

(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

# PATENTSCHRIFT



## Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

1584 00

Int.Cl.<sup>3</sup> 3(51) C 07 D473/06

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2292 294  
(31) 8002910-1

(22) 14.04.81  
(32) 18.04.80

(44) 12.01.83  
(33) SE

(71) siehe (73)  
(72) KJELLIN, PER G., DR.-PHIL.; PERSSON, CARL G. A.; SE;  
(73) AKTIEBOLAGET DRACO, LUND; SE;  
(74) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTR. 23/24

### (54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 3,8-DIALKYLXANTHINEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3,8-Dialkylxanthinen, die für die Verwendung in der Humanmedizin und Veterinärmedizin für therapeutische Zwecke zu Präparaten verarbeitet werden. Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden 3,8-Dialkylxanthine der allgemeinen Formel und deren physiologisch verträgliche Salze hergestellt, worin R<sup>1</sup> Äthyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, Cyclopropyl, Cyclobutan, Cyclopentyl oder Cyclohexylmethyl und R<sup>2</sup> Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, n-Butyl, Isobutyl, Tertiärbutyl oder Cyclobutyl bedeutet, wobei R<sup>1</sup> Äthyl ist, wenn R<sup>2</sup> Methyl bedeutet. — Formel —

229229 4

1

5

10

Aktiebolaget Draco, S-221 01 Lund

-----

15

Verfahren zur Herstellung von  
3,8-Dialkylxanthinen

-----

20

Priorität: Schwedische Patentan-  
meldung Nr. 8002910-1 vom  
18. April 1980

-----

25 Anwendungsgebiet der Erfindung

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten 3,8-Dialkylxanthine können für die Verwendung in der Humanmedizin und Veterinärmedizin zu Präparaten zur Behandlung von

30 Erkrankungen der Luftwege und der Herzgefäße verarbeitet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

35 Theophyllin und verschiedene Salze desselben werden bei der Behandlung chronischer Erkrankungen, die die Luftwege verstopfen, und von Herzerkrankungen verwendet. Die therapeutischen Haupteffekte von Theophyllin sind die, daß es die

1 glatte Bronchienmuskulatur entspannt und die Herzmuskulatur stimuliert.

# Ziel der Erfindung

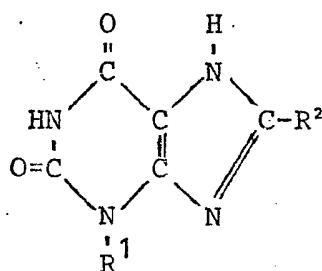
5

Ziel der Erfindung ist die Herstellung neuer besserer Verbindungen für die Behandlung chronischer, die Luftwege verstopfender Erkrankungen und von Herzgefäßerkrankungen.

# 10 Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Xanthinderivaten, die wirksamer als Theophyllin sind. Diese Verbindungen sind 3,8-Dialkylxanthine der allgemeinen

15 Formel



(1)

20

und deren physiologisch verträgliche Salze, worin R<sup>1</sup> Äthyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexylmethyl bedeutet und R<sup>2</sup> Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, n-Butyl, Isobutyl, Tertiärbutyl oder Cyclobutyl bedeutet, wobei R<sup>1</sup> Äthyl ist, wenn R<sup>2</sup> Methyl bedeutet. Diese Verbindungen besitzen gegenüber Theophyllin eine bessere bronchienerweiternde Wirkung und Herzgefäßwirkung.

Die Erfindung ist auch darauf gerichtet, daß Verbindungen, welche sich strukturell von der Formel (1) ableiten, nach Verabreichung an lebende Organismen darin zu einer Verbindung der Formel (1) umgewandelt werden und in dieser strukturellen Form ihre Wirkungen zeigen. Dies ist ein weiter-

35

1 rer Aspekt der Erfindung.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutisch verträgliche Salze von Verbindungen der Formel (1) mit pharmazeutisch  
5 verträglichen Basen. Unter dem Begriff "pharmazeutisch verträgliche Salze" versteht man Salze, deren Kationen relativ unschädlich für den tierischen Organismus sind, wenn sie in therapeutischen Dosen verwendet werden, so daß die vorteilhaften pharmakologischen Eigenschaften der Grundverbindun-  
10 gen der allgemeinen Formel (1) nicht durch Nebenwirkungen, die jenen Kationen zuzuschreiben sind, aufgehoben werden. Geeignete Salze sind beispielsweise die Alkalimetallsalze, wie Natrium- und Kaliumsalze, und Ammoniumsalze und Salze von Aminen, die in der Technik als pharmazeutisch verträg-  
15 lich bekannt sind, wie von Glycin, Äthylendiamin, Cholin, Diäthanolamin, Triäthanolamin, Octadecylamin, Diäthylamin, Triäthylamin, 1-Amino-2-propanol-2-amino-2-(hydroxymethyl)-propan-1,3-diol und 1-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylaminoäthanol.

20

Pharmazeutisch verträgliche Salze können durch Umsetzung stöchiometrischer Mengen einer Verbindung der Formel (1) und der geeigneten Base, d.h. einer Base, wie sie oben beschrieben wurde, beispielsweise bei erhöhter Temperatur mit  
25 oder ohne ein geeignetes Lösungsmittel hergestellt werden, worauf vorzugsweise Umkristallisation des so gebildeten Salzes aus einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise einem hydroxylhaltigen Lösungsmittel, erfolgt.

30 In der klinischen Praxis werden die Verbindungen nach der Erfindung normalerweise oral, rektal, nasal, sublingual, durch Injektion oder durch Inhalation in der Form eines pharmazeutischen Präparates verabreicht, das den aktiven Bestandteil in der Form der ursprünglichen Verbindung oder  
35 gegebenenfalls in der Form eines pharmazeutisch verträglichen Salzes derselben in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger enthält, welcher ein festes, halbfestes oder flüssiges Verdünnungsmittel oder eine ein-

1 nehmbar Kapsel sein kann, und solche Präparate stellen  
einen weiteren Aspekt der Erfindung dar. Gewöhnlich macht  
die aktive Substanz 0,1 bis 99 Gewichts-% des Präparates  
aus, wie beispielsweise 0,5 bis 20 Gewichts-% für Präparate  
5 für die Injektion und 0,1 bis 50 Gewichts-% für Präparate  
für orale Verabreichung.

Um pharmazeutische Präparate in der Form von Dosierungsein-  
heiten für orale Anwendung mit einer Verbindung nach der  
10 Erfindung herzustellen, kann der Wirkstoff mit einem festen  
pulverförmigen Trägermaterial, wie beispielsweise Lactose,  
Saccharose, Sorbit, Mannit, einer Stärke, wie Kartoffelstär-  
ke, Maisstärke, Amylopectin, Laminarienpulver oder Zitrus-  
pulpepulver, einem Cellulosederivat, Polyvinylpyrrolidon  
15 oder Gelatine vermischt werden und kann auch Schmiermittel,  
wie Magnesium- oder Calciumstearat oder ein Carbowax<sup>®</sup>  
oder andere Polyäthylenglycolwachse enthalten und unter  
Bildung von Tabletten oder Drageekernen verpreßt werden.  
Wenn Dragees erforderlich sind, können die Kerne beispiels-  
20 weise mit konzentrierten Zuckerlösungen, die Gummi arabicum,  
Talkum und/oder Titandioxid enthalten können, oder alterna-  
tiv mit einem filmbildenden Mittel, das in leicht flüchti-  
gen organischen Lösungsmitteln oder einem anderen geeigne-  
ten Lösungsmittel oder Gemischen organischer Lösungsmittel  
25 gelöst ist, beschichtet werden. Farbstoffe können zu diesen  
Überzügen zugesetzt werden, wie beispielsweise, um zwischen  
unterschiedlichen Gehalten des Wirkstoffes zu unterscheiden.  
Für die Herstellung weicher Gelatinekapseln (perlförmiger  
geschlossener Kapseln), die aus Gelatine und beispielsweise  
30 Glycerin als Weichmacher bestehen, oder zur Herstellung ähn-  
licher geschlossener Kapseln kann der Wirkstoff mit einem  
Carbowax<sup>®</sup> oder einem geeigneten Öl, wie beispielsweise  
Sesamöl, Olivenöl oder Erdnußöl, vermischt werden. Harte  
Gelatinekapseln können Granulate des Wirkstoffes mit festen,  
35 pulverförmigen Trägermaterialien, wie Lactose, Saccharose,  
Sorbit, Mannit, Stärken (wie beispielsweise Kartoffelstär-  
ke, Maisstärke oder Amylopectin), Cellulosederivaten, Poly-  
vinylpyrrolidon oder Gelatine, und außerdem auch Magnesium-

1 stearat oder Stearinsäure als Schmiermittel enthalten.

Eine Verbindung nach der Erfindung kann auch zu einer Dosierungsform mit verzögerter Wirkstoffabgabe unter Verwendung geeigneter Bindemittel verarbeitet werden. Es können unterschiedliche Methoden für die verzögerte Wirkstoffabgabe benutzt werden, wie Diffusionsverfahren und Ionenaustausch. Methoden unter Verwendung des Diffusionsverfahrens können beispielhalber durch Produkte erläutert werden, die beschichtete Granalien oder Teilchen, ein in ein Grundmaterial eingebettetes Arzneimittel oder mäßig lösliche Formen einschließen.

Brausepulver können hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit ungiftigen Carbonaten oder Hydrogencarbonaten, wie beispielsweise Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonaten oder -hydrogencarbonaten, wie Calciumcarbonat, Kaliumcarbonat und Kaliumhydrogencarbonat, festen ungiftigen Säuren, wie Weinsäure, Ascorbinsäure und Zitronensäure, und beispielsweise Aromastoff vermischt.

Flüssige Präparate für orale Verabreichung können in der Form von Elixieren, Sirupen oder Suspensionen vorliegen, wie beispielsweise als Lösungen mit einem Gehalt von etwa 0,1 bis 20 Gewichts-% Wirkstoff, Zucker und einem Gemisch von Äthanol, Wasser, Glycerin, Propylenglycol und gegebenenfalls Aromastoff, Saccharin und/oder Carboxymethylcellulose als Dispergiermittel.

Für parenterale Verabreichung durch Injektion können Präparate eine wäßrige Lösung oder Suspension der Wirkstoffe nach der Erfindung, gegebenenfalls in einer Konzentration von 0,5 bis 10 %, und gegebenenfalls auch ein Stabilisierungsmittel und/oder Puffersubstanzen in wäßriger Lösung enthalten. Dosierungseinheiten der Lösung können vorteilhafterweise in Ampullen eingeschlossen werden.

Die Dosierung, mit der die Wirkstoffe verabreicht werden,

1 können in einem weiten Bereich variieren und hängen von ver-  
 schiedenen Faktoren ab, wie beispielsweise den individuel-  
 len Erfordernissen eines jeden Patienten. Ein geeigneter  
 oraler Dosierungsbereich liegt bei 50 bis 1000 mg ein- bis  
 5 viermal täglich. Ein geeigneter Dosierungsbereich bei par-  
 enteraler Verabreichung liegt bei 20 bis 500 mg.

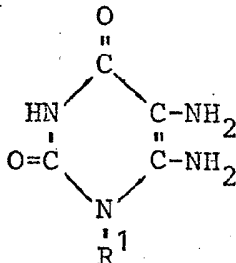
Die pharmazeutischen Präparate, die die Wirkstoffe enthal-  
 ten, können zweckmäßig so bereitet werden, daß sie Dosierun-  
 10 gen innerhalb dieser Bereiche entweder als einzelne Dosie-  
 rungseinheiten oder als mehrere Dosierungseinheiten ergeben.

Die Verbindungen nach der Erfindung können nach einer der  
 folgenden Methoden hergestellt werden:

15

A. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

20

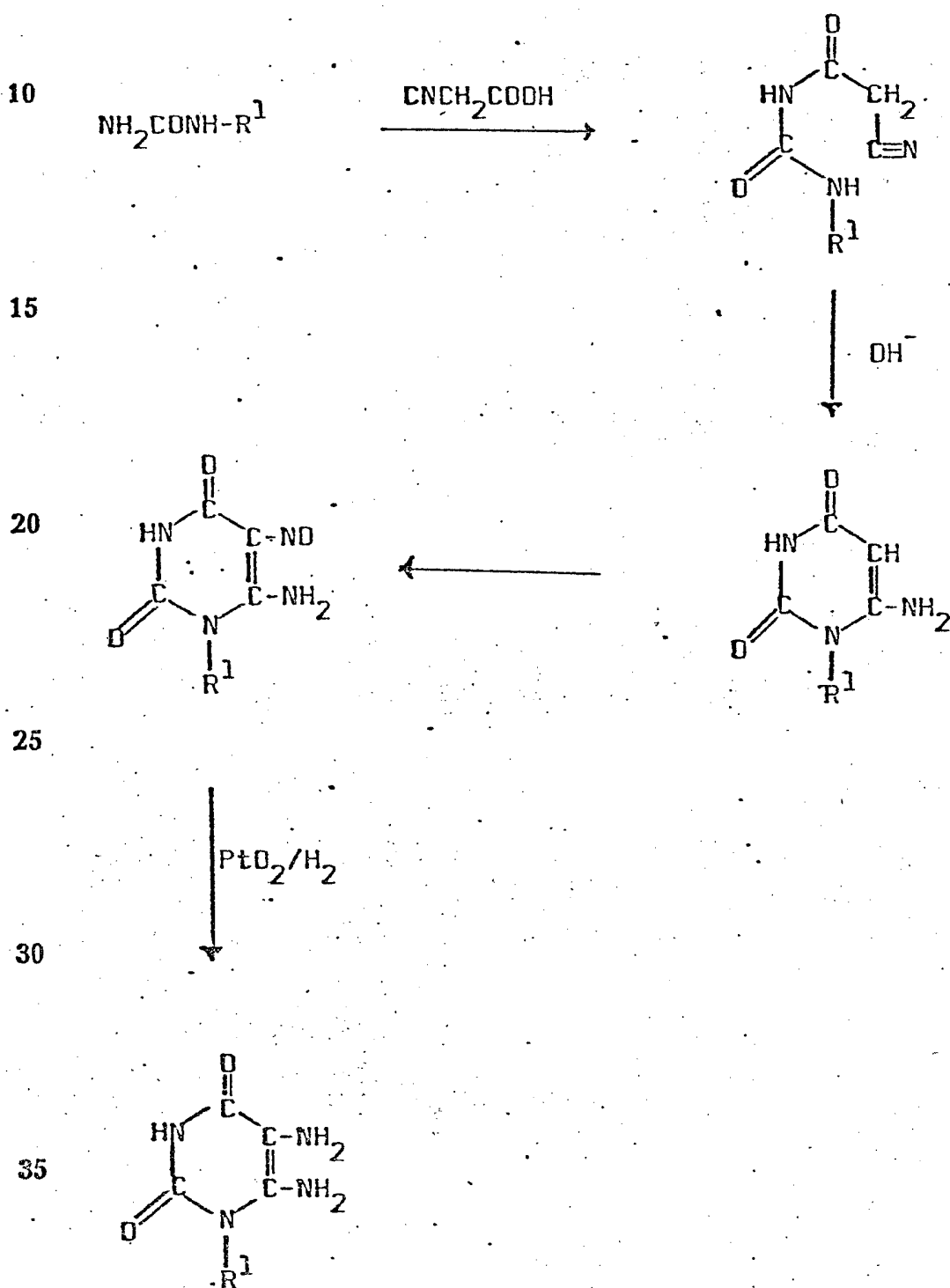


25 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel  $\text{R}^2\text{-X}$ , worin  $\text{R}^1$   
 Äthyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl, 2-Methylbutyl,  
 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl,  
 Cyclopentyl oder Cyclohexylmethyl bedeutet,  $\text{R}^2$  Methyl,  
 Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, n-Butyl, Isobutyl,  
 30 Tertiärbutyl oder Cyclobutyl bedeutet,  $\text{X}$   $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$  oder  
 $-\text{OC-O-CO-R}^2$  bedeutet, wobei  $\text{R}^1$  Äthyl ist, wenn  $\text{R}^2$  Methyl be-  
 deutet, und, wenn erforderlich, Entwässerung des so erhal-  
 tenen Produktes.

35 Die Entwässerung kann beispielsweise durch Erhitzen des Re-  
 aktionsgemisches in Abwesenheit von Lösungsmittel oder  
 durch Erhitzen des Gemisches mit Alkali oder durch Kochen  
 des Gemisches in einem hochsiedenden Lösungsmittel durchge-

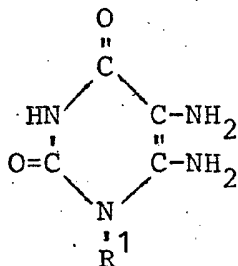
1 führt werden.

Das Ausgangsmaterial der auf diesem Weg hergestellten Verbindungen kann erhalten werden, wie beispielsweise in dem 5 nachfolgenden Reaktionsschema erläutert ist, worin der Rest  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat.

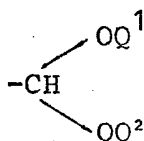


1 B. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

5



10 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel  $\text{R}^2\text{-X}^1$ , worin  $\text{R}^1$  Äthyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexylmethyl bedeutet,  $\text{R}^2$  Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, n-Butyl, Isobutyl, 15 Tertiärbutyl oder Cyclobutyl bedeutet,  $\text{X}^1$  -CHO oder



20

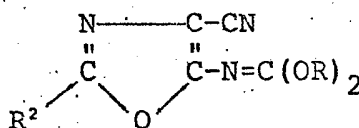
bedeutet, wobei  $\text{R}^1$  Äthyl ist, wenn  $\text{R}^2$  Methyl bedeutet, und anschließende oxidative Zyklisierung des erhaltenen Produktes.  $\text{Q}^1$  ist Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und  $\text{Q}^2$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Vorzugsweise sind  $\text{Q}^1$  und  $\text{Q}^2$  Methyl oder 25 Äthyl.

Für die oxidative Zyklisierung können verschiedene Mittel verwendet werden, wie Thionylchlorid,  $\text{SOCl}_2$ .

30

C. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

35



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel  $\text{R}^1\text{-NH}_2$ , worin  $\text{R}^1$  Äthyl, n-Propyl, n-Butyl oder n-Pentyl bedeutet,  $\text{R}^2$  Me-

1 thyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, n-Butyl, Isobutyl, Tertiärbutyl oder Cyclobutyl bedeutet und R eine niedermolekulare Alkylgruppe (mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen) bedeutet, wobei R<sup>1</sup> Äthyl ist, wenn R<sup>2</sup> Methyl bedeutet, und Behandlung des erhaltenen Produktes mit einem basischen Medium.

Nach dieser Methode bekommt man Verbindungen der Formel (1), worin R<sup>1</sup> Äthyl, n-Propyl, n-Butyl oder n-Pentyl bedeutet und R<sup>2</sup> Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, n-Butyl, Isobutyl, Tertiärbutyl oder Cyclobutyl bedeutet, wobei R<sup>1</sup> Äthyl ist, wenn R<sup>2</sup> Methyl bedeutet.

#### Ausführungsbeispiele

15

##### Beispiel 1

Herstellung von 3,7-Dihydro-3-äthyl-8-methyl-1H-purin-2,6-dion VI, D 4202

20

a) Herstellung von 6-Amino-1-äthyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindion II

Zu einer Lösung von 127,5 g (1,5 Mol) Cyanoessigsäure und 25 200 ml Essigsäureanhydrid wurden 120 g (1,36 Mol) Äthylharnstoff zugesetzt. Die Lösung wurde 2 Stunden bei 60 bis 70° C gerührt. Nach dem Kühlen wurden weiße Kristalle abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. Ausbeute 153 g (74 %) (I). Diese wurde in 1 l heißem Wasser gerührt, und 160 ml 30 2N NaOH wurden in Portionen derart zugesetzt, daß die Lösung die ganze Zeit über basisch war. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt und dann mit 5 N HCl neutralisiert. Nach dem Kühlen wurden weiße Kristalle abfiltriert. Ausbeute 100 g (65 %) (II) NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 3H, 35 1,20 t; 2H, 3,97 m; 2H, 7,03 s; 1H, 4,77 s; 1H, 10,50 s.

b) Herstellung von 6-Amino-1-äthyl-5-nitroso-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindion III

1 Zu 100 g (0,65 Mol) 6-Amino-1-äthyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidin-  
dion (II), gelöst in 1 l heißem Wasser, wurden 145 ml 5 N  
HCl und 50 g  $\text{NaNO}_2$  (0,72 Mol) gelöst in Wasser zugesetzt.  
Nach dem Kühlen wurden die roten Kristalle abfiltriert und  
5 mit Wasser gewaschen. Ausbeute 97,7 g (83 %) (III) NMR:  
( $\text{DMSO-d}_6$ ) 3H, 1,27 t; 2H, 4,03 q; 1H, 9,30 b; 1H, 11,63 b; 1H,  
13,50 s.

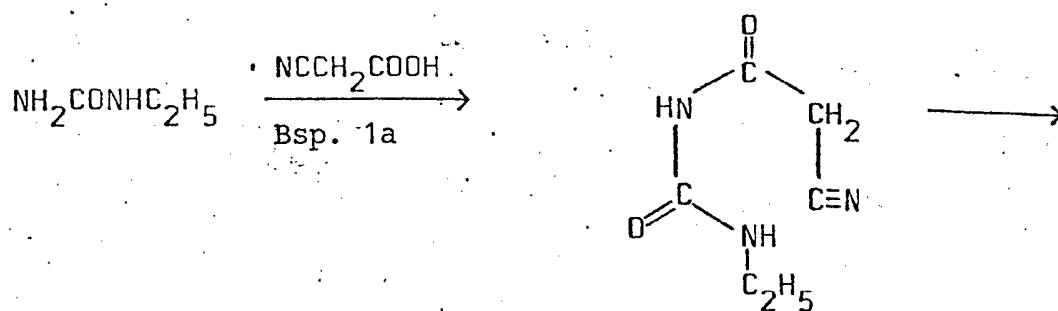
c) Herstellung von 5,6-Diamino-1-äthyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimi-  
10 dindion IV

Zu einer Suspension von 97 g 6-Amino-1-äthyl-5-nitroso-2,4-  
(1H, 3H)-pyrimidindion (III) wurden 240 g Natriumdithionit  
in Anteilen zugesetzt. Die schwach roten Kristalle wurden  
15 abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 89 g (99 %)  
IV. NMR: ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 3H, 1,23 t; 2H, 4,00 q; 2H, 2,50 - 3,70;  
2H, 6,30 s.

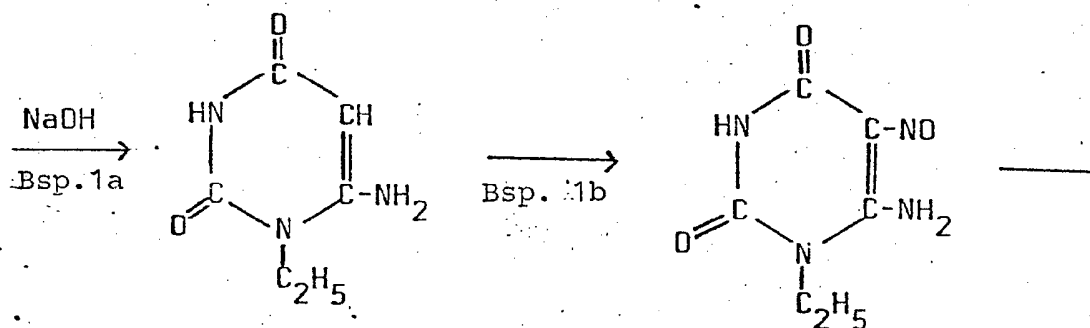
d) Herstellung von 3,7-Dihydro-3-äthyl-8-methyl-1H-purin-  
20 2,6-dion VI

Eine Lösung von 82 g 5,6-Diamino-1-äthyl-2,4-(1H, 3H)-pyri-  
midindion (IV) in 200 ml Essigsäure wurde 2 Stunden unter  
Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wurde zu 1 l Aceton zu-  
25 gegeben. Die erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert. Aus-  
beute 97,4 g V.

Das Amid (V) wurde in 300 ml 2N NaOH 1 Stunde unter Rück-  
fluß erhitzt und dann mit 5N HCl neutralisiert. Die Kristal-  
30 le wurden abfiltriert und mit Wasser und Äthanol gewaschen.  
Ausbeute 57,8 g (62 %). NMR: ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 3H, 1,30 t; 2H, 4,10  
q; 3H, 2,50 s; 1H, 10,97 s; 1H, 13,17 b.

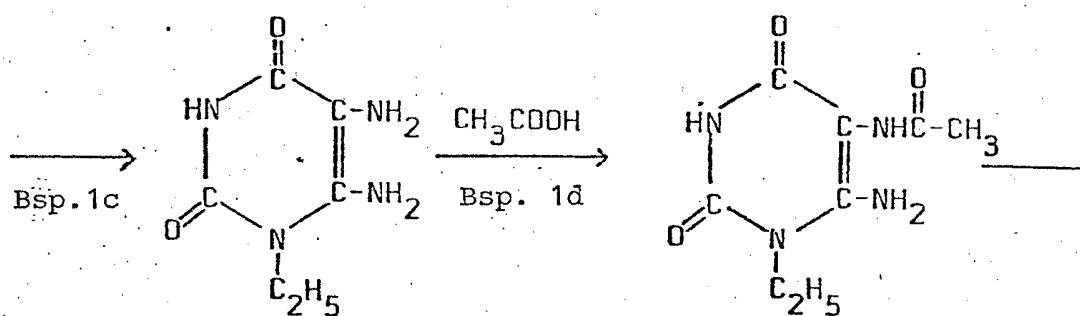


I



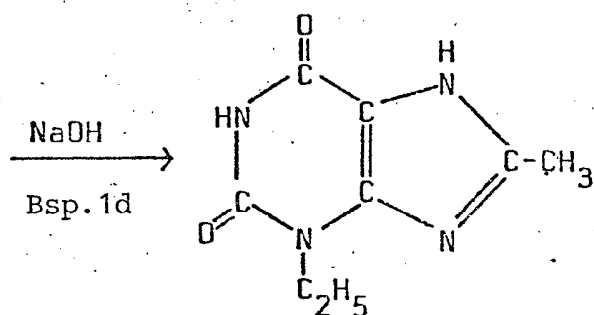
II

III



IV

V



1 Beispiel 2

Herstellung von 3,8-Diäthyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion VII, D 4236

5

Eine Lösung von 5 g 5,6-Diamino-1-äthyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindion (IV) in 25 ml Propionsäure wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wurde zu 50 ml Aceton zugesetzt. Die erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert.

10 Ausbeute 5,4 g.

Das Amid wurde in 25 ml 2N NaOH 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt und dann mit 5N HCl neutralisiert. Die Kristalle wurden abfiltriert und aus 40 ml Essigsäure umkristallisiert.

15 Ausbeute 2,7 g (44 %). NMR: (DMSO-d<sub>6</sub>) 6H, 1,26 m; 2H, 2,77 q; 2H, 4,03 q; 1H, 10,93 s; 1H, 13,13 s.

Beispiel 3

20 Herstellung von 3,7-Dihydro-8-äthyl-3-propyl-1H-purin-2,6-dion XIII, D 4235

a) Herstellung von 6-Amino-1-propyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindion IX

25

Zu einer Lösung von 47 g (0,55 Mol) Cyanoessigsäure und 100 ml Essigsäureanhydrid wurden 50 g (0,49 Mol) n-Propylharnstoff zugesetzt. Die Lösung wurde 1 Stunde bei 60 bis 70° C gerührt. Nach dem Kühlen wurden weiße Kristalle ab-

30 filtriert und mit Äthanol gewaschen. Ausbeute 56,2 g (68 %)

(VIII). Diese wurde in 100 ml heißem Wasser gerührt, und 60 ml 2N NaOH wurden portionsweise so zugegeben, daß die Lösung die ganze Zeit basisch blieb. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt und dann mit 5N

35 HCl neutralisiert. Nach dem Kühlen wurden weiße Kristalle abfiltriert. Ausbeute 34,3 g (61 %) (IX) NMR.

- 1 b) Herstellung von 6-Amino-5-nitroso-1-propyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindion X

Zu 34,3 g (0,20 Mol) 6-Amino-1-propyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindion (IX), gelöst in 900 ml heißem Wasser, wurden 45 ml 5N HCl und 15 g  $\text{NaNO}_2$  (0,22 Mol), gelöst in Wasser, zugegeben. Nach dem Kühlen wurden die roten Kristalle abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 33,3 g (83 %) (X) NMR.

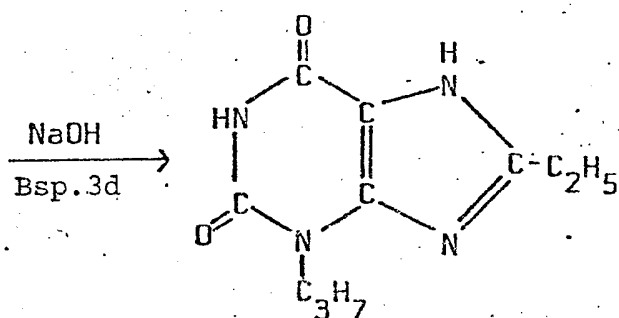
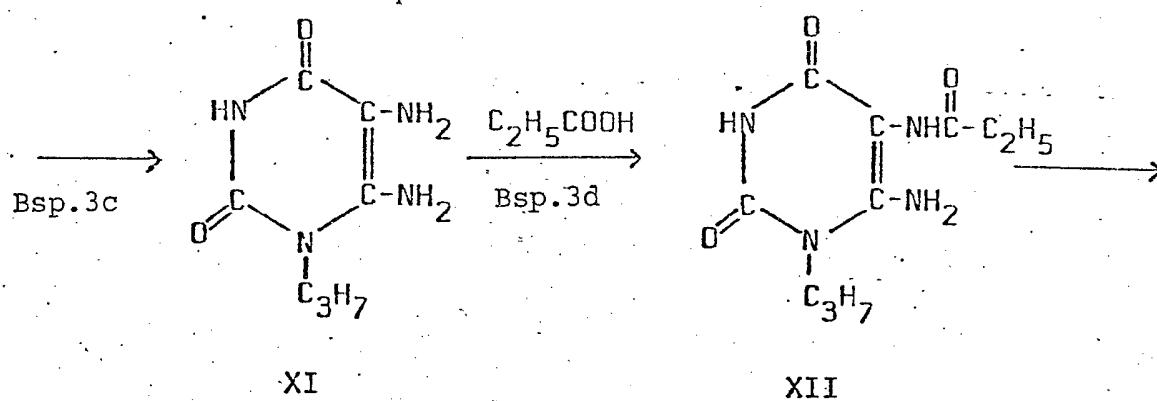
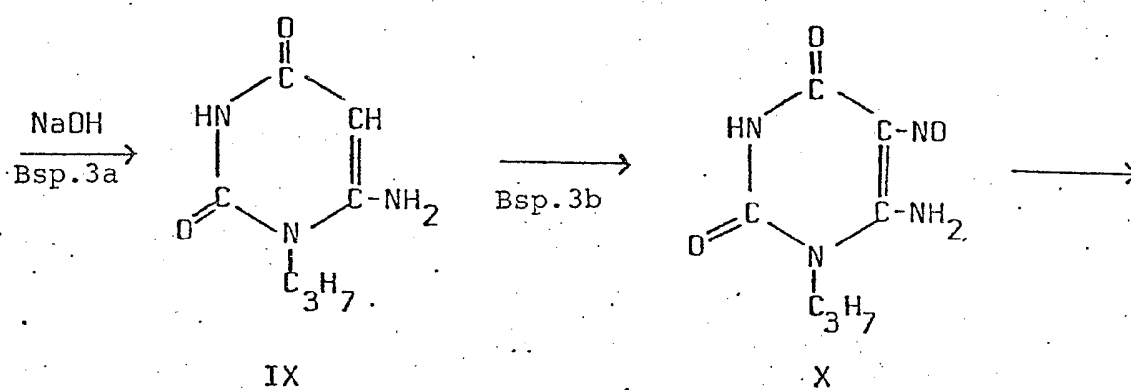
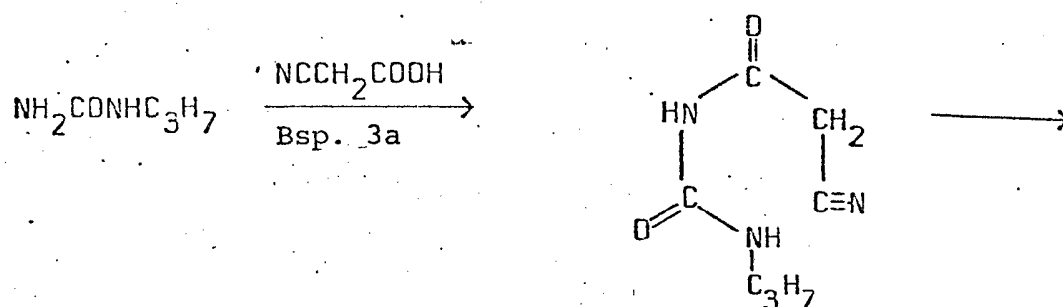
- 10 c) Herstellung von 5,6-Diamino-1-propyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindion XI

33,3 g 6-Amino-5-nitroso-1-propyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindion (X) wurden katalytisch in 800 ml DMF und in Gegenwart von 0,1 g  $\text{PtO}_2$  3 Stunden bei Raumtemperatur und bei einem Druck von 200 kPa hydriert. Der Katalysator und die Kristalle wurden abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. Ausbeute 29 g (93 %) (XI).

- 20 d) Herstellung von 3,7-Dihydro-8-äthyl-3-propyl-1H-purin-2,6-dion XIII

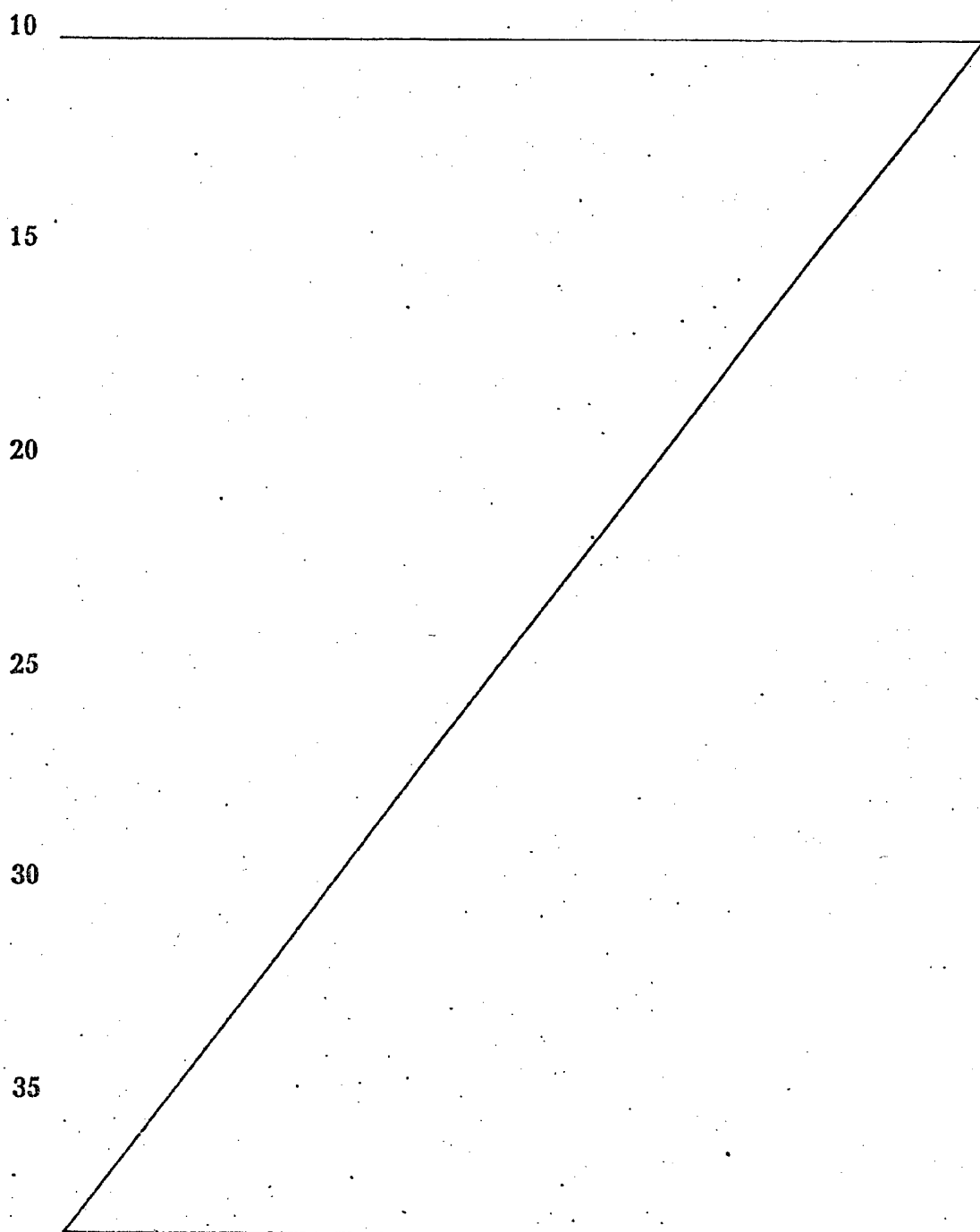
Eine Lösung von 2,5 g 5,6-Diamino-1-propyl-2,4-(1H, 3H)-pyrimidindion (XI) in 20 ml Propionsäure wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wurde filtriert, und 50 ml Aceton wurden zugegeben. Die erhaltenen Kristalle wurden abfiltriert. Ausbeute 2,0 g (XII).

Das Amid (XII) wurde in 25 ml 2N NaOH 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann mit 5N HCl neutralisiert. Die Kristalle wurden abfiltriert und aus 120 ml Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 0,9 g (68 %) (XIII) NMR: ( $\text{DMSO-d}_6$ ) 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.



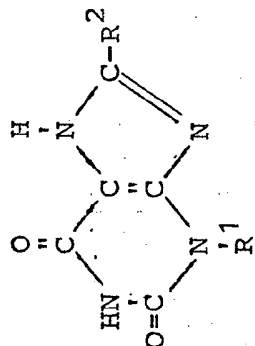
1 Beispiel 4

Auf gleiche Weise wie im Beispiel 1 wurden die in der Tabelle I aufgeführten Verbindungen hergestellt. In der vierten und fünften Spalte sind die Namen des Ausgangsharnstoffes und die Namen der in der letzten Stufe verwendeten Carbonsäure aufgeführt. In der Tabelle II sind die chemischen Namen und in der Tabelle III die NMR-Daten der hergestellten Verbindungen zusammengestellt.



1  
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35

Tabelle I



| Verbdg | R <sub>1</sub>     | R <sub>2</sub> | Harnstoff                   | Carbonsäure      | Ausbeute |
|--------|--------------------|----------------|-----------------------------|------------------|----------|
| D 4241 | Äthyl              | n-Propyl       | Äthylharnstoff              | n-Buttersäure    | 42       |
| D 4246 | Äthyl              | Isopropyl      | Äthylharnstoff              | Isobuttersäure   | 39       |
| D 4252 | Äthyl              | n-Butyl        | Äthylharnstoff              | Valeriansäure    | 25       |
| D 4253 | Äthyl              | Isobutyl       | Äthylharnstoff              | Isovaleriansäure | 31       |
| D 4240 | n-Propyl           | n-Propyl       | Propylharnstoff             | n-Buttersäure    | 34       |
| D 4245 | n-Propyl           | Isopropyl      | Propylharnstoff             | Isobuttersäure   | 44       |
| D 4250 | n-Propyl           | Cyclopropyl    | Propylharnstoff             | Cyclopropylsäure | 17       |
| D 4248 | n-Propyl           | n-Butyl        | Propylharnstoff             | Valeriansäure    | 21       |
| D 4249 | n-Propyl           | Isobutyl       | Propylharnstoff             | Isovaleriansäure | 33       |
| D 4266 | n-Propyl           | Tert.-Butyl    | Propylharnstoff             | Pivalinsäure     | 29       |
| D 4251 | n-Propyl           | Cyclobutyl     | Propylharnstoff             | Cyclobutansäure  | 21       |
| D 4261 | n-Butyl            | Äthyl          | n-Butylharnstoff            | Propionsäure     | 35       |
| D 4257 | Isobutyl           | Äthyl          | Isobutylharnstoff           | Propionsäure     | 30       |
| D 4271 | n-Pentyl           | Äthyl          | n-Pentylharnstoff           | Propionsäure     | 15       |
| D 4254 | 3-Methylbutyl      | Äthyl          | 3-Methylbutylharnstoff      | Propionsäure     | 35       |
| D 4269 | Cyclohexylmethyl   | Äthyl          | Cyclohexylharnstoff         | Propionsäure     | 48       |
| D 4270 | 2,2-Dimethylpropyl | Äthyl          | 2,2-Dimethylpropylharnstoff | Propionsäure     | 36       |
| D 4267 | Cyclopropyl        | Äthyl          | Cyclopropylharnstoff        | Propionsäure     | 20       |
| D 4268 | Cyclopropyl        | Propyl         | Cyclopropylharnstoff        | n-Buttersäure    | 10       |

Tabelle IIChemische Namen der Verbindungen

- 5 D 4241 3,7-Dihydro-3-äthyl-8-propyl-1H-purin-2,6-dion  
 D 4246 3,7-Dihydro-3-äthyl-8-isopropyl-1H-purin-2,6-dion  
 D 4252 8-Butyl-3,7-dihydro-3-äthyl-1H-purin-2,6-dion  
 D 4253 3,7-Dihydro-3-äthyl-8-isobutyl-1H-purin-2,6-dion  
 D 4240 3,7-Dihydro-3,8-dipropyl-1H-purin-2,6-dion
- 10 D 4245 3,7-Dihydro-8-isopropyl-3-propyl-1H-purin-2,6-dion  
 D 4250 8-Cyclopropyl-3,7-dihydro-3-propyl-1H-purin-2,6-dion  
 D 4248 8-Butyl-3,7-dihydro-3-propyl-1H-purin-2,6-dion  
 D 4249 3,7-Dihydro-8-isobutyl-3-propyl-1H-purin-2,6-dion  
 D 4266 3,7-Dihydro-8-(1,1-dimethyläthyl)-3-propyl-1H-purin-  
 15 2,6-dion  
 D 4251 8-Cycloabutyl-3,7-dihydro-3-propyl-1H-purin-2,6-dion  
 D 4261 3-Butyl-3,7-dihydro-8-äthyl-1H-purin-2,6-dion  
 D 4257 3,7-Dihydro-8-äthyl-3-isobutyl-1H-purin-2,6-dion  
 D 4271 3,7-Dihydro-8-äthyl-3-pentyl-1H-purin-2,6-dion
- 20 D 4254 3,7-Dihydro-8-äthyl-3-(3-methylbutyl)-1H-purin-2,6-  
 dion  
 D 4269 3-Cyclohexylmethyl-3,7-dihydro-8-äthyl-1H-purin-2,6-  
 dion  
 D 4270 3,7-Dihydro-3-(2,2-dimethylpropyl)-8-äthyl-1H-purin-  
 25 2,6-dion  
 D 4267 3-Cyclopropyl-3,7-dihydro-8-äthyl-1H-purin-2,6-dion  
 D 4268 3-Cyclopropyl-3,7-dihydro-8-propyl-1H-purin-2,6-dion  
 a) 3,7-Dihydro-8-äthyl-3-(2-methylbutyl)-1H-purin-  
 2,6-dion  
 30 b) 3-Cyclobutyl-3,7-dihydro-8-äthyl-1H-purin-2,6-di-  
 on  
 c) 3-Cyclopentyl-3,7-dihydro-8-äthyl-1H-purin-2,6-  
 dion

1

Tabelle IIINMR-Shift-Daten, Lösungsmittel DMSO  $d_6$  ( $\delta = 2,60$ )

|    |        |                                                                                             |
|----|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5  | D 4241 | 3H 0.93 t, 3H 1.23 t, 2H 1.77 m, 2H 2.73 t,<br>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,<br>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,<br>1H 11.00 s, 1H 13.20 s                       |
| 10 | D 4253 | 6H 1.00 d, 3H 1.30 t, 1H 2.17 m, 2H 2.67 d,<br>2H 4.06 q, 1H 11.03 s, 1H 13.20 s            |
|    | D 4240 | 6H 0.97 t, 4H 1.73 m, 2H 2.73 t, 2H 3.93 t,<br>1H 11.10 s, 1H 13.26 s                       |
| 15 | D 4245 | 3H 0.90 t, 6H 1.30 d, 2H 1.73 m, 1H 3.10 m,<br>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,<br>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,<br>2H 3.93 t, 1H 10.96 s, 1H 13.13 s            |
| 20 | D 4249 | 3H 0.83 t, 6H 0.93 d, 2H 1.70 m, 1H 2.03 m,<br>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,<br>1H 10.53 s                                   |
| 25 | D 4251 | 3H 0.90 t, 2H 1.80 m, 2H 2.23 m, 2H 4.00 t,<br>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,<br>2H 3.70 t, 1H 11.03 s, 1H 13.23 s            |
| 30 | D 4257 | 6H 0.90 d, 2H 1.26 t, 1H 2.30 m, 2H 2.80 q,<br>2H 3.87 d, 1H 11.00 s, 1H 13.10 s            |
|    | D 4271 | 3H 0.87 t, 3H 1.30 t, 6H 1.53 m, 2H 2.80 q,<br>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,<br>2H 3.90 d, 1H 11.00 s, 1H 13.17 br           |
| 35 | D 4269 | 3H 1.33 t, 10H 1.43 b, 2H 2.83 q, 2H 3.87 d,<br>1H 11.07 s                                  |

- 1 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  
5 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

Die folgenden Beispiele erläutern, wie die Verbindungen  
10 nach der Erfindung in pharmazeutische Präparate eingearbei-  
tet werden können.

#### Beispiel 5

#### 15 Aerosol für Inhalation

|                                        |             |
|----------------------------------------|-------------|
| Wirkstoff                              | 1,50 g      |
| "Miglyol" (eingetragenes Warenzeichen) | 0,20 g      |
| "Frigen" (eingetragenes Warenzeichen)  |             |
| 20 11/12/113/114                       | auf 100,0 g |

"Frigen" wird verwendet, um halogenierte Kohlenwasserstoffe  
zu bezeichnen. "Frigen" 114 ist 1,2-Dichlor-1,1,2,2-tetra-  
fluoräthan, "Frigen" 113 ist 1,1-Difluor-2,2-dichlortriflu-  
25 ortrichloräthan, "Frigen" 11 ist Trichlormonofluormethan  
und "Frigen" 12 ist Dichlordifluormethan. "Miglyol" be-  
zeichnet ein Triglycerid gesättigter pflanzlicher Öle oder  
ein Aerosolpulver, worin der Wirkstoff mit Lactose vermisch  
ist.

30

#### Beispiel 6

#### Tabletten

#### 35 Jede Tablette enthält:

|            |          |
|------------|----------|
| Wirkstoff  | 20,0 mg  |
| Maisstärke | 25,0 mg  |
| Lactose    | 190,0 mg |

229229 4

|   |                  |       |    |
|---|------------------|-------|----|
| 1 | Gelatine         | 1,5   | mg |
|   | Talkum           | 12,0  | mg |
|   | Magnesiumstearat | 1,5   | mg |
|   |                  | 250,0 | mg |

5

Beispiel 7

Suppositorien

10 Jedes Suppositorium enthält:

|                                         |        |    |
|-----------------------------------------|--------|----|
| Wirkstoff                               | 50,00  | mg |
| Ascorbylpalmitat                        | 1,0    | mg |
| Suppositoriengrundlage (Imhausen H) auf | 2000,0 | mg |

15 Beispiel 8

Injektionslösung

|                                   |       |    |
|-----------------------------------|-------|----|
| Wirkstoff                         | 2,000 | mg |
| 20 Natriumhydroxid                | 0,310 | mg |
| Natriumpyrosulfit                 | 0,500 | mg |
| Dinatriumedetat                   | 0,100 | mg |
| Natriumchlorid                    | 8,500 | mg |
| steriles Wasser für Injektion auf | 1,00  | g  |

25

Beispiel 9

Sublingualtabletten

30 Jede Tablette enthält:

|           |      |    |
|-----------|------|----|
| Wirkstoff | 20,0 | mg |
| Lactose   | 85,0 | mg |
| Agar      | 5,0  | mg |
| Talkum    | 5,0  | mg |

35

# 1 Pharmakologische Versuche

## Isolierte Meerschweinchenluftröhre

- 5 Meerschweinchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 150 und 250 g wurden mit einem Schlag auf den Kopf getötet und ausgeblutet. Die Luftröhre wurde entfernt und spiralg geschnitten und ergab ein oder zwei Präparate. Die Luftröhrenpräparate wurden in Organbädern befestigt, die
- 10 Krebslösung enthielten, welche auf 37° C gehalten wurde und in die Carbogen (95 % O<sub>2</sub> + 5 % CO<sub>2</sub>) eingeperlt wurde. Die isometrische Spannung, die hauptsächlich die Aktivität in dem kreisförmigen Luftröhrenmuskel wiedergibt, wurde mit Hilfe eines Kraft-Verschiebungswandlers aufgezeichnet. Die
- 15 Anfangsspannung wurde mit 0,5 g festgelegt, was die ungefähre Grundspannung war, die während des Experimentes gehalten wurde. Bewertung von Entspannungseffekten erfolgte, wenn die Präparate sich durch die Zugabe von 0,1 µg Carbacholin je Milliliter des Bades zu einer stabilen Spannung
- 20 kontrahiert hatten. EC<sub>50</sub>-Werte, d.h. molare Konzentrationen von Xanthinen, die erforderlich waren, um 50 % des maximalen Ansprechens hervorzurufen, wurden aus logarithmischen Konzentrations-Ansprechkurven erhalten und verwendet, um die Stärke von Theophyllin im Vergleich mit jener des Test-
- 25 mittels zu berechnen. Nach dem Auswaschen der Mittel erlangte die Luftröhre ihren Grundtonus zurück, und man ließ sie wenigstens 15 Minuten sich stabilisieren, bevor die nächste Bewertung eines Mittels durchgeführt wurde. Zwischen zwei Bewertungen von Theophyllin wurde die Wirkung des Testmit-
- 30 tels geprüft, und sein EC<sub>50</sub>-Wert wurde mit dem Mittel des vorausgehenden und des folgenden EC<sub>50</sub>-Wertes von Theophyllin verglichen. In der Tabelle IV sind die Stärkeverhältnisse erläutert. Theophyllin erhielt durch Definition den Wert 1, und ein größerer Wert als 1 zeigt, daß das
- 35 Mittel stärker als Theophyllin ist.

1

Meerschweinchenluftröhre,  
Stärkeverhältnis gegenüber

| <u>Verbindung</u> |        | <u>Theophyllin</u> |
|-------------------|--------|--------------------|
|                   | D 4202 | 1,7                |
| 5                 | D 4236 | 4,5                |
|                   | D 4241 | 5,8                |
|                   | D 4246 | 4,5                |
|                   | D 4252 | 8,2                |
|                   | D 4253 | 5,4                |
| 10                | D 4235 | 3,9                |
|                   | D 4240 | 7,5                |
|                   | D 4245 | 4,9                |
|                   | D 4250 | 7,1                |
|                   | D 4248 | 8,5                |
| 15                | D 4249 | 3,5                |
|                   | D 4251 | 8,9                |
|                   | D 4261 | 2,7                |
|                   | D 4257 | 3,1                |
|                   | D 4271 | 6,7                |
| 20                | D 4254 | 4,4                |
|                   | D 4270 | 2,6                |
|                   | D 4267 | 1,4                |
|                   | D 4268 | 2,2                |

## 25 Legende zu der Tabelle

Die Spalte 2 zeigt die molaren Stärkeverhältnisse für Bronchienerweiterung zwischen Theophyllin und ausgewählten Xanthinverbindungen.

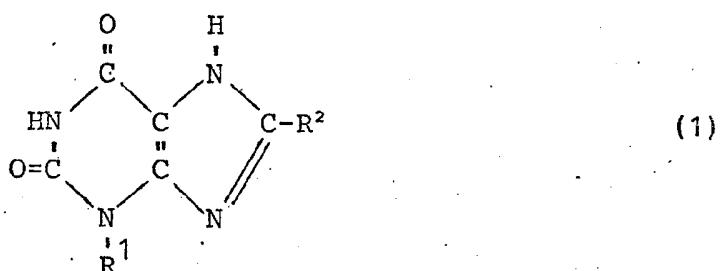
30

Unter den Verbindungen der Erfindung gemäß der Formel (1) werden derzeit die Verbindungen 3,7-Dihydro-3-äthyl-8-methyl-1H-purin-2,6-dion, 3,8-Diäthyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion und 3,7 Dihydro-8-äthyl-3-propyl-1H-purin-2,6-dion

35 als die besten angesehen.

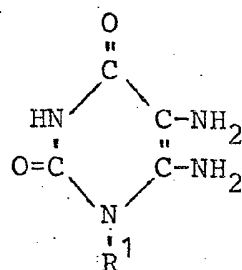
1 Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 3,8-Dialkylxanthinen der allgemeinen Formel



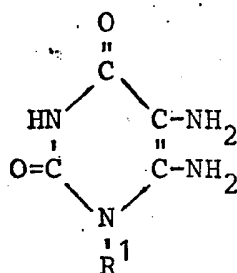
oder physiologisch verträgliche Salze derselben, worin  $\text{R}^1$  Äthyl, n-Propyl, n-Butyl, Isobutyl, n-Pentyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexylmethyl bedeutet und  $\text{R}^2$  Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, n-Butyl, Isobutyl, Tertiärbutyl oder Cyclobutyl bedeutet, wobei  $\text{R}^1$  Äthyl ist, wenn  $\text{R}^2$  Methyl bedeutet, gekennzeichnet dadurch, daß man

20 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

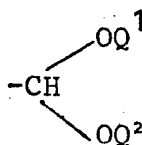


30 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel  $\text{R}^2-\text{X}$ , worin  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die obige Bedeutung haben und  $\text{X}$   $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONH}_2$  oder  $-\text{OC}-\text{O}-\text{CO}-\text{R}^2$  bedeutet, umgesetzt und gegebenenfalls das erhaltene Produkt dehydratisiert oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel

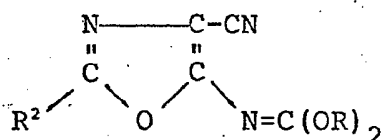


mit einer Verbindung der allgemeinen Formel  $\text{R}^2\text{-X}^1$ , worin  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  die obige Bedeutung haben und  $\text{X}^1$  -CHO oder



bedeutet, wobei  $\text{Q}^1$  Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und  $\text{Q}^2$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist, umgesetzt und das erhaltene Produkt einer oxidativen Zyklisierung unterzieht oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel  $\text{R}^1\text{-NH}_2$ , worin  $\text{R}^1$  Äthyl, n-Propyl, n-Butyl oder n-Pentyl und  $\text{R}^2$  Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, n-Butyl, Isobutyl, Tertiärbutyl oder Cyclobutyl bedeutet, wobei  $\text{R}^1$  Äthyl ist, wenn  $\text{R}^2$  Methyl bedeutet, und  $\text{R}$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, umgesetzt und das erhaltene Produkt einem basischen Medium unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel (1) unterzieht, worin  $\text{R}^1$  Äthyl, n-Propyl, n-Butyl oder n-Pentyl und  $\text{R}^2$  Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, n-Butyl, Isobutyl, Tertiärbutyl oder Cyclobutyl bedeutet, wobei  $\text{R}^1$

1 Äthyl ist, wenn  $R^2$  Methyl bedeutet,  
und danach die nach einer der Methoden a) bis c) erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt.

5

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen  $R^1$  Äthyl und  $R^2$  Methyl oder Äthyl bedeutet.

10 3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man Ausgangsverbindungen verwendet, in denen  $R^1$  n-Propyl und  $R^2$  Äthyl bedeutet.

15

20

25

30

35