



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus  
Patent- och registerstyrelsen

C (11) Patentti- ja rekisterihallitus Patent meddelat 25 10 1991	
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5	
C 07D 473/22	
(21) Patenttihakemus - Patentansökning	860285
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	21.01.86
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	21.01.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	08.08.86
(44) Nähtäväsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.07.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
07.02.85 US 699254 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Euroceltique S.A., 122 Boulevard De La Petrusse, Luxembourg, Luxemburg, (LU)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Hofer, Peter, Birmanenstrasse 9, Liestal, Switzerland, (CH)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

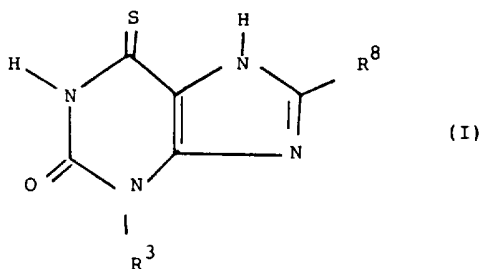
Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisten 6-tioksantiini johdannaisien valmistamiseksi  
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara 6-tioxantinderivat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

British Journal of Pharmacology and chemotherapy, vol. 17, 1961, A.K. Armitage et al.,  
"Structureactivity relationships in a series of 6-thioxanthines with bronchodilator and  
coronary dilator properties", p. 196-207,  
Journal of the Chemical Society, 1962, K.R.H. Wooldridge et al., "The Synthesis of some  
6-thioxanthines", p. 1863-1868

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

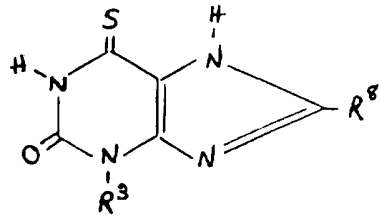
Keksintö koskee 6-tioksantiini johdannaisia, joilla on  
kaava I;



jossa R<sup>3</sup> on etyyli-, n-propyyli-, tai n-butyyl- ja  
R<sup>8</sup> on vety-, metyyli tai etyyli sekä niiden valmistusta.  
Kaavan I mukaisilla yhdisteillä on keuhkoputkia laajen-  
tava vaikutus samalla, kun niillä on vähemmän sivuvaiku-  
tuksia ja pidentynyt puoliintumisaika.

84180

Uppfinningen avser 6-tioxantinderivat med formeln I,



vari  $R^3$  är etyl, n-propyl eller n-butyl och  $R^8$  är väte, metyl eller etyl, samt framställningen av desamma. Föreningarna med formeln I uppvisar bronchodilationsaktivitet med reducerade biverkningar och ökad halveringstid.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 6-tioksantiini-  
n johdannaisten valmistamiseksi

Tiettyjä ksantiinijohdannaisia on aikaisemmin käytetty saamaan aikaan antiastmaattista, keuhkoputkia laajentavaa hoitovaikutusta. Esimerkiksi enprofylliini (3-propyyliksantiini) ja teofylliini (1,3-dimetyyliksantiini) ovat molemmat tunnettuja astmalääkkeitä ja keuhkoputkia laajentavia aineita. Allergy 1983, 38, 75-79 analysoi enprofylliinin keuhkoputkien jäykkyyttä laukaisevaa vaikutusta, kun taas Medical Hypotheses 8 (1962):515-526 havaitsee, että enprofylliini on neljästä viiteen kertaa tehokkaampi kuin teofylliini, eikä sillä ole teofylliinin adnosiini-antagonistista vaikutusta.

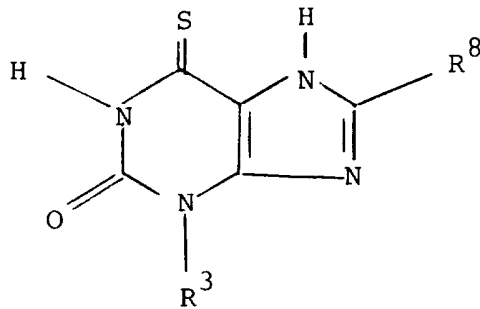
Enprofylliinillä on kuitenkin haitallisen lyhyt, alle kahden tunnin puoliintumisaika ja sillä on myös erittäin epämiellyttävä oksetusvaikutus kuten teofylliinilläkin.

Vain yksi tietty 1-substituoimaton tioksantiinijohdannainen, nimittäin 3-isobutyyli-6-tioksantiini, on valmistettu ja sen keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta tutkittu (Brit. J. Pharmacol. (1961), 17,196-207). Tätä yhdistettä (yhdiste no 30 taulukossa 4) kokeiltiin yhdessä 6-tioteobromiinien (3,7-disubstituoitujen tioksantiinien) ja 6-tiokofeiinien (1,3,7-trisubstituoitujen tioksantiinien) kanssa. Vain kaksi tämän yhdisteen keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta tutkivaa koetta suoritettiin, ja erikseen mainittiinkin, että suoritettujen kokeiden lukumäärä oli pieni, eikä materiaalia oltu mitenkään tutkittu tilastollisesti.

Nyt on yllättäen havaittu, etteivät tietyt 6-tioksantiinijohdannaiset ainoastaan aikaan saa parempaa keuhkoputkia laajentavaa vaikutusta, vaan ne myös aiheuttavat vähemmän sivuvaikutuksia, samalla kun niillä on pidentynyt puoliintumisaika aikaisemmin käytettyihin vastaaviin ksantiini-

tiinijohdannaisia sisältäviin keuhkoputkia laajentaviin aineisiin verrattuna.

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien kaavan (I) mukaisten terapeuttisesti käyttökelpoisten 6-tioksantiini- johdannaisten, sekä niiden suolojen valmistamiseksi



(I)

10

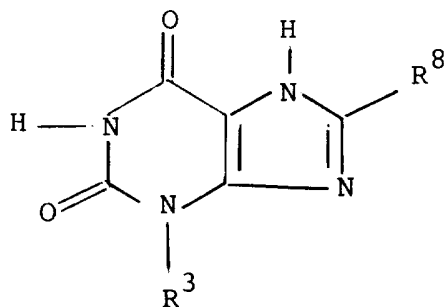
15

jossa  $R^3$  on etyyli, n-propyyli tai n-butyylili ja  $R^8$  on vety, metyyli tai etyyli.

20

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on parantunut keuhkoputkia laajentava vaikutus ja vähemmän sivuvaikutuksia. Yhdisteillä on myös tunnettuihin keuhkoputkia laajentaviin aineisiin verrattuna etuna pidentynyt puoliintumisaika.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmistetaan siten, että ksantiinijohdannainen, jolla on kaava II



(II)

25

30

jossa  $R^3$  ja  $R^8$  merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan sulfidin, edullisesti fosforipentasulfidin kanssa.

35

Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on parantunut in vivo - stabiilisuus, ts. pidentynyt puoliintumisaika ver-

rattuna muihin vastaaviin ksantiinijohdannaisiin, joita on käytetty keuhkoputkien laajenemisen aikaansaamiseksi, ni-  
 menomaan enprofylliiniin verrattuna. Lisäksi tämä keksintö  
 tuottaa parantuneen keuhkoputkia laajentavan vaikutuksen,  
 5 samalla kun esiintyy vähemmän ei-toivottuja vaikutuksia  
 toisiin ksantiinijohdannaisiin, kuten enprofylliiniin,  
 verrattuna.

Kaavan (I) mukaiset 3-etyyli-, 3-propyyli- ja 3-n-  
 butyyli-6-tioksantiinit voivat olla valinnaisesti metyyli-  
 10 tai etyyli-ryhmällä substituoituja asemassa 8 kuten yllä  
 olevasta rakennekaavasta käy ilmi. Eriytyisen edullisia  
 yhdisteitä ovat 3-etyyli-6-tioksantiini ja 3-propyyli-6-  
 tioksantiini. Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan synte-  
 tisoida sopivista lähtöaineista Wooldrifgen ja Slackin, J.  
 15 Chem. Soc. 1962, 1863-1868, menetelmän mukaan.

Kaavan (I) mukaisten tioksantiiniyhdisteiden kek-  
 sinnöllisyyden osoittamiseksi verrattiin näiden in vitro  
 bronkodilatorista aktiivisuutta teofylliinin ja EP-julkai-  
 20 susta 10 531 tunnettujen vastaavien ksantiiniyhdisteiden  
 vastaaviin ominaisuuksiin. Koe suoritettiin bronkodilato-  
 risten ominaisuuksien standarditestillä, jossa tutkittiin  
 yhdisteiden kykyä relaksoida marsun eristetyn henkitorven  
 sileää lihasta. Saadut tulokset (tutkittujen yhdisteiden  
 25 relaksaatiovoimakkuudet) on ilmoitettu seuraavassa taulu-  
 kossa.

	<u>Yhdiste</u>	<u>Voimakkuus</u>
	Teofylliini	1
	3-etyyliksantiini	1,3
30	3-etyyli-6-tioksantiini	3,2
	3-etyyli-8-metyyliksantiini	0,5
	3-etyyli-8-metyyli-6-tioksantiini	7,4
	3-etyyli-8-etyyliksantiini	6,3
	3-etyyli-8-etyyli-6-tioksantiini	37,2
35	3-propyyliksantiini	4,8

	3-propyyli-6-tioksantiini	5,1
	3-propyyli-8-metyyliksantiini	4,2
	3-propyyli-8-metyyli-6-tioksantiini	8,3
	3-propyyli-8-etyyliksantiini	1,8
5	3-propyyli-8-etyyli-6-tioksantiini	33,9
	3-butyliksantiini	4,6
	3-butyli-6-tioksantiini	4,8
	3-butyli-8-metyyliksantiini	5,1
	3-butyli-8-metyyli-6-tioksantiini	11,2
10	3-butyli-8-etyyliksantiini	4,4
	3-butyli-8-etyyli-6-tioksantiini	15,1

Tuloksista havaitaan, että kaikilla substituoiduilla ksantiineilla on korkeampi bronkodilatorinen aktiivisuus kuin teofylliinillä ja että keksinnön mukaisilla tioksantiiniyhdisteillä on huomattavasti korkeampi bronkodilatorinen aktiivisuus kuin vastaavilla ksantiiniyhdisteillä (EP 10531).

Lisäksi tehtiin koesarja, josta tutkittiin teofylliinin, 3-propyyli-8-etyyliksantiinin ja keksinnön mukaisen 3-propyyli-8-etyyli-6-tioksantiinin puoliintumisaikoja plasmassa. Kokeessa annettiin oraalisesti Wistar-uroksille tutkittavia yhdisteitä (10 mg/kg) ja rotista otettiin verinäytteet 1, 2, 3, 5, 8 ja 10 tunnin kuluttua yhdisteen annosta. Tutkittavien yhdisteiden pitoisuudet määritettiin seerumin supernatantista korkeapainenestekromatografisesti. Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Keskimääräinen pitoisuus seerumissa (+- SEM) (µg/ml)

30	Tunnit Teofylliini	3-propyyli-8-etyyliksantiini	3-propyyli-8-etyyli-6-tioksantiini	
	1	13,3 ± 1,4	16,1 ± 2,4	39,4 ± 4,6
	3	9,4 ± 0,8	18,5 ± 2,0	44,9 ± 3,3
	5	6,3 ± 0,8	17,4 ± 1,3	48,7 ± 2,7
35	8	3,8 ± 1,4	14,4 ± 1,3	53,5 ± 6,1
	10	2,0 ± 0,4	13,1 ± 1,4	47,4 ± 4,5

Tuloksista havaitaan, että 10 tunnin kuluttua keksinnön mukaisen yhdisteen pitoisuus rotan seerumissa on huomattavasti korkeampi kuin vertailuyhdisteiden, mikä osoittaa paljon pitempää puoliintumisaikaa plasmassa.

5 Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan yhdistää farmaseuttiseksi koostumukseksi minkä tahansa tavanomaisten farmaseuttisten kantajien tai täyteaineiden kanssa potilaalle annostelua varten. Yhdisteet voidaan yhdistää tällaiseksi koostumukseksi niiden vapaassa muodossa tai eitoksisisena, farmaseuttisesti hyväksyttävänä suolana. Kaavan 10 (I) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat voidaan valmistaa tavanomaisella reaktiolla ekvivalenttien orgaanisten tai epäorgaanisten emäsmäärien kanssa. Nämä farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat sisältävät, mutta eivät rajoitu niihin, kalium-, natrium-, koliini- ja emäksiset aminohapposuolat. 15

Koostumukset voidaan antaa ruuansulatuskanavan ulkopuolelle yhdessä tavanomaisten, injektoitavien, neste- 20 mäisten kantaja-aineiden kanssa, kuten veden tai sopivien alkoholien kanssa. Tavanomaisia farmaseuttisia injektoidaessa käytettäviä adjuvantteja kuten stabiloivia aineita, liukoisuutta edistäviä aineita ja puskureita voidaan sisällyttää näihin injektoitaviin koostumuksiin. Nämä koostumukset voidaan injektoida lihakseen, vatsaonteloon tai 25 suoneen.

Koostumukset voidaan myös koostumuksiksi, formuloida suun kautta annosteltaviksi jotka sisältävät yhden tai useampia fysiologisesti sopivia kantajia tai täyteaineita kiinteässä tai nestemäisessä muodossa. Nämä koostumukset 30 voivat sisältää tavanomaisia aineosia kuten sitovia aineita, täyteaineita, voiteluaineita ja hyväksyttäviä kostuttavia aineita. Koostumukset voivat olla missä tahansa tavanomaisessa muodossa, kuten tabletteina, kapseleina, pastilleina (lozenges), vesi- tai öljysuspensioina, emulsioina 35 tai kuivajauhemuodossa, joka soveltuu liuotettavaksi

veteen tai muuhun sopivaan nestemäiseen aineeseen ennen käyttöä, välittömän tai kontrolloidun vapautumisen aikaansaamiseksi.

5 Nestemäiset suun kautta annosteltavat muodot voivat myös sisältää tiettyjä lisäaineita, kuten makeutusaineita, maku- ja säilöntäaineita sekä emulgoivia aineita. Voidaan myös formuloida vedettömiä, nestemäisiä ravintorasvoja sisältäviä koostumuksia, suun kautta tapahtuvaa annostelua varten. Nämä nestemäiset koostumukset voidaan helposti  
10 kapseloida esimerkiksi gelatiinikapseleihin yksikköannosmääränä.

Koostumukset voidaan myös annostella paikallisesti aerosolina.

15 Keksinnön tarkoituksiin yleensä käytetty annostus vaihtelee laajoissa rajoissa ja riippuu useista tekijöistä kuten yksittäisestä potilaasta. Edullinen suun kautta annettava annos voi olla 50-1000 mg 1-4 kertaa päivässä annettuna, kun taas edullinen ruuansulatuskanavan ulkopuolelle annettava annos voi olla 20-500 mg.

20 Seuraavat esimerkit kuvaavat tätä keksintöä yksityiskohtaisesti:

Esimerkki 1

3-etyyli-6-tioksantiini

Suspensiota, joka sisälsi 11,7 g (65 mmol/l)

25 3-etyyliksantiinia 110 ml:ssa pyridiiniä, käsiteltiin 23,5 g:lla (106 mmol/l) fosforipentasulfidia 135 ml:ssa pyridiiniä. Lämpötila kohosi 25 °C:sta 40 °C:een.

30 Reaktioseosta refluksoitiin (suspension liuotessa) 4 tuntia, jonka jälkeen se jäähdytettiin ja 350 ml vettä lisättiin hitaasti. Syntynyt kirkkaanvihreä suspensio kon-  
sentroitettiin noin 200 ml:ksi, jonka jälkeen syntynyt kiinteä aine otettiin talteen.

35 Yhä kostea tuote suspendoitiin 100 ml:aan 2 mol/l NaOH, jonka jälkeen suodos otettiin talteen ja tehtiin happamaksi 5 mol/l HCl:lla pH:hon 2-3.



Syntynyt sakka otettiin sitten talteen ja liuotettiin 50 ml:aan 2 mol/l NaOH:a, jonka jälkeen saatu liuos käsiteltiin 0,4 g:lla hiiltä ja suodatettiin ja suodos tehtiin taas happamaksi 2 mol/l HCl:lla pH:hon 2.

5 Syntynyt sakka otettiin talteen, pestiin jäävedellä ja kuivattiin. Saatiin 10,3 g (80,7 %:n saanto) 3-etyyli-6-tioksantiinia, jonka sulamispiste oli 278-280 °C.

$C_7H_8N_4OS$ :lle (mp. 196,24) laskettu analyysi

Laskettu: C 42,85 % H 4,11 % N 28,55 % O 8,15 % S 16,34 %

10 Saatu C 42,97 % H 4,14 % N 28,44 % O 7,96 % S 16,49 %

#### Esimerkki II

3-propyyli-6-tioksantiini

Suspensiota, joka sisälsi 9,32 g (498 mmol/l)

3-propyyliksantiinia 80 ml:ssa pyridiiniä, käsiteltiin 15 17,33 g:lla (78 mmol/l) fosforipentasulfidia 80 ml:ssa pyridiiniä, ja seos käsiteltiin vastaavalla tavalla kuin esimerkissä I. Saatiin 8,9 g 3-propyyli-6-tioksantiinia.

Kiteytys metanoli-asetoni-seoksesta tuotti 7,4 g (59 %:n saanto) neulaskiteitä, joiden sulamispiste oli 249-250 °C.

20  $C_8H_{10}N_4OS$ :lle (mp. 210,26) laskettu analyysi

Laskettu: C 45,70 % H 4,79 % N 26,65 % O 7,61 % S 15,25 %

Saatu: C 45,88 % H 4,84 % N 26,66 % O 7,36 % S 15,26 %

#### Esimerkki III

3-butyli-8-etyyli-6-tioksantiini

25 11,8 g (50 mmol/l) 3-butyli-8-etyyliksantiinia (sp. 304-9 °C) ja 18,2 g (82 mmol/l) fosforipentasulfidia refluksoitiin 170 ml:ssa pyridiiniä 2 tuntia. Liuos jäähdytettiin vallitsevaan ympäristön lämpötilaan ja sitä käsiteltiin hitaasti 110 ml:lla vettä (eksoterminen).  
30 suspensio konsentroidtiin 100 ml:ksi vakuudessa 60 °C:ssa, laimennettiin edelleen 140 ml:lla vettä ja konsentroidtiin uudelleen noin 129 ml:ksi. Raakatuote kerättiin talteen ja pestiin jäävedellä. Kuivattu materiaali (11,1 g) liuotettiin noin 100 ml:aan kloroformia ja liuos suodatettiin  
35 55 g silikageelin läpi. Kloroformi haihdutettiin ja jään-

nös kiteytettiin asetonieetteri-seoksesta: 7,2 g (57,5%)  
3-butylyli-8-etyyli-6-tioksantiinia, sp. 206-7 °C. Kanta-  
liuoksesta saatiin toinen, 21,1 g:n (16,3%) suuruinen  
saanto.

5  $C_{11}H_{16}N_4OS$ :lle (mp. 252,3) laskettu analyysi  
Laskettu: C 52,36 % H 6,39 % N 22,20 % S 12,70 %  
Saatu: C 52,26 % H 6,48 % N 22,25 % S 12,66 %

Esimerkki IV

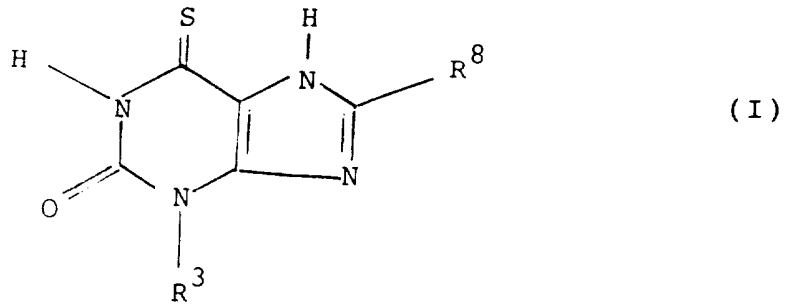
10 3-etyyli-8-metyyli-6-tioksantiini, 3-etyyli-8-etyy-  
li-6-tioksantiini, 3-propyyli-8-metyyli-6-tioksantiini,  
3-propyyli-8-etyyli-6-tioksantiini, 3-butylyli-6-tioksan-  
tiini ja 3-butylyli-8-metyyli-6-tioksantiini voidaan kaikki  
syntetisoida samalla tavalla kuin esimerkeissä 1, 2 ja 3  
15 kuvatut 3-etyyli-6-tioksantiini, 3-propyyli-6-tioksantiini  
tai 3-butylyli-8-etyyli-6-tioksantiini.

Edellä oleva tämän keksinnön kuvaus on tarkoitettu  
pelkästään esimerkinluonteiseksi eikä sen ole tarkoitettu  
rajaavan keksinnön alaa millään tavalla.

## Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien kaavan (I) mukaisten terapeut-  
 5 tisesti käyttökelpoisten 6-tioksantiini johdannaisten, sekä  
 niiden suolojen valmistamiseksi

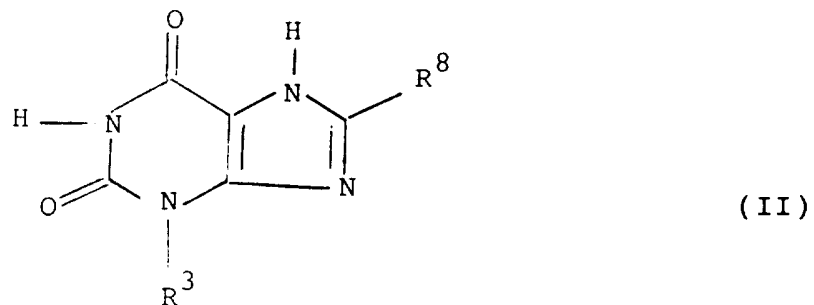
10



15

jossa R<sup>3</sup> on etyyli, n-propyyli tai n-butylyli ja R<sup>8</sup> on vety,  
 metyyli tai etyyli, t u n n e t t u siitä, että ksantii-  
 ni johdannainen, jolla on kaava II

20



25

jossa R<sup>3</sup> ja R<sup>8</sup> merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan  
 reagoimaan sulfidin, edullisesti fosforipentasulfidin  
 kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-  
 n e t t u siitä, että R<sup>3</sup> on etyyli.

30

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-  
 n e t t u siitä, että R<sup>3</sup> on n-propyyli.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-  
 n e t t u siitä, että R<sup>3</sup> on n-butylyli.

35

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-  
 n e t t u siitä, että R<sup>8</sup> on vety.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-  
n e t t u siitä, että R<sup>8</sup> on metyyli.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-  
n e t t u siitä, että R<sup>8</sup> on etyyli.

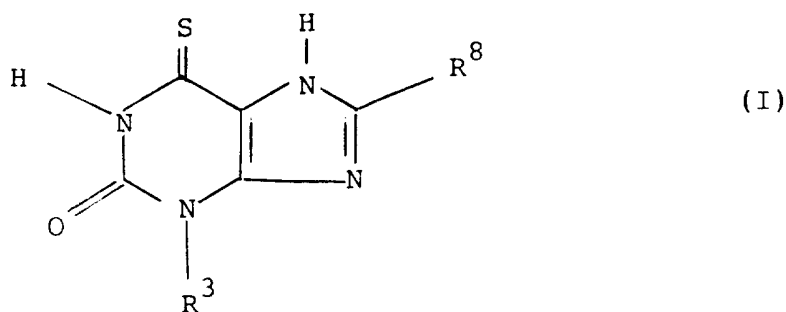
5 8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-  
n e t t u siitä, että valmistetaan 3-etyyli-6-tioksantiini tai 3-propyyli-6-tioksantiini.

## Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av nya terapeutiskt användbara 6-tioxantinderivat med formeln (I) samt salter därav,

5

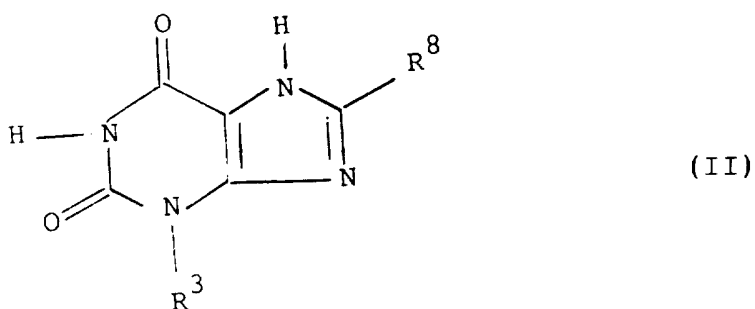
10



15

där R<sup>3</sup> är etyl, n-propyl eller n-butyl och R<sup>8</sup> är väte, metyl eller etyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att ett xantinderivat med formeln (II)

20



25

där R<sup>3</sup> och R<sup>8</sup> betecknar samma som ovan, omsätts med en sulfid, företrädesvis med fosforpentasulfid.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R<sup>3</sup> är etyl.

30

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R<sup>3</sup> är n-propyl.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R<sup>3</sup> är n-butyl.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R<sup>8</sup> är väte.

35

6. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R<sup>8</sup> är väte.

t e c k n a t därav, att R<sup>8</sup> är metyl.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att R<sup>8</sup> är etyl.

5 8. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -  
t e c k n a t därav, att man framställer 3-etyl-6-tioxan-  
tin eller 3-propyl-6-tioxantin.