



УКРАЇНА

(19) UA (11) 39136 (13) C2

(51) 7 A61K31/522, A61P11/06

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА МАЄ АКТИВНІСТЬ, ЩО ЗМЕНШУЄ ПАТОЛОГІЧНУ ГІПЕР-АКТИВНІСТЬ ЕОЗИНОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ, ТА ПОХІДНІ КСАНТИНУ**

(21) 96114334

(22) 21.03.1995

(24) 15.06.2001

(31) P 44 11 660.8

(32) 05.04.1994

(33) DE

(86) PCT/EP95/01060, 21.03.1995

(46) 15.06.2001, Бюл. № 5, 2001 р.

(72) Геберт Ульріх, DE, Анагностопулос Хірісто, DE, Крьогель Клаус, DE, Капп Александер, DE

(73) ХЬОХСТ АКЦІЕНГЕЗЕЛЬШАФТ, DE

(56) 1. EP, 0544391 A1, 02.06.93.

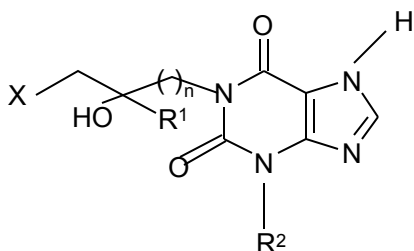
2. EP, 0490181 A1, 02.06.93.

3. WO, 94/11001 A1, 26.05.94.

4. EP, 0421587 A2, 10.04.91.

5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. -М., 1986, ч.1, с.307, 308.

(57) 1. Фармацевтическая композиция, обладающая уменьшающей патологическую гиперактивность эозинофильных гранулоцитов активностью, содержащая активное вещество на основе производных ксантина и по меньшей мере одну целевую добавку, **отличающаяся** тем, что в качестве активного вещества она содержит по меньшей мере одно соединение общей формулы (I)



(I)

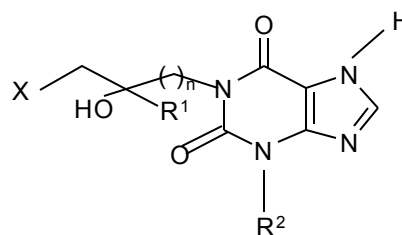
где R¹ - метил или этил,R² - алкил с 1 - 4 атомами углерода,

X - атом водорода или гидроксил,

n - целое число от 1 до 5,

и/или его стереоизомер, и/или его физиологически переносимую соль в эффективном количестве.

2. Производные ксантина общей формулы (I):



(I)

где R¹ - метил или этил,R² - алкил с 1 - 4 атомами углерода,

X - атом водорода или гидроксил,

n - целое число от 1 до 5,

причем соединение, у которого и R¹ и R² означают метил, X означает атом водорода и n означает число 4, исключено, его стереоизомер и физиологически переносимые соли.3. Производные ксантина общей формулы (I) по п. 2, **отличающиеся** тем, что R² означает метил или этил.4. Производные ксантина общей формулы (I) по п. 2, **отличающиеся** тем, что остаток X означает атом водорода.5. Производные ксантина общей формулы (I) по п. 2, **отличающиеся** тем, что R¹ - метил, R² - метил или этил, X - атом водорода, n - целое число от 1 до 5.

Изобретение относится к новым азотсодержащим гетероциклическим соединениям, обладающим биологической активностью, более конкретно к производным ксантина, их стереоизомерам и физиологически переносимым солям, а также к фармацевтической композиции, обла-

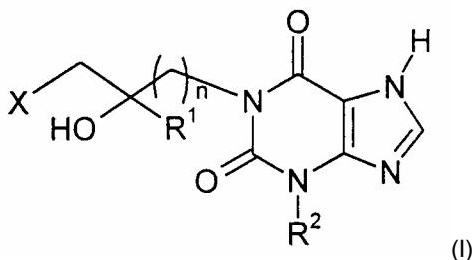
дающей уменьшающей патологическую гиперактивность эозинофильных гранулоцитов активностью.

Известны производные триалкилксантина, обладающие биологической активностью, например, уменьшающей патологическую гиперактивность эо-

зинофильных гранулятов активностью (см. заявку ЕР № 0 544 391, А1, А 61 К 31/52, 02.06.1993 г.).

Задачей изобретения является расширение ассортимента, производных ксантина, обладающих биологической активностью, в частности уменьшающей патологическую гиперактивность эозинофильных гранулоцитов активностью.

Поставленная задача решается предлагаемыми производными ксантина общей формулы (I)



где R^1 - метил или этил,
 R^2 - алкил с 1 - 4 атомами углерода,
 X - атом водорода или гидроксил,
 n - целое число от 1 до 5,
 причем при R^1 - метил, R^2 - метил, X - атом водорода, n означает число 1, 2, 3, 5,
 их стереоизомерами и физиологически переносимыми солями.

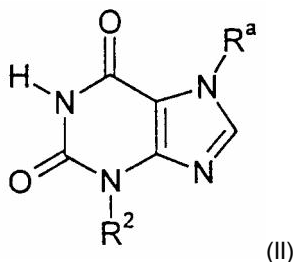
В первую группу предпочтительных производных ксантина общей формулы (I) входят соединения, у которых R^2 означает метил или этил.

Во вторую группу предпочтительных производных ксантина общей формулы (I) входят соединения, у которых X означает атом водорода.

В третью группу предпочтительных производных ксантина общей формулы (I) входят соединения, у которых R^1 - метил, R^2 - метил или этил, X - атом водорода, n - целое число от 1 до 5.

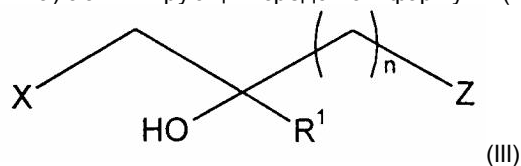
Новые производные ксантина общей формулы (I) можно получать известными способами.

Преимущественно поступают таким образом, что 3,7-дизамещенное производное ксантина формулы (II),

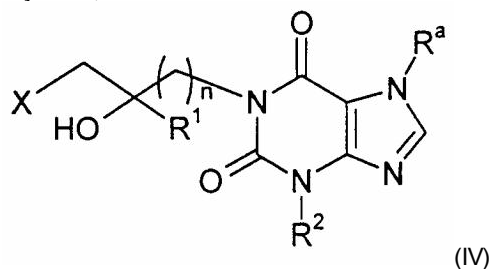


в которой R^2 означает алкильную группу, содержащую от одного до четырех атомов углерода, а R^a означает легко удаляемую группу, например, гидролитически отщепляемый метильный, этильный, пропильный или бутоксиметильный остаток или удаляемую восстановлением бензильную или дифенилметильную группу с незамещенными или замещенными, фенильными кольцами, целесообразно в присутствии основного агента конденсации или его соли подвергают взаимодействию

а) с алкилирующим средством формулы (III),

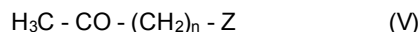


в которой R^1 , X и n имеют вышеуказанные значения, а Z означает галоген, предпочтительно хлор, бром или иод, либо группировку эфира сульфоновой кислоты или эфира фосфорной кислоты, до получения 1,3,7 - тризамещенного ксантина формулы IV,

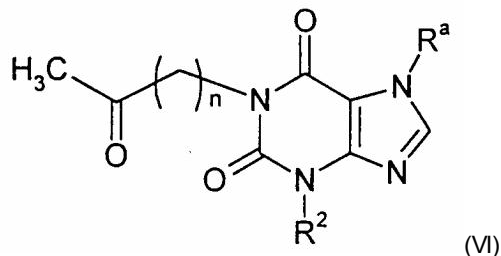


причем R^1 , R^2 , R^a , X и n имеют вышеопределенные значения или альтернативно для случая, когда X означает водород,

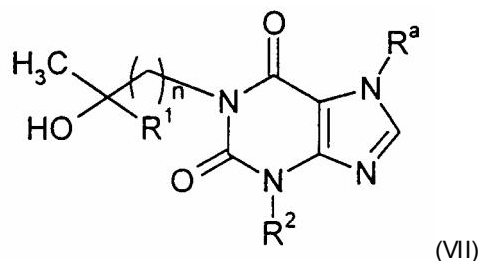
б) с кето-соединением формулы V,



в которой n и Z имеют вышеуказанные значения, до получения 1,3,7 - тризамещенного ксантина формулы VI,



который затем с помощью метил-/ или этилметаллосоединения (R^1 -M), предпочтительно в виде метил- или этиллития (R^1 -Li) или соответствующих соединений Гриньяра (R^1 -MgHal) в условиях восстановительного алкилирования карбонильной группы переводят в 1,3,7 - тризамещенный ксантин формулы VII,

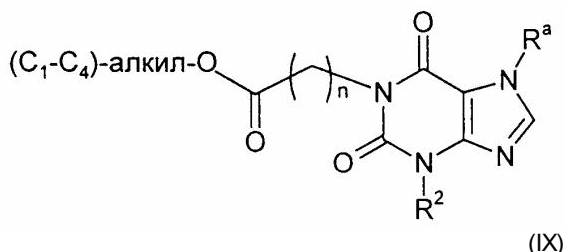


в которой R^1 , R^2 , R^a и n имеют вышеуказанные значения, или альтернативно для случая, когда X означает водород, а R^1 означает метил,

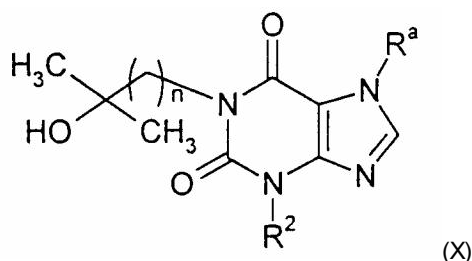
в) со сложным эфиром карбоновой кислоты формулы VIII,



в которой n и Z имеют вышеназванные значения, до получения 1,3,7 - тризамещенного ксантина формулы IX,



в которой R^a , R^2 и n имеют вышеуказанные значения, который затем действием двух эквивалентов метилметаллосоединения, предпочтительно CH_3-Li или $CH_3-MgHal$ при двукратном восстановительном алкилировании сложноэфирной функции превращают в 1,3,7-тризамещенный ксантин формулы X,



в которой R^2 , R^a и n имеют вышеназванные значения, и наконец путём удаления группы R^a из промежуточного соединения формулы IV, VII или X получают ксантин формулы I согласно изобретению.

Применяемые здесь в качестве исходных соединений 3,7 - дизамещенные ксантины формулы II и алкилирующие средства формулы III, V и VIII большей частью известны и могут быть легко получены известными в литературе методами. Так, третичные спирты формулы III могут быть, например, получены металлоорганическим синтезом, с помощью которого стерически не затруднённые галоидокетоны формулы $Hal-(CH_2)_n-CO-CH_2X$ преобразовывают так называемой реакцией построения с использованием восстановительного алкилирования карбонильной группы алкилметаллосоединениями R^1-M , в которых M означает металл, главным образом, магний, цинк или литий, иногда в форме алкилмагниегалогенидов $R^1-MgHal$ (соединения Гриньяра) или алкиллитийсоединений R^1-Li в обычных условиях. Аналогичное преобразование галоидокетонов формулы $Hal-(CH_2)_n-CO-R^1$ метилмагниегалогенидами или метиллитием также приводит к соединениям формулы III, в которой X означает водород. Удобный подход к соединениям формулы III, в которой R^1 представляет собой метил, а X означает атом водорода, даёт также реакция алкиловых эфиров

ω -галогеналкановых кислот $(Hal-(CH_2)_n-COO-алкил)$ с двумя эквивалентами метилметаллосоединения, причём эфир реагирует через кетон с последующим образованием третичного спирта путём введения двух метильных остатков. Подобным образом эфиры ω -гидроксикарбоновой кислоты с незащищённой или защищённой гидроксильной группой, например, в виде тетрагидропиран-2-илового или метоксиметилового эфиров или, в случае необходимости, в виде лактона как циклического сложного эфира, действием метилметаллосоединений могут быть превращены в диолы, из которых путём селективной этерификации первичной гидроксильной функции галогенидами или ангидридами сульфоновой кислоты или фосфорной кислоты могут быть получены активные алкилирующие средства формулы III.

Реакция взаимодействия дизамещенных производных ксантина формулы II с упомянутыми алкилирующими средствами формул III, V или VIII обычно осуществляется в инертном по отношению к реагентам растворителе или диспергирующем агенте. В качестве таковых, прежде всего, подходят дипольные, апротонные растворители, например, формамид, диметилформамид, диметилacetамид, N-метилпирролидон, тетраметилочевина, гексаметилфосфотриамид, диметилсульфоксид, ацетон или бутанон; также могут применяться спирты, такие, как метанол, этиленгликоль и его моно- или диалкиловые эфиры, содержащие от одного до четырех атомов углерода в алкильной группе, этанол, пропанол, изопропанол и различные бутанолы; углеводороды, такие, как бензол, толуол или ксилол; галогенированные углеводороды, такие, как дихлорметан или хлороформ; пиридин, а также смеси названных растворителей с водой.

Реакции алкилирования целесообразно осуществлять в присутствии щелочного агента конденсации средства. Для этого подходят, например, гидроокиси, карбонаты, гидриды, алкоголяты щелочных или щелочноземельных металлов и органические основания, такие, как триалкиламин, триэтил- или трибутиламин, четвертичные гидроокиси аммония или фосфония и сшитые смолы с фиксированными в случае необходимости замещенными группами аммония или фосфония. Однако производные ксантина могут применяться непосредственно в форме их отдельно полученных солей, например, солей щелочных, щелочноземельных металлов или в случае необходимости замещенных аммониевых или фосфониевых солей. Кроме того, дизамещенные соединения ксантина можно удобно алкилировать как в присутствии вышеназванных неорганических конденсирующих средств, так и в форме их солей с щелочными или щелочноземельными металлами при помощи так называемых катализаторов переноса фазы, например, третичных аминов, четвертичных аммониевых или фосфониевых солей или также краун-эфиров, предпочтительно в двухфазной системе в условиях катализа с переносом фазы. Подходящими, чаще всего, товарными катализаторами переноса фазы являются, в частности, соли тетраалкил- (содержащие от одного до четырех атомов углерода в алкильной группе) и метилтриоктиламмония и фосфония, метил-, миристил-, фенил-

и бензил-триалкил-(содержащие от одного до четырех атомов углерода в алкильной группе) и цетилтриметиламмония, а также алкил-(содержащий от одного до двенадцати атомов углерода) и бензилтрифенилфосфониевые соли, причём, как правило, те соединения, которые имеют более объёмный и более симметрично построенный катион, оказываются более эффективными. В общем, в вышеописанных способах процесс проводится при температуре реакции между 0°C и точкой кипения, используемой в каждом случае реакционной среды, предпочтительно между 20 и 130°C, в случае необходимости при повышенном или пониженном давлении, но обычно при атмосферном давлении, причём время реакции может составлять от менее одного часа до нескольких часов.

При взаимодействии ксантинов VI и IX, имеющих в положении 1 функциональные группы, с металлоорганическим соединением процесс происходит таким же образом, как и при получении используемых в качестве алкилирующих средств третичных спиртов согласно формуле III. Так, восстановительное алкилирование кетонов VI или эфиров IX может осуществляться, например, алкилкалий-, алкилнатрий-, алкиллитий-, алкилмагни-, алкилцинк-, алкилкадмий-, алкилалюминий- и алкилоловосоединениями. Также применимы рекомендованные в последнее время алкилтитановые и алкилциркониевые соединения. Так как, однако, алкилметаллосоединения натрия и калия вследствие их высокой реакционной способности склонны к побочным реакциям, а аналогичные соединения цинка и кадмия относительно инертны, обычно предпочитают соединения алкиллития и алкилмагния (соединения Гриньяра).

Сильно нуклеофильные металлоорганические соединения очень чувствительны к гидролизу и окислению. Их использование требует работы в безводной среде, в случае необходимости - в атмосфере защитного газа. Обычными растворителями или диспергаторами являются, прежде всего, те, которые также подходят и для получения алкилметаллосоединений. В качестве таковых речь прежде всего идёт о простых эфирах с одним или несколькими эфирными атомами кислорода, например, диэтиловом, дипропиловом, диметилловом или диизоамиловом эфирах, 1,2-диэтоксизтане, тетрагидрофуране, диоксане, тетрагидропирране, фуране и анизоле и алифатических или ароматических углеводородах, таких, как петролейный эфир, циклогексан, бензол, толуол, ксилол, диэтилбензол и тетрагидронафталин; также могут быть с успехом использованы третичные амины, такие как триэтиламин, или дипольные апротонные растворители типа гексаметилфосфотриамида, а также смеси названных растворителей. При взаимодействии карбонильных соединений VI или IX с соединениями Гриньяра формулы $R^1-MgHal$ можно также успешно проводить процесс таким образом, что металлоорганическое соединение помещают в простой эфир и прибавляют к нему по каплям кетон или сложный эфир в виде раствора в дихлорметане или 1,2-дихлорэтаноле. Часто целесообразна добавка бромистого магния, который из-за своего участия в комплексобразном циклическом переходном состоянии

мог бы повышать нуклеофильность металлоорганического соединения.

Присоединение кетона или сложного эфира к металлоорганическому соединению происходит, как правило, при температурах между -20°C и 100°C, предпочтительно между 0°C и 60°C или при комнатной температуре без внешнего охлаждения, причём алкилметаллосоединение обычно применяют в незначительном избытке. Затем замещение обычно завершается кратковременным нагреванием с обратным холодильником, для чего, как правило, бывает достаточно промежутка времени от нескольких минут до нескольких часов. Разложение образовавшегося алкоолята осуществляют предпочтительно водным раствором хлористого аммония или разбавленной уксусной кислотой.

Снятие отщепляемой группы R^1 из соединений формул IV, VII и X при образовании ксантинов формулы I согласно изобретению осуществляют в стандартных условиях, которые прежде всего были разработаны в рамках технологии защитных групп в синтезах алкалоидов и пептидов и, следовательно, могут быть в значительной степени известны заранее.

Затем при необходимости, предпочтительно редуцирующе, отщепляется замещающая в фенильном кольце бензильная или дифенилметильная группа. Наряду с химическим способом восстановления, в частности, бензильного соединения натрием в жидком аммиаке, преимущественно осуществляют элиминирование обеих вышеназванных алкильных групп путём каталитического гидрогенолиза с помощью катализатора из благородного металла, причём часто заместителем молекулярного водорода оказывается формиат аммония как донор водорода. При этом реакционной средой служит обычно низший спирт, в случае необходимости, с добавлением муравьиной кислоты или даже аммиака; апротонный растворитель, такой, как диметилформамид или особенно ледяная уксусная кислота; но также могут применяться их смеси с водой. Подходящими катализаторами гидрирования, прежде всего, являются палладиевая чернь и палладий на активированном угле или сульфате бария, в то время, как другие благородные металлы, такие, как платина, родий и рутений из-за конкурирующей реакции гидрирования кольца часто предрасполагают к побочным реакциям и поэтому используются только в крайнем случае. На практике гидрогенолиз проводится при температурах между 20°C и 100°C при атмосферном давлении или предпочтительно при слегка повышенном давлении до примерно 10 бар, причём, как правило, для реакции требуется время от нескольких минут до нескольких часов.

1,3,7-Тризамещённые ксантины формул IV, VII и X, содержащие в качестве R^a алкоксиметильную группу, представляют собой O,N-ацетали и вследствие этого легко расщепляются в обычных условиях кислого гидролиза. Предпочтительными остатками являются, например, метоксигруппа, этоксигруппа, пропоксигруппа и бутоксиметильная группа. Реакция преимущественно проводится при нагревании в разбавленных минеральных кислотах, таких, как соляная или серная кислота, в solu-

чае необходимости, с добавлением ледяной уксусной кислоты, диоксана, тетрагидрофурана или низшего спирта в качестве агента растворения. Иногда используют также перхлорную кислоту или органические кислоты, такие как трихлоруксусная, муравьиная и уксусная кислоты, в сочетании с каталитическими количествами минеральных кислот. Расщепление эфирной группы может быть в принципе проведено также с помощью кислот Льюиса, таких, как бромистый цинк и тетрахлористый титан, в безводной среде, предпочтительно в дихлорметане или хлороформе. При расщеплении в растворе минеральной кислоты температура реакции должна быть выбрана так, чтобы не происходило никакой заметной дегидратации находящейся в положении 1 третичной гидроксильной группы; поэтому она не должна, как правило, превышать 60°C.

Соединения формулы I депротонируются в положении 7 и поэтому с веществами основного характера образуют соли и сольваты. Под ними подразумеваются фармацевтически приемлемые соли щелочных и щелочноземельных металлов и соли и сольваты с органическими основаниями, например, этилендиамином, или основными аминокислотами: лизином, орнитином и аргинином. Таким образом, изобретение касается также фармакологически переносимых солей и/или сольватов 1,3-диалкилксантинов согласно формуле (I).

Третичные 1-(гидроксильный)-3-алкилксантины формулы (I) содержат один асимметрический атом углерода, когда X означает гидроксил или H означает водород, а R¹ означает этил. Таким образом, эти соединения могут существовать в стереоизомерных формах.

Как уже указывалось выше, предлагаемые производные ксантина общей формулы (I) обладают уменьшающей патологическую гиперактивность эозинофильных гранулоцитов активностью и поэтому они могут представлять собой активное вещество фармацевтической композиции соответствующего назначения.

Таким образом, вторым объектом изобретения является фармацевтическая композиция, обладающая уменьшающей патологическую гиперактивность эозинофильных гранулоцитов активностью, которая помимо, по меньшей мере, одной целевой добавки содержит, по меньшей мере, одно производное ксантина вышеприведенной общей формулы (I) и/или его стереоизомер и/или его физиологически переносимую соль в эффективном количестве.

Предлагаемая фармацевтическая композиция может иметься в виде стандартных жидких или твердых лекарственных форм для орального, ректального, локального, парентерального или ингаляционного применения при заболеваниях с патологически повышенной активностью эозинофильных гранулоцитов.

Подходящими твердыми или жидкими лекарственными формами являются, например, гранулы, порошки, таблетки, драже, (микро)капсулы, свечи, сиропы, эмульсии, суспензии, лосьоны, кремы, мази, гели, аэрозоли, капли или инъекционные растворы в ампулированной форме, а также препараты с замедленным высвобождением биологически активного вещества, при изго-

товлении которых обычно используются вспомогательные средства, такие, как носители, разрыхлители, связующие вещества для покрытий, для набухания, для смазки, вкусовые вещества, подсластители или вещества, способствующие растворению. В качестве часто применяемых вспомогательных веществ следует назвать карбонат магния, диоксид титана, лактозу, маннит и другие сахара, тальк, молочный белок, желатин, крахмал, витамины, целлюлозу и её производные, животные и растительные масла полиэтиленгликоль и растворители, как, например, дистиллированная вода, спирты, глицерин и многоатомные спирты.

Препараты предпочтительно изготавливаются и назначаются в дозированных единицах, причём каждая единица содержит в качестве активного компонента определённую дозу соединения формулы (I). В твёрдых лекарственных формах, таких, как таблетки, капсулы и суппозитории, эти дозировки могут составлять вплоть до 1000 мг, однако предпочтительно от 100 до 600 мг, а у инъекционных растворов в ампулированной форме - вплоть до 300 мг, но предпочтительно от 20 до 200 мг.

Для лечения взрослых пациентов определены - по эффективности воздействия соединений формулы (I) на людей - суточные дозы от 100 до 2000 мг биологически активного вещества, предпочтительно от 300 до 900 мг, при оральном применении и от 10 до 500 мг, предпочтительно от 20 до 200 мг, при внутривенном введении.

Однако при некоторых обстоятельствах, могут быть установлены более высокие или более низкие суточные дозы. Получение суточной дозы может достигаться как путём однократного приёма в виде одной единственной дозированной единицы, так и несколькими, но более мелкими дозировками, а также путём многократного приёма раздробленных доз через определённые интервалы времени.

И наконец, при производстве вышеупомянутых галеновых готовых форм производные ксантина формулы I, если потребуется, могут использоваться вместе с другими подходящими биологически активными веществами, например, антигистаминными, антихолинэргическими и β_2 -миметическими средствами, ингибиторами фосфодиэстеразы, фосфолипазы A₂ и липоксигеназы, антагонистами ФАТ и лейкотриена, кортикостероидами, хромопицином, недокромилом, а также циклоспорином А.

Получение производных ксантина общей формулы (I) поясняется следующими примерами.

Пример 1.

1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метилксантин

а) 1-хлор-2-гидрокси-3-метилпропан

К 44,9 г (0,6 моль) хлористого метилмагния в виде 20 % -ного раствора в тетрагидрофуране и 200 мл сухого диэтилового эфира прибавляли по каплям при перемешивании при температуре от 0 до 5°C раствор 46,3 г (0,5 моль) 1-хлор-2-пропанона в 50 мл безводного диэтилового эфира. Затем перемешивали сначала 1 час при комнатной температуре и потом ещё 1 час при кипячении с обратным холодильником, образовавшийся третичный алкоголь разлагали добавлением 50%-ного водно-

го раствора хлористого аммония, эфирный слой отделяли, а водный слой экстрагировали эфиром.

Объединённые эфирные экстракты последовательно промывали водными растворами бисульфита натрия и бикарбоната натрия, а также небольшим количеством воды, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и жидкий остаток подвергали фракционной перегонке. Выход: 31,1 г (57,3 % от теор.)

Т. кип.: 125-127°C

C_4H_9ClO (М.в. 108,6)

Соединение может быть также получено аналогичным образом из метилового или этилового эфиров хлоруксусной кислоты и двукратного молярного количества метилмагнийхлорида с выходами около 60% от теор.

б) 7-бензил-1 -(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метилксантин

Смесь из 25,6 г (0,1 моль) карбоната калия и 11,9 г (0,11 моль) третичного спирта со стадии а) в 500 мл диметилформамида нагревали 8 часов при перемешивании и температуре от 110°C до 120°C, затем в горячем виде фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток извлекали хлороформом, промывали сначала 1 н. раствором едкого натра, затем водой до нейтральной реакции, высушивали, отгоняли растворитель в вакууме и твёрдый остаток перекристаллизовывали из этилацетата с добавлением петролейного эфира. Выход: 26,6 г (81,0% от теор.)

Т.пл. 115-117°C

$C_{17}H_{20}N_4O_3$ (М.в. 328,4)

Анализ:

Вычислено: С 62,18% Н 6,14% N 17,06%

Найдено: С 62,60% Н 6,18% N 17,00%.

Соединение было также получено способом, по которому 7-бензил-3-метилксантин сначала в вышеописанных условиях взаимодействием с 1-хлор-2-пропанолом либо метиловым или этиловым эфиром хлоруксусной кислоты превращали в 7-бензил-3-метил-1-(2-оксопропил)-ксантин или 7-бензил-1-мет (или эт)оксикарбонилметил-3-метилксантин и затем оксопропильную или алкоксикарбонилметильную боковую цепь восстановительно метилировали метилмагнийхлоридом в безводном диэтиловом эфире аналогично описанному в стадии а)

в) 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метилксантин

13,1 г (0,04 моль) 7-бензилксантина со стадии б) в 200 мл ледяной уксусной кислоты гидрировали при встряхивании над 1,5 г палладия (10%) на активированном угле при 60°C и 3,5 бар в течение 100 часов. После охлаждения продували азотом, отфильтровывали катализатор, концентрировали при пониженном давлении и твёрдый остаток перекристаллизовывали из этилацетата. Выход: 7,8 г (81,8 % от теор.)

Т.пл.: 215-217°C

$C_{10}H_{14}N_4O_3$ (М.в. 238,3)

Анализ:

Вычислено: С 50,41% Н 5,92% N 23,52%

Найдено: С 50,10% Н 5,90% N 23,40%.

Пример 2.

3-Этил-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-ксан-

тин

а) 7-бензил-3-этилксантин

К суспензии 90 г (0,5 моль) 3-этилксантина в 500 мл метанола добавляли 20 г (0,5 моль) растворенного в 200 мл воды едкого натра и перемешивали 1 час при 70°C, прибавляли по каплям при той же температуре 69,6 г (0,55 моль) бензилхлорида и выдерживали реакционную смесь 3 часа при температуре между 70° и 80°C. Затем охлаждали, в холодном виде отфильтровывали на нутч-фильтре, промывали продукт на нутч-фильтре водой, растворяли в 1000 мл горячего 1 н. едкого натра, фильтровали и с помощью 4 н. соляной кислоты медленно, при перемешивании доводили до pH 9,5. Продукт кристаллизации отфильтровывали от ещё тёплого раствора, промывали безхлоридной водой и сушили в вакууме. Выход: 131 г (96,9 % от теор.)

Т.пл.: 217-218°C

$C_{14}H_{14}N_4O_2$ (М.в. 270,3)

б) 3-этил-1 -(2-гидрокси-2-метилпропил)-ксантин

Реакцией взаимодействия 7-бензил-3-этилксантина со стадии а) с 1-хлор-2-гидрокси-2-метилпропаном из примера 1а) с образованием 7-бензил-3-этил-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-ксантина $C_{18}H_{22}N_4O_3$ (М.в. 342,4); выход: 46,1% от теор.) и его последующим гидрогенолитическим дебензилированием (выход: 97,9 % от теор.) в соответствии с примером 1в) был получен сырой конечный продукт, очищенный перекристаллизацией из этанола.

Т.пл.: 217-219°C

$C_{11}H_{16}N_4O_3$ (М.в. 252, 3)

Анализ:

Вычислено: С 52,37% Н 6,39% N 22,21%

Найдено: С 52,19% Н 6,29% N 21,75%.

Пример 3.

1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метилксантин а) 1-хлор-3-гидрокси-метилбутан.

Соединение было получено из метилмагниййодида и 1-хлор-3-бутанона (который может быть получен присоединением хлористого водорода к метилвинилкетону в диэтиловом эфире) или из метилмагнийхлорида и этилового эфира 3-хлорпропионовой кислоты в дихлорметане как реакционной среде аналогично примеру 1а). Выход: 60 - 70 % от теор.

Т. кип (18 мбар): 66 - 68°C

$C_5H_{11}ClO$ (М.в. 122,6).

б) 7-бензил-1 -(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метилксантин

получен аналогично примеру 1б) из 7-бензил-3-метилксантина и третичного спирта со стадии а). Выход: 70 % от теор.

Т. пл. 92 - 94°C

$C_{18}H_{22}N_4O_3$ (М.в. 342,4)

Анализ:

Вычислено: С 63,14% Н 6,48% N 16,36%

Найдено: С 63,10% Н 6,43% N 16,28%

в) 1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метилксантин
Получен гидрогенолитическим дебензилированием продукта со стадии б) аналогично примеру 1в). Выход: 87,27% от теор.

Т. пл.: 203 - 205°C

$C_{11}H_{16}N_4O_3$ (М. в. 252,3)

Анализ:

Вычислено: С 52,37% Н 6,39% N 22,21%

Найдено: С 52,13% Н 6,52% N 22,08%

Пример 4.

3-этил-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-ксантин

а) 7-бензил-3-этил-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-ксантин

Получен аналогично примеру 16 из 7-бензил-3-этилксантина (пример 2а) и 1-хлор-3-гидрокси-3-метилбутана (пример 3а). Выход: 71,8% от теории

Т.пл.: 133-135°C

$C_{19}H_{24}N_4O_3$ (М. в. 356,4)

б) 3-этил-1-(3-гидрокси-3-метилбутил)-ксантин

Получен в соответствии с примером 1в) путем гидрогенолитического дебензилирования продукта со стадии а). Выход: 88,2% от теор.

Т.пл.: 241-243°C

$C_{19}H_{18}N_4O_3$ (М.в. 266,3)

Анализ:

Вычислено: С 54,12% Н 68,1% N 21,04%

Найдено: С 53,89% Н 6,86% N 21,03%.

Пример 5.

1-(гидрокси-4-метилпентил)-3-метилксантин

а) 7-бензил-3-метил-1-(4-оксопентил)-ксантин

Сначала 38,4 г (0,15 моль) 7-бензил-3-метилксантина, 22,4 г (0,162 моль) карбоната калия и 26,7 г (0,162 моль) этиленкетала 1-хлор-4-пентанона в 600 мл диметилформамида аналогично описанному в примере 1б) были превращены в 7-бензил-1-(4,4-этилендиоксопентил)-3-метилксантин, который без дальнейшей очистки подвергали кетальному расщеплению путём 2-часового нагревания с обратным холодильником в 600 мл 1н. соляной кислоты. Образовавшийся кетон после нейтрализации смеси концентрированным раствором едкого натра был извлечён хлороформом и хлороформный экстракт был промыт водой, высушен над сульфатом натрия и упарен досуха под пониженным давлением. Выход: 50,4 г (98,7% от теор.)

Т.пл.: 104-105°C

$C_{18}H_{20}N_4O_3$ (М.в. 340,4)

б) 7-бензил-1-(4-гидрокси-4-метилпентил)-3-метилксантин

Смесь из 9 г (0,12 моль) метилмагнийхлорида в виде стандартного 20% раствора в тетрагидрофуране и 300 мл дихлорметана была охлаждена до -25°C и затем по каплям добавлена к раствору 34 г (0,1 моль) продукта со стадии а), при этом температура повышалась до 20°C. Перемешивание продолжали ещё один час при комнатной температуре, затем был прибавлен насыщенный раствор хлористого аммония, органический слой был отделён, водный слой несколько раз экстрагирован дихлорметаном, объединённые дихлорметановые экстракты были промыты водой, сушены и упарены, а твёрдый остаток перекристаллизован из этилацетата. Выход: 28,3 г (79,4 % от теор.)

Т.пл. 132-133°C

$C_{19}H_{24}N_4O_3$ (М.в. 356,4)

в) 1-(4-гидрокси-4-метилпентил)-3-метилксантин

Получен в соответствии с примером 1в) гидрогенолитическим дебензилированием продукта со стадии б). Выход: 65,9% от теор.

Т.пл. 188-189°C

$C_{12}H_{18}N_4O_3$ (М.в. 266,3)

Анализ:

Вычислено: С 54,12% Н 6,81% N 21,04%

Найдено: С 53,86% Н 6,88% N 20,93%

Пример 6.

3-этил-1-(4-гидрокси-4-метилпентил)-ксантин

а) 7-бензил-3-этил-1-(4-оксопентил)-ксантин

Получение осуществляют аналогично описанному в примере 5а), с использованием в качестве исходного вещества 7-бензил-3-этилксантина из примера 2а) Выход: 82,4 % от теор.

Т.пл.: 139-141°C

$C_{19}H_{22}N_4O_3$ (М.в. 354,4)

б) 7-бензил-3-этил-1-(4-гидрокси-4-метилпентил)-ксантин.

Продукт реакции стадии а) был введен во взаимодействие с метилмагнийхлоридом аналогично описанному в примере 5б). Выход: 81,1 % от теор.

Т.пл.: 155-157°C

$C_{20}H_{26}N_4O_3$ (М.в. 370,5)

Анализ:

Вычислено: С 64,84% Н 7,07% N 15,12%

Найдено: С 64,95% Н 7,18% N 15,10%

в) 3-этил-1-(4-гидрокси-4-метилпентил)-ксантин.

Соединение получено путём гидрогенолитического дебензилирования продукта реакции стадии б), аналогично примеру 1в). Выход: 71,3 % от теор.

Т.пл.: 214-216°C

$C_{13}H_{20}N_4O_3$ (М.в. 280,3)

Анализ:

Вычислено: С 55,70% Н 7,19% N 19,99%

Найдено: С 55,50% Н 7,20% N 20,23%

Пример 7.

1-(5,6-дигидрокси-5-метилгексил)-3-метилксантин

а) 1-хлор-5,6-изопропилиденокси-5-метилгексан

К продукту азотом смеси из 264 г (1,2 моль) триметилсульфонийодида и 28,8 г (1,2 моль) гидроксида натрия прибавляли по каплям в течение 10 минут при перемешивании при 40°C 1000 мл безводного диметилсульфоксида. По окончании выделения газа (около 2-х часов) прибавляли по каплям раствор 134,6 г (1 моль) 1-хлор-5-гексанона в 30 мл диметилсульфоксида. Перемешивали два часа при комнатной температуре, при охлаждении льдом медленно смешивали с 500 мл ледяной воды и образовавшийся 1-хлор-5,6-эпокси-5-метилгексан экстрагировали диэтиловым эфиром (выход: 130,5 г (87,8% от теор.); $C_7H_{13}ClO$ (М. в. 148,6)). Для гидролитического расщепления эпосигидрина его перемешивали в смеси из 60 мл воды, 600 мл тетрагидрофурана и 1 мл 70% перхлорной кислоты в течение 5 дней при комнатной температуре. Затем нейтрализовывали содовым раствором, отгоняли тетрагидрофуран и образовавшийся 1-хлор-5,6-дигидрокси-5-метилгексан экстрагировали хлороформом (выход: 124,8 г (85,3% от теор.); $C_7H_{15}ClO_2$ (М.в. 166,6)). Затем обычным образом действием 2,2-диметоксипропана в ацетоне в условиях кислого катализа диол был превращён в диоксолан. Выход: 67,2% от теор.

Т. кип. (0,5 бар): 84 - 86°C

$C_{10}H_{19}ClO_2$ (М.в. 206,7)

б) 1-(5,6-дигидрокси-5-метилгексил)-3-метилксантин

Диол со стадии а) подвергали взаимодействию с 7-этоксиметил-3-метилксантином аналогично описанному в примере 1б) с количественным образованием 7-этоксиметил-1-(5,6-изопропилидендиокси-5-метилгексил)-3-метилксантина ($C_{19}H_{30}N_4O_5$, М.в. 394,5), из которого путём кислого гидролиза с одновременным раскрытием диоксоланового цикла и отщеплением находящейся в положении 7-этоксиметильной группы получили конечный продукт. Для этого 19,7 г (0,05 моль) соединения ксантина в смеси из 300 мл 1 н. соляной кислоты и 30 мл ледяной уксусной кислоты нагревали 15 часов при перемешивании до 70°C, после охлаждения подщелачивали карбонатом натрия и промывали хлороформом, затем нейтрализовывали 1 н. соляной кислотой и экстрагировали хлороформом. Остаток от упаривания после фильтрации через колонку с силикагелем с использованием в качестве подвижной фазы смеси хлороформ/метанол (10:1) перекристаллизовывали из этилацетата. Выход: 11,5 г (77,6 % от теор.)

Т.пл.: 181 -182°C

$C_{13}H_{20}N_4O_4$ (М.в. 296,3)

Анализ:

Вычислено: С 52,69% Н 6,80% N 18,91%

Найдено: С 52,46% Н 6,90% N 18,66%.

Пример 8.

1-(5-гидрокси-5-метилгептил)-3-метилксантин

7-Бензил-3-метил-1-(5-оксогексил)-ксантин, полученный из 7-бензил-3-метилксантина и 1-хлор-5-гексанона аналогично примеру 1б), восстановительно этилировали по кетогруппе этилмагнийхлоридом в соответствии с примером 5б) и образовавшийся при этом 7-бензил-1-(5-гидрокси-5-метилгептил)-3-метилксантин дебензилировали в условиях примера 1 в). Выход: 70,2% от теор.

Т.пл.: 169-170°C

$C_{14}H_{22}N_4O_3$ (М. в. 294,4)

Анализ:

Вычислено: С 57,13% Н 7,53% N 19,03%

Найдено: С 56,90% Н 7,55% N 18,96%

Пример 9.

3-этил-1-(5-гидрокси-5-метилгексил)-ксантин

7-Бензил-3-этил-1-(5-гидрокси-5-метилгексил)-ксантин, полученный из 7-бензил-3-этилксантина (пример 2а) и 1-хлор-5-гидрокси-5-метилгексана согласно примеру 1б) с выходом 65% от теор. ($C_{21}H_{28}N_4O_3$; М.в. 384,5; т.пл.: 112 - 114°C), гидрогенолитически дебензилировали с использованием формиата аммония как источника водорода. Для этого 3,84 г (0,01 моль) бензильного производного и 1,0 г (0,016 моль) формиата аммония в 30 мл этанола перемешивали несколько дней над 2 г палладия (10%) на активированном угле при 35°C, при этом дало хороший результат постепенное внесение дополнительного количества формиата аммония до общего его количества 4,4 г (0,07 моль). Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упари-

вали, остаток переводили в раствор карбоната натрия, промывали хлороформом, водный слой доводили соляной кислотой до pH 4, продукт встряхивали с хлороформом и после высушивания и упаривания перекристаллизовывали из этилацетата. Выход: 2,0 г (67,9 % от теор.)

Т.пл.: 180-182°C

$C_{14}H_{22}N_4O_3$ (М.в. 294,4)

Анализ:

Вычислено: С 57,12% Н 7,53% N 19,04%

Найдено: С 56,77% Н 7,66% N 18,93%

Пример 10.

3-этил-1-(5-гидрокси-5-метилгептил)-ксантин

7-бензил-3-этилксантин (пример 2а) и 1-хлор-5-гексанон аналогично примеру 1б) превращали в 7-бензил-3-этил-1-(5-оксогексил)-ксантин ($C_{20}H_{24}N_4O_3$; М.в. 368,4; выход: 81,7% от теор.; т.пл.: 123-125°C). Восстановительное этилирование кетогруппы этилмагнийхлоридом согласно примеру 5б) привело к 7-бензил-3-этил-1-(5-гидрокси-5-метилгептил)-ксантину ($C_{22}H_{30}N_4O_3$, М.в. 398,5; выход: 86,9% от теор.; т.пл.: 93-94°C), который гидрогенолитически дебензилировали аналогично примеру 9. Конечный продукт перекристаллизовывали из этанола. Выход: 66,5 % от теор.

Т.пл.: 165-166°C

$C_{15}H_{24}N_4O_3$ (М.в. 308,4)

Анализ:

Вычислено: С 58,42% Н 7,84% N 18,17%

Найдено: С 58,30% Н 8,05% N 18,33%

Пример 11.

1-(6-гидрокси-6-метилгептил)-3-метилксантин

7-Бензил-1-(6-гидрокси-6-метилгептил)-3-метилксантин ($C_{21}H_{28}N_4O_3$, М.в. 384,5; т.пл.: 83-85°C, полученный с выходом 77,5 % из 7-бензил-3-метилксантина и 1-бром-6-гидрокси-6-метилгептана аналогично примеру 1б), гидрогенолитически дебензилировали согласно примеру 1в). Выход: 82,2% от теор.

Т.пл.: 166-167°C

$C_{14}H_{22}N_4O_3$ (М.в. 294,4)

Анализ:

Вычислено: С 57,12% Н 7,53% N 19,04%

Найдено: С 56,82% Н 7,74% N 19,01%.

Пример 12.

3-этил-1-(6-гидрокси-6-метилгептил)-ксантин

В соответствии с примером 12 осуществлена последовательность реакций с 7-бензил-3-этил-ксантином из примера 2а), причём гидрогенолитическое дебензилирование формиатом аммония проводили аналогично примеру 9. Выход: 72,4 % от теор.

Т.пл. 163-165°C

$C_{15}H_{24}N_4O_3$ (М.в. 308,4)

Анализ:

Вычислено: С 58,42% Н 7,84% N 18,17%

Найдено: С 57,83 % Н 7,64% N 18,04%

Фармакологические опыты и его результаты

1. Ингибирующая активность против провоспалительных медиаторов реакции ранней фазы

Ингибирующая активность соединений согласно формуле I против провоспалительных

медиаторов ранней фазы - гистамина, ФАТ и лейкотриена Д₄ (ЛТД₄) была исследована на изолированных сегментах органов дыхательных путей морских свинок-альбиносов, причём параметром измерения служило ингибирование провоцируемых этими медиаторами сокращений.

Для проведения опытов каждый раз использовались свежепрепарированные органы самцов. Трахею разрезали по кольцам, из которых в каждом случае 5 хрящевых колец трахеи, соединённых шелковыми нитями в цепочку, подвешивали под нагрузкой на растяжение 0,5 г в ванну для органов с нагретым до 37°C и пробарботированным карбогеном раствором Тироде и путём добавления дигидрохлорида гистамина

(концентрация в ванне : 3×10^{-7} /мл), в отсутствие (контрольный опыт) или в присутствии испытуемых веществ доводили до сокращения.

Лёгкое разрезали вдоль на 2 - 3 полосы, с которыми поступали так же, как это описано выше, однако нагрузка на растяжение составляла 1 г и сокращение вызывалось ФАТ или ЛТД₄ при концентрации в ванне 10^{-9} или 10^{-8} г/мл.

Каждый опыт включал в себя параллельное исследование 6 заготовок органов (n=6).

Оценку активности препарата осуществляли с помощью значений ИК₅₀, т.е. той концентрации, выраженной в мк/мл, при которой вызванные в контрольном опыте сокращения органа уменьшались наполовину. Результаты обобщены в таблице 1.

Таблица 1

Ингибирующая активность против провоспалительных медиаторов ранней фазы

Соединение из примера	Антиконстрикторное действие (ИК ₅₀ в мг/мл)		
	Гистамин трахея	ФАТ лёгкое	ЛТД ₄ лёгкое
4	10	1-3	
5	30	3	10
6	30	3	1-3
7	10-30	6	10
8	10-30	10	10-30
11	3-10	3-6	6-10
12	10-30	1	
Пентоксифиллин ¹⁾	30-60	3	30-60
Торбафиллин ²⁾	60	3-6	10-30

1) производные ксантина, описанные в вышеприведенном ближайшем аналоге

пентоксифиллин = 3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-ксантин

торбафиллин = 3-метил-7-этоксиметил-1-(5-гидрокси-5-метилгексил)-ксантин

2) Ингибирование индуцированной антигеном реакции ранней фазы у пресен-сенсибилизированных морских свинок.

Морские свинки - альбиносы обоего пола с весом тела от 180 до 220 г были сенсибилизированы путём подкожного введения каждый раз по 1 мг овальбумина (0,1%-ный раствор в физиологическом растворе хлористого натрия) в течение двух дней подряд. Опыт проводили через 20 дней по методу Konzett и Rossler (Arch. exp. Path. und Pharmac. (1940) 195 : 75). Для этого животных наркотизировали пентобарбиталом, делали им искусственное дыхание, для исклю-

чения самопроизвольного дыхания применяли алькуроний-хлорид и делили их на группы по 6 животных в каждой. Путём внутривенного введения овальбумина в качестве антигена в дозе 1мг/кг вызывали продолжительный приступ астмы, как результат острого бронхоспазма, индуцированного медиаторами в рамках астматической ранней реакции, интенсивность которой характеризовали амплитудой сокращений в томограмме.

Испытуемые препараты применяли каждый раз внутривенно за 15 минут до провокации антигеном. Вместо него животные контрольной группы получали чистый 0,9%-ный раствор хлористого натрия. Для оценки действия препарата было установлено количество животных соответствующей группы, у которых астматическая реакция контрольных особей была снижена, по крайней мере, на 40%.

Результаты обобщены в таблице 2.

Таблица 2

Ингибирование индуцированной антигенами реакции ранней фазы у морских свинок

Соединение из примера	Защищённые животные после внутривенного введения			
	10 мг/кг		25 мг/кг	
	количество	доля в %	количество	доля в %
2	2/6	33	4/6	67
4	1/6	17	3/6	50
7	3/6	50	3/6	50
8	4/6	67	5/6	83
11	3/6	50	4/6	67
Пентоксифиллин ¹⁾	1/6	17	2/6	33
Торбафиллин ¹⁾	0/6	0	0/6	0

¹⁾ см. пояснение к таблице 1.

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
 Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
 (03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03