



(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 148884 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 4321/79

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 473/06

(22) Indleveringsdag: 12 okt 1979

(41) Alm. tilgængelig: 21 apr 1980

(44) Fremlagt: 04 nov 1985

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 20 okt 1978 SE 7810947

(71) Ansøger: AKTIEBOLAGET *DRACO; Lund, SE.

(72) Opfinder: Per Gunnar *Kjellin; SE, Carl Goeran August *Persson; SE.

(74) Fuldmægtig: Kontor for Industriel Eneret

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-alkylxantinderivater eller fysiologisk acceptable salte deraf

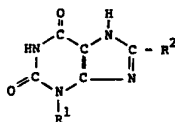
(57) Sammendrag:

der er hidtil ukendt, når R¹ er C₂₋₅-alkyl, C₃₋₅-cykloalkyl eller cyklohexymethyl.

Forbindelserne I har bronkodilatorisk og kardiotonisk virkning og kan anvendes til behandling af kronisk tilstoppning af luftvejene og hjertesygdomme.

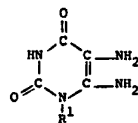
3-Alkylxantiner med formelen

4321-79



I

hvor R¹ er C₂₋₅-alkyl, C₃₋₅-cykloalkyl eller cyklohexymethyl, og R² er hydrogen eller metyl, eller farmaceutisk acceptable salte fremstilles ved forskellige fremgangsmåder, f.eks. ud fra mellemproduktet



Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte, farmakologisk aktive 3-alkylxantiner med den i krav 1's indledning viste almene formel I, hvor R^1 og R^2 har de sammesteds angivne betydninger, eller fysiologisk acceptable salte deraf. Forbindelserne kan anvendes til behandling af kronisk tilstopning af luftvejen (chronic obstructive airway disease eller forkortet COAD) eller hjertesygdomme.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Som det vil forstås af omstående biologiske dokumentation fremstilles ifølge opfindelsen særlig hensigtsmæssigt forbindelser som defineret i krav 2, eller ligeledes særlig hensigtsmæssigt ifølge opfindelsen forbindelser som defineret i krav 3. Særlig fordelagtigt på grund af dens værdifulde farmakologiske virkning kan man ifølge opfindelsen fremstille den i krav 4 angivne forbindelse.

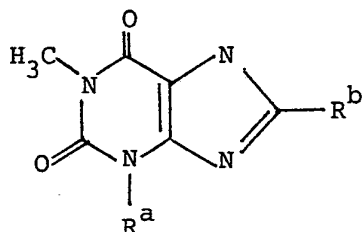
Det er formålet med den foreliggende opfindelse at tilvejebringe en fremgangsmåde til fremstilling af xantinderivater, som har en bronkodilatorisk og kardiotonisk virkning, men som ikke fremkalder konvulsioner.

Teofyllin og forskellige salte deraf anvendes til behandling af kronisk forstoppelse af luftvejene (COAD) og hjertesygdomme. Teofyllins vigtigste terapeutiske virkninger er at virke afslappende på bronkiale glatte muskler og at stimulere hjertemusklen. Den vigtigste ulempe ved behandling med teofyllin er at dette lægemiddel med en signifikant hyppighed giver toksiske bivirkninger, hvoraf de mest almindelige er kvalme og mavepine, og de mest alvorlige er konvulsioner som kan føre til døden.

Det har nu vist sig, at forbindelser med den almene formel I og deres fysiologisk acceptable salte har bronkodilatorisk og kardiotonisk virkning, hvorimod de ikke fremkalder konvulsioner. Denne fordelagtige egenskab gør de omhandlede forbindelser værdifulde til behandling af kronisk tilstopning af luftvejene (COAD) og hjertesygdomme.

Det skal nævnes at der fra US patentskrift

4089959 kendes nærbeslægtede xantinderivater med bronkodilatoriske og antiallergiske virkninger og den almene formel



hvor R^a er C_{4-7} alkyl, cykloalkyl, alkenyl, alkynyl eller cykloalkylalkyl, og R^b C_{1-2} alkyl.

Som det er kendt for så mange andre xantinderivaters vedkommende nedsætter også disse forbindelser den motoriske aktivitet, hvilket kan være uheldigt i forbindelse med astma-behandling af fx motorkørende. Denne bivirkning knytter sig derimod ikke til de her omhandlede forbindelser med formel I, som det fremgår af den biologiske rapport i slutningen af nærværende beskrivelse.

Den foreliggende opfindelse indbefatter fremstilling af farmaceutisk acceptable salte af forbindelser med formel I med farmaceutisk acceptable baser. Med betegnelsen farmaceutisk acceptable salte menes salte med kationer, som er relativt uskyldige overfor dyrenes organismer når de anvendes i terapeutiske doser, således at de gunstige farmakologiske egenskaber af moderforbindelserne med den almene formel I ikke ødelægges af bivirkninger som kan tilskrives disse kationer. Velegnede salte indbefatter alkalimetalsalte, f.eks. natriumsalte og kaliumsalte og ammoniumsalte og salte af aminer som indenfor fagområdet er kendte som værende farmaceutisk acceptable, f.eks. glycin, ætylendiamin, kolin, diætanolamin, triætanolamin, oktadecylamin, diætylamin, triætylamin, 1-amino-2-propanol-2-amino-2-(hydroxymetyl)-propan-1,3-diol og 1-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-isopropylaminoætanol.

Farmaceutisk acceptable salte kan fremstilles ved at omsætte støkiometriske mængder af en forbindelse med formel I og den pågældende base, dvs. en base, som beskrevet umiddelbart ovenfor, f.eks. ved en forhøjet temperatur, med eller

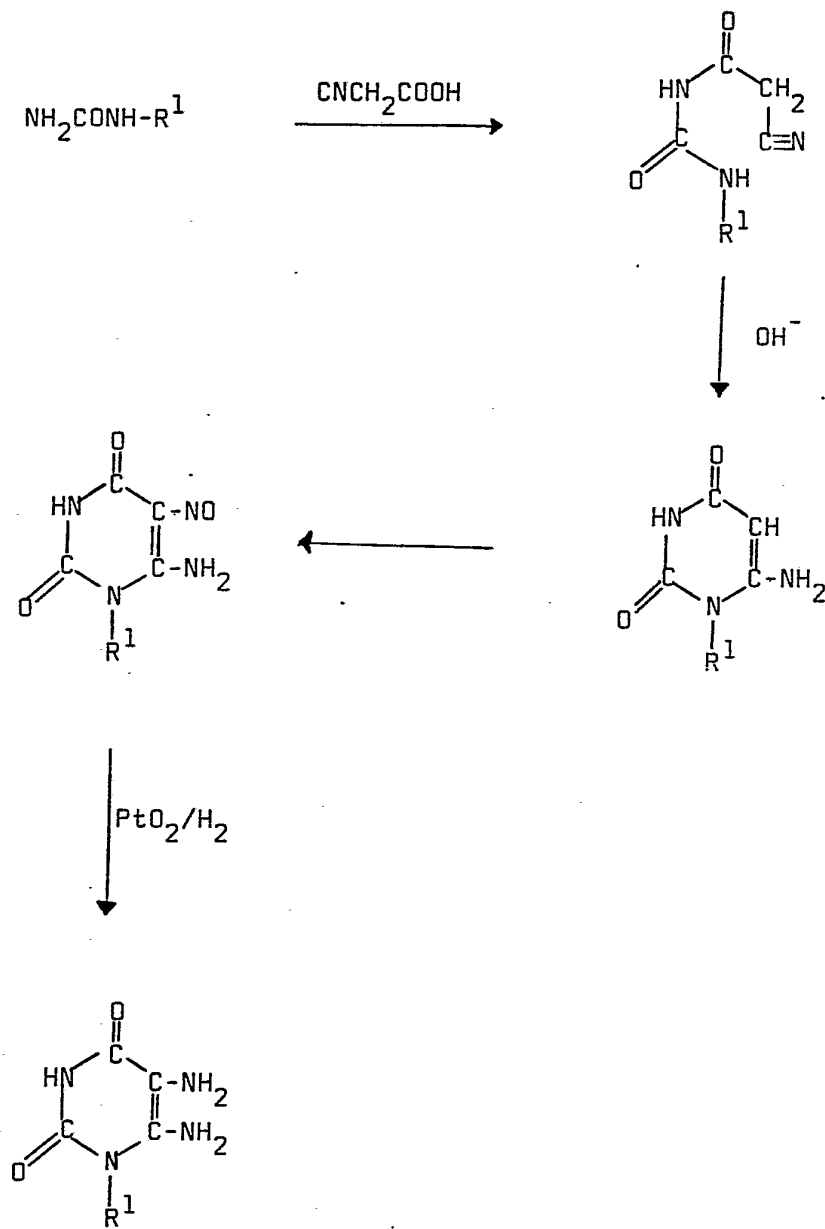
uden et passende opløsningsmiddel, fortrinsvis efterfulgt af omkrystallisation af det således dannede salt fra et passende opløsningsmiddel, f.eks. et hydroxylisk opløsningsmiddel, f.eks. vand.

I klinisk praksis vil de omhandlede forbindelser normalt blive indgivet oralt, rektalt, nasalt, sublingualt, ved indsprøjtning eller ved inhalering i form af farmaceutiske præparater, som indbefatter den aktive ingrediens i form af den originale forbindelse eller eventuelt i form af et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, sammen med en farmaceutisk acceptabel bærer, som kan være et fast, halvfast eller flydende fortyndingsmiddel eller en spiselig kapsel. Sædvanligvis vil den aktive forbindelse udgøre mellem 0,1 og 99 vægt% af præparatet, f.eks. mellem 0,5 og 20% for præparater beregnet til indsprøjtning og mellem 0,1 og 50% for præparater beregnet til oral indgift.

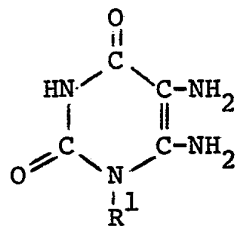
Den dosis hvori de aktive ingredienser indgives kan variere indenfor vide grænser og vil afhænge af forskellige faktorer, som fx de individuelle krav for hver patient. En passende oral dosis ligger fra 50 til 1000 mg indgivet 1 - 4 gange om dagen. Et passende dosisområde ved parenteral indgift er fra 20 til 500 mg.

En eventuel dehydratisering efter omsætning af en forbindelse II med en forbindelse III kan fx gennemføres ved opvarmning af reaktionsblandingen i fravær af opløsningsmiddel eller ved at opvarme blandingen med alkali eller ved at koge blandingen i et opløsningsmiddel med højt kogepunkt.

De ved denne reaktionsvej anvendte udgangsmaterialer kan fx vindes som vist i det nedenfor viste reaktionsskema, hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning.



Forbindelserne med formelen



hvor R¹ er n-pentyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl eller cyklohexylmetyl er ikke tidligere beskrevet i litteraturen. De er værdifulde udgangsmaterialer for fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Denne belyses nærmere i det følgende ved hjælp af nogle eksempler.

Eksempel 1

3-cyklopropyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (VI)

a) 6-amino-1-cyklopropyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (II)

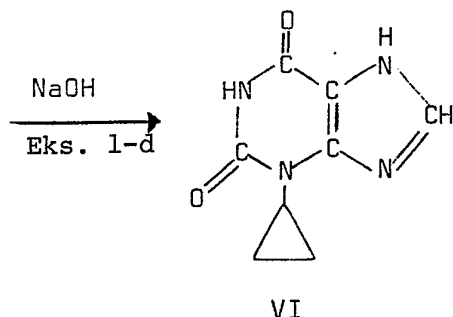
Til en opløsning af 64 g (0,75 mol) cyaneddikesyre og 250 ml eddikesyreanhydrid sættes 70 g (0,7 mol) cyklopropylurinstof. Opløsningen omrørtes ved 60-70°C i to timer. Efter afkøling filtreredes der hvide krystaller fra og disse vaskedes med ætanol. Udbytte 76,7 g (66%) (I). Den vundne forbindelse suspenderes i 200 ml varmt vand og der tilsættes portionsvis 55 ml 5 N NaOH således at opløsningen hele tiden var basisk. Reaktionsblandingen kogtes under tilbagesvaling i 20 minutter og neutraliseredes derefter med 5 N HCl. Efter afkøling filtreredes der hvide krystaller fra. Udbytte 31,7 g (42%) (II) NMR.

b) 6-amino-1-cyklopropyl-5-nitroso-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (III)

31,7 g (0,19 mol) 6-amino-1-cyklopropyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (II) suspenderes i 250 ml vand. Hertil sættes 45 ml 5 N HCl og 15 g NaNO₂ (0,22 mol) som var opløst i vand. Reaktionsblandingen omrørtes i 2 timer og efter afkøling filtreredes der røde krystaller fra og vaskedes med vand. Udbytte 31,9 g (86%) (III) NMR.

c) 1-cyklopropyl-5,6-diamino-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (IV)

15,9 g 6-amino-1-cyklopropyl-5-nitroso-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (III) hydrogeneredes katalytisk i 1 liter DMF og i nærværelse af 0,1 g PtO₂ i 4 timer ved stuetemperatur og ved et tryk på 200 kPa. Katalysator og krystaller filtreredes fra og vaskedes med ætanol. Udbytte 12,9 g (87%) (IV).



Eksempel 2

3-cyklobutyl-3,7-dihydro-1H-pyrimidin-2,6-dion (XII)

a) 6-amino-1-cyklobutyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (VIII)

Til en opløsning af 30 g (0,35 mol) cyaneddikesyre og 100 ml eddikesyreanhydrid sættes 36,1 g (0,32 mol) cyklobutylurinstof. Opløsningen omrørtes ved 60-70°C i 2 timer. Efter afkøling filtreredes hvide krystaller fra og vaskedes med ætanol. Udbytte 36,4 g (63%) (VII). Denne forbindelse suspenderes i 100 ml varmt vand og 50 ml 2 N NaOH tilsættes i portioner således at opløsningen hele tiden var basisk. Reaktionsblandingen kogtes under tilbagesvaling i 20 minutter. Efter afkøling filtreredes der hvide krystaller fra. Udbytte 3,6 g (20%) (VIII) NMR.

b) 6-amino-1-cyklobutyl-5-nitroso-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion IX

3 g (0,0166 mol) 6-amino-1-cyklobutyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (VIII) suspenderes i 25 ml vand. Hertil sættes 4 ml 5 N HCl og 1,3 g NaNO₂ (0,019 mol) som var opløst i vand. Reaktionsblandingen omrørtes i 3 timer og de røde krystaller filtreredes fra og vaskedes med vand. Udbytte 3,1 g (89%) (IX) NMR.

c) 1-cyklobutyl-5,6-diamino-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (X)

6,9 g 6-amino-1-cyklobutyl-5-nitroso-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (IX) hydrogeneredes katalytisk i 250 ml DMF og i nærværelse af 0,1 g PtO₂ i 2 timer ved stuetemperatur og ved et tryk på 200 kPa. Katalysatoren og krystallerne filtre-

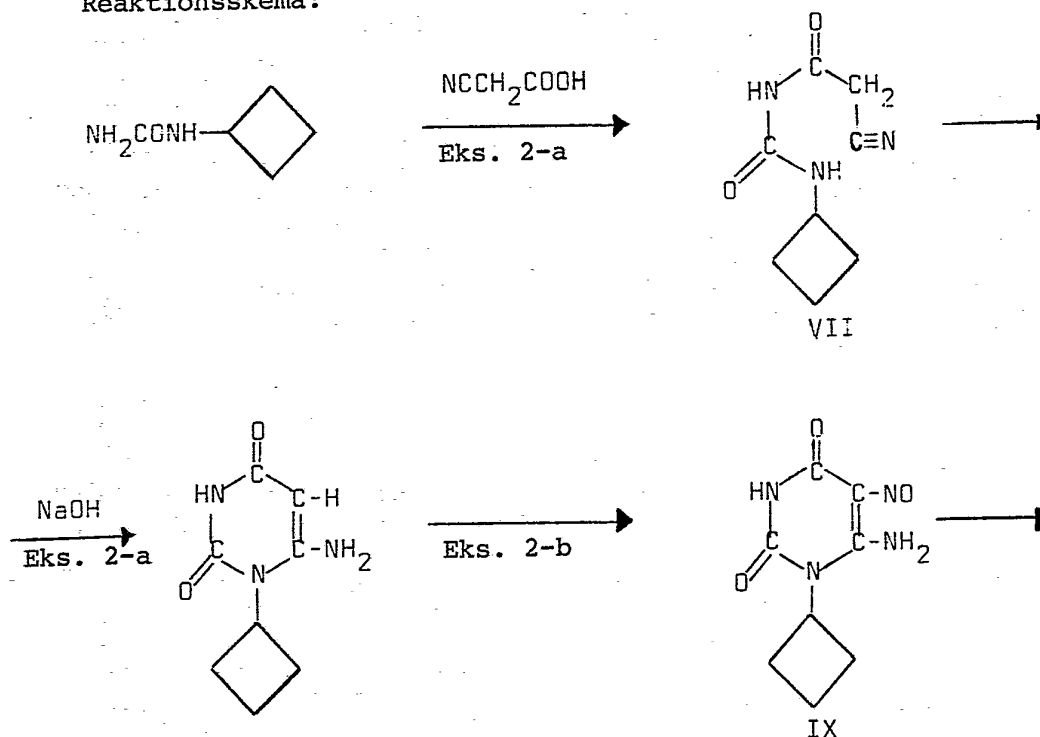
redes fra og vaskedes med ætanol. Udbytte 3,5 g (54%) (X).

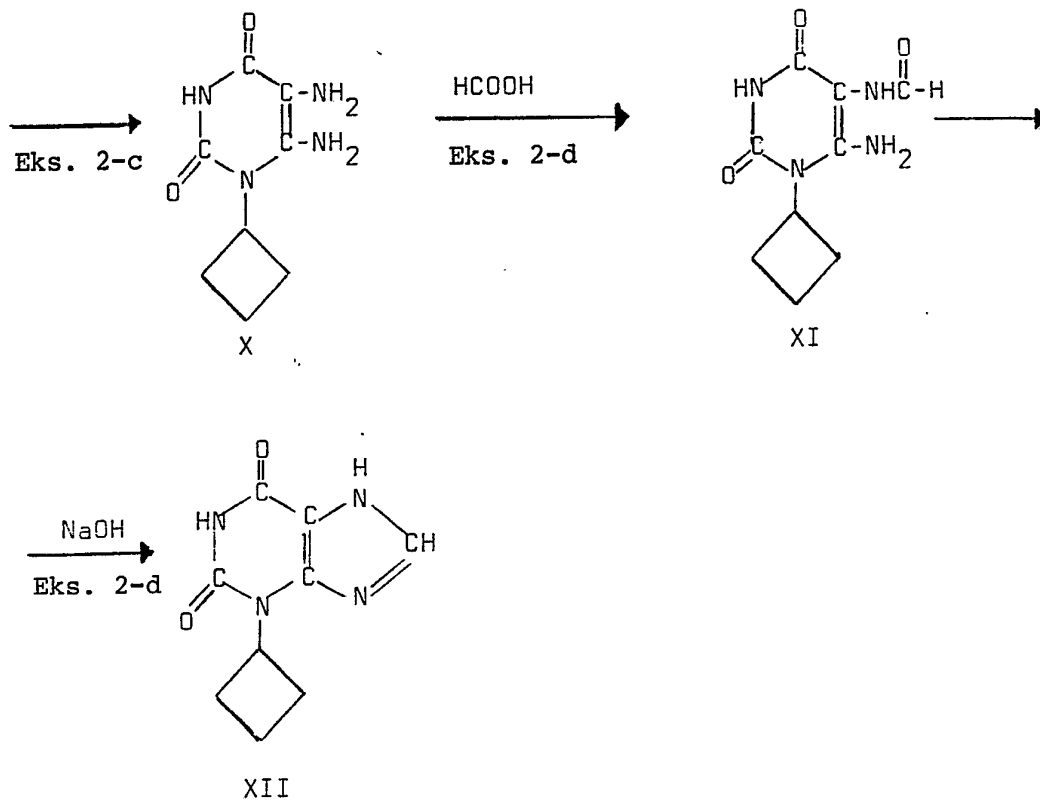
d) 3-cyklobutyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (XII)

En opløsning af 3,5 g 1-cyklobutyl-5,6-diamino-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (X) i 20 ml myresyre kogtes under tilbagesvaling i 2 timer. Den varme opløsning filtreredes og der tilsattes 20 ml kloroform og derefter tilsattes der langsomt æter. De vundne krystaller filtreredes fra. Udbytte 2,7 g (XI).

Amidet (XI) kogtes under tilbagesvaling i 20 ml 2 N NaOH i en time og neutraliseredes derefter med 5 N HCl. Krystallerne filtreredes fra og omkrystalliseredes fra 150 ml ætanol. Udbytte 1,4 g (38%) (XII) NMR (se tabel 1).

Reaktionsskema:





Eksempel 3

3-cyklopentyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (XVIII)

a) 6-amino-1-cyklopentyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XIV)

Til en opløsning af 136 g (1,6 mol) cyaneddikesyre og 400 ml eddikesyreanhydrid sættes der 192 g (1,5 mol) cyklopentylurinstof. Opløsningen omrørtes ved 60 - 70°C i 2 timer. Efter afkøling filtreredes der hvide krystaller fra og vaskedes med ætanol. Udbytte 192 g (66%) (XIII). Denne forbindelse omrørtes i 500 ml varmt vand og der tilsattes 195 ml 5 N NaOH i portioner således at opløsningen hele tiden var basisk. Reaktionsblandingen kogtes under tilbagesvaling i 20 minutter og neutraliseredes derefter med 5 N HCl. Efter afkøling filtreredes hvide krystaller af cyklopentylurinstof fra (159 g). Filtratet inddampedes og remanensen kogtes under tilbagesvaling med 200 ml 1 N NaOH. Efter afkøling filtreredes der cyklopentylurinstof fra og filtratet neutraliseredes

med 5 N HCl. Krystallerne filtreredes fra. Udbytte 3,8 g (2%) (XIV) NMR.

b) 6-amino-1-cyklopentyl-5-nitroso-2,4-(1H,3H)-pyrimidin-dion (XV)

12,4 g (0,064 mol) 6-amino-1-cyklopentyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XIV) suspenderedes i 200 ml vand. Hertil sattes der 14 ml 5 N HCl og 4,8 g NaNO_2 (0,07 mol) som var opløst i vand. Reaktionsblandingen omrørtes i en time og vaskedes med vand. Udbytte 12,9 g (90%) (XV) NMR.

c) 1-cyklopentyl-5,6-diamino-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XVI)

12,9 g 6-amino-1-cyklopentyl-5-nitroso-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XV) hydrogeneredes katalytisk i 30 ml 2 N HCl og i nærværelse af 0, g PtO_2 i 3 timer og ved stuetemperatur og ved et tryk på 200 kPa. Katalysatoren filtreredes fra og filtratet neutraliseredes med 5 N NaOH. Krystallerne filtreredes fra. Udbytte 6,1 g (50%) (XV).

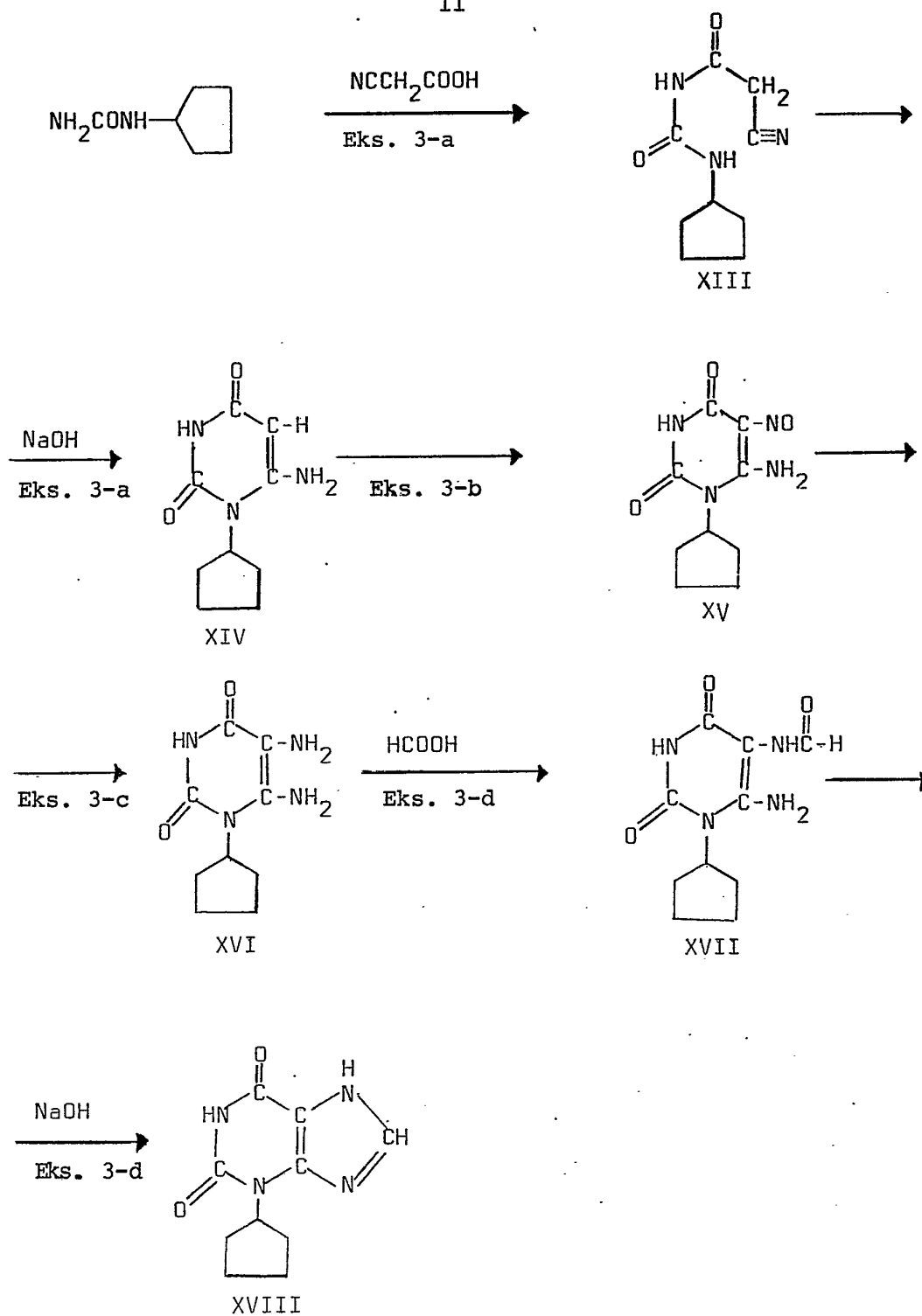
d) 3-cyklopentyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion (XVIII)

En opløsning af 6,1 g 1-cyklopentyl-5,6-diamino-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XVI) i 25 ml myresyre kogtes under tilbagesvaling i 1 time. Den varme opløsning filtreredes og der tilsattes 20 ml kloroform efterfulgt af langsom tilsætning af æter. De vundne krystaller filtreredes fra. Udbytte 5,9 g (XVII).

Amidet (XVII) kogtes under tilbagesvaling i 30 ml 2 N NaOH i 1 time og neutraliseredes derefter med 5 N HCl. Krystallerne filtreredes fra og omkrystalliseredes fra 400 ml ætanol. Udbytte 3,4 g (53%) (XVIII) NMR (se tabel 1).

Reaktionsskema:

11

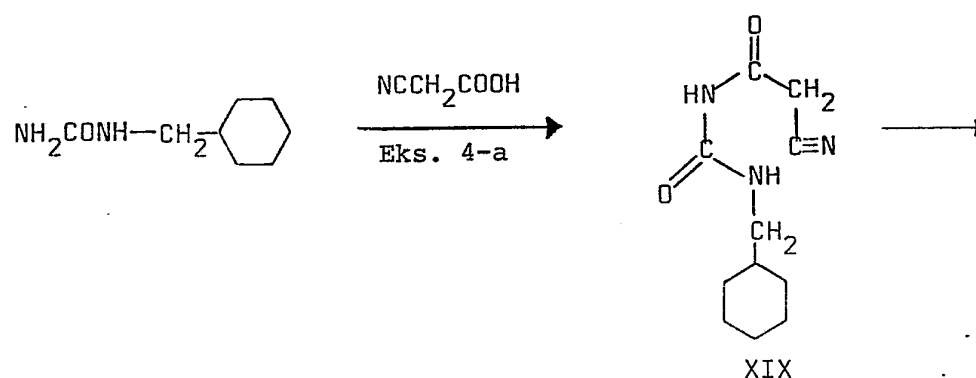


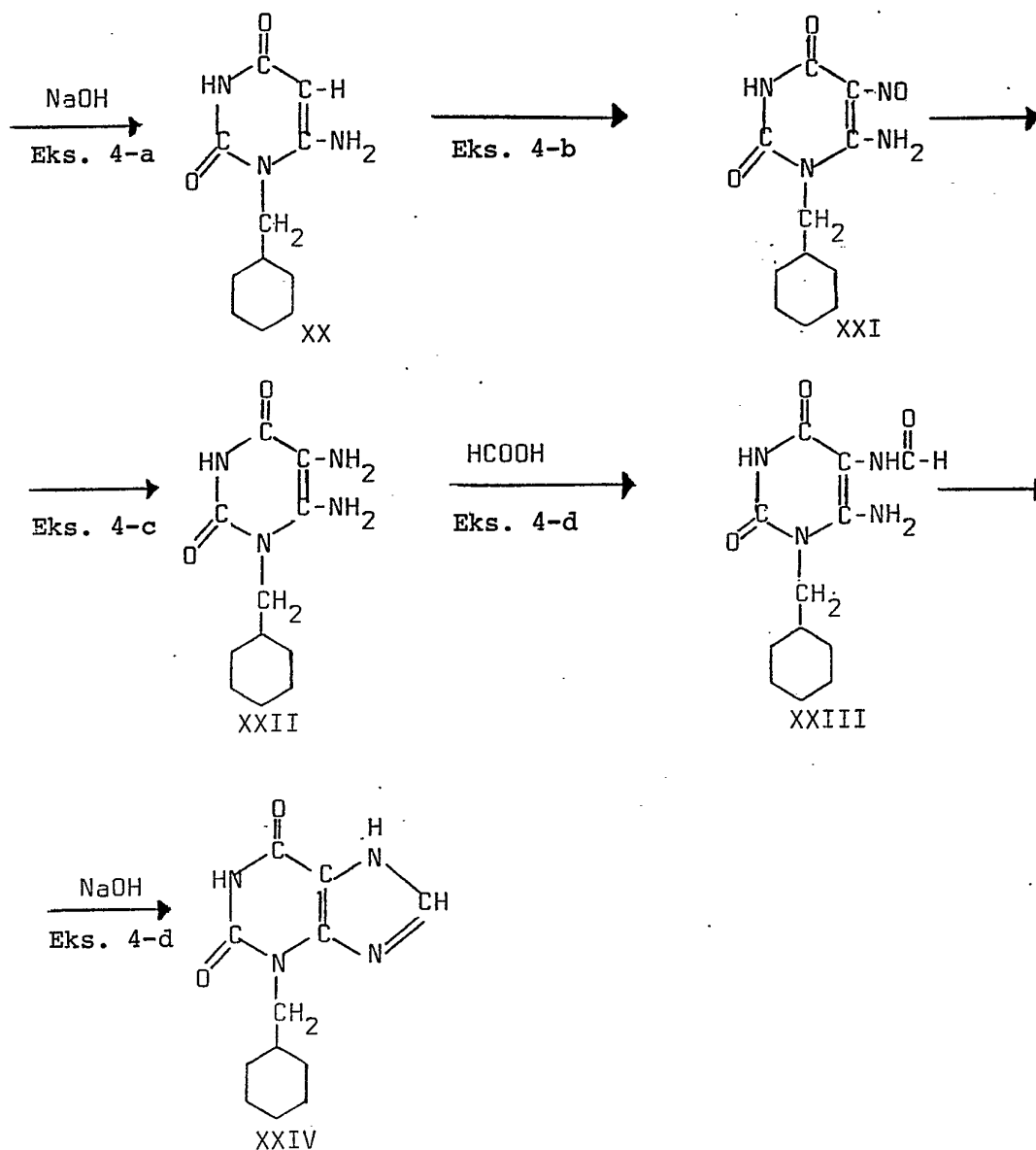
Eksempel 43,7-dihydro-3-cyklohexylmetyl-1H-purin-2,6-dion (XXIV)

- a) Fremstilling af 6-amino-1-cyklohexylmetyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XX) udførtes i overensstemmelse med den metode, der er beskrevet i eksempel 3-a.
- b) Fremstilling af 6-amino-1-cyklohexylmetyl-5-nitroso-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XXI) udførtes i overensstemmelse med den metode, der er beskrevet i eksempel 3-b.
- c) Fremstilling af 5,6-diamino-1-cyklohexylmetyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XXII) udførtes på samme måde som beskrevet i eksempel 2-c.
- d) Fremstilling af 3,7-dihydro-3-cyklohexylmetyl-1H-purin-2,6-dion (XXIV).

2 g 5,6diamino-1-cyklohexylmetyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XXII) kogtes under tilbagesvaling i 10 ml myresyre i 1 time. Der tilsattes 5 ml kloroform og derefter æter langsomt. De vundne krystaller filtreredes fra. Udbytte 2,1 g (XXIII). Amidet (XXIII) kogtes under tilbagesvaling i 15 ml 2 N NaOH i 1 time og neutraliseredes derefter med 5 N HCl. Udbytte 1,7 g (XXIV) NMR (se tabel 1).

Reaktionsskema:





Eksempel 5

3,7-dihydro-3-(2,2-dimethylpropyl)-1H-purin-2,6-dion (XXIX)

a) Fremstilling af 6-amino-1-(2,2-dimethylpropyl)-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XXVI) udførtes i overensstemmelse med den metode der er beskrevet i eksempel 3-a.

b) Fremstilling af 6-amino-1-(2,2-dimethylpropyl)-5-ni-

troso-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XXVII).

Til en opløsning af 7,0 g af forbindelse XXVI i 50 ml DMSO sættes 8 ml 5 N HCl og 2,7 g NaNO_2 opløst i 5 ml vand. Reaktionsblandingen omrørtes i 10 minutter ved 50°C og derpå tilsættes der 100 ml vand. De røde krystaller filtreredes fra. Udbytte 6 g (XXVII).

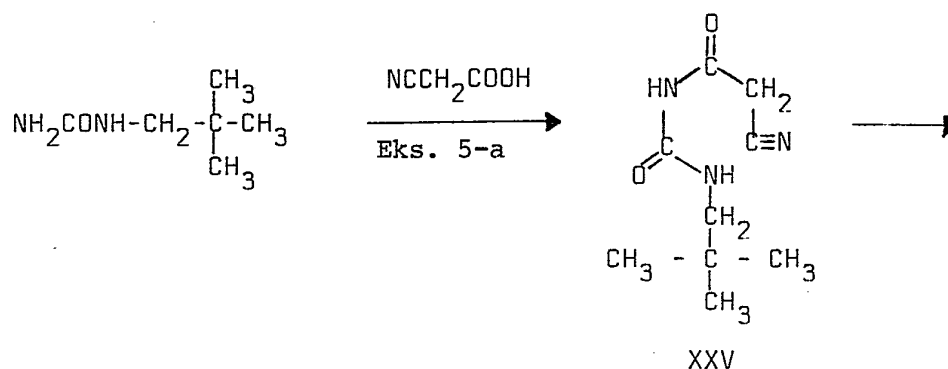
c) Fremstilling af 5,6-diamino-1-(2,2-dimetylpropyl)-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XXVIII).

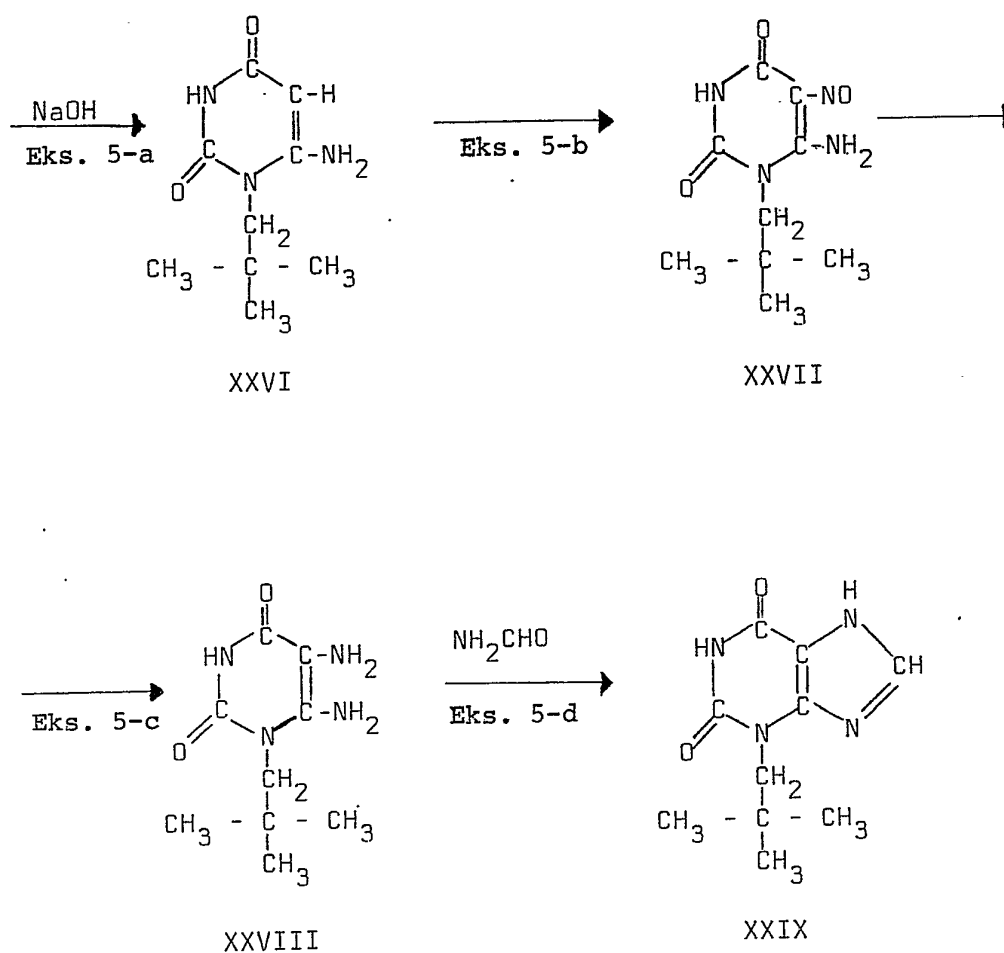
Til en suspension af 6,0 g af forbindelsen XXVII i 100 ml vand sættes 13,0 g natriumditionit portionsvis. De grønne krystaller filtreredes fra og vaskedes med vand. Udbytte 4,0 g (XXVIII).

d) Fremstilling af 3,7-dihydro-3-(2,2-dimetylpropyl)-1H-purin-2,6-dion (XXIX).

4,0 g af forbindelse XXVIII kogtes under tilbagesvaling i 20 ml formamid i 30 minutter. Efter afkøling tilsættes der 30 ml ætanol og de gule krystaller filtreredes fra og omkrystalliseredes fra 15 ml DMF. Udbytte 2,0 g (XXIX) NMR (se tabel 1).

Reaktionsskema:





Eksempel 6

3,7-dihydro-8-metyl-3-cyklohexylmetyl-1H-purin-2,6-dion (XXX)

1 g 5,6-diamino-1-cyklohexylmetyl-2,4-(1H,3H-pyrimidindion (XXII) kogtes under tilbagesvaling i 5 ml eddikesyre i 1 time. Der tilsattes 2 ml kloroform, hvorefter der langsomt tilsattes æter. De vundne krystaller af amidet filtreredes fra. Udbytte 1 g.

Amidets kogtes under tilbagesvaling i 10 ml 2 N NaOH i 1 time og neutraliseredes derefter med 5 N HCl. Krystallerne filtreredes fra og omkrystalliseredes fra 80 ml ætanol. Udbytte 0,6 g (XXX) NMR (se tabel 1).

Eksempel 73-cyklopentyl-3,7-dihydro-8-metyl-1H-purin-2,6-dion (XXXI)

1,6 g 1-cyklopentyl-5,6-diamino-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XVI) kogtes under tilbagesvaling i 10 ml eddikesyre i 15 minutter. Der tilsattes 10 ml kloroform og derefter tilsattes der langsomt æter. De vundne krystaller af amidet filtreredes fra. Udbytte 2,0 g.

Amidet kogtes under tilbagesvaling i 5 ml 2 N NaOH i 1 time og neutraliseredes derefter med 5 N HCl. Krystallerne filtreredes fra og omkrystalliseredes fra 25 ml 80% s ætanol. Udbytte 0,7 g (XXXI) NMR (se tabel 1).

Eksempel 83,7-dihydro-3-(2,2-dimetylpropyl)-8-metyl-1H-purin-2,6-dion (XXXIV)

10,4 g 5,6-diamino-1-(2,2-dimetylpropyl)-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XXVIII) kogtes under tilbagesvaling i 75 ml eddikesyre i 1 time. Der tilsattes 50 ml kloroform, hvorefter der langsomt tilsattes æter. De vundne krystaller filtreredes fra. Udbytte 11,4 g. Amidet kogtes under tilbagesvaling i 50 ml 1 N NaOH i 1 time og neutraliseredes derefter med 5 N HCl. Udbytte 7,2 g (XXXIV). NMR (se tabel 1).

Eksempel 93,7-dihydro-8-metyl-3-(2-metylpropyl)-1H-purin-2,6-dion (XXXV)

10 g 5,6-diamino-1-(2-metylpropyl)-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion kogtes under tilbagesvaling i 50 ml eddikesyre i 1 time. Der tilsattes 30 ml kloroform og derefter tilsattes der langsomt æter. De vundne krystaller filtreredes fra. Udbytte 10,8 g. Amidet kogtes under tilbagesvaling i 30 ml 2 N NaOH i 1 time og derefter neutraliseredes der med 5 N HCl. Krystallerne filtreredes fra og omkrystalliseredes fra 50 ml eddikesyre. Udbytte 3,3 g. (NMR) (se tabel 1).

Eksempel 103-cyklopropyl-3,7-dihydro-8-metyl-1H-purin-2,6-dion (XXXVI)

En opløsning af 6,4 g 1-cyklopropyl-5,6,-diamino-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (IV) i 20 ml eddikesyre tilbagesvalingskogtes i 2 timer. Opløsningen inddampedes. Den vundne olie tilbagesvalingskogtes i 40 ml 2N NaOH og 10 ml 5 N NaOH i 1 time og neutraliseredes derefter med 5 N HCl. Krystallerne frafiltreredes. Udbytte 1,85 g (26%) XXXVI. NMR (se tabel 1).

Eksempel 113-cyklobutyl-3,7-dihydro-8-metyl-1H-purin-2,6-dion (XXXVII)

En opløsning af 2,2 g 1-cyklobutyl-5,6-diamino-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (X) i 10 ml eddikesyre kogtes under tilbagesvaling i 2 timer. Opløsningen inddampedes. Den vundne olie kogtes under tilbagesvaling i 30 ml 5 N NaOH i 1 time og neutraliseredes derefter med 5N HCl. Krystallerne frafiltreredes og omkrystalliseredes fra 100 ml ætanol. Udbytte 0,4 g (18%) XXXVII. NMR (se tabel 1).

Eksempel 123,7-dihydro-3-pentyl-1H-purin-2,6-dion (XXXVIII)

- a) Fremstilling af 6-amino-1-pentyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion udførtes i overensstemmelse med eksempel 3 a).
- b) Fremstilling af 6-amino-1-pentyl-5-nitroso-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion udførtes i henhold til eksempel 3 b).
- c) Fremstilling af 5,6-diamino-1-pentyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XXXIX) udførtes i henhold til beskrivelsen i eksempel 5 c).
- d) Fremstilling af 3,7-dihydro-3-pentyl-1H-purin-2,6-dion (XXXVIII) udførtes på følgende måde:

37,4 g 5,6-diamino-1-pentyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XXXIX) kogtes under tilbagesvaling i 50 ml myresyre i 2 timer. Der tilsattes 50 ml kloroform og derefter langsomt æter. De vundne krystaller frafiltreredes. Udbytte 36,8 g. Amidet kogtes under tilbagesvaling i 50 ml 5 N NaOH i 2 timer og neu-

traliseredes med 5 N HCl. Krystallerne frafiltreredes og omkrystalliseredes fra 1,8 l ætanol. Udbytte 18,3 g XXXVIII. NMR (se tabel 1).

Eksempel 13

3,7-dihydro-8-metyl-3-pentyl-1H-purin-2,6-dion (XXXX)

En opløsning af 5 g 5,6-diamino-1-pentyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XXXIX) i 15 ml eddikesyre kogtes under tilbagesvaling i 2 timer. Den varme opløsning filtreredes, der tilsattes 15 ml kloroform og derpå langsomt æter. De vundne krystaller frafiltreredes. Udbytte 5,5 g.

Amidet kogtes under tilbagesvaling i 25 ml 2 N NaOH i 2 timer og neutraliseredes derefter med 5N HCl. Krystallerne frafiltreredes og omkrystalliseredes fra 225 ml ætanol. Udbytte 2,1 g (37%) XXXX. NMR (se tabel 1):

Eksempel 14

3,7-dihydro-3-(2-metyl-1-butyl)-1H-purin-2,6-dion (XXXXI)

a) Fremstilling af 6-amino-1-(2-metyl-1-butyl)-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion udførtes som beskrevet i eksempel 3 a).

b) Fremstilling af 6-amino-1-(2-metyl-1-butyl)-5-nitroso-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion udførtes som beskrevet i eksempel 3 b).

c) Fremstilling af 5,6-diamino-1-(2-metyl-1-butyl)-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XXXXII) udførtes som beskrevet i eksempel 5 c).

d) Fremstilling af 3,7-dihydro-3-(2-metyl-1-butyl)-1H-purin-2,6-dion (XXXXI) udførtes på følgende måde:

17,3 g 5,6-diamino-1-(2-metyl-1-butyl)-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XXXXII) kogtes under tilbagesvaling i 30 ml myresyre i 2 timer. Der tilsattes 20 ml kloroform og derefter langsomt æter. De vundne krystaller frafiltreredes. Udbytte 17,0 g. Amidet kogtes under tilbagesvaling i 50 ml 2 N NaOH i 2 timer og neutraliseredes derefter med 5 N HCl. Krystallerne frafiltreredes og omkrystalliseredes fra 400 ml ætanol. Udbytte 10 g XXXXI. NMR (se tabel 1).

Eksempel 153,7-dihydro-8-metyl-3-(2-metyl-1-butyl)-1H-pyrimidin-2,6-dion
(XXXXIII)

En opløsning af 3,2 g 5,6-diamino-1-(2-metyl-1-butyl)-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion (XXXXII) i 8 ml eddikesyre kogtes under tilbagesvaling i 2 timer. Den varme opløsning filtreredes, der tilsattes 8 ml kloroform og derefter langsomt æter. De vundne krystaller frafiltreredes.

Amidet kogtes under tilbagesvaling i 10 ml 2 N NaOH i 2 timer og neutraliseredes derefter med 5 N HCl. Krystallerne frafiltreredes og omkrystalliseredes fra 75 ml ætanol. Udbytte 2,0 g XXXXIII. NMR (se tabel 1).

Eksempel 163,7-dihydro-3-(3-metyl-1-butyl)-1H-purin-2,6-dion (XXXXIV)

En opløsning af 21 g 5,6-diamino-1-(3-metyl-1-butyl)-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion i 50 ml myresyre kogtes under tilbagesvaling i 2 timer. Den varme opløsning filtreredes, der tilsattes 50 ml kloroform og derefter langsomt æter. De vundne krystaller frafiltreredes. Udbytte 20,2 g.

Amidet kogtes under tilbagesvaling i 25 ml 5 N NaOH i 2 timer og neutraliseredes derefter med 5 N HCl. Krystallerne frafiltreredes og omkrystalliseredes fra 500 ml ætanol. Udbytte 9,7 g (44%) XXXXIV. NMR (se tabel 1).

Eksempel 173,7-dihydro-8-metyl-3-(3-metyl-1-butyl)-1H-purin-2,6-dion
(XXXXV)

En opløsning af 3,5 g 5,6-diamino-1-(3-metyl-1-butyl)-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion i 25 ml eddikesyre kogtes under tilbagesvaling i 2 timer. Den varme opløsning filtreredes, der tilsattes 20 ml kloroform og derpå langsomt æter. De vundne krystaller frafiltreredes. Udbytte 5,2 g.

Amidet kogtes under tilbagesvaling i 25 ml 2 N NaOH i 2 timer og neutraliseredes derefter med 5 N HCl. Krystallerne frafiltreredes og omkrystalliseredes fra 300 ml ætanol. Udbyt-

te 1,9 g (34%) .XXXXV. NMR (se tabel 1).

Eksempel 18

3,7-dihydro-8-metyl-3-propyl-1H-purin-2,6-dion (XXXXVI)

En opløsning af 22,6 g 5,6-diamino-1-propyl-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion i 50 ml eddikesyre kogtes under tilbagesvaling i 2 timer. Der tilsattes 30 ml ætanol. De vundne krystaller frafiltreredes. Udbytte 19,8 g.

Amidet kogtes under tilbagesvaling i 80 ml 2 N NaOH i 2 timer og neutraliseredes derefter med 5 N HCl. Krystallerne frafiltreredes og omkrystalliseredes fra 2,1 l ætanol. Udbytte 9,8 g (38%) XXXXVI. NMR (se tabel 1).

Eksempel 19

3,7-dihydro-3-butyl-8-metyl-1H-purin-2,6-dion (XXXXVII)

En opløsning af 7,6 g 1-butyl-5,6-diamino-2,4-(1H,3H)-pyrimidindion i 20 ml eddikesyre kogtes under tilbagesvaling i 2 timer. Opløsningen inddampedes. Remanensen kogtes under tilbagesvaling i 40 ml 2 N NaOH i 2 timer og neutraliseredes derefter med 5 N HCl. Krystallerne frafiltreredes og omkrystalliseredes fra 350 ml ætanol. Udbytte 1,8 g (21%) XXXXVII. NMR (se tabel 1).

T A B E L 1NMR-data (kernemagnetiske resonansspektre) (δ)Opløsningsmiddel: DMSO- d_6 ($\delta = 2.83$)

		R_3	R_8	N_1H	N_7H
Eks. 1-d	D 4161 (VI)	1H 3,20 m 4H 1,22 m	1H 8,35s	11,23b	13,80b
Eks. 2-d	D 4164 (XII)	4H 2,36 m 1H 5,42 p 2H 3,43 p	1H 8,40s	11,43b	13,83b
Eks. 3-d	D 4132 (XVIII)	1H 5,53 p 8H 2,17 m	1H 8,40s	11,43b	13,94b
Eks. 4-d	D 4138 (XXIV)	2H 4,14 d 11H 1,63 m	1H 8,37s	11,37b	13,90b
Eks. 5-d	D 4034 (XXIX)	2H 4,16 s 9H 1,23 s	1H 8,27s	11,40b	13,84b
Eks. 6	D 4137 (XXX)	2H 4,10 d 11H 1,60 m	3H 2,70s	11,27b	13,45b
Eks. 7	D 4134 (XXXI)	1H 5,50 p 8H 2,20 m	3H 2,68s	11,30b	13,43b
Eks. 8	D 4070 (XXXIV)	2H 4,08 s 9H 1,23 s	3H 2,67s	11,24b	13,40b
Eks. 9	D 4169 (XXXV)	2H 4,05 d 1H 2,50 h 6H 1,10 d	3H 2,63s	11,10b	13,27b

		R_3	R_8	N_1H	N_7H
Eks. 10	D 4180 (XXXVI)	2H 4.20 t 2H 1.95 m 3H 1.13 t	3H 2.67s	11.27b	13.43b
Eks. 11	D 4168 (XXXVII)	2H 4.22 t 4H 1.77 m 3H 1.08 m	3H 2.67s	11.28s	13.43s
Eks. 12d	D 4175 (XXXVIII)	2H 4.23 t 2H 1.93 p 4H 1.57 m 3H 1.12 t	1H 8.37s	11.43b	13.67b
Eks. 13	D 4176 (XXXX)	2H 4.20 t 6H 1.70 m 3H 1.13 t	3H 2.67s	11.23b	13.70b
Eks. 14d	D 4172 (XXXXI)	2H 4.13 d 1H 2.27 m 2H 1.50 m 6H 1.10 m	1H 8.40s	11.37b	13.52b
Eks. 15	D 4173 (XXXXIII)	2H 4.07 d 1H 2.33 m 2H 1.50 m 6H 1.13 m	3H 2.67s	11.30s	13.47b
Eks. 16d	D 4177 (XXXXIV)	2H 4.30 t 2H 1.83 m 1H 1.83 m 6H 1.18 d	1H 8.33s	11.37b	13.60b

		R ₃	R ₈	N ₁ H	N ₇ H
Eks. 17	D 4178 (XXXXV)	2H 4.25 t 2H 1.87 m 1H 1.87 m 6H 1.20 d	3H 2.70s	11.27b	13.40b
Eks. 18	D 4167 (XXXXVI)	2H 4.05 t 2H 1.98 m 3H 1.10 t	3H 2.67s	11.02b	13.37b
Eks. 19	D 4179 (XXXXVII)	1H 5.53 p 2H 3.40 m 4H 2.37 m	3H 2.67s	11.28s	13.47b

Farmakologiske prøver

Akut toxicitet hos mus

Til forsøget anvendtes der hammus af stammen NMRI vejende 20-26 g som havde sultet i 6 timer. Forbindelserne, opløst i 0,5 M NaOH og 0,85% NaCl-opløsning (pH 10,6-12,1) blev indgivet på følgende måde:

- Intravenøst, 0,1 ml/10 g med en injektionshastighed på 0,3 ml per minut.
- Oralt, 0,1 ml/10 g.

Der undersøgte mindst syv dosisniveauer og doserne stiger i en geometrisk progression med en faktor på 1,2. Hver dosis blev givet til 5 forsøgsdyr. Dyrene blev iagttaget for tegn på toxicitet i løbet af 14 dage efter indgiften. Placeringen af ekstremiteterne på døde dyr viste om de var døde af konvulsioner eller ej. Ved undersøgelser af den akutte toxicitet blev det observeret at mange xantinforbindelser fremkalder konvulsioner. Dette viste sig også gentagne gange at fremkomme med teofyllin. Imidlertid blev der ikke iagttaget nogen tegn på kolvulsiv aktivitet (såsom tonisk udstrækning af bagbenene på døde dyr) hos de dyr som fik indgivet de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser.

Den konvulsive virkning blev desuden undersøgt ved langsom infusion af lægemidlerne i halevenerne på albinomus. Med disse undersøgelser blev det bekræftet at 1-alkyl-substituerede xantiner (teofyllin og koffein) konsekvent fremkaldte toniske konvulsjoner, og at der med de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser fremkom dødsfald uden tegn på toniske konvulsjoner. (Tabel 2).

Isoleret marsvine-trakea

Marsvin af begge køn, med en vægt mellem 150 og 250 g, aflivedes med et slag i hovedet og tappedes for blod. Trakea fjernedes og blev skåret spiralt ud, hvorved der vandtes et eller to præparater. Trakealpræparaterne blev monteret i et organbad indeholdende Krebs' opløsning holdt ved 37°C og gennemboblet med karbogen (95% O₂ + 5% CO₂). Isometrisk tension som hovedsagelig reflekterer virkning i den cirkulære trakealmuskel blev registreret ved hjælp af en kraft-forskydnings-transducer. Starttensionen indstilledes på 0,5 g som var den tilnærmelsesvis basale tension som holdtes under forsøget. Bestemmelsen af relaxerende virkninger blev foretaget når præparaterne havde kontraheret sig til en stabil tension ved tilsætning af 0,1 µg/ml karbakolin til badet. EC₅₀-værdier, dvs. de molære koncentrationer af xantiner der krævedes til at fremkalde 50%'s maksimal respons bestemtes ud fra log-koncentrations-respons-kurver og anvendtes til at beregne teofyllins virkning i forhold til det under afprøvning værende lægemiddels. Efter udvaskning af lægemidlerne genoptog trakea sin basale tonus og fik lov til at stå for at blive stabiliseret i en periode på mindst 15 minutter før den næste lægemiddelbestemmelse blev udført. Mellem to bestemmelser af teofyllin blev den under afprøvning værende forbindelses virkning undersøgt og forbindelsens EC₅₀-værdi sammenlignedes med middeltallet for den forudgående og den efterfølgende EC₅₀-værdi for teofyllin. I tabel 2 vises den relative virkning. Teofyllin er ved definition sat til én og en værdi større end én viser at det pågældende lægemiddel er kraftigere end teofyllin.

Isolerede marsvinehjerter

Fra de for blod aftappede marsvin blev hjerterne med det samme fjernet og perfunderet med oxygenet Krebs' opløsning ved 37°C ifølge Langendorff. Hjertet monteredes i et termostatreguleret organbad (25 ml) indeholdende Krebs' opløsning. Et saltvandsfyldt, åbenendte polyetylenkateter blev indsat i det højre hjertekammer gennem lungepulsåren. Kateteret fastgjortes på lungepulsåren ved hjælp af en ligatur lige over valvularplanet. Det blev forbundet med en tryktransducer (P23 AC), som gjorde det muligt at registrere forandringer i det intraventrikulære tryk. Herfra udledtes kontraktionsfrekvensen. Lægemidlerne blev givet som en enkelt pilinjektion til perfusionsopløsningen.

T A B E L 2

Forbindelse	Marsvinetra- keas virkning i forhold til teofyllin	Konvulsionsprøve mus i.v. virkninger	Dødsfald mg/kg i.v. Marsvinehjerte Kronotrop virk- ning i forhold til teofyllin
Teofyllin	1	tonisk konv. 30/30	446,3 ⁺ -9,6
Koffein	1	tonisk konv. 20/20	391,7 ⁺ -17,7
D 4034 XXIX	3	tab af balance spytflåd	519,1 ⁺ -16,6
D 4070 XXXIV	1,8	tab af balance	693,3 ⁺ -22,2
D 4138 XXIV	5	tab af balance, spytflåd	543,6 ⁺ -31,7
D 4137 XXX	4	tab af balance spytflåd	493,1 ⁺ -19,4
D 4132 XVIII	5,65	tab af balance spytflåd	593 ⁺ -21,9
D 4134 XXXI	5,85		
D 4164 XII	3,8	tab af balance (klonisk/tonisk konv. 3/10)	591,2 ⁺ -16,86
D 4161 VI	0,5	enkelte spjæt og klo- niske konv. 1/10 tab af balance	1030 ⁺ -39,3
D 4169 XXXV	10,3	tab af balance enkelte kloniske konv.	488,2 ⁺ -8,1

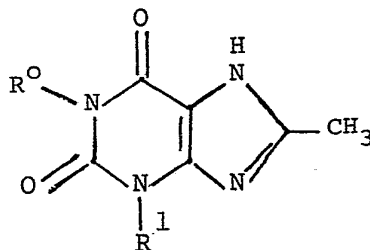
VI	= 3-cyklopropyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion
XII	= 3-cyklobutyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion
XVIII	= 3-cyklopentyl-3,7-dihydro-1H-purin-2,6-dion
XXIV	= 3,7-dihydro-3-cyklohexylmetyl-1H-purin-2,6-dion
XXIX	= 3,7-dihydro-3-(2,2-dimetylpropyl)-1H-purin-2,6-dion
XXX	= 3,7-dihydro-8-metyl-3-cyklohexylmetyl-1H-purin-2,6-dion
XXXI	= 3-cyklopentyl-3,7-dihydro-8-metyl-1H-purin-2,6-dion
XXXIV	= 3,7-dihydro-3-(2,2-dimetylpropyl)-8-metyl-1H-purin-2,6-dion
XXXV	= 3,7-dihydro-8-metyl-3-(2-metylpropyl)-1H-purin-2,6-dion

Forklaring til tabel 2

Den venstre kolonne viser det molære kraftforhold for bronkodilation mellem teofyllin og forskellige xantinformbinder. De toksiske symptomer der fremkommer før dødsfald hos mus som modtager infusion af lægemidlet intravenøst med en konstant hastighed er opstillet i midterkolonnen. Toniske konvulsjoner (konv.) er en konsekvent virkning med teofyllin og koffein (30 ud af 30 og 20 ud af 20 undersøgte dyr havde udtalte toniske konvulsjoner). Alle de øvrige forbindelser afprøvedes på 10 dyr og i intet tilfælde blev der induceret toniske konvulsjoner. Notaterne viser imidlertid at nogle få dyr som modtog D 4164, D 4161 eller D 4169 udviste en konvulsion af klonisk type eller en konvulsion af blandet klonisk/tonisk type, men det var med en meget moderat intensitet sammenlignet med de virkninger der blev set med teofyllin og koffein. Den højre kolonne viser kardiotonisk virkning som en positiv kronotropisk effekt.

Sammenligningsforsøg

Der er foretaget sammenligning mellem nogle forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen og beslægtede forbindelser der kendes fra US patentskrift nr. 4.089.959, nemlig følgende forbindelser:



R^1	$R^o = H$	$R^o = CH_3$
$-CH_2CH_2CH_2CH_3$	D 4179	D 4260
$-CH_2CH \begin{matrix} / CH_3 \\ \backslash CH_3 \end{matrix}$	D 4169	D 4003
$-CH_2CH \begin{matrix} / C_2H_5 \\ \backslash CH_3 \end{matrix}$	D 4173	D 4160

Undersøgelsen vedrører forbindelsernes bivirkning, idet det er alment kendt at xantinderivater giver udtalte virkninger på adfærden. Undersøgelsen er således foretaget som en bestemmelse af forbindelsernes påvirkning af den spontane motoriske aktivitet hos mus. De vundne resultater, der fremgår af tabel 3, er registreret under den indledende aktive periode (5 min) efter placering af forsøgsdyrene i et "Motron Activity Meter". De afprøvede doser valgtes i overensstemmelse med den relative virkning på glat trankealmuskel. Hver forbindelse afprøvedes i 3 grupper på hver 3 forsøgsdyr. Ved at indgive lægemidlerne intraperitonealt 30 minutter før bestemmelsen sikredes en passende absorptionstid for lægemidlerne til at fremkalde de optimale virkninger på adfærden.

Resultaterne er vist i tabel 3.

T A B E L 3

Spontan lokomotorisk aktivitet, hammus, NMRI

Hver testgruppe bestod af 3, kontrolgrupperne af 7 dyr.

Intraperitoneal indgift 30 minutter for tælleperioden på 5 minutter. Værdierne er middelværdier \pm standardafvigelse

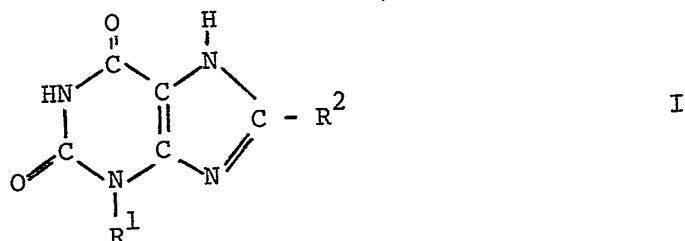
Forbindelse	Dosis $\mu\text{mol/kg}$	Gruppe	Talværdi/5 min.
Kontrol	-	7	924 \pm 55
D4179 (ny)	22,5	3	940 \pm 99
D4260 (kendt)	10,01	3	456 \pm 46***
<hr/>			
Kontrol	-	3	770 \pm 124
D4169 (ny)	20	3	680 \pm 113
D4003 (kendt)	10	3	106 \pm 20***
<hr/>			
Kontrol	-	7	924 \pm 55
D4173 (ny)	21,1	3	1016 \pm 90
D4160 (kendt)	9,6	3	613 \pm 29***

*** $p < 0,001$.

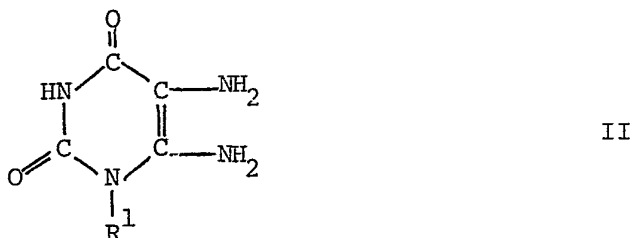
Det fremgår af resultaterne, at de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser ikke påvirker dyrenes adfærd, hvorimod de kendte forbindelser har en depressiv virkning, dyrene bliver afstumpede og sløve. En sådan sedativ virkning ville hos et lægemiddel anvendt på mennesker gøre patienten uegnet til aktiviteter, som kræver høj grad af årvågenhed, fx motorkørsel.

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 3-alkylxantinderivater med den almene formel



eller fysiologisk acceptable salte deraf, hvor R^1 er n-propyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl eller cyklohexylmetyl og R^2 er hydrogen eller metyl, med det forbehold at R^2 er metyl når R^1 er n-propyl, n-butyl eller isobutyl, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en forbindelse med formelen



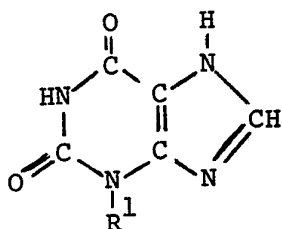
hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning, med en forbindelse med formelen



hvor R^2 har den ovenfor angivne betydning og X er $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$ eller $-\text{OC-O-CO-R}^2$, hvorefter man om nødvendigt dehydratiserer det vundne produkt,

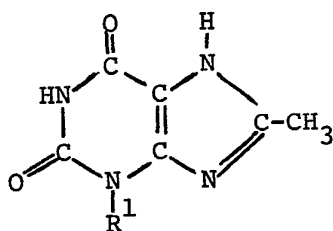
hvorefter man om ønsket omdanner den vundne forbindelse til et fysiologisk acceptabelt salt deraf.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller en forbindelse med formlen



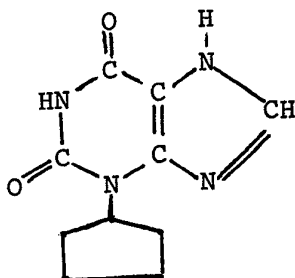
eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf, hvor R^1 er n-pentyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl eller cyklohexylmetyl.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved at man fremstiller en forbindelse med formlen



eller et fysiologisk acceptabelt salt deraf, hvor R^1 er n-propyl, n-butyl, isobutyl, n-pentyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, 2,2-dimetylpropyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl eller cyklohexylmetyl.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man fremstiller en forbindelse med formlen



Fremdragne publikationer:

US patent nr. 4089959.