

(19) **KG** (11) **74** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁵ **C07D 473/04;**
C07D 271/06;
A61K 31/52

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(10) 2007404

(21) 4203547/SU

(22) 09.10.1987

(31) 86 4230

(32) 09.10.1986

(33) HU

(46) 01.07.1995, Бюл. №3, 1996

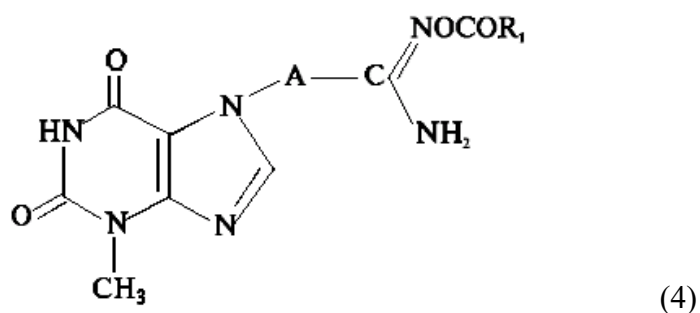
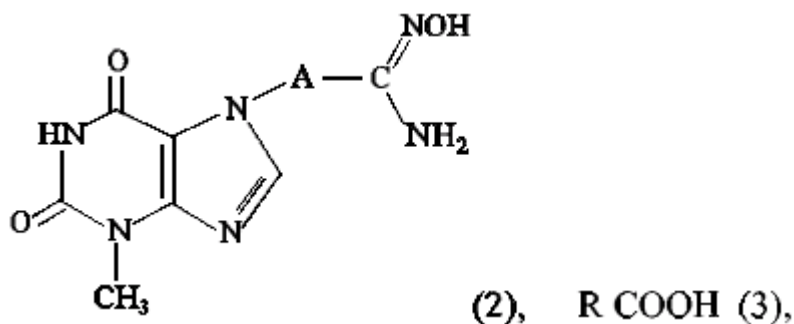
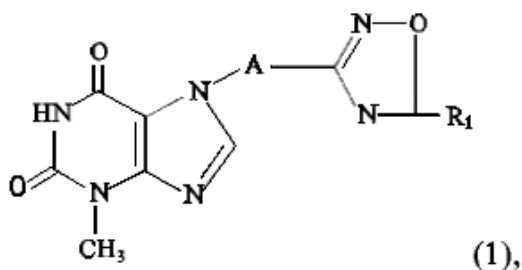
(71)(73) Хиноин Дъедьсер еш Ведьесети Термекек Дъяра РТ, НУ

(72) Деже Карбонитш, Эмиль Минкер, Золтан Варгаи, Гергели Хейа, Габор Ковач, Агнеш Готтшеген, Шандор Антуш, Шандор Вираг, Андреа Болеховски, Иене Мартон, Каталин Мармароши, Лоранд Дебрецени, Ласло Тардош, Петер Кермеци, Вера Гергели, Габор Хорват, НУ

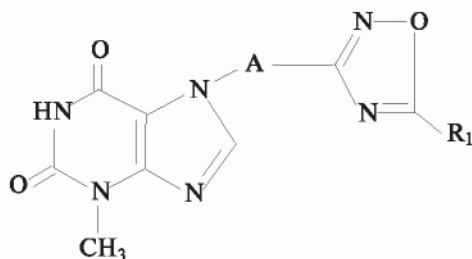
(56) Патент Венгрии №190377, кл. C07D 473/08, 1984

(54) Способ получения производных оксадиазолалкилпурина или их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей (его варианты)

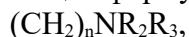
(57) Использование: в медицине, в частности в качестве успокаивающего кашель средства. Сущность изобретения: продукт – производное оксадиазола ф-лы 1, где А–С₁–С₄ - алкилен, R₁–С₁–С₄ - алкил, окси- или хлор-, или карбокси-(низший)алкил, циклогексил, фенил, оксифенил, карбоксифенил, бензил, диметоксибензил, аминоалкил ф-лы (СН₂)_n NR₂R₃, где n = 1 - 3, R₂ и R₃ - С₁ - С₄ - алкил или вместе с азотом - пиперидиновое или морфолиновое кольцо, или их фармацевтически приемлемые кислотноаддитивные соли. Сущность изобретения: 1-й вариант, реагент 1: оксим ф-лы 2. Реагент 2: низший алкиловый эфир R'-карбоновой кислоты ф-лы 3. Условия реакции: нагревание в среде органического растворителя в присутствии этилата натрия или гидроокиси щелочного металла. 2-й вариант. Реагент 1: оксим ф-лы 2. Реагент 2: галоидангидрид или ангидрид R'-карбоновой кислоты ф-лы 3. Условия реакции: при взаимодействии реагентов получают промежуточное соединение ф-лы 4, выделяют его и/или дегидратируют(циклизуют) при нагревании.



Изобретение относится к способам получения новых производных оксадиазолалкилпурина общей формулы I



где А означает (C₁-C₄)-алкилен; R₁-(C₁-C₄)-алкил, окси (низший алкил), хлор (низший алкил), карбокси (низший алкил), циклогексил, фенил, оксифенил, карбоксифенил, бензил, диметоксибензил, аминоалкил общей формулы:



где n - целое число от 1 до 3, R₂ и R₃ означают (C₁-C₄)-алкил или вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пиперидиновое или морфолиновое кольцо, или их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

Соединения общей формулы 1 обладают действием, успокаивающим кашель при заболеваниях органов дыхания и могут найти применение в медицинской практике.

Алкильные группы могут быть с прямой цепью или разветвленные. Диметоксибензильной группой является предпочтительно 3, 4-диметоксибензил.

Фармацевтически приемлемые соли соединений общей формулы 1 могут представлять кислые аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами

(например, соляная, серная и фосфорная кислоты) или с органическими кислотами, как карбоновые кислоты или сульфокислоты (уксусная, виннокаменная, малеиновая, молочная, лимонная, аскорбиновая, бензойная, оксибензоилбензойная и никотиновая кислоты или метансульфокислота, толуолсульфокислота и т. д.).

При заболеваниях органов дыхания с давних времен для лечения применяют имеющиеся в природе вещества и их производные. Соединения с остовом морфина особенно широко распространены для этой цели. Самым известным успокаивающим кашель средством является кодеин. Однако эти не оказывающие специфического влияния на центральную нервную систему вещества имеют много нежелательных побочных действий. Опасным побочным действием кодеина является блокирующее дыхание действие. В последние десятилетия стремились создать такие успокаивающие кашель средства, побочные действия которых небольшие и даже не появляются при терапевтических дозах.

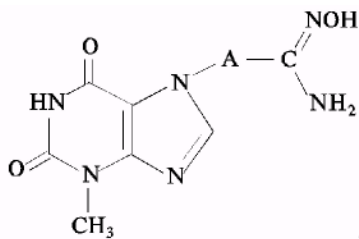
Определенные типы содержащих 1, 2, 4-оксадиаазоловое кольцо соединений принадлежат к группе вышеуказанных новых успокаивающих кашель средств (например, оксоламин и преноклиазин).

Круг содержащих 1, 2, 4-оксадиаазольное кольцо средств был недавно расширен такой новой группой соединений, в которой 1, 2, 4-оксадиаазольное кольцо к атому азота в 7-положении содержащего пуриновый остов теофиллина соединено через алкильную цепь. Эти соединения, наряду с успокаивающим кашель действием, показывают значительные улучшающие дыхание и бронхолитическое действия и имеют выгодную токсичность.

Указанные соединения получают путем взаимодействия соответствующих производных оксимов с карбоновыми кислотами или их производными 1.

Целью изобретения является разработка способа получения новых производных оксадиаазолалкилпурина, которые еще больше повышают указанные терапевтически благоприятные действия.

Поставленная цель достигается предлагаемым способом получения соединений вышеприведенной общей формулы 1, заключающемся в том, что амидоксим общей формулы II:

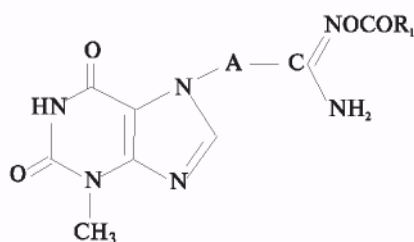


где А имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с низшим алкиловым эфиром карбоновой кислоты общей формулы III:



где R_1 имеет указанные значения, при нагревании в среде органического растворителя в присутствии этилата щелочного металла или гидроокиси щелочного металла с последующим выделением целевого соединения в виде основания или в виде фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли.

По другому варианту соединения общей формулы I получают путем взаимодействия амидоксима общей формулы II с галоидангидридом или ангидридом карбоновой кислоты формулы III. Полученное при этом промежуточное соединение общей формулы IV



выделяют и/или подвергают циклизации путем дегидратации при нагревании с последующим выделением целевого соединения в виде основания или в виде фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли. При необходимости полученное соединение общей формулы 1, в которой R_1 означает хлор (низший алкил) подвергают взаимодействию с амином



где R_2 и R_3 означают (C_1 - C_4)-алкил или вместе взятые с атомом азота, с которым они связаны, образуют пиперидиновое или морфолиновое кольцо с последующим выделением соединения общей формулы 1, где R_1 -аминоалкил



где n - целое число от 1 до 3, R_2 и R_3 имеют указанные значения в виде основания или в виде фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли.

При осуществлении способа по первому варианту процесс ведут при нагревании, предпочтительно 50 - 150°C , особенно при точке кипения растворителя и/или разбавителя.

В качестве органических растворителей и/или разбавителей используют содержащие 1-4 атома углерода спирты, амиды N -алкил-кислоты (как диметилформамид), ароматические углеводороды (например, бензол, хлорбензол, предпочтительно толуол или ксилол).

В случае применения неполярных растворителей целесообразно удалять образованную воду и спирт азеотропной перегонкой.

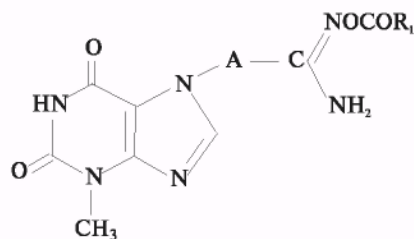
Время реакции колеблется от $1/2$ до 24 ч в зависимости от используемых растворителей и температуры проведения процесса.

По второму варианту способа ацилирование проводят с ангидридом кислоты или с галоидангидридом кислоты, особенно с соответствующим хлорангидридом кислоты - в присутствии органического растворителя и/или разбавителя. В качестве реакционной среды могут применяться предпочтительно ацетон, пиридин, бензол, диметилформамид или - в случае ангидридов - избыток ангидрида, содержащие 2-4 атома углерода простые диалкиловые эфиры, диоксан, галогенированные углеводороды, предпочтительно дихлорметан или хлороформ. Если в качестве ацилирующего средства применяют галоидангидриды кислоты, целесообразно использовать неорганические или органические связывающие кислоту средства. Для этой цели применяются неорганические соединения (как карбонаты щелочных и щелочноземельных металлов, например, карбонат натрия, калия или кальция, бикарбонаты), как бикарбонат натрия (или органического соединения) как третичные амины, предпочтительно пиридин (или триэтиламин). Если применяют ацилирующие средства, которые содержат основную R_1 -группу, образованное промежуточное соединение общей формулы IV может служить связывающим кислоту средством.

Ацилирование и циклизацию при втором варианте можно осуществлять при 50 - 150°C , особенно при 90 - 110°C .

При втором варианте способа образование 1, 2, 4-оксадиазольного кольца осуществляют пиролизом, проведенным в присутствии или при отсутствии полярных органических растворителей и/или воды или неполярных растворителей в качестве растворителей и/или разбавителей.

Замыкание кольца соединения общей формулы IV



можно проводить предпочтительно при оптимальной величине pH 6-8, которую можно установить при помощи неорганических или органических веществ (преимущественно карбоната натрия или триэтиламина). Применение буферного раствора Бриттона-Робинсона оказалось особенно выгодным. Замыкание кольца водорастворимых соединений общей формулы IV можно выгодно осуществлять в воде при pH 7.

Используемые в вариантах способа в качестве исходного сырья амидоксимы 3-метил-ксантин-7-ил-алканкарбоновой кислоты общей формулы II можно получать известным образом превращением соответствующих нитрилов 3-метил-ксантин-7-ил-карбоновой кислоты с гидроксиламином, при нагревании в метаноле или этаноле или в водном растворе метанола или этанола.

Соединения общей формулы I и IV, в которых R₁ обозначает галоидный алкил, можно получать известным образом (1) из соответствующих хлорангидридов галогеналкинкарбоновой кислоты и амидоксимов общей формулы II. Соединения общей формулы I, в которых R₁ представляет аминоксил, кроме первого варианта можно получать известным образом предпочтительно также из соединений общих формул I и IV, в которых R₁ обозначает галоидный алкил, проведенным с соответствующими аминами замещением или замещением и циклизацией.

Неожиданно было найдено, что полученные новые соединения общей формулы I оказывают исключительно сильное успокаивающее кашель действие.

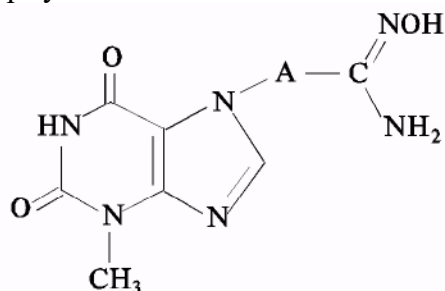
При изучении зависимостей между химической структурой и биологическим действием пришли к неожиданному результату, что в соединениях общей формулы I пуриновое кольцо сильнее потенцирует успокаивающее кашель действие 1, 2, 4-оксадиазольного остова, чем метилзамещенные в I-положении аналогичные соединения.

Новые соединения, полученные по изобретению общей формулы I отличаются от описанных в [I] производных теофиллина оксадиазола отсутствием метиловой группы у азота в I-положении пуринового каркаса.

Это действие является неожиданным потому, что хорошо известно, что теофиллин по своей биологической активности превосходит теобромин.

Тот факт, что в проявлении неожиданно сильного и исключительно высокого успокаивающего кашель действия решающую роль играет 1, 2, 4-оксадиазольное кольцо, доказывается сравнительными опытами, проведенными с соединениями общей формулы II.

Соединения общей формулы II



в которых пуриновый каркас идентичен с таким же пуриновым каркасом соединений общей формулы I, но 1, 2, 4-оксадиазольное кольцо не замкнуто - практически не показывают никакой успокаивающей кашель активности.

Успокаивающее кашель действие новых соединений общей формулы такое

сильное, что эти соединения превосходят в несколько раз не только известные успокаивающие кашель производные 1, 2, 4-оксадиазола, но и кодеин.

Терапевтическая ценность соединений, полученных по изобретению, поддерживается очень благоприятной токсичностью.

Следует еще подчеркнуть, что на основании проведенных на крысах и кроликах опытов соединения общей формулы I, имеющие каркас морфина, обладающие успокаивающим кашель средством, в противоположность не показывают никакого блокирующего дыхание действия, а оказывают даже благоприятное бронхолегочное действие.

Для подкрепления изложенного в табл. 1 приведены для сравнения полученные со следующим тест-соединениями результаты: 3, 7-дигидро-3-метил-7-(5-метил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил)-метил) - 1Н - пурин - 2, 6 - дион) (соединение 1 см. пример 3) самый простой представитель соединений общей формулы I:

Два эталонных соединения с 1, 2, 4-оксадиазоловым каркасом, кодеин и декстрометорфан (эталонные соединения с морфиновым каркасом), исходное вещество общей формулы II (2-(3-метил)-ксантин-7-ил)-ацетамидоксим).

Определяют успокаивающее кашель действие, оказанное на вызванный впрыскиванием 15 %-ной лимонной кислоты кашель, через час после перорального назначения тест-соединения, и полученные величины ID_{50} (мг/кг) указаны в табл. 1.

(Метод: Arzneimittel-Forschung 617-621, 1966).

Из табл. 1 видно, что при оральном назначении тест-соединение общей формулы I (соединение 1) по абсолютной интенсивности успокаивающего кашель действия значительно превосходит примененные в качестве эталонного соединения тест-соединения 2-4 и 6. Производное ксантиламиноксима 5 практически не имеет никаких успокаивающих кашель свойств.

Как видно из табл. 2 соединение 1 при оральном назначении оказывает продолжительное успокаивающее кашель действие.

Пример 1. 35.0 г (0.25 мол) 3-метилксантина) Chem Ber. 83. 209 (1950) растворяют в 81.4 мл (0.25 мол) 10 %-ного раствора гидроокиси натрия, кристаллизация происходит в течение нескольких минут. Воду отгоняют при пониженном давлении, а следы удаляют азеотропной перегонкой с толуолом. Остаток суспендируют в 350 мл диметилформамида, после чего при 100°C при перемешивании добавляют по каплям раствор 18.9 г (0.25 мол) хлорацетонитрила и 80 мл диметилформамида.

Реакционную смесь перемешивают еще один час при 100°C, фильтруют в горячем состоянии, осадок (хлористый натрий) промывают горячим диметилформамидом и соединенные растворы сгущают досуха при пониженном давлении. Остаток растирают с 100 мл ацетона, кристаллы фильтруют и основательно промывают ацетоном. Полученный таким путем 7-цианометил-3-метилксантин можно непосредственно перерабатывать дальше, точка плавления 285-287°C.

Пример 2. К раствору 3.2 г гидроксилламин-гидрохлорида и 36 мл воды добавляют частями 2.5 г карбоната натрия. К полученному таким путем раствору добавляют 10.0 г 7-цианометил-3-метилксантина и 30 мл этанола. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при 80°C и затем охлаждают. Осажденный 2-(3-метилксантин-7-ил)-ацетамидоксидоксим фильтруют и промывают небольшим количеством холодной воды. Выход - 11.0 г, 86 %. Точка плавления выше 320°C.

1Н - ядерный магнитный резонанс (DMSO-d₆): 3.35 (S3H, 3-Me); 4.85 (S, 2H, NCH₂-); 8.03 (S, 1H, 8-H); 9.79 (S, 1H, N-OH); 11.21(bS, 1H, 1-NH).

Пример 3. Смесь образованного из 6.76 г натрия и 290 мл безводного этанола раствора этилата натрия, 35.0 г 2-(3-метилксантин-7-ил)-ацетамидоксима и 43.0 мл этилацетата нагревают до кипения при перемешивании в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтруют в горячем состоянии и фильтрат сгущают при пониженном давлении. Остаток растворяют в 200 мл воды. Величину pH раствора уравнивают до 7 при помощи 10 %-

ной соляной кислоты. Осажденный продукт фильтруют и дважды кристаллизуют из воды. Получают 18.0 г 3, 7-дигидро-3-метил-7-(5-метил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил)-метил)-1Н-пурин-2, 6-диона, точка плавления 262-264°C.

¹H-ядерный резонанс (DMSO-d₆): 2.57 (S, 3H, 5-Me); 3.37 (S, 3H, 3-Me); 5.66 (S, 2H, -CH₂); 8.18 (S, 1H, 6-H); 11.19 (bS, 1H, 1-NH).

Пример 4. Раствор 2-(3-метил-ксантин-7-ил)-ацетамидоксима и 45.0 мл уксусного ангидрида перемешивают при 140°C в течение 10 мин. Охлажденный раствор разбавляют водой до 10-кратного объема и перемешивают в течение 30 мин. Осажденный 0-ацетил-2-(3-метилксантин-7-ил)-ацетамидоксим фильтруют и промывают небольшим количеством метанола. Получают 3.60 г продукта с точкой плавления выше 220°C при разложении.

¹H - ядерный магнитный резонанс (DMSO-d₆): 2.01 (S, 3H, OAc); 3.34 (S, 3H, 3Me); 4.97 (S, 2H, NCH₂-); 6.70 (bS, 2H, N H₂); 8.07 (S, 1H, 6-H); 11.24 (bS, 1H, 1-NH).

Пример 5. 2.0 г 0-ацетил-2-(3-метил-ксантин-7-ил)-ацетамидоксима перемешивают в смеси 160 мл буферного раствора Брит-тона-Робинсона (pH=7) и 200 мл диметилформамида при 95°C в течение 6 ч. Реакционную смесь сгущают при пониженном давлении. После кристаллизации остатка из воды получают 1.22 г 3, 7-дигидро-3-метил-7-[(5-метил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил)-метил]-1Н-пурин-2, 6-диона, точка плавления 262-264°C.

Пример 6. Раствор 2.38 г 2-(3-метилксантин-7-ил)-ацетамидоксима в 40 мл безводного ацетона ацилируют в присутствии 0.86 г бикарбоната натрия при помощи раствора 1.13 г хлорацетилхлорида и 5.0 мл ацетона. Получают 2.1 г 0-хлорацетил-2-(3-метилксантин-7-ил)-ацетамидоксима. Продукт сушат до постоянной массы при 105°C и при давлении 133 Ра в течение 40 мин. Остаток кристаллизуют из метанола. Получают 1.6 г 3,7-дигидро-3-метил-7-[(5-хлорметил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил)-метил]-1Н-пурин-2, 6-диона.

Пример 7. а) Смесь 1.5 г 3 ((Метилксантин-7-ил) метил-5-хлорметил-1, 2, 4-оксадиазола, 10 мл диэтиламина и 10 мл толуола нагревают на водяной бане в течение 8 ч при перемешивании в снабженной магнитной мешалкой закрытой колбе. Реакционную смесь сгущают, остаток промывают водой, растворяют в 5 мл горячего этанола и осветляют при помощи активного угля. Гидрохлорид получают из этанольного раствора обработкой хлористым водородом и кристаллизуют из воды. Получают 1.4 г 3, 7-дигидро-3-метил-7-[(5-диэтиламинометил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил)-метил]-1Н-пурин - 2, 6 - дион-гидрохлорида.

б) 1.41 г полученного по примеру 7 0-хлорацетат-2-(3-метилксантин-7-ил)-ацетамидоксима смешивают по каплям в 15 мл толуола при сильном перемешивании с 1.5 мл диэтиламина. Реакционную смесь нагревают до кипения в течение 8 ч и после этого сгущают. Остаток промывают водой. Гидрохлорид образуют в этаноле и кристаллизуют из воды. Получают 1.2 г 3, 7-дигидро-3-метил-7-((5-диэтиламинометил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил)-метил)-1 Н-пурин-2, 6-дион-гидрохлорида.

с) 2.38 г 2-(3-метилксантин-7-ил)-ацетамидоксима превращают в 20 мл пиридина с 3.0 г диэтиламиноацетилхлорида при перемешивании, при температуре, не превышающей 20°C. Реакционную смесь нагревают на водяной бане 2 ч и сгущают. Остаток промывают водой. Гидрохлорид получают в этанольном растворе и кристаллизуют из воды. Получают 2.1 г 3-[(3-метил-ксантин-7-ил)-метил]-5-диэтиламинометил-1, 2, 4-оксадиазол-гидрохлорида.

д) Смесь 2.38 г 2-(3-метил-ксантин-7-ил)-ацетамидоксима, 200 мл толуола, 1.36 г этилата натрия и 3.46 г простого этилового эфира β-диэтиламинопропионовой кислоты нагревают до кипения в течение 12 ч при перемешивании в снабженной водоотделителем колбе. Реакционную смесь сгущают при пониженном давлении, устанавливают величину рН до 7, осадок промывают водой и сушат. Гидрохлорид образуют в этаноле. Получают 2.0 г 3, 7-дигидро-3-метил-7) (5-диэтиламинометил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил)-метил))-1Н-пурин-2, 6 л - дион-гидрохлорида.

Пример 8. 2.38 г 2-(3-метил-ксантин-7-ил)-ацетамидоксима в 25 мл этанола нагревают до кипения в течение 20 ч при перемешивании с раствором 0.45 г натрия в 25 мл этанола и с 3.12 г сложного этилового эфира циклогексанкарбоновой кислоты. Реакционную смесь сгущают, остаток смешивают с водой и устанавливают величину pH до 7. Остаток кристаллизуют из водного этанола. Получают 2.51 г 3, 7-дигидро-3-метил-7-((5-циклогексил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил)-метил)-1H-пурин-2, 6-диола, с точкой плавления 245-248°C.

Пример 9. 2.38 г 2-(3-метил-ксантин-7-ил)-ацетамидоксима превращают описанным в примере 8 способом с 3.28 г сложного этилового эфира фенилуксусной кислоты и этилата натрия в этаноле. Получают 2.7 г 3, 7-дигидро-3-метил-7-((5-бензил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил) метил)-1H-пурин-2, 6-диола.

Пример 10. 2.52 г амидоксима 3-(3-метилксантин-7-ил)-пропионовой кислоты в 4.0 мл этилацетата нагревают до кипения в течение 5 ч с раствором 0.46 г натрия и 25 мл этанола. Реакционную смесь фильтруют в горячем состоянии, фильтрат выпаривают, остаток обрабатывают 20 мл воды и устанавливают величину pH до 7. Осадок кристаллизуют из воды. Получают 1.7 г 3, 7-дигидро-3-метил-7-((2-(5-метил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил)-этан-1-ил)-1H-пурин-2, 6-диола с точкой плавления 258-260°C.

Пример 11. Смесь 2.52 г амидоксима 3-(3-метилксантин-7-ил)-пропионовой кислоты 25 мл толуола, 1.12 г распыленной гидроокиси калия и 3.70 г сложного этилового эфира β-пиперидино-пропионовой кислоты нагревают до кипения в течение 10 ч при перемешивании в снабженной водоотделителем колбе. Реакционную смесь сгущают. Остаток обрабатывают водой, устанавливают величину pH до 7, осажденный осадок промывают водой, образуют гидрохлорид в этаноле. Получают 2.6 г 3, 7-дигидро-3-метил-7-ил{2-(5-(2-пиперидино-этан-1-ил)-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил)-этан-1-ил}-1H-пурин-2, 6-дион-гидрохлорида.

Пример 12. Раствор 2.66 г амидоксима 4-(3-метилксантин-7-ил)-масляной кислоты в 4.0 мл этилацетата нагревают до кипения в течение 6 ч с раствором 0.46 г натрия и 25 мл этанола. Реакционную смесь обрабатывают описанным в примере 3 способом. Получают 1.8 г 3, 7-дигидро-3-метил-7-(3-(5-метил-1, 2, 3-оксадиазол-3-ил)-(пропан-1-1-ил)-1H-пурин-2, 6-диола.

Примеры 13-31. Перечисленные в табл. 3 соединения получают по способу аналогичному вышеуказанным примерам. В таблице 3 указаны № примера, значение символов A и R₁ и метод.

Пример 32. Успокаивающее кашель действие соединений, полученных по изобретению, определяют на морских свинках при пероральном назначении. Скрининговые испытания проводили наиболее простым методом, т.е. внутримышечно на мышцах. Кашель вызывали ингаляцией спрея с содержанием 15 % лимонной кислоты. Величину ID₅₀ (Inhibitory dose 50) определяли по дозе, которая могла продлить период времени до первого приступа кашля в три раза на 50 % тестируемых животных. Каждую дозу испытывали на 10 животных. Основной период времени измеряли 24 ч перед экспериментами. Математические расчеты осуществляли с помощью Litchfield-Wolcoxon-компьютера.

Средства, успокаивающие кашель, широко используются в терапии. В качестве контрольного использовали кодеин-гидрохлорид и 3, 7-дигидро-1, 3-диметил-7-[(5-метил-1, 2, 4-оксадазол-3-ил)-метил]-1H-пурин-2, 6-дион (CH170), содержащий пуриновую структуру и кольцо оксадиазола; химически это соединение наиболее близко соединениям, полученным по изобретению. Токсичность определяли также на мышцах Ир-введением.

Результаты испытаний приведены в табл. 4. В ней также даны точки плавления новых соединений. Из табл. 4 можно видеть, что два контрольных соединения (в некоторых случаях) оказывают одинаковое успокаивающее кашель действие, а большинство новых соединений по изобретению оказывают более сильное действие.

Сравнение результатов испытаний новых производных пурина по примеру 3 ($A=CH_2$, $R_1=CH_3$) и химически очень близкого известного соединения СН170 дало совершенно неожиданный результат, позволяющий сделать вывод, что замена метиловой группы на атоме азота пуринового кольца на атом водорода повышает успокаивающее кашель действие более, чем в пять раз.

Как уже указывалось, это усиление действия является неожиданным также и потому, что теофиллин и его производные, которые содержат метиловую группу на атоме пуринового кольца, оказывают более сильное действие, чем теобромин и его производные, у которых атом азота пуринового кольца не имеет заместителей.

Содержание активного вещества, полученного по изобретению, в фармацевтических препаратах составляет между около 0.1 и 100 %, предпочтительно около 1-30 %. Ежедневная доза составляет около 2-2000 мг, в зависимости от вида назначения, возраста и веса пациента и т.д.

Таблица 1

Успокаивающее кашель действие назначенного перорального тест-соединения на вызванный впрыскиванием 15 %-ной лимонной кислоты кашель на морских свинках

Тест-соединение	Химическая номенклатура	Успокаивающее кашель действие на морских свинках, определенное через час после перорального назначения, ID_{50} , мг/кг
1	3, 7-Дигидро-3-метил-7-[(5-метил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил)метил]-1Н-пурин-2, 6-дион	8.5
2 (эталонное соединение)	3, 7-Дигидро-1, 3-диметил-7-[(5-метил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил)метил]-1Н-пурин-2, 6-дион	111.2
3 (эталонное соединение)	3-/2,2-Дифенил-этан-1-ил/-5-12-пиперидино-этан-1-ил/-1, 2, 4-оксадиазол, СНІ (преноксдиазин, НСІ)	60.5
4 (эталонное соединение)	Кодеин, НСІ	65.7
5	2-(3-Метилксантин-7-ил)-ацетамидоксим	При дозе 50 мг/кг при пероральном назначении неэффективен.
6 (эталонное соединение)	Декстрометорфан	29.0

Таблица 2

Успокаивающее кашель действие, оказанное на вызванный впрыскиванием 15 %-ной лимонной кислоты морским свинкам кашель, при пероральном назначении 3, 7-дигидро-3-метил-7-) (5-метил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил)-метил)-1Н-пурин-2, 6-диола

Период предшествующего лечения, ч	ID_{50} , кг/кг
0.5	7.5
1.0	8.5
2.0	14.4

4.0	13.8
8.0	32.6

Таблица 3

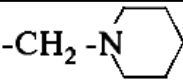
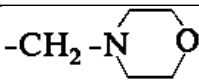
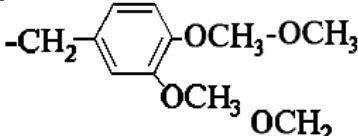
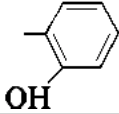
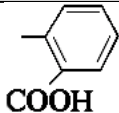
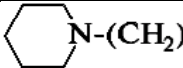
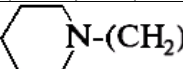
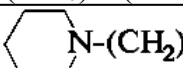
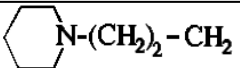
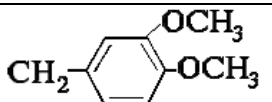
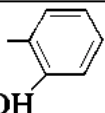
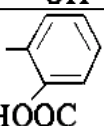
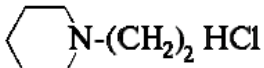
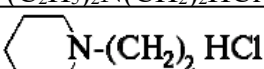
Пример	A	R ₁	Выход, %	Метод примера
1	2	3	4	5
13	-CH ₂ -	CH ₃ CH ₂	43	3
14	-CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	45	3
15	-CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	49	3
16	-CH ₂ -	(CH ₃) ₂ CH-	44	3
17	-CH ₂ -	HOCH ₂ CH ₂ -	45	3
18	-CH ₂ -		51	5
19	-CH ₂ -		49	7 b
20	-CH ₂ -		47	3
21	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ COOH	48	3
22	-CH ₂ -		48	3
23	-CH ₂ -		45	3
24	-CH ₂ -		47	5
25	-CH ₂ -CH ₂ -	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ -	43	7 b
26	CH ₂ -CH ₂ -		45	7 b
27	CH ₂ -CH ₂ -	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ -	47	7 b
28	-(CH ₂) ₃ -	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ -	44	7 b
29	-(CH ₂) ₃ -			7 b
30	-(CH ₂) ₄ -	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ -	43	7 b
31	-(CH ₂) ₄ -		45	7 b

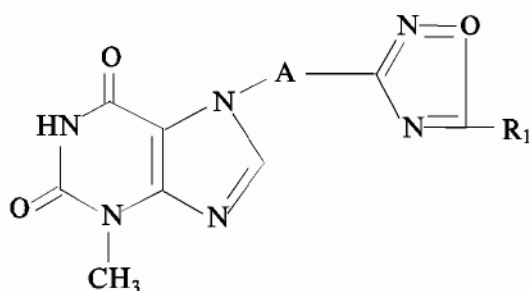
Таблица 4

Пример	A	R ₁	Т. пл., °С.	Успокаивание кашля у морских свинок ID ₅₀ , Im., мг/кг	Токсичность на мышах LD ₅₀ ., Ip., мг/кг
1	2	3	4	5	6
3	CH ₂	CH ₃	262-264	12.9	700.0
6	CH ₂	CH ₂ Cl	240-241	29.3	250.0

7	CH ₂	(C ₂ H ₅) ₂ N CH ₂ · HCl	220	13.1	457.2
8	CH ₂	Циклогексил	245-248	20.3	480.0
9	CH ₂	Ph CH ₂	188-190	31.2	583.1
10	(CH ₂) ₂	CH ₃	258-260	18.5	687.0
11	(CH ₂) ₂	 N-(CH ₂) ₂ - CH ₂	254	18.4	461.0
12	(CH ₂) ₃	CH ₃	250-251	26.5	580.5
13	CH ₂	CH ₃ CH ₂	248-250	17.7	654.0
14	CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	238	13.8	624.0
15	CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₃	232-234	15.4	617.0
16	CH ₂	(CH ₃) ₂ CH	235	24.0	555.0
17	CH ₂	HO(CH ₂) ₂	241-243	31.2	693.0
18	CH ₂	-CH ₂ - N  HCl	220	21.7	448.0
19	CH ₂	-CH ₂ - N  O HCl	225	23.5	460.0
20	CH ₂		190	71.2	514.0
21	CH ₂	(CH ₂) ₃ COOH	200	31.0	467.0
22	CH ₂		235-237	49.5	250.0
23	CH ₂		250	34.1	307.0
24	CH ₂		254	29.5	300.0
25	(CH ₂) ₂	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ HCl	222	19.0	601.0
27	(CH ₂) ₂	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ HCl	228	13.1	624.0
28	(CH ₂) ₃	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ HCl	234	15.7	640.0
29	(CH ₂) ₂	 N-(CH ₂) ₂ HCl	232	19.3	514.0
30	(CH ₂) ₄	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ HCl	217	184	571.0
31	(CH ₂) ₄	 N-(CH ₂) ₂ HCl	210	22.2	540.0
Кодеин HCl		Известное		71.7	72.4
CH-170		Известное		71.7	529.7

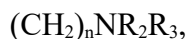
Формула изобретения

1. Способ получения производных оксадиазолалкилпурина общей формулы



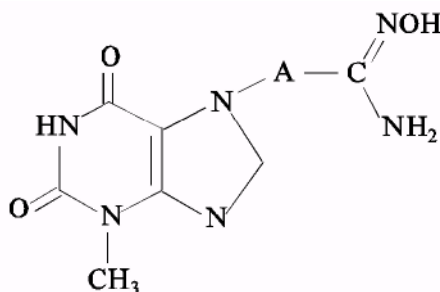
где A-C₁-C₄ - алкилен;

R₁-(C₁-C₄) - алкил, окси(низший алкил), хлор(низший алкил), карбокси(низший алкил), циклогексил, фенил, оксифенил, карбоксифенил, бензил, диметоксибензил, аминоалкил общей формулы



где n = 1 - 3, целое число;

R₂ и R₃-C₁-C₄ - алкил или вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пиперидиновое или морфолиновое кольцо, или их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, отличающийся тем, что амидоксим общей формулы

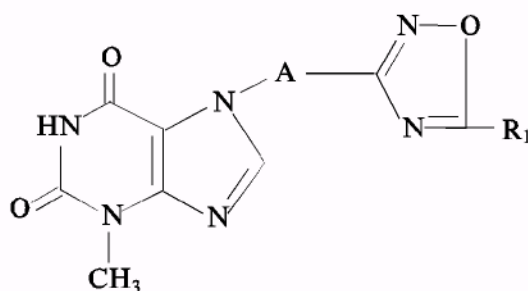


где A имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с низшим алкиловым эфиром карбоновой кислоты общей формулы



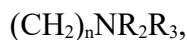
где R₁ имеет указанные значения, при нагревании в среде органического растворителя в присутствии этилата щелочного металла или гидроокиси щелочного металла с последующим выделением целевого соединения в виде основания или фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли.

2. Способ получения производных оксадиазолалкилпурина общей формулы 1

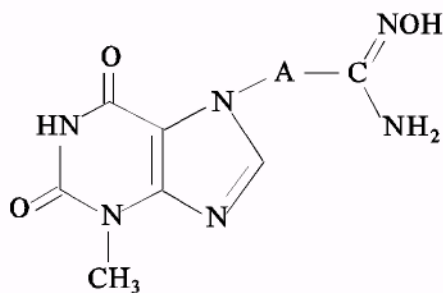


где A-C₁-C₄ - алкилен;

R₁-C₁-C₄ - алкил, окси(низший алкил), хлор(низший алкил), карбокси(низший алкил), циклогексил, фенил, оксифенил, карбоксифенил, бензил, диметоксибензил, аминоалкил общей формулы

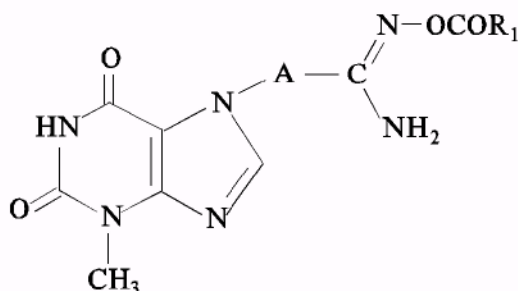


где n = 1 - 3, целое число; R₂ и R₃-C₁-C₄ - алкил или вместе с азотом азота, с которым они связаны, образуют пиперидиновое или морфолиновое кольцо, или их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, отличающийся тем, что амидоксим общей формулы II



где А имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с галоидангидридом, или ангидридом карбоновой кислоты общей формулы III
 R_1COOH ,

где R_1 имеет указанные значения, и полученное при этом промежуточное соединение общей формулы IV



где А и R_1 имеют указанные значения, выделяют и/или подвергают циклизации путем дегидратации при нагревании с последующим выделением целевого соединения в виде основания или в виде фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, или при необходимости полученное соединение общей формулы 1, где R_1 - хлор(низший алкил), подвергают взаимодействию с амином, соответствующим указанной аминоалкильной группе, с последующим выделением соединения общей формулы 1, где R_1 - аминоалкил приведенной формулы, в виде основания или фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли.

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