

(19) **KG** (11) **75** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁵ **C07D 473/06**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

(10) 1602862

(21) 4355201/SU

(22) 19.02.1988

(31) 4230/86

(32) 09.10.1986

(33) HU

(46) 01.07.1995, Бюл. №3, 1996

(71)(73) Хинойн Дьедьсер еш Ведьесети Термекек Дьяра РТ, НУ

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



(56) Arzneimittel - Forschung, 617-621, 1966. J. Chem. Res (M), 1979, 801.



А.с. №1344756, кл. C07D 473/08, 1983

(54) **Производные оксадиазолилалкилпурина, проявляющие противокашлевую активность**

(57) Изобретение касается гетероциклических веществ, в частности производных оксадиазолилалкилпурина общей ф-лы:

$$\text{N}(\text{CH}_3)\text{-C}(\text{O})\text{-NH-C}(\text{O})\text{-C}=\text{C-N=CH-N-}\overline{\text{A-C=N-O-CR=N}}, \text{ где } \text{A} = \text{-CH}_2\text{-}, \text{R}_1 =$$

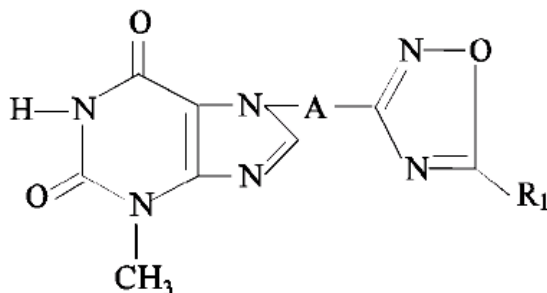
C_2H_5 ; CH_2Cl , ; $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_3$; $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH}$; CH_2  · HCl;

CH_2 -  · HCl CH_2 - $\overline{\text{C=CH-C}(\text{OCH}_3)=\text{C}(\text{OCH}_3)\text{-CH=CH}}$; $(\text{CH}_2)_3\text{-C}(\text{O})\text{-OH}$; C_6H_5 ; $\text{C}_6\text{H}_4\text{-2-OH}$ или $\text{C}_6\text{H}_4\text{-2-C}(\text{O})\text{-OH}$ или, когда $\text{A} = (\text{CH}_2)_n$, то при а) $n = 1$ или 2 , $\text{R}_1 = (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N-CH}_2 \cdot$ HCl; б) $n = 2$ или 4 $\text{R}_1 =$  $\text{N-(CH}_2)_2 \cdot$ HCl; в) $n = 1\text{-}4$ $\text{R}_1 = (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N-(CH}_2)_2 \cdot$ HCl; г) $n = 1\text{-}$


4 $\text{R}_1 = \text{CH}_3$, проявляющих противокашлевую активность, что может быть использовано в медицине. Цель - создание новых более активных веществ указанного класса. Синтез, например, 3,7 - дигидро-3-метил - 7 - [(5 - хлорметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]-1Н-пурин - 2,6-диона ведут ацилированием 2-[3-метилксантин-7-ил]ацетамидооксима хлорацетилхлоридом в присутствии Na_2CO_3 в среде безводного ацетона. Новые

соединения при токсичности LD_{50} - 250-700 мг/кг имеют более высокую противокашлевую активность при меньшей дозе, чем известные соединения, и они не оказывают блокирующего дыхания действия и значительно улучшают дыхание. 3 табл.



Изобретение относится к новым производным оксадиазолилалкилпурина формулы 1:

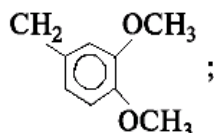



где A - CH_2 -;

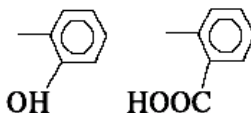
$R_1 = -CH_2CH_3$; $-CH_2Cl$; -;

$PhCH_2$ -; $CH_3(CH_2)_3$ -; $CH_3(CH_2)_4$ -;
 $(CH_3)_2CH$ -;

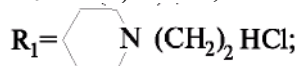
$-CH_2-N$  HCl ; CH_2-N  $\cdot HCl$



$(CH_2)_3COOH$;  ;



когда A = $(CH_2)_n$, где n = 1, 2 $R_1 = (C_2H_5NCH_2) \cdot HCl$; или когда A = $(CH_2)_n$, где n = 2, 4



или когда A = $(CH_2)_n$, где n = 3, 4 $R_1 = (C_2H_5)_2N(CH_2)_2 \cdot HCl$; или когда A = $(CH_2)_n$, где n = 1-4 $R_1 = CH_3$, проявляющие противокашлевую активность и которые могут найти применение в медицине при заболевании органов дыхания.

Цель изобретения - изыскание в ряду производных оксадиазолилалкилпурина новых соединений, проявляющих более высокую противокашлевую активность.

Пример 1.

а. 35.0 г (0.25 моль) 3-метилксантина растворяют в 81.4 мл (0.25 моль) 10 %-ного раствора гидроокиси натрия, кристаллизация происходит в течение нескольких минут. Воду отгоняют при пониженном давлении, а следы воды удаляют азеотропной перегонкой с толуолом. Остаток суспендируют в 350 мл диметилформаида, после чего при 100°C при перемешивании добавляют по каплям раствор 19.0 г (0.25 моль) хлорацетонитрила и 80 мл диметилформаида. Реакционную смесь перемешивают еще 1 ч при 100°C, фильтруют в горячем состоянии, осадок (хлористый натрий) промывают горячим диметилформаидом 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, т. пл. 285-287°C.

б. К раствору 3.2 г гидросиламин- 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 %); т. пл. выше 320°C.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 3.35 (s, 3H, 3-Me); 4.85 (s, 2H, NCH₂-); 8.08 (s, 1H, 8-H); 9.79 (s, 1H, N-OH); 11.21 (bs, 1H, 1-NH).

с. Смесь, образованную 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, pH раствора устанавливают 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, т. пл. 262-264°C.

¹H-ЯМР (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 2. Смесь 3.76 г (20 ммоль) 3-метилксантиннатрия, 100 мл диметилформамида и 2.60 г (19.6 ммоль) 3-хлорметил-5-метил-1, 2, 4-оксадиазола перемешивают при 100°C 1.5 ч. Реакционную смесь фильтруют в горячем состоянии и к фильтрату добавляют 5 мл метанола. Получают 3.65 г 3, 7-диметил-3-метил-7-[(5-метил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил)-метил]-1Н-пурин-2,6-диона, выход 69 %, т. пл. 262-264°C.

Пример 3.

а. Раствор 2.38 г 2-(3-метилксантин-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)-ацетамидоксидоксим фильтруют и промывают небольшим количеством метанола. Получают 3.60 г продукта с т. пл. выше 220°C (разл.).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 2.01 (s, 3H, Oac); 3.34 (s, 3H, 3Me); 4.97 (s, 2H, NCH₂-); 6.70 (bs, 2H, NH); 8.07 (s, 1H; 6-H); 11.24 (bs, 1H, 1-NH).

б. 2.0 г 0-ацетил-2-(3-метилксантин-7-ил)-ацетамидоксима перемешивают в смеси 160 мл буферного раствора Бриттона-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, т. пл. 262-264°C.

Пример 4. 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 1-хлорацетил-2-(3-метилксантин-7-ил)-ацетамидоксима. Продукт сушат до постоянной массы при 105°C и при давлении 133 Па 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)-1Н-пурин-2, 6-диона.

Пример 5. 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 образуют при помощи этанолового хлористого водорода 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-дионгидрохлорида.

б. 1.41 г 0-хлорацетил-2-(3-метилксантин-7-ил)-ацетамидоксима смешивают по каплям с 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]-1Н-пурин-2, 6-дионгидрохлорида.

с. 2.38 г 2-(3-метилксантин-7-ил)-ацетамидоксима в 20 мл пиридина перемешивают с 3.0 г диэтиламиноацетилхлорида при температуре, не превышающей 20°C. Реакционную смесь нагревают на водяной бане 2 ч и сгущают. Остаток промывают водой. Гидрохлорид образуют с этаноловым хлористым водородом и кристаллизуют из воды. Получают 2.1 г 3-[(3-метилксантин-7-ил)-метил]-5-диэтиламинометил-1, 2, 4- оксадиазолгидрохлорида.

d. Смесь 2.38 г 2-(3-метилксантин-7-ил)-ацетамидоксима, 200 мл толуола, 1.36 г этилата натрия и 3.46 г простого этилового эфира (3-диэтиламинопропионовой кислоты нагревают до кипения в течение 12 ч при перемешивании в снабженной водоотделителем колбе. Реакционную смесь сгущают при пониженном давлении, устанавливают 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-дионгидрохлорида.

Пример 6. 2.38 г 2-(3-метилксантин-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 рН 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]-1Н-пурин-2, 6-диона с т. пл. 245-248°C.

Пример 7. 2.38 г 2-(3-метилксантин-7-ил)-ацетамидоксима обрабатывают как в примере 6 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]-1Н-пурин-2, 6-диона.

Пример 8. 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 рН 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]-1Н-пурин-2, 6-диона с т. пл. 258-260°C.

Пример 9. 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-пиперидинопропионовой кислоты нагревают до кипения в течение 10 ч при перемешивании в снабженной водоотделителем колбе. Реакционную смесь сгущают. Остаток обрабатывают водой, устанавливают рН до 7, осажженный осадок промывают водой, образуют гидрохлорид в этаноле. Получают 2.6 г 3, 7-дигидро-3-метил-7-{2-[5-(2-пиперидино-этан-1-ил)-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил]-этан-1-ил}-1Н-пурин-2, 6-дионгидрохлорида.

Пример 10. 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, 4-оксадиазол-3-ил)-пропан-1-ил]-1Н-пурин-2, 6-диона.

Примеры 11-31. Сведены в табл. 1 и получены аналогично описанным примерам.

Определяют успокаивающее кашель действие, оказанное на вызванный впрыскиванием 15 %-ной лимонной кислоты морским свинкам кашель, через 1 ч после перорального назначения тест-соединения, и полученные величины ID₅₀ (мг/кг) указаны в табл. 2.

Из данных табл. 2 видно, что при оральном назначении тест-соединение по абсолютной интенсивности успокаивающего кашель действия значительно превосходит примененные в качестве эталонного соединения тест-соединения 2-4 и 6. Производное ксантиниламидоксима соединение 5 практически не имеет никаких успокаивающих

кашель свойств.

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-диона (I) следующее:

Период предшествующего лечения, ч	ID ₅₀ , мг/кг
0.5	7.5
1.0	8.5
2.0	14.4
4.0	13.8
8.0	32.6

Измеренная на крысах острая токсичность (внутрибрюшинное назначение) тест-соединений следующая:

Тест-соединение	Токсичность на крысах LD, мг/кг
1	700.0
Аналог 1	529.7
Аналог 2	72.4

Соединение 1-(3, 7-дигидро-3-метил-7-[(5-метил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил)-метил]-1Н-пурин-2, 6-дион обладают не только при оральном применении, но и при внутривенном очень сильной активностью, подавляющей кашель. Оно уменьшает в зависимости от дозы (0.5-8.0 мг/кг i.v.) кашель, вызываемый механическим стимулированием Trachea Bifurcatio у наркотизированных нембуталом кроликов.

Через 2 мин после внутривенного введения ЕД₅₀ составляет 2.24 (1.85-2.72) мг/кг.

Терапевтический индекс соединения 1 в этом опыте в десять раз благоприятнее терапевтического индекса контрольных соединений.

Успокаивающее кашель действие соединений формулы I определяют на морских свинках при пероральном назначении. Скрининговые испытания проводят внутримышечно на мышах.

Кашель вызывают ингаляцией спрея с содержанием 15 %-ной лимонной кислоты. Величину ID₅₀ (ингибиторная доза 50) определяют по дозе, которая может продлить период времени до первого приступа кашля в три раза на 50 % тестируемых животных. Каждую дозу испытывают на 10 животных. Основной период времени измеряют 24 ч перед экспериментами.



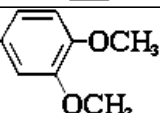
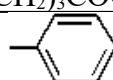
Сравнение проводят с кодеин-гидрохлоридом и 3, 7-дигидро-1, 3-диметил-7-[(5-метил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил)-метил]-1Н-пурин-2, 6-дионом, содержащим пуриновую структуру и кольцо оксадиазола. Токсичность определяют также на мышах при внутрибрюшинном введении.

Результаты испытаний даны в табл. 3.

Таким образом, производные оксадиазолилалкилпурина проявляют более высокую противокашлевую активность в меньшей дозе, чем известные и обладают, при этом, более низкой токсичностью. Соединения не оказывают никакого блокирующего дыхания действия, а значительно улучшают дыхание.

Таблица 1

Пример	A	R ₁	Метод по примеру
1	2	3	4
11	-CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ -	1 с

12	-CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	1 с
13	-CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	1 с
14	-CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₄ -	2
15	-CH ₂ -	(CH ₃) ₂ CH-	1 с
16	-CH ₂ -	HOCH ₂ CH ₂ -	1 с
17	-CH ₂	-CH ₂ -N 	5
18	-CH ₂	-CH ₂ -N 	5
19	-CH ₂ -	-CH ₂ - 	1 с
20	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ COOH	1 с
21	-CH ₂ -	- 	1 с

Продолжение таблицы 1

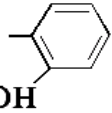
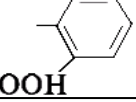







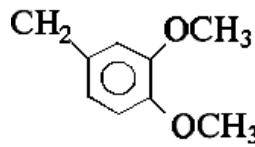

22	-CH ₂ -		1 с
23	-CH ₂ -		3 б
24	-CH ₂ -CH ₂	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ -	5
25	-CH ₂ -CH ₂ -	 N-(OH ₂) ₂ -	5
26	-CH ₂ -CH ₂	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ -	5
27	-(CH ₂) ₃	(C ₂ H ₅) ₂ N(OH ₂) ₂ -	5
28	-(CH ₂) ₃	 N-(CH ₂) ₂ -	5
29	-(CH ₂)-	CH ₃	2
30	-(CH ₂) ₄ -	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂	5
31	-(CH ₂) ₄ -	 N-(CH ₂) ₂ -	5

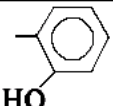
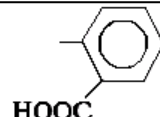

Таблица 2

Тест-соединение	Тест-соединение химическая номенклатура	Успокаивающее кашель действие на морских свинках, определенное через 1 ч 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 (аналог)	3, 7-Дигидро-1, 3-диметил-7-/(5-метил-1, 2, 4-оксадиазол-3-ил/-метил//)-1Н-пурин-2, 6-дион	111.2


3 (аналог)	3-(2, 2-Дифенилэтан-1-ил)-5-(2-пиперидиноэтан-1-ил)-1, 2, 4-оксадиазол х х НСl (преноксдиазин НСl)	60.5
4 (эталон)	Кодеин • НСl	65.7
5	2-(3-Метил-ксантин-7-ил)-ацетамидоксим	При дозе 50 мг/кг при пероральном назначении неэффективности
6 (этанол)	Декстрометорфан	29.0

Таблица 3

Пример	A	R ₁	Т. пл. ,°C	Успокаивание кашля у мышей, ID ₅₀ мг/кг	Токсичность на мышях при внутри- брюшинном введении LD ₅₀ , мг/кг
1	2	3	4	5	6
3	CH ₂	CH ₃	262-264	12.9	700.0
4	CH ₂	CH ₂ Cl	240-241	29.3	250.0
5	CH ₂	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ • НСl	220 (b)	13.1	457.2
6	CH ₂		245-248	20.3	480.0
7	CH ₂	PhCH ₂	188-190	31.2	583.1
8	(CH ₂) ₂	CH ₃	259-260	18.5	687.0
9	(CH ₂) ₂	 N-(CH ₂) ₂ -CH ₂ НСl	254 (b)	18.4	461.0
10	(CH ₂) ₃	CH ₃	250-251	26.5	680.5
11	CH ₂	CH ₃ CH ₂	248-250	17.7	654.0
12	CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₂	238	13.8	624.0
13	CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₃	232-234	15.4	617.0
14	CH ₂	CH ₃ (CH ₂) ₄	230-232	19.0	589.0
15	CH ₂	(CH ₃) ₂ CH-	235	24.0	555.0
16	CH ₂	HO(CH ₂) ₂	241-243	31.2	693.0
17	CH ₂	-CH ₂ -N  НСl	220 (b)	21.7	448.0
18	CH ₂	-CH ₂ -N  О НСl	225 (b)	23.5	460.0
19	CH ₂		190	71.2	514.0
20	CH ₂	(CH ₂) ₃ COOH	200 (b)	31.0	467.0
21	CH ₂		235-237	49.5	250.0

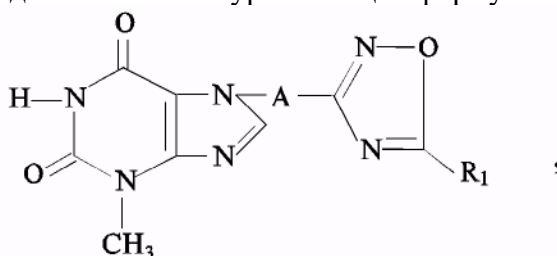
22	CH ₂		250	34.1	307.0
23	CH ₂		254 (b)	29.5	300.0
24	(CH ₂) ₂	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ • HCl	222 (b)	19.0	601.0
25	(CH ₂) ₂	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ • HCl	228 (b)	13.1	624.0
26	(CH ₂) ₃	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ • HCl	234 (b)	15.7	640.0
27	(CH ₂) ₂	 N-(CH ₂) ₂ • HCl	232 (b)	19.3	514.0
28	(CH ₂) ₄	CH ₃ -	251-253	25.7	670.0




Продолжение таблицы 3

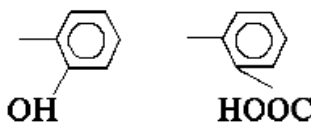
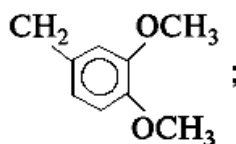
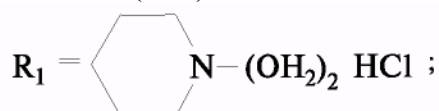
29	(CH ₂) ₄	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ - HCl	217 (b)	18.4	571.0
30	(CH ₂) ₄	 N-(CH ₂) ₂ • HCl	210 (b)	22.2	540.0
Аналог 1				71.7	72.4
Аналог 2				71.7	529.7

Формула изобретения

Производные оксадиазолилалкилпурина общей формулы



где А - CH₂; R₁ = -CH₂CH₃; -CH₂Cl; , PhCH₂; CH₃(CH₂)₃; CH₃(CH₂)₄; (CH₃)₂CH;
-CH₂-•HCl; CH₂-•HCl;

когда А = (CH₂)_n, где n = 1,2R₁ = (C₂H₅)₂NCH₂ • HCl; или когда А = (CH₂)_n, где n = 2,4

или когда А = (CH₂)_n, где n = 3,4 R₁ = (C₂H₅)₂ • N(CH₂)₂ • HCl или когда А = (CH₂)_n, где n = 1 - 4, R₁ = CH₃ проявляющие противокашлевую активность.

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