



(19) KG (11) 58 (13) C2

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**
к патенту Кыргызской Республики

(10) 1635901
(21) 4356424/811
(22) 19.09.1988
(31) 4230/86
(32) 09.10.1986
(33) HU

(46) 01.02.1995, Бюл. №2, 1996

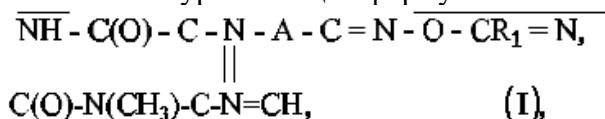
(71) (73) Хиноин Дъедъсер Еш Ведьесети Термекек Дъяра РТ, HU

(72) Деже Корбонитш, Эмиль Минкер, Золтан Варга, Гергели Хейа, Гabor Kovach, Агнеш Готтшеген, Шандор Антуш, Шандор Вираг, Андреа Болеховски, Иене Мартон, Каталин Мармароши, Лоранд Дебрецени, Ласло Тардош, Петер Кермези, Вера Гергели, Гabor Хорват, HU

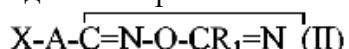
(56) Arzneimittel-Forschung, 617-621 (1966) Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1987. -Ч. 1. -С. 171

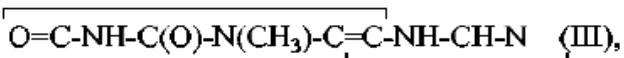
(54) **Способ получения производных оксациазолилалкилпурина или их фармацевтически приемлемых кислых аддитивных солей**

(57) Изобретение касается гетероциклических веществ, в частности получения производных оксациазолилалкилпурина общей формулы I



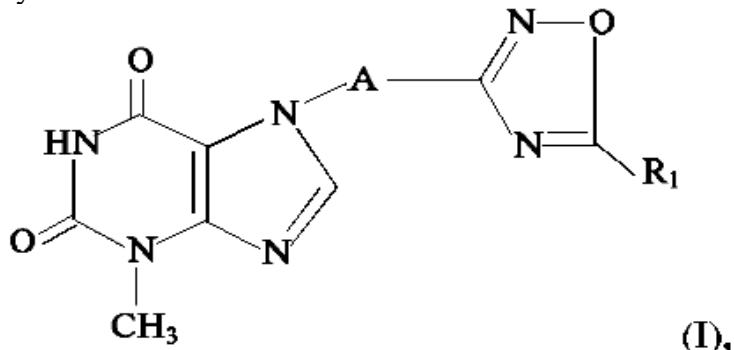
где A – C₁-C₄-алкилен; R₁ – C₁-C₆-алкил, оксиалкил-C₁-C₆, галоидный алкил-C₁-C₆, карбоксиалкил-C₁-C₄, циклогексил, аминоалкил -(CH₂)_n-NR₂R₃ при n = 1-3, R₂ и R₃-C₁-C₄-алкил или NR₂R₃ образуют пиперидиновое или морфолиновое кольцо, или R₁ - фенил, оксифенил, карбоксифенил, бензил или диметоксибензил, или их фармацевтически приемлемых солей с кислотами, обладающих антикашлевым действием, что может быть использовано в медицине. Цель - создание новых более активных веществ указанного класса. Синтез ведут реакцией соединений ф-л II и III





где X - галоген, в присутствии основания в среде органического растворителя. Кроме того, вместо 3-метилксантина (соединение ф-лы III) может быть использована его Na- или K-соль. Выделение целевого вещества ведут либо в виде основания, либо в виде нужной соли. Новые вещества обладают более сильным антикашлевым действием, чем кодеин, при малой токсичности. 1 табл.

Изобретение относится к способу получения новых производных оксидаизолалкилпурина или их фармацевтически приемлемых кислых аддитивных солей общей формулы I



где A-C₁-C₄-алкилен;

R₁-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-оксиалкил, галоидный C₁-C₆-алкил, C₁-C₄-карбоксиалкил, циклогексил, аминоалкил общей формулы -(CH₂)_n-NR₂R₃, где n=1-3;

R₂ и R₃ - каждый C₁-C₄-галкил или вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пиперидиновое или морфолиновое кольцо или R₁-фенил, оксифенил, карбоксифенил, бензил или диметоксибензил, обладающие свойством успокаивать кашель.

Цель изобретения - получение новых производных оксидаизолалкилпурина, обладающих фармацевтическими преимуществами перед известными структурными аналогами и кодеином.

Пример. 1.66 г 3-метил-ксантина суспендируют в 20 мл диметилформамида, добавляют 0.69 г карбоната калия и перемешивают реакционную смесь при 60-65°C до тех пор, пока не прекратится выделение двуокиси углерода. Затем в течение часа по каплям добавляют 1.36 г 3-хлор-метил-5-метил-1,2,4-оксидаизола и продолжают перемешивание при той же температуре 3 ч. Реакционную смесь сгущают в вакууме, остаток растворяют в 1 н. растворе гидроокиси натрия, осветляют активированным углем и фильтруют в растворе 10 %-ной соляной кислоты. Выделившийся осадок отфильтровывают и промывают обескисленной водой.

Получают 1.78 г (68 %) 3,7-дигидро-3-метил- 7-/(5-метил-1,2,4-оксидаизол-3-ил)-метил/-1Н-пурин-2,6-диона. Т. пл. 266 °C.

Ниже приводятся данные по фармакологической активности полученных соединений.

Успокаивающее действие полученных соединений определяли на морских свинках при пероральном назначении. Скрининговые испытания проводили наиболее простым методом, т.е. внутримышечно на мышах. Кашель вызывали ингаляцией спрея с содержанием 15 % лимонной кислоты. Величину ID₅₀ (Inhibitor dose 50) определяли по дозе, которая могла продлить период времени до первого приступа кашля в три раза на 50 % testируемых животных. Каждую дозу испытывали на 10 животных. Основной период времени измеряли 24 ч перед экспериментами. Для математических расчетов использовали компьютер Литч菲尔да-Уилкоксона. В качестве контрольного средства, успокаивающего кашель, использовали кодеин-гидрохлорид и 3,7-дигидро-1,3-диметил-7-/5(метил-1,2,4-оксидаизол-3-ил)-метил/-1Н-пурин-2,6-дион (CH170), содержащий пури-

новую структуру и кольцо оксадиазола, химически это соединение наиболее близко соединениям, полученным по изобретению. Токсичность определяли также на мышах i. p. - введением.

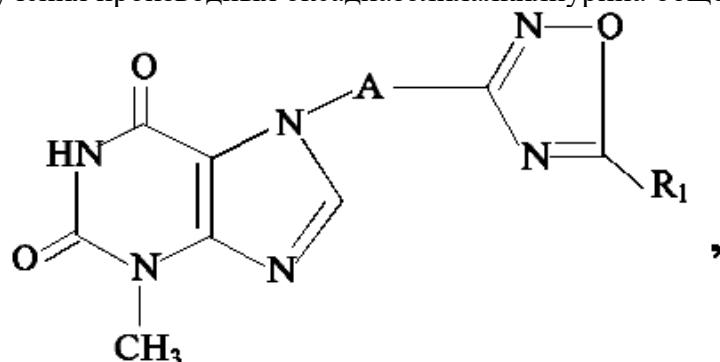
Результаты испытаний приведены в таблице. В ней также даны точки плавления соединений.

Из таблицы видно, что два контрольных соединения в некоторых случаях оказывают одинаковое действие, успокаивающее кашель, в то время как большинство новых соединений по изобретению оказывают более сильное противокашлевое действие. Сравнительные испытания новых производных пурина по примеру 3 (A=CH₂, R=CH₃) и химически очень близкого ему известного соединения CH170 дали совершенно неожиданные результаты, позволяющие сделать вывод, что замена метиловой группы на атоме азота пуринового кольца атомом водорода - повышает успокаивающее кашель действие более чем в пять раз.

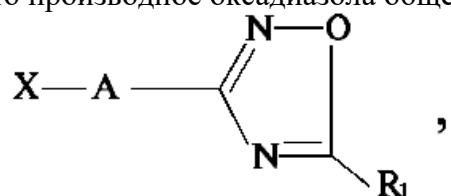
Усиление противокашлевого действия обусловлено тем, что теофилин и его производные, которые содержат метиловую группу на атоме азота пуринового кольца, оказывают более сильное действие, чем теобромин и его производные, у которых атом азота пуринового кольца не имеет заменителей.

Формула изобретения

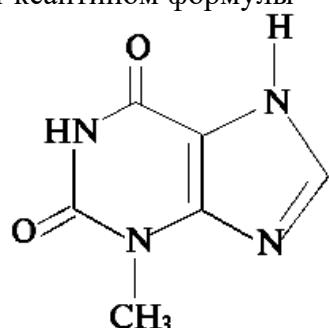
Способ получения производных оксадиазолилалкилпурина общей формулы



где A-C₁-C₄ -алкилен; R₁-C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-оксиалкил, галоидный C₁-C₆-алкил, C₁-C₄-карбоксиалкил, циклогексил, аминоалкил общей формулы (CH₂)_n NR₂R₃, где n=1-3; R₂ и R₃- каждый C₁-C₄-алкил или вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пиперидиновое или морфолиновое кольцо, или R₁-фенил, оксифенил, карбоксифенил, бензил или диметоксибензил, или их фармацевтически приемлемых кислот аддитивных солей, отличающийся тем, что производное оксадиазола общей формулы



где R₁ и A имеют указанные значения, X-галоген, подвергают взаимодействию в присутствии основания с 3-метил-ксантином формулы



или с его натриевой или калиевой солью в среде органического растворителя, и конечный продукт выделяют в виде основания или соли.

A	R	Т.пл., °C	Успокаивание кашля у мышей ID ₅₀ , i, m, мг/кг	Токсичность на мышах LD ₆₀ , i.p., мг/кг
1	2	3	4	5
CH ₂	CH ₃	262-264	12.9	700.0
CH ₂	CH ₂ Cl	240-241	29.3	250.3
CH ₂	(C ₂ H ₅) ₂ CH ₂ NHCl	220 (в)	13.1	457.2
CH ₂		245-248	20.3	480.0
CH ₂	PhCH ₂	188-190	31.2	583.1
(CH ₂) ₂	CH ₃	258-260	18.5	687.0
(CH ₂) ₂		254 (в)	18.4	461.0
(CH ₂) ₃	CH ₃	250-251	26.5	680.5
CH ₂	CH ₃ CH ₂	248-250	17.7	654.0
CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₃	238	13.8	624.0
CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₃	232-234	15.4	617.0
CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄	230-232	19.0	589.0
CH ₂	(CH ₃) ₂ CH ⁻	235	24.0	555.0
CH ₂	HO(CH ₂) ₂	241-243	32.2	693.0
CH ₂		220 (в)	21.7	448.0
CH ₂		190	71.2	514.0
CH ₂	CH ₂ -NO-HCl	225 (в)	23.5	460.0
CH ₂	(CH ₂) ₃ COOH	200 (в)	31.0	467.0
CH ₂		235-237	49.5	250.0
CH ₂		250	34.1	307.0
CH ₂		254 (в)	29.5	300.0
(CH ₂) ₂	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ HCl	222 (в)	19.0	601.0
(CH ₂) ₂	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ HCl	228 (в)	13.1	624.0
(CH ₂) ₃	(C ₂ H ₅)N(CH ₂)HCl	234 (в)	15.7	640.0
(CH ₂) ₂		232 (в)	19.3	514.0
(CH ₂) ₄	CH ₃	251-253	25.7	670.0
(CH ₂) ₄	(C ₂ H ₅)N(CH ₂) ₂ HCl	217 (в)	18.4	571,0

$(CH_2)_4$		210 (в)	22.2	
	Кодеин гидрохлорид		71.7	72.4
	CH170		71.7	529.7

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03