



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU 57415**
UTLÄGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti myönnetty 11.09.1980
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 473/34 // C 07 D 295/12

(21) Patentihakemus — Patentansöknng 28.10.73
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 10.09.73
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag 10.09.73
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 15.03.74
(44) Nähtävöksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.04.80
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 14.09.72
Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2245061.9

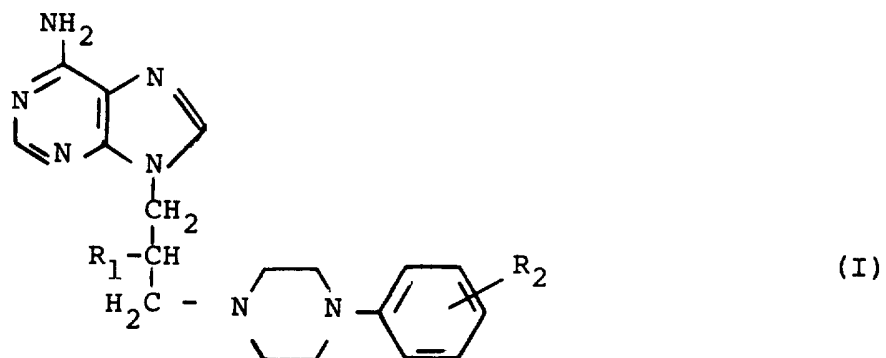
(71) Boehringer Mannheim GmbH., Mannheim-Waldhof, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(72) Werner Winter, Viernheim, Max Thiel, Mannheim, Kurt Stach, Mannheim-Waldhof, Wolfgang Schaumann, Heidelberg, Androniki Roesch, Lampertheim, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(74) Berggren Oy Ab

(54) Menetelmä ödeemaa ja allergiaa parantavien adeniini johdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av adeninderivat med antiödematös och antiallergisk aktivitet

Kyseessä oleva keksintö koskee menetelmää yleisen kaavan I mukaisten adeniinin aryyli piperatsiini-johdannaisten valmistamiseksi



jossa kaavassa

R₁ merkitsee vetyä tai metyyli ryhmää ja R₂ merkitsee vetyä, klooriatomia tai metoksi ryhmää.

Huomattiin, että uudet kaavan I mukaiset yhdisteet vaikuttavat ödeemaa parantavasti ja kapillaaripermeabiliteettiä alentavasti. Ne voivat estää histamiinin ja serotoniinin vapautumista tai vaikutusta ja täten vaikuttaa myös tulehduksia ja allergiaa parantavasti.

Bentsaronia, ainetta jota myydään kaupallisesti tavaramerkillä "Fragivix", so. 2-etyyli-3-(4'-hydroksibentsoyyli)-bentsofuraania ääreiskapillaariverisuoniseinämän vaurioiden hoitoon, verrattiin esillä olevan keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettuihin yhdisteisiin.

Suonensisäisen dekstraaniruiskeen rotille aiheuttamaa anafilaktista reaktiota käytettiin testimenetelmänä verrattaessa alla olevassa taulukossa olevia yhdisteitä toisiinsa. Histamiinin, serotoniinin ja muiden verisuoniin vaikuttavien aineiden vapautumisen jälkeen syöttösoluista kohottaa dekstraani kapillaaripermeabiliteettia. Tämän johdosta esiintyy ödeemaa ja kutiamista erityisesti raajojen seudulla. Ödeemaan liittyy verisolujen tilavuusarvon kohoaminen.

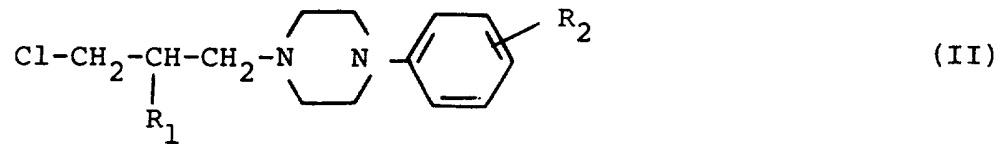
Kunakin aineen aktiviteetti määritettiin mittaamalla dekstraaniruiskeen aiheuttaman verisolujen tilavuusarvon kohoamisen väheneminen. Tehokas annos, ed. laskettiin yksittäisistä arvoista ja oli se annos, joka alensi verisolujen tilavuusarvon kohoamisen 50 %:lla ja edustaa merkittävää eroa vertailueläimiin nähden ($p < 0,05$). Vertailuyhdisteenä käytetyllä bentsaronilla oli paljon heikompi vaikutus, kuten alla olevasta taulukosta ilmenee.

Taulukko

Kokeiltu yhdiste	ED ₅₀ , mg/kg vatsaontelonsisäisesti
Bentsaroni	> 100 ^x
9- $\sqrt{3}$ -(4-fenyylipiperatsino)-propyyli $\sqrt{7}$ -adeniini	2.2
9- $\sqrt{3}$ -(4-fenyylipiperatsino)-2-metyyli-propyyli $\sqrt{7}$ -adeniini	~ 6.2
9- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{4}$ -(2-kloorifenylyli)-piperatsino $\sqrt{7}$ -propyyli $\sqrt{7}$ -adeniini	4.5
9- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{4}$ -(3-kloorifenylyli)-piperatsino $\sqrt{7}$ -propyyli $\sqrt{7}$ -adeniini	6.4
9- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{4}$ -(4-kloorifenylyli)-piperatsino $\sqrt{7}$ -propyyli $\sqrt{7}$ -adeniini	~ 6
9- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{4}$ -(2-metoksifenylyli)-piperatsino $\sqrt{7}$ -propyyli $\sqrt{7}$ -adeniini	4.8
9- $\sqrt{3}$ - $\sqrt{4}$ -(4-metoksifenylyli)-piperatsino $\sqrt{7}$ -propyyli $\sqrt{7}$ -adeniini	8.3

^xtällä annoksella ainoastaan 25 %:n aleneminen ($p < 0,01$)

Keksinnön mukainen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusmenetelmä on tunnettu siitä, että annetaan ennestään tunnetulla tavalla adeniinin reagoita, mahdollisesti suolan muodossa, yleisen kaavan II mukaisen aryyli-piperatsiini-johdannaisen kanssa



jossa

R₁ ja R₂ merkitsevät samaa kuin edellä on mainittu, ja reaktiotuote muutetaan haluttaessa jonkin hapon avulla farmakologisesti sopivaksi suolaksi.

Adeniinin reaktio kaavan II mukaisten yhdisteiden kanssa tapahtuu tarkoituksenmukaisesti alkalisisä väliaineessa, mieluummin jossakin alemmassa alkoholissa kuten esimerkiksi isopropanolissa, ja liuoksessa on läsnä natriumisopropylaattia. Mainituissa olosuhteissa saadaan yhdisteitä I ja lisäksi pieniä määriä isomeerisiä johdannaisia, jotka ovat substituoidut asemassa 7; nämä voidaan kuitenkin poistaa yksinkertaisesti uudelleenkiteyttämällä reaktiotuotteet. (Vrt. asemassa 9 substituoidut adeniinit alkalisisä liuoksessa, "The chemistry of heterocyclic compounds": Fused pyrimidines, osa II, Purines, Wiley-Interscience, sivu 342).

Kaavan II mukaiset yhdisteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan helposti valmistaa tunnetuista yhdisteistä tavanomaisen menetelmien avulla.

Farmakologisesti sopivia suoloja saadaan tavalliseen tapaan esimerkiksi neutraloimalla kaavan I mukaisia yhdisteitä ei-myrkyllisillä epäorgaanisilla tai orgaanisilla hapoilla kuten esimerkiksi suolahapolla, rikkihapolla, fosforihapolla, bromivetyhapolla, etikkahapolla, maitohapolla, sitruunahapolla, omenahapolla, salisyyliahapolla, malonihapolla, maleiinihapolla tai meripihkahapolla.

Keksinnön mukaisia uusia aineita, joiden kaava on I, ja niiden suoloja voidaan antaa lääkkeeksi nestemäisessä tai kiinteässä muodossa enteraalisesti ja parenteraalisesti. Tällöin tulevat kyseen kaikki tavanmukaiset lääkkeenantomuodot, esimerkiksi tabletit, kapselit, rakeet, lääkesiirapit, liuokset, suspensiot jne.

Injektioväliaineena käytetään etupäässä vettä, joka sisältää injektio-liuoksissa tavanomaisia lisäaineita kuten stabiloimis-, liukene-
mista edistäviä ja puskuriaineita. Sellaisia lisäaineita ovat esi-
merkiksi tartraatti- ja sitraattipuskurit, etanoli, komplekseja
muodostavat aineet (kuten etyleenidiamiini-tetraetikkahappo ja sen
ei-myrkylliset suolat), suurimolekyyliset polymeerit (kuten neste-
mäinen polyetyleenioksidi) viskositeetin säätelyyn. Injektio-liuos-
ten nestemäisten kantaja-aineiden täytyy olla steriilejä ja ne täy-
tetään etupäässä ampulleihin. Kiinteitä kantaja-aineita ovat tärk-
kelys, laktoosi, manniitti, metyyliiselluloosa, talkki, erittäin
hienojakoiset pihapot, suurempimolekyyliset rasvahapot (kuten
steariinihappo), gelatiini, agar-agar, kalsiumfosfaatti, magnesium-
stearaatti, eläin- ja kasvisrasvat, kiinteät suurmolekyyliset poly-
meerit (kuten polyetyleeniglykolit). Oraalisesti annettaviksi tar-
koitetut valmisteet voivat sisältää haluttaessa maku- ja makeutus-
aineita.

Seuraavissa esimerkeissä kuvataan lähemmin keksinnön mukaisten
yhdisteiden valmistamista.

Esimerkki 1

9- $\sqrt{3}$ -(4-fenyylipiperatsino)-propyyli $\sqrt{7}$ -adeniini

1,61 g natriumia liuotetaan 175 ml:an isopropanolia. Tähän liuok-
seen lisätään 9,4 g adeniinia, kuumennetaan 10 minuutin ajan pysty-
jäähdyttäjän alla, jäähdytetään ja lisätään 17,2 g 3-(4-fenyylipiperatsino)-propyylikloridia 25 ml:ssa isopropanolia. Tätä seosta kuumennetaan 8 tuntia sekoittaen pystyjäähdyttäjän alla. Sen jälkeen imusuodatetaan kylmässä ja pestään jäännöksestä natriumkloridi vedellä pois. Vedellä pesty ja kuivattu tuote uudelleenkiteytetään dioksaanista. Saadaan 14,1 g 9- $\sqrt{3}$ -(4-fenyylipiperatsino)-propyyli $\sqrt{7}$ -adeniinia (58 % teor.), sp. 187-188°C.

Analogisella tavalla saadaan:

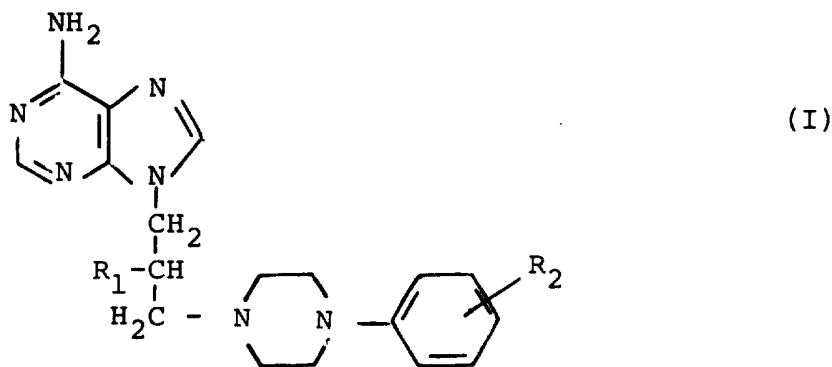
2. 9- $\sqrt{3}$ -(4-fenyylipiperatsino)-2-metyyli-propyyli $\sqrt{7}$ -adeniinia
adeniinista ja 3-(4-fenyylipiperatsino)-2-metyyli-propyylikloridista:
saalis 64 % teor., sp. 177-178°C (dioksaani-eetteri).

3. 9- $\sqrt{3}$ -(2-kloorifenyylipiperatsino)-propyyli $\sqrt{7}$ -adeniinia
adeniinista ja 3- $\sqrt{4}$ -(2-kloorifenyylipiperatsino)-propyylikloridista:
saalis 58 % teor., sp. 155-156°C (isopropanoli-eetteri).

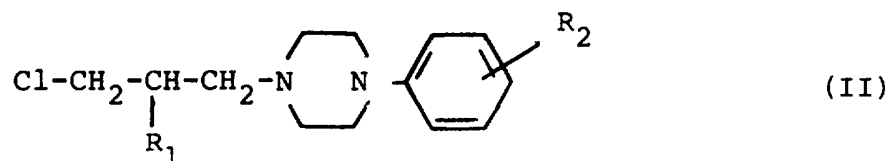
4. 9-{3- $\overline{4}$ -(3-kloorifenyyl)-piperatsino $\overline{7}$ -propyyli}-adeniinia
adeniinista ja 3- $\overline{4}$ -(3-kloorifenyyl)-piperatsino $\overline{7}$ -propyylikloridista:
saalis 58 % teor., sp. 181-182°C (dioksaani-eetteri).
5. 9-{3- $\overline{4}$ -(4-kloorifenyyl)-piperatsino $\overline{7}$ -propyyli}-adeniinia
adeniinista ja 3- $\overline{4}$ -(4-kloorifenyyl)-piperatsino $\overline{7}$ -propyylikloridista:
saalis 75 % teor., sp. 200-202°C (dioksaani).
6. 9-{3- $\overline{4}$ -(2-metoksifenyyl)-piperatsino $\overline{7}$ -propyyli}-adeniinia
adeniinista ja 3- $\overline{2}$ -(2-metoksifenyyl)-piperatsino $\overline{7}$ -propyylikloridista:
saalis 56 % teor., sp. 172-174°C (isopropanoli).
7. 9-{3- $\overline{4}$ -(4-metoksifenyyl)-piperatsino $\overline{7}$ -propyyli}-adeniinia
adeniinista ja 3- $\overline{4}$ -(4-metoksifenyyl)-piperatsino $\overline{7}$ -propyylikloridista:
saalis 58 % teor., sp. 185-186°C (etanoli-vesi).

Patenttivaatimus

Menetelmä ödeemaa ja allergiaa parantavien adeniinin aryylipiperatsiini-johdannaisten valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on I



jossa R_1 merkitsee vetyä tai metyyliryhmää ja R_2 merkitsee vetyä, klooriatomia tai metoksiiryhmää, t u n n e t t u siitä, että annetaan tunnetulla tavalla adeniinin reagoida, aryylipiperatsiini-johdannaisen kanssa, jonka yleinen kaava on II

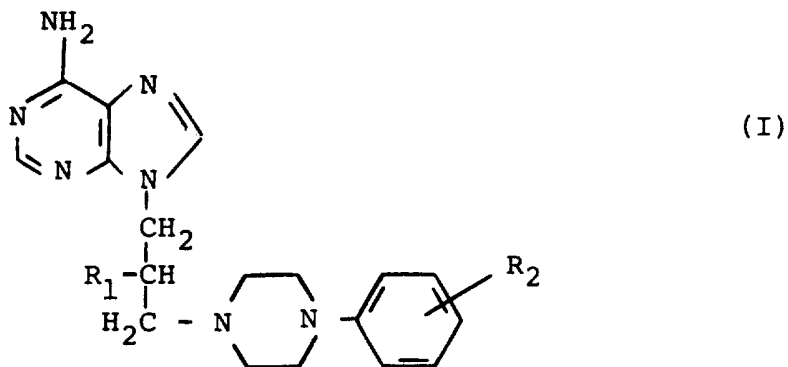


jossa

R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin edellä on mainittu, ja reaktiotuote muutetaan haluttaessa jonkin hapon avulla farmakologisesti sopivaksi suolaksi.

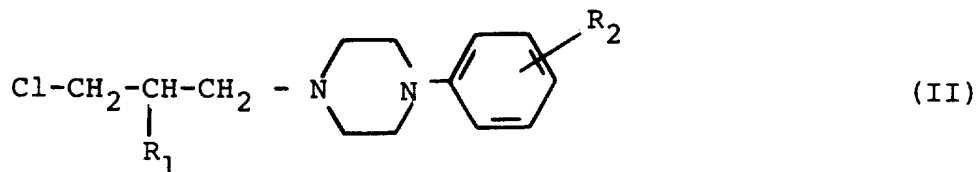
Patentkrav

Förfarande för framställning av antiödematösa och antiallergiskt verksamma arylpiperazinderivat av adenin med den allmänna formeln I



i vilken

R_1 betecknar en väteatom eller en metylgrupp och R_2 betecknar väte, en kloratom eller en metoxigrupp, k ä n n e t e c k n a t av att adenin på i och för sig känt sätt omsättes med en arylpiperazinderivat med den allmänna formeln II



i vilken

R_1 och R_2 betecknar detsamma som ovan, och reaktionsprodukten omvandlas, ifall så önskas, medelst en syra till ett farmakologiskt acceptabelt salt.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-