



[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 66615

C (45) Patentti myönnetty 12 11 1984
Patent meddelat

(51) Kv.k. /Int.Cl.³ C 07 D 473/18 // C 07 D 473/40

SUOMI—FINLAND

(FI).

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökan	791456
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	07.05.79
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	07.05.79
(41) Tullut julkaisua — Blivit offentlig	10.11.79
(44) Nähtävöityksen ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.07.84
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	09.05.78

USA(US) 904146 Toteennäytetty-Styrkt

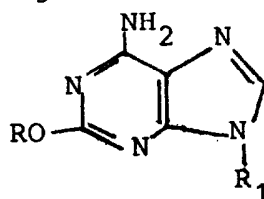
(71) Bristol-Myers Company, 345 Park Avenue, New York, New York 10022,
USA(US)

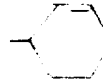
(72) Takayuki Naito, Tama-ku, Kawasaki, Susumu Nakagawa, Shinjuku-ku,
Tokyo, Tetsuro Yamasaki, Ichikawa-shi, Chiba, Taka-Aki Okita,
Ichikawa-shi, Chiba, Haruhiro Yamashita, Ohta-ku, Tokyo,
Japani-Japan(JP)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 2-alkoksiadeniini-
johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya
terapeutiskt användbara 2-alkoksiadeninderivat

Keksintö koskee menetelmää uusien kaavan I mukaisten 2-alkoksiadeniini-
johdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien
happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



jossa kaavassa R on C₁₋₆-alkyyli ja R₁ on  tai 

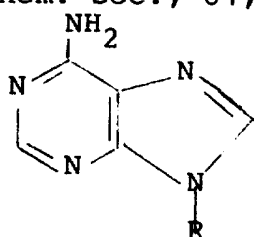
Nämä yhdisteet ovat käyttökelpoisia ei-adrenaliinivaikutteisina keuhkoputkia laajentavina aineina.

Teofylliini, jota normaalisti annetaan etyleenidiamiini-suolana (aminofylliini) tai koliinisuolana, on tehokas ja käyttökelpoinen yleisesti keuhkoastman hoitoon määrätty ei-adrenaliinivaikutteinen keuhkoputkia laajentava aine. Hyvän liukoisuutensa vuoksi aminofylliiniä on vuosia pidetty tehokkaana suun kautta annettavana keuhkoputkia laajentavana aineena. Aminofylliinillä tiedetään kui-

tenkin olevan tiettyjä haittoja. Se aiheuttaa esimerkiksi suolistohäiriöitä ja sydänverisuoniin ja keskushermostoon kohdistuvia sivuvaikutuksia, mikä on antanut aiheen etsiä uusia ei-adrenaliinivaikutteisia keuhkoputkia laajentavia aineita, joilla olisi edullisempia ominaisuuksia, kuten voimakkaampi vaikutus ja/tai vähäisemmät sivuvaikutukset.

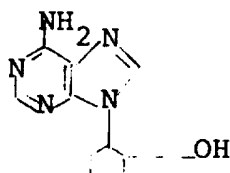
Patentti- ja tieteellisessä kirjallisuudessa on kuvattu suuri määrä erilaisia puriinijohdannaisia. Esimerkkeinä mainittakoon seuraavat julkaisut:

1. J. Am. Chem. Soc., 81, 197-201 (1959), jossa kuvataan kaavan



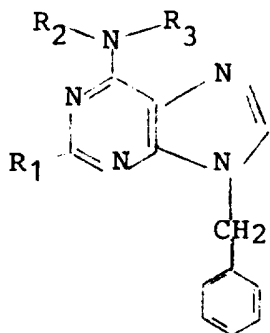
mukaisten yhdisteiden synteesiä, jolloin R on sykloheksyyli tai 2-sykloheksyyli. Nämä yhdisteet ovat potentiaalisia syöpälääkkeitä.

2. US-patentti 3 917 837, jossa kuvataan kaavan



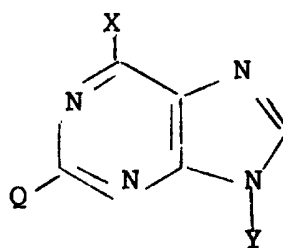
mukaisen yhdisteen käyttöä tulehdusta ehkäisevänä aineena.

3. US-patentti 3 930 005, jossa kuvataan yhdisteitä, joiden kaava on



jossa R_2 ja R_3 voivat tarkoittaa mm. vetyä ja R_1 voi tarkoittaa mm. alempaa alkoksia. Yhdisteillä ilmoitetaan olevan tulehdusta ehkäisevä vaikutus.

4. BE-patentti 853 086 (Farmdoc 70719Y), jossa kuvataan yhdisteitä, joiden kaava on

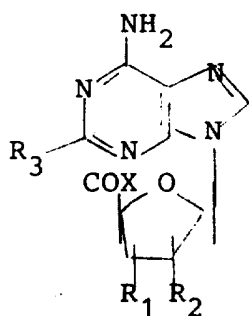


jossa

(a) X on C_{1-6} -alkoksi tai -NHR, R on H tai alempi alkyylili, Y on C_{1-6} -alkyyli, C_{3-10} -sykloalkyyli tai -hydroksisykloalkyyli, fenyyli, halogeenifenyyli, trifluorimetyylifenyyli, enintään 12 hiiliatomia sisältävä bisykloalkyyli tai hydroksi-bisykloalkyyli, tai $-AR^1$, A on metyleeni tai etyleeni, R^1 on fenyyli, halogeenifenyyli, trifluori-metyyli-fenyyli, enintään 12 hiiliatomia sisältävä bisykloalkyyli tai hydroksi-bisykloalkyyli, Q on H, C_{1-6} -alkyyli, C_{3-10} -syklo-alkyyli tai -hydroksi-sykloalkyyli, enintään 12 hiiliatomia sisältävä bisykloalkyyli tai hydroksi-bisykloalkyyli, fenyyli, halogeeni-fenyyli, trifluorimetyyli-fenyyli tai AR^1 ; tai

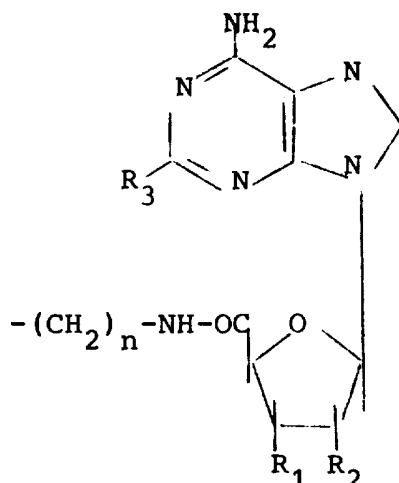
(b) X on halogeeni tai alempi dialkyyliamino, Y on metyyli, etyyli, syklopentyyli, fenyyli, halogeenifenyyli, trifluorimetyyli-fenyyli tai bentsyyli ja Q tarkoittaa samaa kuin edellä. Yhdisteiden ilmoitetaan olevan käyttökelpoisia psoriasiksen hoidossa.

5. DE-hakemusjulkaisu 2 610 985 (Farmdoc 70863Y), jossa kuvataan yhdisteitä, joiden kaava on



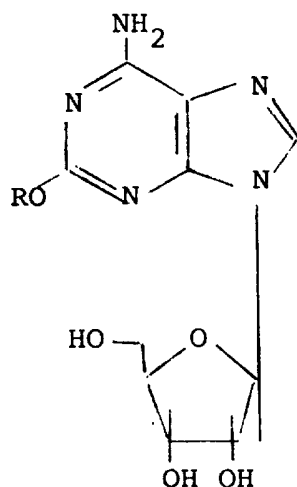
jossa R_1 ja R_2 tarkoittavat OH- tai ONO_2 -ryhmää, tai muodostavat yhdessä C_{2-7} -alkylideenin, aralkylideenin tai CR_2R_5 , R_4 on H tai C_{1-7} -alkyyli, R_5 on OR_6 tai NR_7R_8 ; R_6 on C_{1-7} -alkyyli, R_7 ja R_8 tarkoittavat mahdollisesti substituoitua C_{1-7} -alkyyliä tai C_{3-7} -sykloalkyyliä, tai muodostavat yhdessä C_{2-5} -alkyleeni-ryhmän, jossa yksi CH_2 -ryhmä voi olla korvattu heteroatomilla, R_3 on C_{1-7} -

alkyyli tai -alkoksi, mahdollisesti substituoitu fenyyli tai H, X on OR_9 tai $NR_{10}R_{11}$, R_9 on C_{1-7} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, mahdollisesti substituoitu fenyyli tai aralkyyli, R_{10} ja R_{11} tarkoittavat vetyä mahdollisesti substituoitua C_{1-7} -alkyyliä, alkenyyliä tai alkynyyliä, mahdollisesti substituoitua C_{3-7} -sykloalkyyliä, substituoitua fenyyliä, bentsyyliaminoa, 2-metyylifuryyliä tai adamantyyliä, tai toinen voi olla H ja toinen ryhmä, jonka kaava on



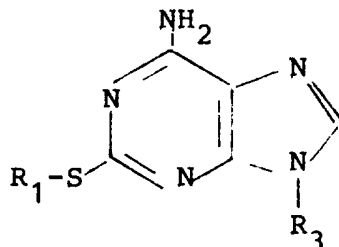
jossa n on 2-16, tai R_{10} ja R_{11} muodostavat yhdessä C_{2-5} -alkyleeniryhmän, jossa yksi CH_2 -ryhmä voi olla korvattu heteroatomilla. Yhdisteiden ilmoitetaan vaikuttavan verenkiertoon, sydämeen ja aineenvaihduntaan.

6. Chem. Pharm. Bull., 23 (4), 759-774 (1975), jossa mm. kuvataan yhdisteitä, joiden kaava on

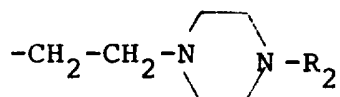


jossa R on alempi alkyyli. Yhdisteillä ilmoitetaan olevan sepelvaltimoa laajentavaa vaikutusta.

7. JP-hakemusjulkaisu 52-71492 (Farmdoc 53190Y), jossa kuvataan yhdisteitä, joiden kaava on

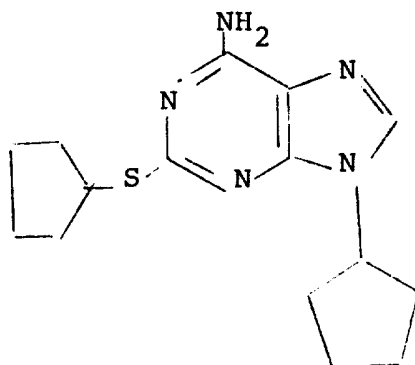


jossa R_1 on suora tai haarautunut C_{1-10} -alkyyli, C_{5-10} -sykloalkyyli, C_{7-11} -aralkyyli tai piperatsinoetyyli, jonka kaava on



jossa R_2 on C_{7-11} -aralkyyli, monosubstituoitu aralkyyli, sinnamyyli tai fluorenyyli, R_3 on suoraketjuinen tai haarautunut C_{1-10} -alkyyli, C_{5-10} -sykloalkyyli, C_{7-11} -aralkyyli tai yllä määritellyn mukainen piperatsinoetyyli, lukuun ottamatta niitä yhdisteitä, joissa R_1 ja R_3 tarkoittavat metyyliä, R_1 on metyyli ja R_3 on etyyli ja R_1 on C_{5-10} -sykloalkyyli ja R_3 on C_{1-4} -alkyyli, C_{5-10} -sykloalkyyli tai C_{7-11} -aralkyyli. Yhdisteillä ilmoitetaan olevan verihiutaleiden kasaantumista estävä vaikutus ja sepelvaltimoa laajentava vaikutus.

8. Chem. Pharm. Bull., 25(7), 1811-1821 (1977), jossa kuvataan 2-tioadenosiini-johdannaisten, kuten kaavan



mukaisen yhdisteen valmistusta.

Yllä mainituilla yhdisteillä ilmoitetaan olevan jonkin veran verihiutaleiden kasaantumista estävää vaikutusta. On havaittu, että vastaava yhdiste, jossa on riboosi-sokeriryhmä 9-asemassa, on huomattavasti tehokkaampi, mistä voidaan päätellä, että 2-tioadeno-

siinijohdannaisten ribosyylliryhmällä on oleellinen merkitys verihiutaleiden kasaantumisen tehokkaasti estämisen kannalta eikä sitä voida korvata muilla substituentteilla.

Aikaisemmin ei ole kuvattu 2,9-disubstituoituja adeniinijohdannaista, joissa olisi alkoksi-substituentti 2-asemassa ja sykloalkyyli- tai sykloalkenyyliryhmä 9-asemassa.

Kaavan I mukaiset uudet 2-alkoksiadenosiinijohdannaiset estävät tehokkaasti histamiinin tai muiden keuhkoputkea supistavien aineiden aiheuttamaa keuhkoputken kuristumaa. Yhdisteet kuuluvat ei-adrenaliinivaikutteisiin keuhkoputkia laajentaviin aineisiin ja ne ovat käyttökelpoisia annettavaksi nisäkkäille hoidettaessa astmaa, mukaan lukien keuhkoastma, allerginen astma, keuhkoputkentulehdus, keuhkolaajentuma ja muut krooniset hengityselinten taudit, jotka aiheuttavat keuhkoputken kouristuksia. Kaavan I mukaisilla edullisilla yhdisteillä on farmakologisilla standardikokeilla osoitettu olevan aminofylliiniin verrattuna parempi keuhkoputkea laajentava vaikutus ja vähäisemmät sydänverisuoniin ja keskushermostoon kohdistuvat sivuvaikutukset.

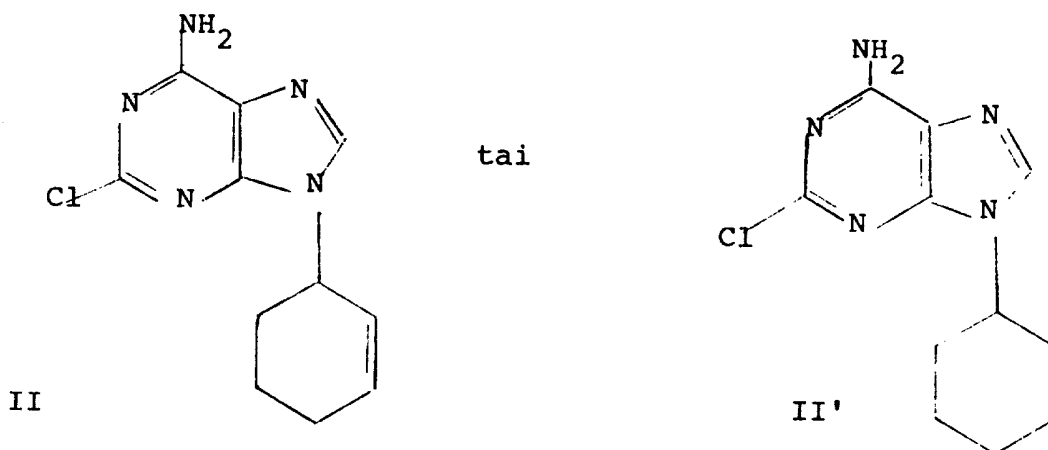
Tässä käytetty termi "farmaseuttisesti hyväksyttävät happo-additiosuolat" tarkoittaa mineraalihapoilla, kuten kloorivety-, bromivety-, jodivety-, typpi-, rikki- ja fosforihapolla ja niiden kaltaisilla sekä myös orgaanisilla hapoilla, kuten etikka-, sitruuna-, pivaali-, maito-, viini-, oksaali-, meripihka- ja maleiinihapolla sekä niiden kaltaisilla muodostettuja suoloja. Mikä tahansa myrkytön, kyseisten yhdisteiden kanssa suolan muodostava happo tulee kysymykseen. Suolat valmistetaan tavanomaisilla alalla tunnetuilla menetelmillä.

Yllä mainittuihin C_{1-6} -alkyyliiryhmiin kuuluvat sekä suoraketjuiset että haarautuneet hiilivedyt. Erityisen edullisia alkyyliiryhmiä ovat 1-4 hiiliatomia sisältävät alkyyliiryhmät. Esimerkkejä sopivista C_{1-6} -alkyyliiryhmistä ovat metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-butyli, isobutyli, t-butyli, n-pentyyli, n-heksyyli ja niiden kaltaiset.

Erityisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa R on C_2H_5- , $n-C_3H_7-$ tai $n-C_4H_9-$. Nämä yhdisteet osoittautuivat aminofylliiniä huomattavasti tehokkaammiksi tutkittaessa niiden keuhkoputkea laajentavaa vaikutusta standardikokeilla in vitro- ja in vivo. Niillä oli myös vähemmän sydänverisuoniin ja keskushermost-

toon kohdistuvia sivuvaikutuksia kuin aminofylliinilla.

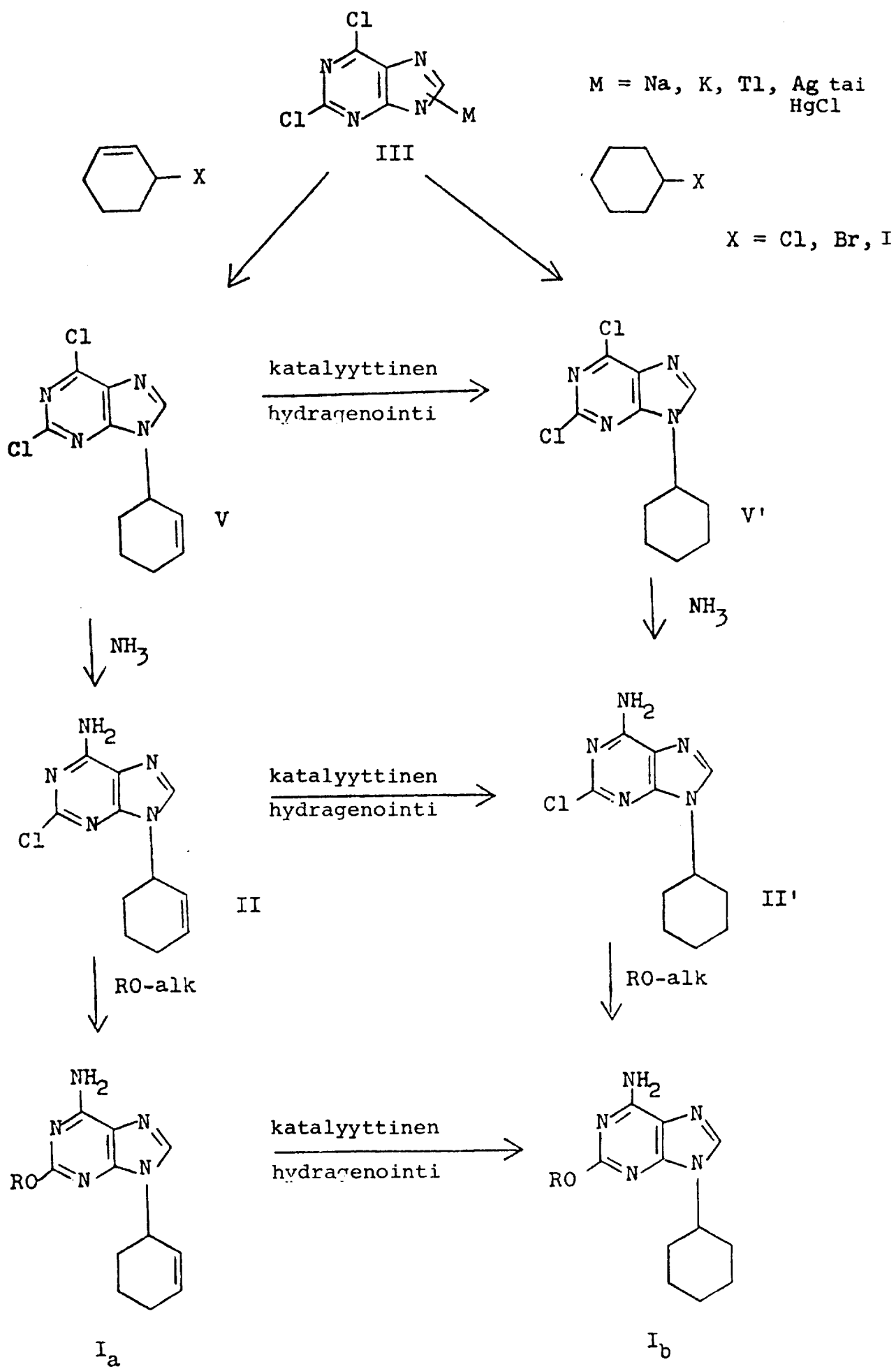
Kaavan I mukaisia 2-alkoksiadeniinijohdannaisia ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja voidaan valmistaa siten, että yhdistettä, jonka kaava on



kuumennetaan alkalimetallialkoksidin kanssa, jonka kaava on RO-alk, jossa alk on natrium tai kalium ja R tarkoittaa samaa kuin edellä, ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R₁ on sykloheksenyli, muutetaan katalyyttisesti hydrogenoimalla kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R₁ on sykloheksyyli, ja/tai haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

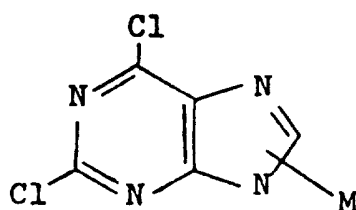
Kaavojen II ja II' mukaiset lähtöaineet ovat uusia yhdisteitä ja myös niillä sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä happoadditiosuoloilla on keuhkoputkia laajentava vaikutus.

Lähtöaineiden ja lopputuotteiden valmistusta voidaan kuvata seuraavalla reaktiokaaviolla:



Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on 2-sykloheksenyyli, saadaan tunnetusta yhdisteestä 2,6-diklooripuriinista menetelmällä, jossa

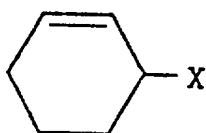
1) 2,6-diklooripuriini . saatetaan reagoimaan noin yhden $HgCl_2$ -ekvivalentin tai Na^+ -, K^+ -, Tl^+ - tai Ag^+ -ionilähteen (ts. disosioituessaan halutun ionin muodostavan suolan) kanssa inertissä liuottimessa, jolloin muodostuu metallijohdannainen, jonka kaava on



III

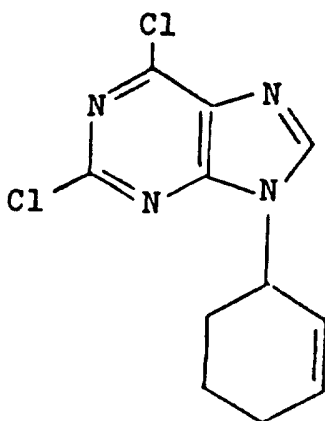
jossa M on $HgCl$, Na, K, Tl tai Ag;

2) metallijohdannainen III kondensoidaan käytännöllisesti katsoen vedettömässä inertissä liuottimessa 3-halogeenisykloheksenillä, jonka kaava on



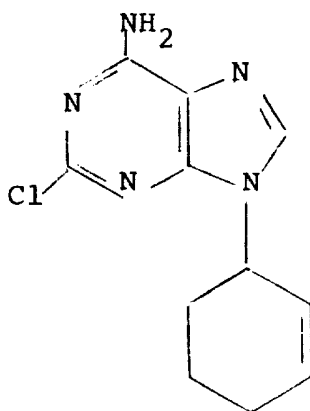
IV

jossa X on kloori, bromi tai jodi, jolloin muodostuu välituote, jonka kaava on



V

3) välituote V aminoidaan NH_3 :lla inertissä liuottimessa, jolloin muodostuu välituote, jonka kaava on



II

ja

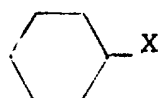
4) välituotetta II kuumennetaan alkalimetallialkoksidin kanssa, jonka kaava on RO-alk , jossa alk on natrium tai kalium ja R tarkoittaa samaa kuin edellä, inertissä liuottimessa, jolloin muodostuu haluttu kaavan I mukainen yhdiste vapaana emäksenä, ja haluttaessa saatu yhdiste muutetaan sinänsä tunnetulla tavalla farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on sykloheksyyli, saadaan hydrogenoimalla katalyyttisesti vastaavat tuotteet, joissa R_1 on sykloheksenylyli. Sopiva menettelytapa on esimerkiksi sellainen, jossa kaavan I_a mukainen yhdiste liuotetaan sopivaan pelkistymättömään inerttiin liuottimeen (esim. metanoliin, etanoliin, veteen, vettä sisältävään metanoliin, vettä sisältävään etanoliin) ja hydrogenoidaan sitten käyttäen tavanomaista hydrogenointikatalyysaattoria. Esimerkkejä sopivista katalyysaattoreista ovat palladiumnoki, Pd-BaSO_4 , Pd-C , PtO_2 , Ru-C , Rh-C , Raney-nikkeli, CuCrO , $\text{RhCl}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_3$ ja $\text{RuCl}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_3$. Suositeltava katalyysaattori on palladium/hiili. Vaikkakaan lämpötila ja paine eivät ole kriittisiä hydrogenointivaiheessa, edullisia tuloksia on saatu huoneen lämpötilassa ja vallitsevassa ilmanpaineessa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 on sykloheksyyli, saadaan myös siten, että

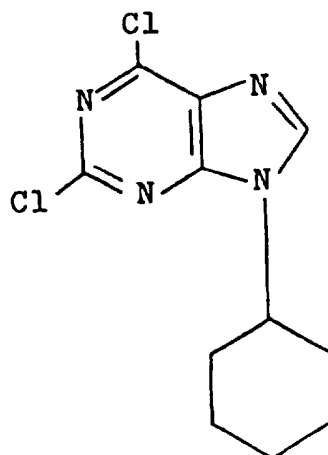
1) 2,6-diklooripuriini saatetaan reagoimaan noin yhden HgCl -ekvivalentin tai Na^+ -, K^+ -, Tl^+ - tai Ag^+ -ionilähteen kanssa inertissä liuottimessa, metallijohdannaisen III muodostamiseksi;

2) metallijohdannainen III kondensoidaan käytännöllisesti katsoen vedettömässä liuottimessa sykloheksyylihalogenidilla, jonka kaava on



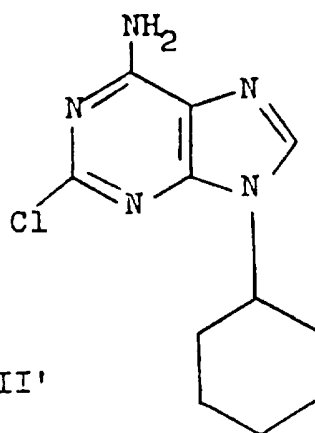
IV'

jossa X on kloori, bromi tai jodi, jolloin muodostuu välituote, jonka kaava on



V'

3) välituote V' aminoidaan NH_3 :lla inertissä liuottimessa, jolloin muodostuu välituote, jonka kaava on



II'

4) välituotetta II' kuumennetaan alkalimetallialkoksidin, jonka kaava on RO-alk, jossa alk on natrium tai kalium ja R tarkoittaa samaa kuin edellä, inertissä liuottimessa, jolloin muodostuu haluttu kaavan I mukainen yhdiste vapaana emäksenä ja haluttaessa saatu yhdiste muutetaan sinänsä tunnetulla tavalla farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Kaavan III mukaisten 2,6-diklooripuriniin metallijohdannaisten valmistus voidaan suorittaa aiemmin kirjallisuudessa kuvatuilla menetelmillä.

2,6-diklooripuriinin hopeajohdannainen voidaan valmistaa julkaisussa J. Am. Chem. Soc., 73, 1650 (1951), esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti, ts. 2,6-diklooripuriini liuotetaan kiehuvaan veteen, liuos tehdään emäksiseksi (esim. ammoniakkin vesiliuoksella) ja lisätään siihen noin yksi ekvivalentti hopeasuolaa (esim. AgNO_3) veteen liuotettuna, jolloin muodostuu haluttu 2,6-diklooripuriinin hopeasuola.

2,6-diklooripuriinin natriumsuola voidaan valmistaa julkaisussa Chem. Pharm. Bull., 25, 1811 (1977) kuvatun yleisen menetelmän mukaisesti, ts. 2,6-diklooripuriini suspendoidaan inerttiin liuottimeen, kuten dimetyyliformamidiin ja lisätään suunnilleen yksi ekvivalentti natriumsuolaa, kuten NaOH tai NaOCH_3 , jolloin muodostuu haluttu suola in situ.

2,6-diklooripuriinin kaliumsuola voidaan valmistaa julkaisuissa J. Am. Chem. Soc., 81, 197 (1959) ja J. Org. Chem., 81, 2310 (1963) esitettyjen yleisten menetelmien mukaisesti, ts. 2,6-diklooripuriini liuotetaan inerttiin liuottimeen, kuten dimetyylisulfoksidiin tai dimetyyliformamidiin ja siihen lisätään ekvimolaarinen määrä kaliumsuolaa, kuten K_2CO_3 , jolloin haluttu metallisuola muodostuu in situ.

2,6-diklooripuriinin tallium(I)suola voidaan valmistaa julkaisussa J. Org. Chem., 34, 1170 (1969) esitetyn yleisen menetelmän mukaisesti, ts. lisäämällä talliumsuolaa, kuten tallium(I)etoksidia etanolin kaltaiseen inerttiin liuottimeen liuotettuun 2,6-diklooripuriiniin.

2,6-diklooripuriinin kloorimerkurisuola voidaan valmistaa menetelmillä, joita on käytetty muiden puriinien yhteydessä, ks. esim. J. Org. Chem., 22, 954-959 (1957). 2,6-diklooripuriini lisätään noin yhteen painoekvivalenttiin HgCl_2 , joka on liuotettu inerttiin vettä sisältävään liuottimeen tai vettä sisältävään orgaaniseen liuottimeen, esim. vettä sisältävään C_{1-6} -alkanoliin, kuten 50-%:iseen etanoliin. Tähän lisätään samalla sekoittaen jokin emäs, kuten alkalimetallihydroksidin vesiliuos (esim. NaOH, KOH). Emästä lisätään niin paljon, että muodostuu pysyvä hieman kellertävä väri (johtuu HgO :n muodostumisesta), joka ilmaisee reaktiovaiheen päättymisen. Tämä kloorimerkurisuola on edullisin metallijohdannainen.

Metallijohdannainen IIII kondensoidaan 3-halogeenisykloheksenillä,

edullisesti 3-bromisykloheksenillä, tai sykloheksyylihalogenidilla, jolloin muodostuu vastaavasti välituote V tai V'. Reaktio-olosuhteet voivat olla oleellisesti samat kuin tavanomaisessa nukleosidisynteesissä käytetyt [ks. esim. J. Am. Chem. Soc., 81, 197-201 (1959)]. Edullisessa suoritusmuodossa 3-halogeenisyklohekseniä tai sykloheksyylihalogenidia lisätään mieluummin ylimäärin yhdisteeseen III inertissä käytännöllisesti katsoen vedettömässä liuottimessa, kuten aromaattisessa hiilivedyssä (esim. bentseenissä, ksyleenissä, toluenissa) ja reaktioseosta keitetään palauttaen, jolloin muodostuu välituote V tai V'.

Näin muodostetun välituotteen aminointi 6-kloori-substituentin korvaamiseksi 6-amino-ryhmällä voidaan suorittaa tavanomaisilla menetelmillä [ks. esim. Chem. Pharm. Bull., 23, 759-774 (1975)]. Edullisessa suoritusmuodossa välituote V tai V' suspendoidaan inerttiin liuottimeen (esim. veteen, metanoliin, etanoliin), suspensio kyllästetään ammoniakki-kaasulla (edullisesti alennetussa lämpötilassa, kuten 0°C :ssa) ja kyllästetty reaktioseos kuumennetaan hieman huoneen lämpötilaa korkeamman lämpötilan ja reaktioväliaineen kiehumispisteen väliseen lämpötilaan. Edullisin aminointimenetelmä käsittää ammoniakin metanoliliuokseen liuotetun välituotteen kuumentamisen suljetussa putkessa noin 100°C :een.

Välituotteelle II tai II' suoritetaan sitten nukleofiilinen substituointireaktio, 2-kloori-substituentin muuttamiseksi 2-alkoksi-ryhmäksi. Tämä vaihe voidaan suorittaa DE-hakemusjulkaisussa 2 258 378 esitetyllä yleisellä menetelmällä. Edullisessa suoritusmuodossa välituote II tai II' kuumennetaan alemman alkalimetalli-alkoksidin liuoksen kanssa (RONa tai ROK, jossa R on C_{1-6} -alkyyli) inertissä liuottimessa (esim. bentseenissä, dimetyyliformamidissa tai C_{1-6} -alkanolissa). Jos käytetään (alempaa) alkanoliliuotinta, sekä alkanolin että tässä vaiheessa käytetyn alkoksidin tulisi sisältää sama "R"-substituentti. Vaikkakaan reaktiolämpötila ei ole kriittinen, on suositeltavaa suorittaa substituointi palautusjäähdytyslämpötilassa saannon maksimoimiseksi ja reaktioajan minimoimiseksi. Reaktion päätyttyä kaikki reaktioseoksessa oleva ylimääräinen emäs neutraloidaan hapolla ja haluttu vapaan emäksen muodossa oleva tuote otetaan talteen haihduttamalla seos kuiviin.

Kaavan I mukaiset vapaan emäksen muodossa olevat yhdisteet voidaan muuttaa farmaseuttisesti hyväksyttäviksi happoadditiosuoloiksi tavanomaisilla menetelmillä. Siten esimerkiksi vapaa emäs voidaan

liuottaa inerttiin liuottimeen, saattaa se reagoimaan suunnilleen yhden painoekvivalentin kanssa sopivaa orgaanista tai epäorgaanista happoa halutun suolan tuottamiseksi ja ottaa suola talteen saostamalla se liuottimesta tai lyofilisoimalla se.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää sellaisinaan tai yhdistettyinä muihin terapeuttisiin aineisiin. Niitä voidaan antaa vapaan yhdisteen muodossa, mutta yleensä niitä käytetään farmaseuttisina yhdistelminä. Esimerkkejä sellaisista yhdistelmistä ovat erilaiset tabletit, kapselit, pulverit, aerosolisuihkeet, öljy- tai vesisuspensiot, siirapit, eliksiirit ja vesiliuokset. Yhdisteitä annetaan mieluummin suun kautta, mutta niitä voidaan myös antaa inhalaation avulla tai ruiskeena.

Farmaseuttisen yhdistelmän ja farmaseuttisen kantoaineen luonne riippuu tietenkin halutusta antamistavasta. Suun kautta annettavat yhdistelmät voivat esimerkiksi olla tabletteina tai kapseleina ja voivat sisältää tavanomaisia lisäaineita, kuten sideaineita (esim. siirappia, arabikumia, gelatiinia, sorbitolia, tragakantikumia tai polyvinyylipyrrolidonia), täyteaineita (esim. laktoosia, sokeria, maissitärkkelystä, kalsiumfosfaattia, sorbitolia tai glysiiniä), liukastusaineita (esim. magnesiumstearaattia, talkkia, polyetyleeniglykolia tai piidioksidia), hajotusaineita (esim. tärkkelystä) tai kostutusaineita (esim. natriumlauryylisulfaattia). Nestemäiset suun kautta annettavat valmisteet voivat olla vesi- tai öljysuspensioita, liuoksia, emulsioita, siirappeja, eliksiirejä, jne. tai ne voivat olla kuivia tuotteita, jotka ennen käyttöä saatetaan nestemäiseen muotoon vedellä tai muulla sopivalla kantoaineella. Sellaiset nestemäiset valmisteet voivat sisältää tavanomaisia lisäaineita, kuten suspendointiaineita, makuaineita, laimentimia tai emulgointiaineita. Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan antaa parenteraalisesti tai inhalaation avulla tavanomaisiin farmaseuttisiin väliaineisiin liuotettuina tai suspendoituina, esimerkiksi sisäänhengitettävänä aerosolisuihkeena, suonen sisään ruiskutettavana vesiliuoksena tai lihakseen ruiskutettavana öljysuspensiona.

Kaavan I mukaista yhdistettä tai sitä sisältävää farmaseuttista yhdistelmää voidaan antaa nisäkkäille (ja etenkin ihmispotilaille) suun kautta annoksina, jotka sisältävät aktiivista aineosaa noin 0,1-20 mg/kg/vrk. Ihmispotilaille voidaan antaa suonen sisäisesti yksittäisiä annoksia, jotka sisältävät aktiivista aineosaa 0,02-5 mg/kg/annos. Sopivat ihmiselle annettavat aerosoliannokset sisäl-

tävät aktiivista aineosaa noin 0,1-20 mg/annos. Nämä arvot ovat luonteeltaan ainoastaan ohjeellisia ja lääkäri tietenkin lopulta määrittelee sopivimman annoksen tietylle potilaalle sellaisten tekijöiden, kuten iän, painon, oireiden vakavuuden ja kyseisen annettavan aineen perusteella.

Kaavan I mukaisen yhdisteryhmän edustavia yhdisteitä tutkittiin verraten niitä aminofylliiniin niiden keuhkoputkea laajentavan vaikutuksen määrittämiseksi in vitro ja in vivo sekä verenpainetta alentavan vaikutuksen (sydänverisuoniin kohdistuvan sivuvaikutuksen mittaamiseksi) määrittämiseksi in vivo.

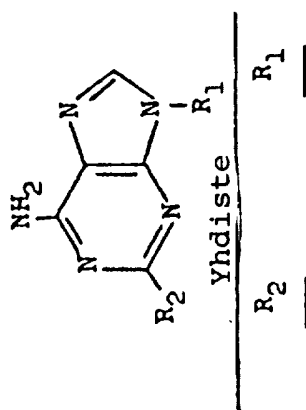
Marsuista valmistettiin henkitorviketjuja A. Akcasu'n julkaisussa Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 122, 201 (1959) kuvaamalla menetelmällä. Kunkin testattavan yhdisteen aiheuttama vaikutus kirjattiin Magnus'in menetelmällä ja ilmaistiin prosentteina 0,1 µg:lla/ml isoproterenolia ennen kutakin koetta saadusta maksimireaktiosta. Aminofylliinin ja testattavien yhdisteiden keuhkoputkea laajentava vaikutus (in vitro) käy ilmi alla olevasta taulukosta 1 EC_{50} -arvona (mikrogrammoina/ml konsentraatio, joka aiheuttaa relaksaation, joka on 50 % 0,1 mikrogrammalla/ml isoproterenolia saadusta maksimireaktiosta).

Aminofylliinin ja testattavien yhdisteiden keuhkoputkea laajentava vaikutus in vivo arvioitiin marsun henkitorven sisäisen paineen (ITP) nousun perusteella käyttäen James'in julkaisussa J. Pharm. Pharmac., 21, 379 (1969) kuvaaman menetelmän muunnelmaa. Nukutetun marsun henkitorveen asetettiin kanyyli ja ITP kirjattiin polygraafilla marsun hengittäessä keinokekoisesti. Valtimoverenpaine (ABP; verenpainetta alentavan vaikutuksen mittaamiseksi) mitattiin myös kokeen aikana. Tiedot kerättiin sekä suonen sisäisesti että pohjukaissuolen kautta annetuille yhdisteille. Taulukko 1 ilmaisee keuhkoputkea laajentavan vaikutuksen in vivo (ITP) kunkin yhdisteen ED_{50} -arvona (henkitorven sisäistä painetta 50-%:isesti alentava annos mg:na/kg) ja verenpainetta alentavan vaikutuksen (ABP) ED_{20} -arvona (valtimoverenpainetta 20-%:isesti alentava annos mg:na/kg).

Halutun keuhkoputkea laajentavan vaikutuksen ja ei-toivotun kardiovaskulaarisen (verenpainetta alentavan) vaikutuksen välisen eron määrittämiseksi laskettiin suhde verenpainetta alentavan ED_{20} /keuhkoputkea laajentava ED_{50} ja se käy ilmi taulukosta 1. Yhdisteillä, joilla ilmenivät suurimmat ABP/ITP-suhteet, kardiovaskulaarisen sivuvaikutuksen erotus keuhkoputkea laajentavasta vaikutuksesta on suurin.

Taulukko 1

Farmakologisten testien tulokset



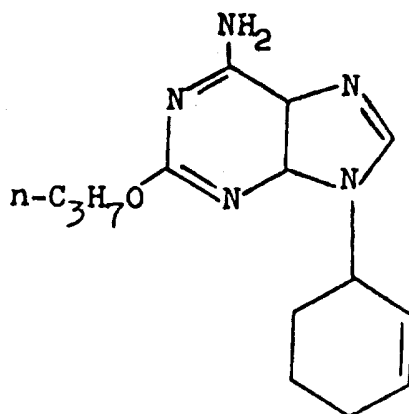
	In vitro ITC, EC ₅₀ (μ g/ml)	In vivo			
		Suonensisäisesti		Pohjukaissuolen sisäisesti	
		ITP, ED ₅₀ (mg./kg.)	ABP, ED ₅₀ (mg./kg.)	ITP, ED ₅₀ ABP, ED ₅₀ (mg./kg.)	ABP/ITP
C ₂ H ₅ O	0,18	0,37	2,5	6,8	
n-C ₃ H ₇ O	0,026	0,37	4,4	12	1,2 18 15
n-C ₄ H ₉ O	0,025	0,0030	4,4	1467	1,4 8,3 5,9
iso-C ₄ H ₉ O	0,31	>3	>3	-	
n-C ₅ H ₁₁ O	1,8	>3	>3	-	
n-C ₆ H ₁₃ O	1,4	>3	>3	-	
C ₂ H ₅ O	0,088	0,33	4,0	12	0,62 12 19
n-C ₃ H ₇ O	0,027	0,34	2,0	5,9	1,2 2,4 2,0
n-C ₄ H ₉ O	0,045	0,65	>3	>4,8	
iso-C ₄ H ₉ O	0,41	>3	2,4	-	
n-C ₅ H ₁₁ O	0,59	>3	>3		
n-C ₆ H ₁₃ O	>3	>3	2,7	17	
Cl	0,12	0,15	2,5		
aminofylliini	16,6	0,58	1,18	2	5,9 9,5 16

ITC = vaikutus eristetyssä henkitorviketjussa ABP = valtimoverenpainetta alentava vaikutus
ITP = vaikutus henkitorven sisäisen paineen testissä

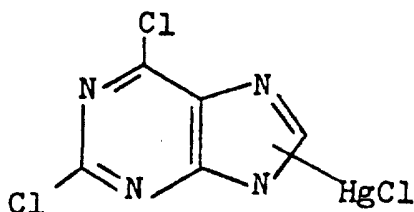
Seuraavat esimerkit on tarkoitettu valaisemaan kyseistä keksintöä.

Esimerkki 1

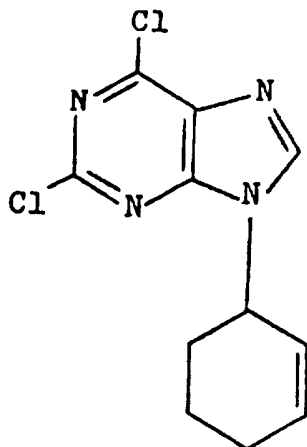
9-(2-sykloheksenyyli)-2-n-propoksi-9H-adeniini



A 2,6-diklooripuriinin HgCl-suola



Liuokseen, joka sisälsi 7,38 g (27,2 mmoolia) HgCl_2 100 ml:ssa 50-%:ista etanolia, lisättiin koko ajan sekoittaen 5,15 g (27,2 mmoolia) 2,6-diklooripuriinia. Liuokseen lisättiin viiden minuutin kuluttua 10 % NaOH (~ 10 ml), kunnes värirektiota ei enää tapahtunut (HgO :n aiheuttama keltainen). Seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja saostuma suodatettiin, pestiin peräkkäin vedellä, etanolilla ja dietyylieetterillä ja kuivattiin saaden 6,91 g (saanto 64 %) otsikon suolaa.

B 9-(2-sykloheksenyyli)-9H-2,6-diklooripuriini

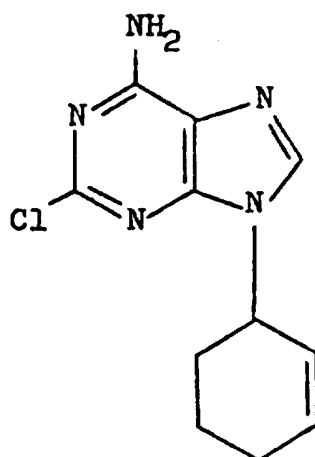
Seos, joka sisälsi 6,91 g (16,3 mmoolia) Vaiheen A tuotetta ja 6,91 g "Celiittiä" (piimaata) bentseenissä, haihdutettiin atseotrooppisesti kosteuden poistamiseksi. Saatuun seokseen lisättiin 100 ml kuivaa ksyleeniä ja 4 ml (339 mmoolia) 3-bromisyklohekseeniä. Seosta keitettiin palauttaen 2,5 tuntia koko ajan sekoittaen, jäähdytettiin ja suodatettiin se. Suodatuspuristuskakku pestiin pienellä määrällä CHCl_3 . Suodos ja pesuneste haihdutettiin kuiviin. Jäännös liuotettiin 50 ml:aan bentseeniä ja liuos pestiin 20-%:isella KI-liuoksella (3 kertaa) ja NaCl-vesiliuoksella (kerran) ja kuivatettiin Na_2SO_4 :llä. Suodos haihdutettiin ja jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä, jolloin saatiin 3,87 g (88 %) otsikon välituotetta, sp. 133-135°C. IR(KBr): 2 930, 1 590, 1 565, 1 405, 1 355, 1 315, 1 210, 875, 835 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 276 nm (ϵ 9 500). NMR (CDCl_3): 2,00 (6H, m), 5,60 (1H, m), 6,00 (2H, m), 8,11 (1H, s).

Analyysi $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{Cl}_2$:lle:

Laskettu: C 49,09 H 3,75 N 20,82 Cl 26,35

Saatu: C 48,54 H 3,48 N 20,34 Cl 25,54.

C 2-kloori-9-(2-sykloheksenylyli)-9H-adeniini



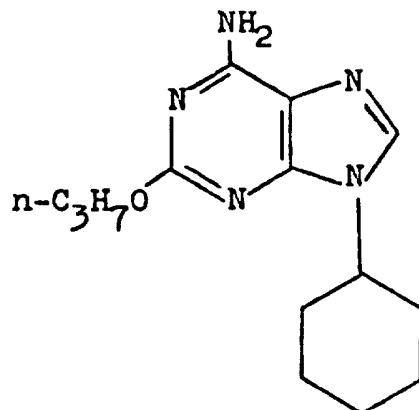
Ammoniakkikaasun annettiin kuplia seokseen, joka sisälsi 2,8 g (10,3 mmoolia) 9-(2-sykloheksenylyli)-9H-2,6-diklooripuriinia 50 ml:ssa CH_3OH 0°C :ssa, kunnes kaasua ei enää absorboitunut. Seos kuumennettiin suljetussa putkessa 100°C :seen neljäksi tunniksi, jäähdytettiin sitten ja konsentroitiin kiteiden muodostamiseksi, kiteet suodatettiin saaden 2,39 g otsikkoyhdistettä. Toinen erä (112 mg) saatiin suodoksesta erottamalla kromatografisesti silika-geelillä. Kokonaissaanto = 2,50 g (96 %), sp. $195-197^\circ\text{C}$. IR (KBr): 3 120, 1 640, 1 590, 1 320, 1 300, 1 225, 1 190, 920 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 266 nm (ϵ 14 600). 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-sykloheksenylyli)-2-n-propoksi-9H-adeniini

Liuosta, joka sisälsi 2,4 g (9,2 mmoolia) 2-kloori-9-(2-sykloheksenylyli)-9H-adeniinia 60 ml:ssa natrium-n-propoksidin 1N n-propanoliliuosta, keitettiin palauttaen yön ajan typpikaasun läsnäollessa. Reaktioseos kaadettiin jääveteen, joka sisälsi riittävästi etikkahappoa neutraloimaan ylimääräinen alkoksidi. Seos haihdutettiin vakuuissa. Jäännös liuotettiin CHCl_3 :een koko ajan sekoittaen. CHCl_3 -uutteet pestiin vedellä, kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin 2,35 g (90 %) otsikkoyhdistettä, sp. $157-159^\circ\text{C}$. IR (KBr): 3 450, 3 110, 1 630, 1 585, 1 470, 1 390, 1 335 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 266 nm (ϵ 13 200). NMR (CDCl_3): δ 1,03 (3H, t, 7 Hz), 1 80 (8H, m), 4,15 (2H, t, $J=7$ Hz), 5,03 (2H, m), 5,88 (1H, m), 6,56 (2H, m), 7,4 (1H, s).

Esimerkki 2

9-sykloheksyyli-2-n-propoksi-9H-adeniini



Liuosta, joka sisälsi 2,21 g (7,8 mmoolia) 9-(2-sykloheksenyyli)-2-n-propoksi-9H-adeniinia 30 ml:ssa 90-%:ista etanolia, hydrattiin yön ajan 250 mg:lla 10 % Pd-C ja suodatettiin seos sitten. Suodos haihdutettiin vakuuissa ja saatu jäännös kiteytettiin etyyliasetaatti/n-heksaaniseoksesta. Saanto 1,85 g (76 %), sp. 148-150°C. IR (KBr): 3 510, 2 930, 1 670, 1 640, 1 595, 1 405 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 252 nm (ϵ 8 360), 269 nm (ϵ 13 200). NMR (CDCl_3): δ 1,03 (3H, t, $J=7$ Hz), 1 80 (12H, m), 4,20 (2H, t, $J=7$ Hz), 4,35 (1H, m), 6,02 (2H, s), 7,55 (1H, s).

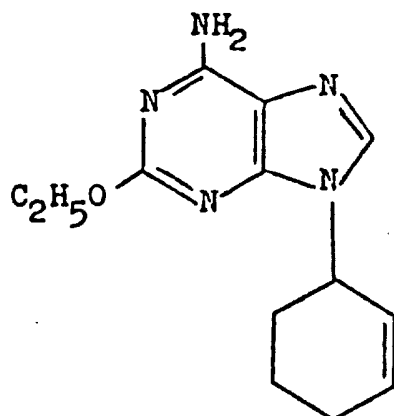
Analyysi $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}$:lle:

Laskettu: C 61,07 H 7,69 N 25,43

Saatu: C 61,07 H 7,89 N 25,48.

Esimerkki 3

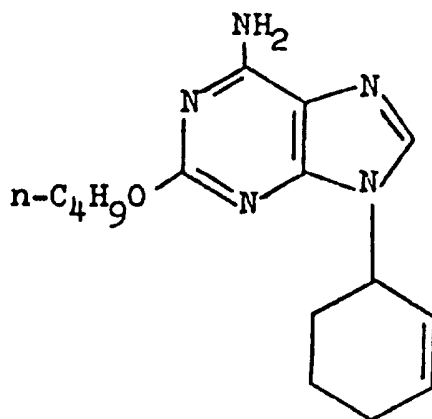
9-(2-sykloheksenyyli)-2-etoksi-9H-adeniini



2-kloori-9-(2-sykloheksenyli)-9H-adeniinin (310 mg, 1,24 mmoolia) ja natriumetoksidin etanoliliuoksen (0,25-lN, ~10 ml) seosta keitettiin palauttaen yön ajan typpikaasun läsnäollessa. Reaktioseos kaadettiin jääveteen, neutraloitiin 1N HCl:llä ja uutettiin etyyliasetaatilla (20 ml). Uutteet pestiin vedellä, kuivattiin Na_2SO_4 :llä ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin ja jäännökselle suoritettiin sitten kromatografia silikageelillä (silikageeliä 7 g, eluoitiin 1 % $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CHCl}_3$:lla), jolloin saatiin otsikkotuote 92-%:isena saantona, sp. 67-72°C. IR (KBr): 3 320, 2 940, 1 640, 1 595, 1 465, 1 410, 1 385, 1 340 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 254 nm (ϵ 8 400), 269 nm (ϵ 12 600). NMR (CDCl_3): 1,44 (3H, t, $J=7$ Hz), 2,00 (6H, m), 4,45 (2H, q, $J=7$ Hz), 5,20 (1H, m), 5,95 (2H, m), 6,16 (2H, s), 7,62 (1H, s).

Esimerkki 4

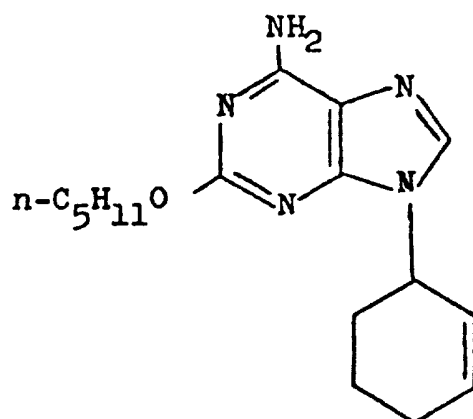
9-(2-sykloheksenyli)-2-n-butoksi-9H-adeniini



Esimerkin 3 menettely toistettiin, paitsi että natriumetoksidin etanoliliuos korvattiin ekvivalenttisella määrällä natrium-n-butoksidin n-butanoliliuosta. Otsikkotuote saatiin 40-%:isena saantona (hygroskooppisena jauheena).

Esimerkki 5

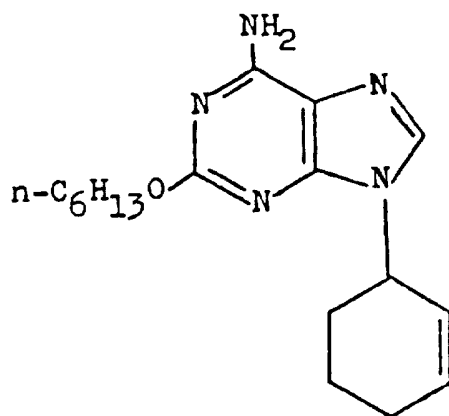
9-(2-sykloheksenyyli)-2-n-pentyylioksi-9H-adeniini



Esimerkin 3 menettely toistettiin, paitsi että natriumetoksidin etanoliliuos korvattiin ekvivalenttisella määrällä natrium-n-pentyylioksidin n-pentanoliliuosta. Otsikkotuote saatiin 48-%:isena saantona (hygroskoopisena jauheena). IR (puhtaana): 3 500, 3 320, 2 970, 1 635, 1 590, 1 500, 1 465, 1 400, 1 335 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 253 nm (ϵ 8 400), 269 nm (ϵ 12 500). 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).

Esimerkki 6

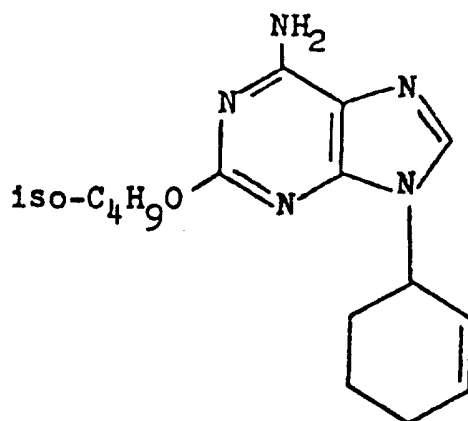
9-(2-sykloheksenyyli)-2-n-heksyylioksi-9H-adeniini



Toistettiin esimerkin 3 menettely, paitsi että natriumetoksidin etanoliliuos korvattiin ekvivalenttisella määrällä natrium-n-heksyylioksidin n-heksanoliliuosta. Otsikkotuote saatiin (hygroσκοoppisena jauheena) 26-%:isena saantona. IR (puhtaana): 3 500, 3 320, 1 635, 1 590, 1 460, 1 395, 1 340 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 252 nm (ϵ 6 900), 268 nm (ϵ 10 200). NMR (CDCl_3): 1,50 (17H, m), 4,25 (2H, t, $J=6$ Hz), 5,08 (1H, m), 5,86 (2H, m), 6,01 (2H, s), 7,60 (1H, s).

Esimerkki 7

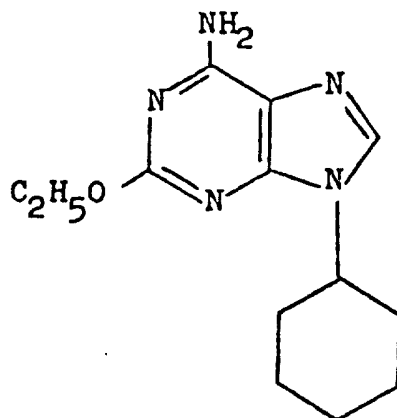
9-(2-sykloheksenyyli)-2-isobutoksi-9H-adeniini



Toistettiin esimerkin 3 menettely, paitsi että natriumetoksidin etanoliliuos korvattiin ekvivalenttisella määrällä natriumisobutoksidin isobutanoliuosta. Otsikkotuote saatiin 66-%:isena saantona, sp. 132-135°C. IR (puhtaana): 3 025, 1 630, 1 590, 1 460, 1 395, 1 375, 1 350 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 253 nm (ϵ 8 600), 269 nm (ϵ 13 000). NMR (CDCl_3): 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).

Esimerkki 8

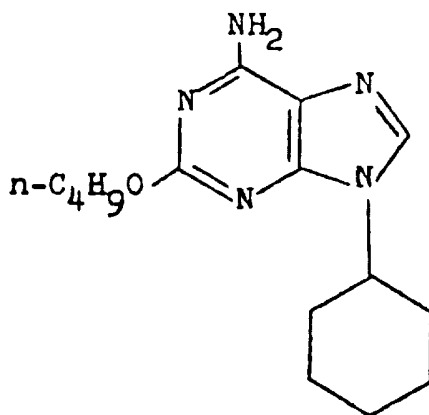
2-etoksi-9-sykloheksyyli-9H-adeniini



Seosta, joka sisälsi 9-(2-sykloheksenyyli)-2-etoksi-9H-adeniinia (0,5 mmoolia) ja 10 % palladioitua hiiltä (35 mg) etanolissa (6 ml), hydrattiin huoneen lämpötilassa ja vallitsevassa ilmanpaineessa. Reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännös lyofilisoitiin saaden otsikkotuote 40-%:isena saantona, sp. 134-136°C. IR (KBr): 3 280, 2 995, 1 705, 1 615, 1 525, 1 415, 1 310, 1 010 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 253 nm (ϵ 6 800), 269 nm (ϵ 10 200). NMR (CDCl_3): 1,44 (3H, t, $J=7$ Hz), 2,00 (10H, m), 4,45 (2H, q, $J=7$ Hz), 4,50 (1H, m), 8,07 (1H, s), 8,60 (2H, s).

Esimerkki 9

2-n-butoksi-9-sykloheksyyli-9H-adeniini

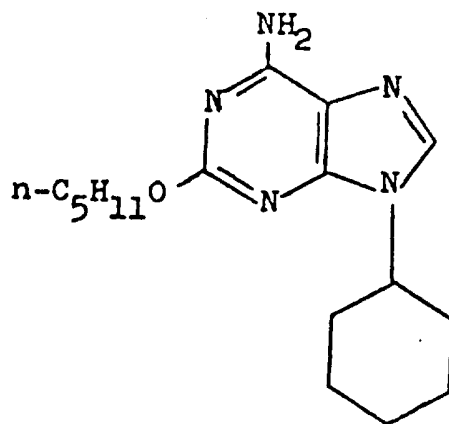


Toistettiin esimerkin 8 menettely, paitsi että siinä käytetty 9-(2-sykloheksenyyli)-2-etoksi-9H-adeniini korvattiin ekvivalenttisella painomäärällä 9-(2-sykloheksenyyli)-2-n-butoksi-9H-adeniinia. Otsikkotuote saatiin 47-%:isena saantona, sp. 138-141°C.

IR (KBr): 3 300, 2 930, 1 660, 1 640, 1 590, 1 405, 1 345 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 253 nm (ϵ 7 600), 269 nm (ϵ 11 500). NMR (CDCl_3): 1,50 (17H, m), 4,30 (1H, m), 4,31 (2H, t, $J=6$ Hz), 6,40 (2H, s), 7,67 (1H, s).

Esimerkki 10

2-n-pentyylioksi-9-sykloheksyyli-9H-adeniini



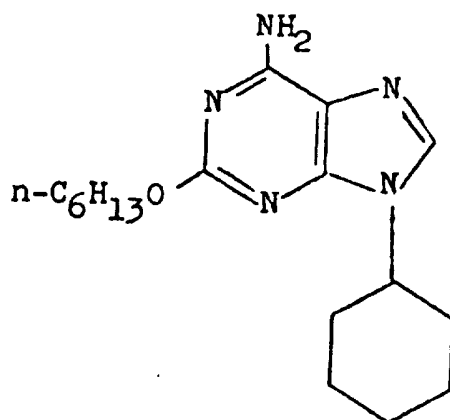
Toistettiin esimerkin 8 menettely, paitsi että siinä käytetty 9-(2-sykloheksenyyli)-2-etoksi-9H-adeniini korvattiin ekvivalenttisella painomäärällä 9-(2-sykloheksenyyli)-2-n-pentyylioksi-9H-adeniinia. Otsikkotuote saatiin 90-%:isena saantona, sp. 64-68°C.

IR (puhtaana): 3 500, 3 320, 1 635, 1 590, 1 460, 1 395, 1 340, 1 325, 1 265 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 253 nm (ϵ 10 900), 269 nm (ϵ 16 800).

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).

Esimerkki 11

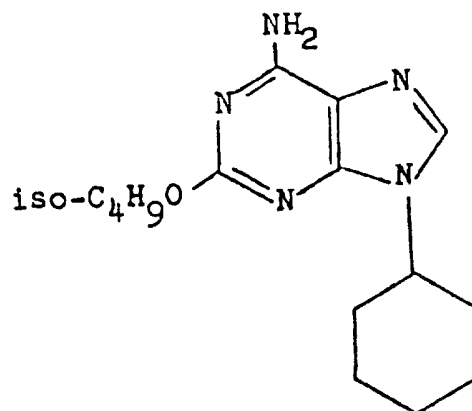
2-n-heksyylioksi-9-sykloheksyyli-9H-adeniini



Toistettiin esimerkin 8 menettely, paitsi että siinä käytetty 9-(2-sykloheksenyyli)-2-etoksi-9H-adeniini korvattiin ekvivalenttisella painomäärällä 9-(2-sykloheksenyyli)-2-n-heksyylioksi-9H-adeniinia. Otsikkotuote saatiin 90-%:isena saantona, sp. 57-60°C. IR (puhtaana): 3 500, 1 635, 1 595, 1 500, 1 465, 1 420, 1 400 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 253 nm (ϵ 7 200), 270 nm (ϵ 10 900). NMR (CDCl_3): 1,5 (2H, m), 4,25 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 4,40 (1H, m), 6,07 (2H, s), 7,54 (1H, s).

Esimerkki 12

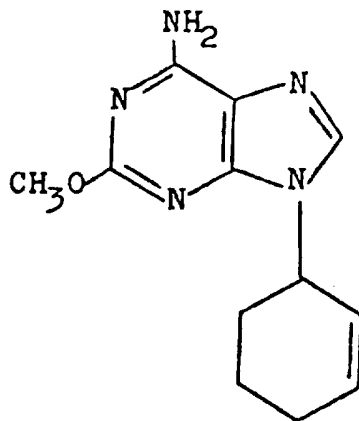
2-isobutoksi-9-sykloheksyyli-9H-adeniini



Toistettiin esimerkin 8 menettely, paitsi että siinä käytetty 9-(2-sykloheksenyyli)-2-etoksi-9H-adeniini korvattiin ekvivalenttisella painomäärällä 9-(2-sykloheksenyyli)-2-isobutoksi-9H-adeniinia. Otsikkotuote saatiin 60-%:isena saantona, sp. 123-134°C. IR (puhtaana): 3 320, 3 160, 2 940, 1 635, 1 590, 1 395, 1 375 cm^{-1} . UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 253 nm (ϵ 7 000), 269 nm (ϵ 11 000). NMR (CDCl_3): 1,05 (6H, d, $J=6,5$ Hz), 1,90 (11H, m), 4,05 (2H, d, $J=6,5$ Hz), 4,24 (1H, m), 6,14 (2H, s), 7,55 (1H, s).

Esimerkki 13

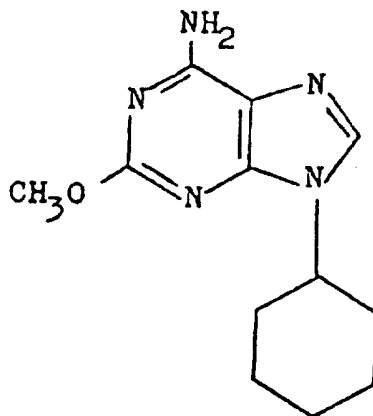
9-(2-sykloheksenyyli)-2-metoksi-9H-adeniini



Otsikkotuote saadaan toistamalla esimerkin 3 menettely, mutta korvaten natriumoksidin etanoliliuos ekvivalenttisella määrällä natriummetoksidin metanoliliuosta.

Esimerkki 14

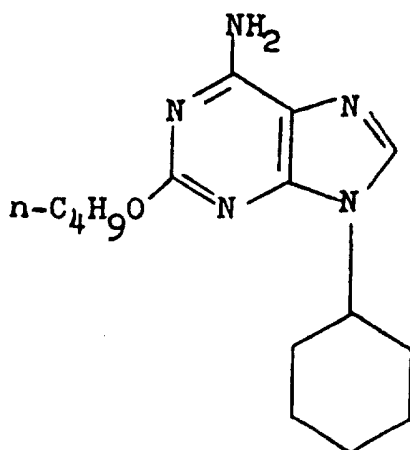
2-metoksi-9-sykloheksenyyli-9H-adeniini



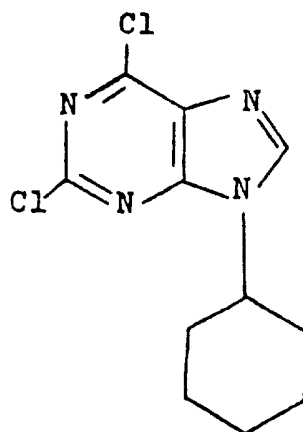
Otsikkotuote saadaan toistamalla esimerkin 8 menettely, mutta korvaten siinä käytetty 9-(2-sykloheksenyyli)-2-etoksi-9H-adeniini ekvivalenttisella painomäärällä 9-(2-sykloheksenyyli)-2-metoksi-9H-adeniinia.

Esimerkki 15

2-n-butoksi-9-sykloheksyyli-9H-adeniini
(vaihtoehtoinen menetelmä)

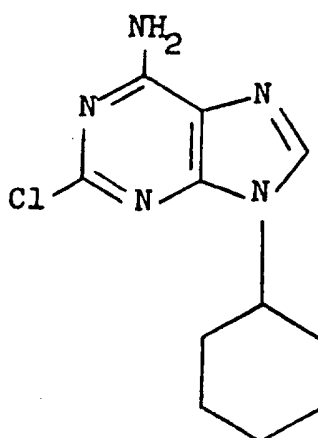


A 9-sykloheksyyli-9H-2,6-diklooripuriini



Otsikon välituote saadaan, jos esimerkin 1B menetelmässä käytetty 3-bromisyklohekseeni korvataan ekvivalenttisella painomäärällä sykloheksyylibromidia.

B 2-kloori-9-sykloheksyyli-9H-adeniini



Otsikon välituote saadaan, jos esimerkin 1C menettelyssä käytetty 9-(2-sykloheksenyli)-9H-2,6-diklooripuriini korvataan ekvivalenttisella painomäärällä 9-sykloheksyyli-9H-2,6-diklooripuriinia.

C 2-n-butoksi-9-sykloheksyyli-9H-adeniini

Otsikkotuote saadaan toistamalla esimerkin 4 menettely, mutta korvaten siinä käytetty 2-kloori-9-(2-sykloheksenyli)-9H-adeniini ekvivalenttisella painomäärällä 2-kloori-9-sykloheksyyli-9H-adeniinia.

Esimerkki 16

2-n-butoksi-9-sykloheksyyli-9H-adeniini
(vaihtoehtoinen menetelmä)

A 2-kloori-9-sykloheksyyli-9H-adeniini

2-kloori-9-(2-sykloheksenyli)-9H-adeniinin¹ (252 mg, 1,0 mmoolia) etanoliseosta hydrattiin 10-%:isella palladioidulla hiilellä (93 mg) huoneen lämpötilassa ja vallitsevassa ilmanpaineessa. Reaktioseos suodatettiin ja suodos haihdutettiin. Jäännös puhdistettiin kromatografisesti silikageelillä saaden 139 mg (55 %) ot-sikkoyhdistettä, sp. 206-209°C. IR (KBr): 3 360, 3 150, 2 905, 1 645, 1 595, 1 570, 1 540 cm⁻¹. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ 267 nm (ϵ 15 300). NMR (CDCl₃): δ 1,80 (10H, m), 4,47 (1H, m), 6,23 (2H, s), 7,82 (1H, s).

¹ Valmistettu 2,6-diklooripuriinista esimerkin 1 menetelmän mukaisesti

B 2-n-butoksi-9-sykloheksyyli-9H-adeniini

Otsikkoyhdiste saadaan toistamalla esimerkin 4 menettely, mutta korvaten siinä käytetty 2-kloori-9-(2-sykloheksenyyli)-9H-adeniini ekvivalenttisella painomäärällä 2-kloori-9-sykloheksyyli-9H-adeniinia.

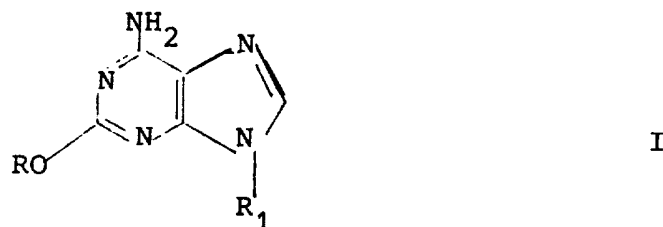
Esimerkki 17

2-n-butoksi-9-sykloheksyyli-9H-adeniinin hydrokloridisuola

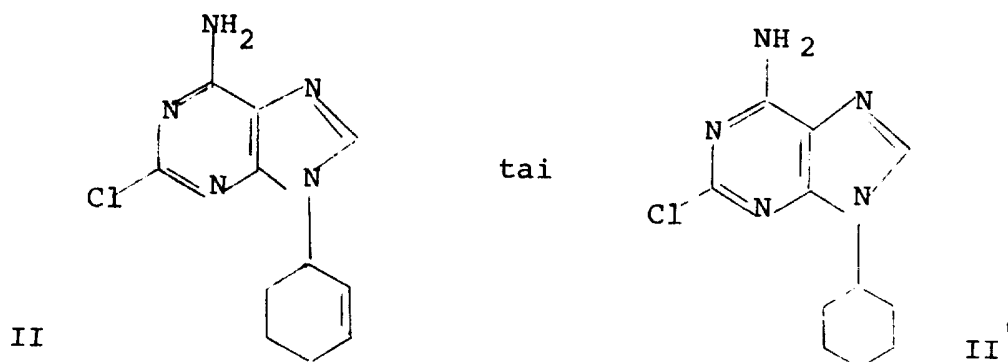
Otsikon suola saadaan lisäämällä stökiometrinen ekvivalenttimäärä kloorivetyhappoa 2-n-butoksi-9-sykloheksyyli-9H-adeniinin metanoliliuokseen.

Patenttivaatimus

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan I mukaisten 2-alkoksiadeniini johdannaisten ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi,



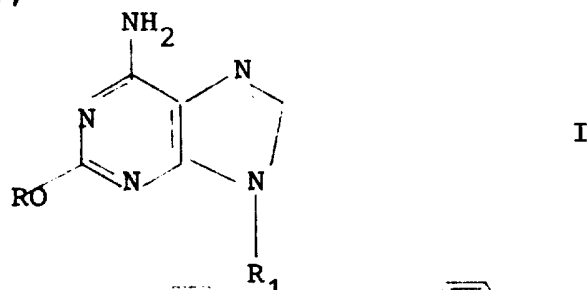
jossa kaavassa R on C₁₋₆-alkyyli ja R₁ on  tai  tunnettu siitä, että yhdistettä, jonka kaava on



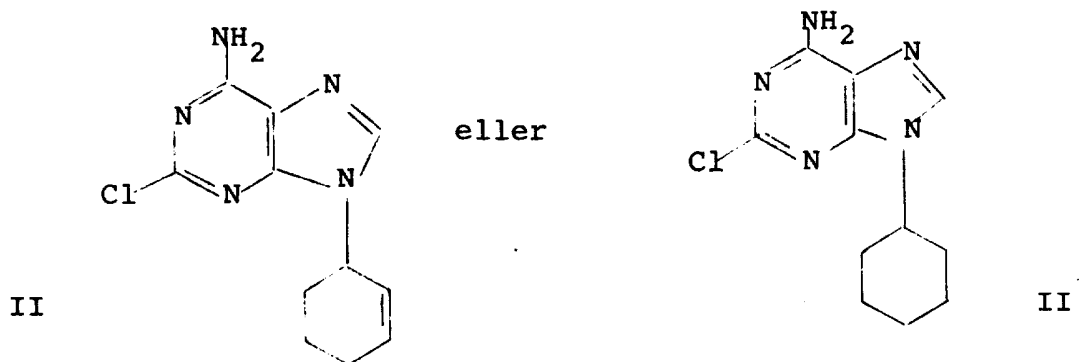
kuumennetaan alkalimetallialkoksidin kanssa, jonka kaava on RO-alk, jossa alk on natrium tai kalium ja R tarkoittaa samaa kuin edellä, ja haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste, jossa R₁ on sykloheksenyyl, muutetaan katalyyttisesti hydraamalla kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa R₁ on sykloheksyyli, ja/tai haluttaessa saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 2-alkoxiadeninderivat med formeln I och farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter därav,



vari R är C₁₋₆-alkyl och R₁ är  eller ,
k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



upphettas med en alkalimetallalkoxid med formeln RO-alk, där alk är natrium eller kalium och R betecknar samma som ovan, och om så önskas omvandlas en erhållen förening med formeln I, där R₁ är cyklohexenyl, genom katalytisk hydrering till en förening med formeln I, där R₁ är cyklohexyl, och/eller om så önskas omvandlas en erhållen förening med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—