		
n-C ₅ 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
n-C ₃ H ₇ O	0.027	0.34	2.0	5.9	1.2	2.4
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

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler.

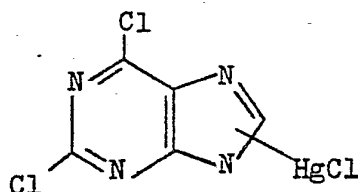
Eksempel 1

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

05

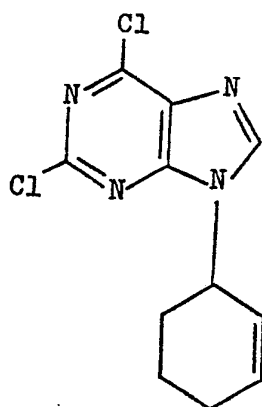


A. HgCl-salt af 2,6-dichlorpurin



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 sattes 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

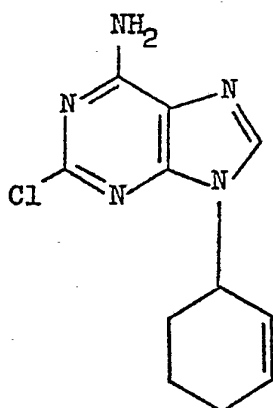


En blanding af 6,91 g (16,3 mmol) af produktet af trin A og 6,91 g "Celite" (diatoméjord) i benzen inddampedes azeotropt til fjernelse af fugtighed. Til den resulterende blanding
 05 sattes 100 ml tør xylene og 4 ml (339 mmol) 3-bromcyclohexen. Blandingen tilbagesvales i 2,5 timer under omrøring, afkøledes 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, 1355, 1315, 1210, 875, 835 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 276 nm (ϵ 9500).
 15 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



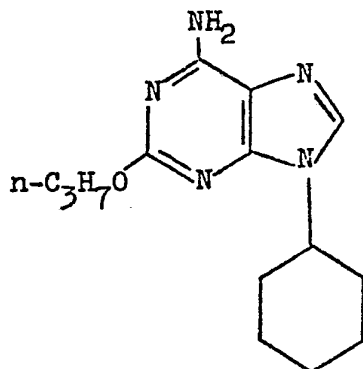
Ammoniakgas bobledes til en blanding af 2,8 g (10,3 mmol) 9-(2-cyclohexenyl)-9H-2,6-dichlorpurin i 50 ml CH_3OH ved 0°C indtil gas-absorptionen standsede. Blandingen opvarmedes ved
 05 100°C i 4 timer i et forseglet rør, afkøledes dernæst og koncentreredes til afsætning af krystaller, som frafiltreredes 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. $195-197^\circ\text{C}$. IR(KBr): 3120, 1640, 1590, 1320, 1300, 1225, 1190, 920 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 266 nm (ϵ 14600), NMR (CDCl_3): 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).

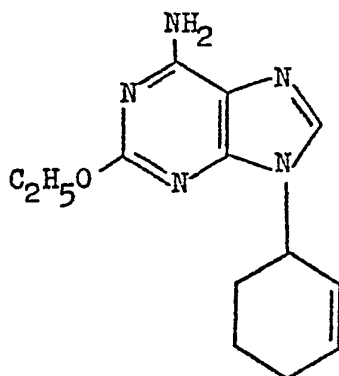
D. 9-(2-cyclohexenyl)-2-n-propoxy-9H-adenin

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 hældtes i is-vand indeholdende en tilstrækkelig mængde eddikesyre til neutralisering af det
 20 overskydende alkoxid. Blandingen inddampedes i vakuum. Remanensen opløstes i CHCl_3 under omrøring. CHCl_3 -ekstrakterne vaskedes med vand, tørredes med Na_2SO_4 og inddampedes til opnåelse af 2,35 g (90%) af titel-produktet,

smp. $157-159^\circ\text{C}$. IR(KBr): 3450, 3110, 1630, 1585,
 25 1470, 1390, 1335 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 266 nm (ϵ 13200). NMR(CDCl_3): 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-(2-cyclohexenyl)-2-n-propoxy-9H-adenin

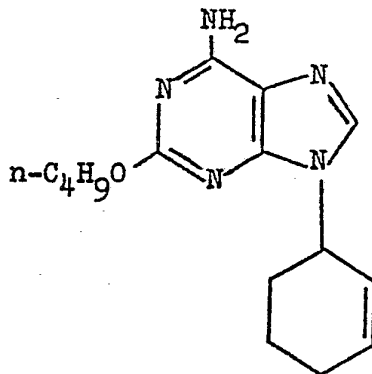
En opløsning af 2,21 g (7,8 mmol) 9-(2-cyclohexenyl)-2-n-
 05 propoxy-9H-adenin i 30 ml 90%ig ethanol hydrogeniseredes
 natten over med 250 mg 10%ig Pd-C og filtreredes dernæst.
 Filtratet inddampedes i vacuum til opnåelse af en rema-
 nens som udkrystalliseredes fra ethylacetat-n-hexan. Udbytte
 1,85 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 (0,25-1N, ~10 ml) tilbagesvales natten over under en nitrogenatmosfære. Reaktionsblandingen ekstraheredes med ethylacetat
 05 (20 ml). Ekstrakterne vaskedes med vand, tørredes over Na_2SO_4 og filtreredes. Filtratet inddampedes 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
 10 (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

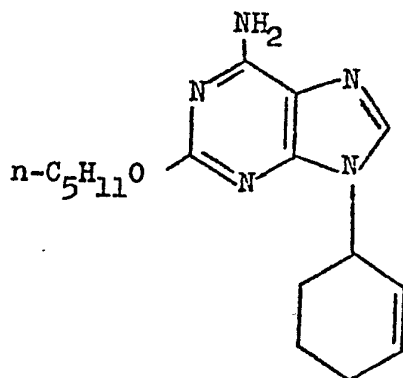
15 9-(2-cyclohexenyl)-2-n-butoxy-9H-adenin



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-
 20 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

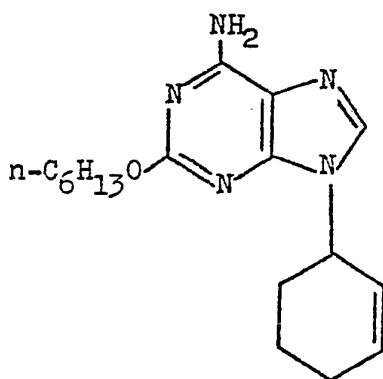
9-(2-cyclohexenyl)-2-n-pentyloxy-9H-adenin



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 6

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



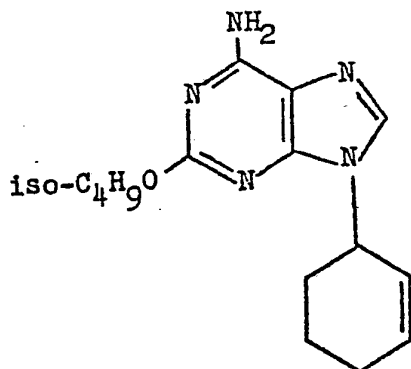
Fremgangsmåden i eksempel 3 gentoges med undtagelse af at
 15 natriumethoxidet i ethanolopløsning erstattedes med en ækvi-
 valent mængde natrium-n-hexyloxid i n-hexanol. Titel-pro-
 duktet (som en hygroskopisk pulver) fremstilledes med 26% udbytte.
 IR(rent): 3500, 3320, 1635, 1590, 1460, 1395, 1340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

(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

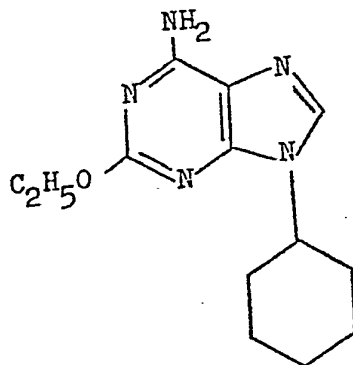


10

Fremgangsmåden i eksempel 3 gentoges med undtagelse af at natriumethoxidet i ethanolopløsning erstattedes med en ækvi-
valent mængde natrium-isobutoxid i isobutanol. Titel-produk-
tet fremstilledes med 66% udbytte, smp. 132-135°C. IR(rent):
3025, 1630, 1590, 1460, 1395, 1375, 1350 cm⁻¹. UV: λ_{max}^{EtOH} 253
nm (ε8600), 269 nm (ε13000). 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



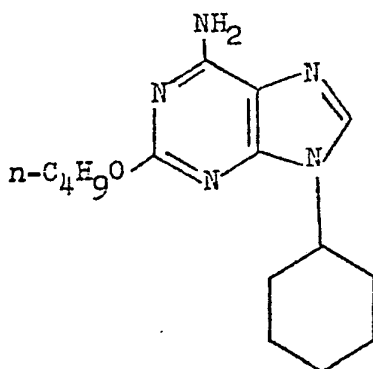
En blanding af 9-(2-cyclohexenyl)-2-ethoxy-9H-adenin (0,5 mmol) og 10% palladium-på-trækul (35 mg) i ethanol (6 ml) hydrogeneredes ved stuetemperatur og under atmosfærisk tryk. Reaktionsblandingen filtreredes og filtratet inddampedes. Re-

05 manensen lyofiliseredes til opnåelse af titel-produktet med 40% udbytte, smp. 134-136°C. 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(CDCl_3): 1,44 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 2,00 (10H, m), 4,45 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 4,50 (1H, m), 8,07 (1H, s), 8,60

10 (2H, s).

Eksempel 9

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



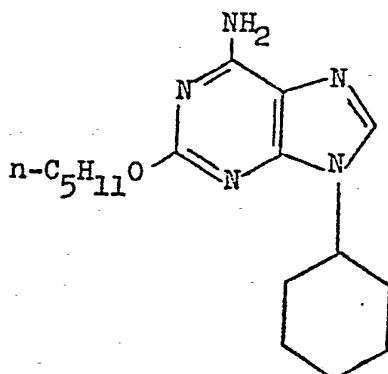
Fremgangsmåden i eksempel 8 gentoges med undtagelse af at

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°C. 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(CDCl_3): 1,50

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

Eksempel 10

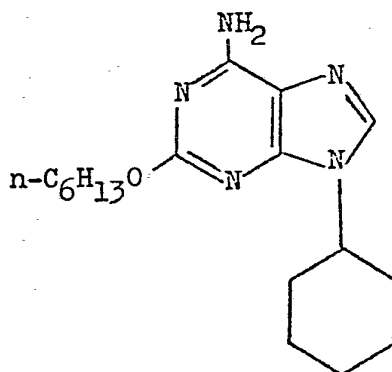
2-n-pentyloxy-9-cyclohexyl-9H-adenin



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-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(CDCl_3): 1,50 (19H, 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



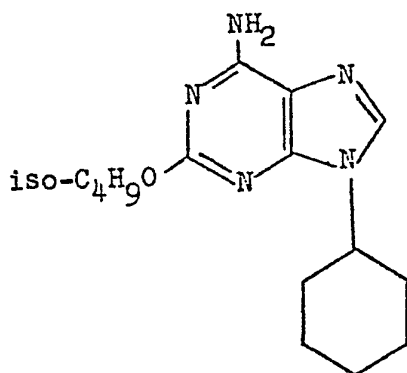
Fremgangsmåden i eksempel 8 gentoges med undtagelse af at 9-(2-cyclohexenyl)-2-ethoxy-9H-adeninen erstattedes med en ækvivalent mængde af 9-(2-cyclohexenyl)-2-n-hexyloxy-9H-adenin. Titel-produktet fremstilledes med 90% udbytte, smp. 57-60°C. IR(rent): 3500, 1635, 1595, 1500, 1465, 1420, 1400 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 253 nm (ϵ 7200), 270 nm (ϵ 10900). NMR(CDCl_3): 1,5 (21H,

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

05

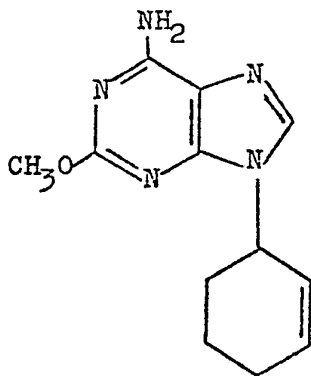


Fremgangsmåden i eksempel 8 gentoges med undtagelse af at 9-(2-cyclohexenyl)-2-ethoxy-9H-adenin erstattedes med en ækvi-valent mængde af 9-(2-cyclohexenyl)-2-isobutoxy-9H-adenin. Titel-produktet fremstilledes med 60% udbytte, smp. 123-134°C.

10 IR(rent): 3320, 3160, 2940, 1635, 1590, 1395, 1375 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 253 nm (ϵ 7000), 269 nm (ϵ 11000). NMR(CDCl_3): 1,05 (6H, d, J=6,5 Hz), 1,90 (1H, m), 4,05 (2H, d, J=6,5 Hz), 4,24 (1H, m), 6,14 (2H, s), 7,55 (1H, s).

Eksempel 13

15 9-(2-cyclohexenyl)-2-methoxy-9H-adenin

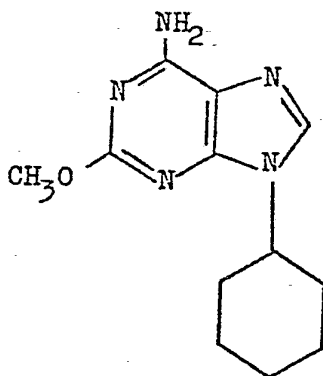


Når fremgangsmåden i eksempel 4 gentoges og natriumethoxidet i ethanol erstattedes med en ækvivalent mængde natriumethoxid i methanol, fremstilledes titel-produktet, smp. 235-240°C.

Eksempel 14

2-methoxy-9-cyclohexyl-9H-adenin

05

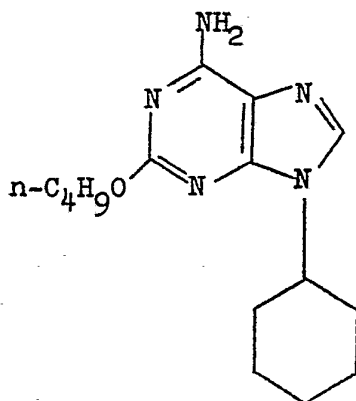


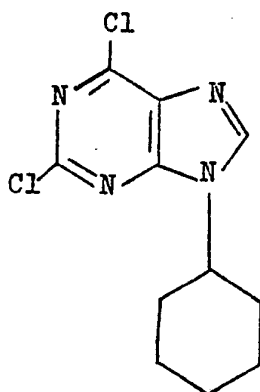
Når fremgangsmåden i eksempel 8 gentoges og 9-(2-cyclohexenyl)-2-ethoxy-9H-adeninen erstattedes med en ækvivalent vægt af 9-(2-cyclohexenyl)-2-methoxy-9H-adenin, fremstilledes titel-produktet, smp. 233-236°C.

10 Eksempel 15

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

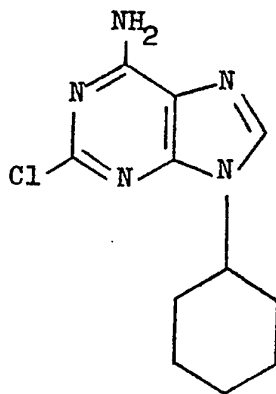
(alternativ fremgangsmåde)



A. 9-cyclohexyl-9H-2,6-dichlorpurin

Når fremgangsmåden i eksempel 1B gentoges og 3-bromcyclohexenen erstattedes med en ækvivalent mængde cyclohexylbromid, fremstilledes titel-mellemproduktet.

05

B. 2-chlor-9-cyclohexyl-9H-adenin

Når fremgangsmåden i eksempel 1C gentoges og 9-(2-cyclohexenyl)-9H-2,6-dichlorpurin erstattedes med en ækvivalent mængde 9-cyclohexyl-9H-2,6-dichlorpurin, fremstilledes titel-mellemproduktet.

10

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

Når fremgangsmåden i eksempel 4 gentoges og 2-chlor-9-(2-cyclohexenyl)-9H-adenin erstattedes med en ækvivalent mængde 2-chlor-9-cyclohexyl-9H-adenin, fremstilledes titelproduktet, som var identisk med det i eksempel 9 fremstillede.

15

Eksempel 162-n-butoxy-9-cyclohexyl-9H-adenin

(alternativ fremgangsmåde)

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

- 05 En blanding af 2-chlor-9-(2-cyclohexenyl)-9H-adenin¹ (252 mg, 1,0 mmol) i ethanol hydrogeneredes med 10% palladium-på-trækul (93 mg) ved stuetemperatur og under atmosfærisk tryk. Reaktionsblandingen filtreredes og filtratet inddampedes. Remanensen rensedes med silikagel-kromatografi til opnåelse af
- 10 139 mg (55%) af titel-forbindelsen, smp. 206-209°C. IR (KBr): 3360, 3150, 2905, 1645, 1595, 1570, 1540 cm⁻¹. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ 267 nm (ϵ 15.300). NMR(CDCl₃): δ 1,80 (1OH, m), 4,47 (1H, m), 6,23 (2H, s), 7,82 (1H, s).

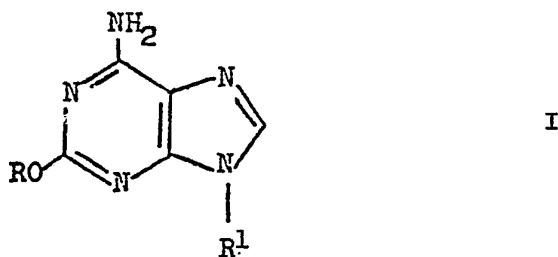
-
- 15 1. Fremstillet af 2,6-dichlorpurin i.h.t. fremgangsmåden i eksempel 1.

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

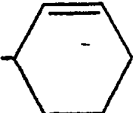
Når fremgangsmåden i eksempel 4 gentoges og 2-chlor-9-(2-cyclohexenyl)-9H-adenin erstattedes med en ækvivalent mængde 2-chlor-9-cyclohexyl-9H-adenin, fremstilledes titel-produktet, som var identisk med det i eksempel 9 fremstillede.

PATENTKRAV

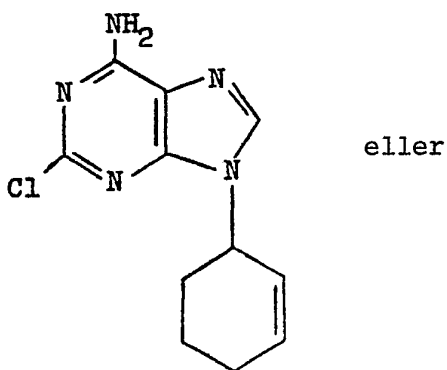
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-alkoxyadeninderivater med den almene formel:



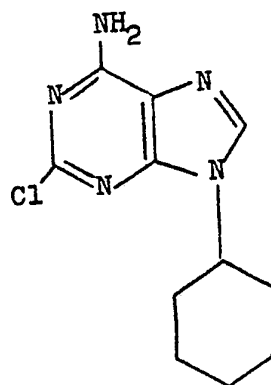
hvor R betyder C₁-C₆alkyl og R¹ betyder  eller

05  , eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditions-

salt deraf, kendt ved, at man opvarmer en forbindelse med formlen



eller



med et alkalimetalkoxid med formlen RO-alk, hvori alk betyder
 10 natrium eller kalium og R har den ovenfor anførte betydning, og eventuelt, når R¹ i den fremstillede forbindelse er cyclohexenyl, omdanner denne ved katalytisk hydrogenering til den tilsvarende forbindelse, hvori R¹ er cyclohexyl, og om ønsket omdanner en fremstillet forbindelse på i og for

sig kendt måde til et farmaceutisk acceptabelt syreadditions-salt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at der ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer fremstilles en
05 forbindelse, hvori R betyder CH_3^- .

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at der ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer fremstilles en
forbindelse, hvori R betyder C_2H_5^- .

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
10 at der ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer fremstilles en
forbindelse, hvori R betyder $n\text{-C}_3\text{H}_7$.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at der ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer fremstilles en
forbindelse, hvori R betyder $n\text{-C}_4\text{H}_9^-$.

15 6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at der ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer fremstilles en
forbindelse, hvori R betyder $\text{iso-C}_4\text{H}_9^-$.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at der ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer fremstilles en
20 forbindelse, hvori R betyder $n\text{-C}_5\text{H}_{11}$.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at der ud fra de tilsvarende udgangsmaterialer fremstilles en
forbindelse, hvori R betyder $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$.

Fremdragne publikationer:
