

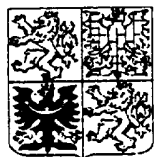
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 155

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1701-83**

(22) Přihlášeno: **11. 03. 83**

(30) Právo přednosti:
12. 03. 82 HU 82/5731
21. 01. 83 HU 83/1375

(40) Zveřejněno: **12. 02. 97**
(Věstník č. 2/97)

(47) Uděleno: **24. 03. 97**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **14. 05. 97**
(Věstník č. 5/97)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
C 07 D 473/08
A 61 K 31/52

(73) Majitel patentu:

CHINOIN GYOGYSZER-ÉS VEGYÉSZETI
TERMÉKEK GYÁRA R. T., Budapest, HU;

(72) Původce vynálezu:

Korbonits Deszö dr. dipl. ing., Budapest, HU;
Szomor Mária dipl. ing., Budapest, HU;
Héja Gergely dr. dipl. ing., Budapest, HU;
Szvoboda Ida, Budapest, HU;
Kiss Pál dr. dipl. ing., Budapest, HU;
Gönczi Csaba dr. dipl. ing., Budapest, HU;
Pálosi Endre dipl. ing., Budapest, HU;
Kovács Gábor dr. dipl. ing., Budapest, HU;
Kun Judit dipl. ing., Budapest, HU;
Minker Emil dr., Budapest, HU;
Virág Sándor dr., Budapest, HU;
Sebestyén Gyula dr., Budapest, HU;
Szüts Tamás dr. dipl. ing., Budapest, HU;

(74) Zástupce:

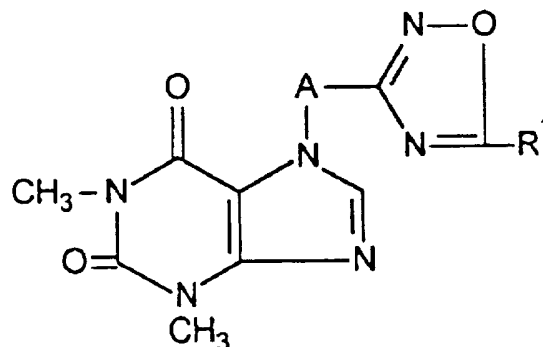
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název vynálezu:

**Nové theofylinové deriváty,
substituované v poloze -7 a způsob jejich
výroby i použití**

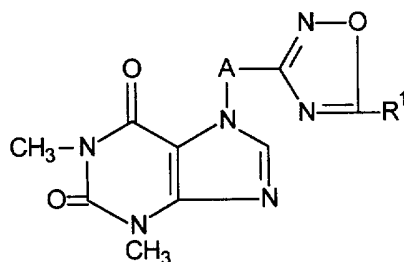
(57) Anotace:

Nové theofylinové deriváty, substituované v poloze -7-, obecného vzorce I, jakož i způsob výroby těchto theofylinových derivátů a jejich použití ve formě adičních solí s kyselinami ve farmaceutických přípravcích s cennými účinky, hlavně z hlediska útlumu kašle, bronchitid s částečnou protizánětlivou účinností.



CZ 282 155 B6

Předmětem vynálezu jsou nové theofylinové deriváty, substituované v poloze -7-, obecného vzorce I



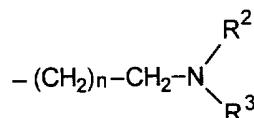
(I)

jakož i způsob jejich výroby a použití těchto látek i jejich solí ve formě farmaceutických přípravků.

V uvedeném obecném vzorci I znamená

A vždy přímou nebo větvenou alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$

R¹ znamená přímou nebo větvenou alkylovou, halogenalkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu vždy s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 nebo 6 atomy uhlíku, 2-ethoxyethylovou nebo karbonylalkylovou skupinu či aminoalkylovou skupinu obecného vzorce



kde n znamená 0, 1, 2 nebo 3 a

R² i R³ znamenají vodík, přímou nebo větvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo tvoří R² a R³ spolu s dusíkovým atomem piperidinový, morfolinový, pyrrolidinový nebo piperazinový kruh, ve kterém může být dusíkový atom substituován methylovou skupinou, nebo

R¹ znamená nesubstituovanou či halogenem nebo hydroxylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu nebo hydroxylovou skupinu, dále benzylovou, 2,2-difénylethylovou nebo theofylin-7-ylmethylovou skupinu. Do rozsahu vynálezu spadá i způsob výroby takových sloučenin, jakož i jejich odpovídající, fyziologicky vhodné a způsobitelné adiční soli s kyselinami.

Do rozsahu tohoto vynálezu spadají i odpovídající adiční soli sloučenin obecného vzorce I. S výhodou běží o adiční soli se snadno dostupnými kyselinami, a lze v tomto směru použít anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová nebo fosforečná, nebo některou z organických kyselin, jako je kyselina octová, jantarová, glykolová, mléčná, vinná, citronová, askorbová, maleinová, benzoová, hydroxybenzoylbenzoová, nikotinová nebo toluensulfonová. Mezi soli sloučenin obecného vzorce I je možno také zahrnout kvarterní amoniové soli, jakož i soli působením nižších alkyhalogenidů, alkylsulfátů a alkylfosfátů, v takovém případě s výhodou lze jmenovat methyljodid, methylbromid nebo methylsulfát.

Halogenalkylovou skupinou se rozumí skupina o 1 až 5 atomech uhlíku v alkylové části, s výhodou je to skupina chlormethylová, chlorethylová, chlorpropylová a chlorbutylová.

Karbonylalkylové skupiny obsahují s výhodou 2 až 5 atomů uhlíku, hydroxyalkylové skupiny 1 až 5 atomů uhlíku. V případech, kdy substituenty R^2 a R^3 tvoří s atomem dusíku společný kruh, jde s výhodou o cyklus piperidinový, piperazinový, pyrrolidinový, morfolinový a N-methylpiperazinový.

5

Další cennou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou látky, kde R^1 znamená nebo obsahuje aminoalkylovou skupinu, a tyto látky se vyznačují účinností proti kašli, rozšiřují průdušky a dále mají vyslovený protizánětlivý účinek.

10

Část sloučenin, získaných postupem podle tohoto vynálezu, obsahuje centrum chiralitu. Tyto sloučeniny lze pro lékařské účely použít jako racemáty nebo v opticky aktivní čisté formě. Pod označením těchto sloučenin je tedy třeba rozumět jak racemáty, tak i opticky aktivní sloučeniny.

15

Je známo, že po delší dobu se používá proti kašli kodein a jemu podobné sloučeniny, či látky od kodeinu odvozené. Mají centrální účinek a potlačují kašlací reflex. A protože centrální účinek není specifický, má kodein a příbuzné sloučeniny řadu nežádoucích účinků vedlejších, především se snižuje intenzita dýchání, takže v mnoha případech, především u astmatu, je jejich použití nepřijatelné. Z tohoto důvodu jsou hledána další činidla proti kašli, která by nepůsobila přes centrální nervovou soustavu a nebrzdila dýchání. Sem patří také některé 1,2,4-oxadiazolové

20

deriváty, z nichž nejdůležitější je zatím Prenoxdiazin, popsán v maďarském patentovém spise č. 151 738.

Je také známo, že se theofylin a řada jeho derivátů vyznačuje účinkem na rozšíření průdušek, což usnadňuje dýchání. Takové sloučeniny hrají důležitou úlohu při léčbě astmatu.

25

V poslední době jsou hledány sloučeniny, po jejichž podání by bylo možno utišit kašel bez potlačení dýchání a současně rozšířit průdušky a tak spojit oba příznivé účinky.

30

Výsledkem těchto snah jsou látky, které je možno aplikovat proti kašli, prozatím však bylo nutno dosahovat takových účinků mechanickým smísením dvou látek různého typu, z nichž každá měla jeden z požadovaných účinků. Takové směsi byly popsány například v belgickém patentovém spise 874 773 a v americkém patentovém spise 4 197 300.

35

Nyní bylo zjištěno, že theofylinové deriváty obecného vzorce I tiší kašel, rozšiřují průdušky a působí protizánětlivě. V závislosti na typu substituentů je v některých případech účinek těchto látek na kašel výraznější než účinek Prenoxdiazinu a Kodeinu, přičemž tento účinek je současně spojen se spasmolytickým účinkem na průdušky, který je podobný účinku theofylinu, takže tyto látky je možno užít i v případě astmatu. Je také velmi překvapující, že toxicita sloučenin obecného vzorce I je pouze zlomkem toxicity Prenoxdiazinu nebo Kodeinu.

40

Vzhledem k výjimečně cenným farmaceutickým účinkům je možno sloučeniny obecného vzorce I, vyrobené způsobem podle vynálezu, používat v lékařství, především k léčbě onemocnění dýchacích cest, zejména k rozšíření průdušek, k léčbě astmatu a k předcházení těchto stavů, dále jako účinnou látku proti kašli a mimoto i jako protizánětlivou účinnou látku.

45

Účinek sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, na kašel a toxicita některých typických sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, je uvedena v následující tabulce I a současně pro srovnání jsou uvedeny tytéž údaje pro známá léčiva Prenoxdiazin a Kodein. V tabulce I znamená Q utišující účinek na kašel u morčat, který byl vyvolán 15% sprejem kyseliny citronové

50

hodinu po podání zkoumané látky, která byla podána v dávce 50 mg/kg nitrosvalově, hodnota je vyjádřena v procentech kontroly.

Tabulka 1

A	R ¹	Q v %	Toxicita i.v.	LD ₅₀ pro myš p.o. mg/kg
CH ₂	CH ₃	54,31	416	1430
CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	51,15	390	1400
CH ₂	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	56,66	215	1445
CH ₂	(CH ₂) ₂ N 	54,15	240	1550
CH ₂	(CH ₂) ₂ N 	55,40	230	1530
CH ₂	(CH ₂) ₂ N  NCH ₃	54,50	224	1670
(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ N 	48,56	217	2600
(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ NH-i-C ₃ H ₇	54,66	200	1750
(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	51,48	237	2250
(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂ N 	47,66	220	1900
CH ₂ CH(OH)CH ₂	(CH ₂) ₂ N  NCH ₃	48,60	215	1800
Prenoxdiazin		44,50	34	920
Kodein		50,00	54	-

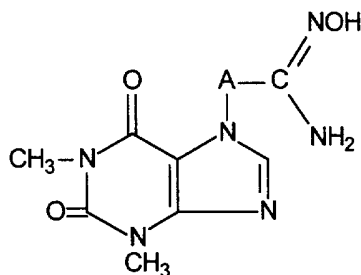
5 Z tabulky 1 je zřejmé, že sloučeniny obecného vzorce I mají ve většině případů i absolutně lepší účinek než známé látky, především však mají daleko příznivější terapeutický index a mimoto
 10 délka postranního řetězce A a změny substituentu R¹ nepůsobí nepříznivě ani na účinek na kašel, ani na toxicitu těchto sloučenin. Většinu těchto látek je možno s úspěchem užít k léčebným účelům. Poměr mezi toxicitou při nitrožilním podání a při perorálním podání ukazuje, že se sloučeniny obecného vzorce I v zaživací soustavě dobře vstřebávají. Tato skutečnost je zřejmá
 také z křivek účinnosti těchto látek, která byla stanovena při intraduodenálním a perorálním podání.

15 Je také nutno zdůraznit, že většina sloučenin obecného vzorce I se ve srovnání s Prenoxdiazinem dobře rozpouští ve vodě.

15 Ta skupina sloučenin podle vynálezu, v nichž R¹ znamená alkylový, aralkylový nebo arylový zbytek, představuje cenné látky, které jsou velmi účinné jak proti kašli, tak proti astmatu, rozšiřují průdušky a uklidňují zánět. Například 7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]-
 20 theofylin jak in vitro na izolovaných proužcích průdušnice králíka, tak in vivo při testu podle Konzetta a Röslera (Arch. exp. Path. Pharmacol. 195 (1940), 71), snižuje u morčat křeče průdušek, vyvolané histaminem, přičemž působí delší dobu než theofylinethylendiamin a mimoto působí i proti křečím, které byly vyvolány acetylcholinem, což má velký význam při astmatickém kašli. Toxicita u myši a u krys při nitrožilním podání ve srovnání s účinkem proti kašli znamená terapeutický index, který je přibližně pětikrát příznivější, než index kodeinu a více než desetkrát

příznivější, než index Prenoxdiazinu. Při pokusech na narkotizovaných kočkách zvyšuje tato sloučenina dechový objem a současně snižuje dechovou frekvenci, což je výhodné pro všechna onemocnění dýchacích orgánů. Dobrý léčebný účinek této skupiny sloučenin spočívá také v tom, že tyto látky mají příznivý účinek také ve znečištěném ovzduší, především v tabákovém kouři, jak je možno prokázat na kryších a jak bylo možno prokázat i na nemocných s chronickým astmatem.

Sloučeniny obecného vzorce I podle tohoto vynálezu je možno připravit tak, že se působí na amidoxim obecného vzorce II



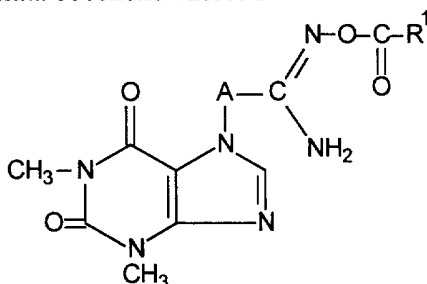
(II)

kde symbol A má dříve již zde uvedené významy, kyselinou obecného vzorce III



(III),

kde R^1 má uvedené již významy, nebo acylujícím derivátem takové kyseliny, a případně se cyklizuje takto získaná sloučenina obecného vzorce IV



(IV),

kde obecné symboly mají výše uvedené významy, a potom se získaná látka převede na odpovídající vhodnou sůl, nebo se ze soli uvolní báze.

Postup podle tohoto vynálezu se provádí v prostředí polárního nebo nepolárního organického rozpouštědla a/nebo ředidla za vyšší teploty, s výhodou 50 až 150 °C, zvláště za varu použitého rozpouštědla. Při použití nízkovroucího rozpouštědla, jako je například methanol, je možno provádět reakci pod tlakem, čímž probíhá reakce za vyšší teploty, než to odpovídá teplotě varu použitého rozpouštědla.

Z polárních rozpouštědel jsou výhodné alkoholy s 1 až 4 atomy uhlíku, amidy N-alkylovaných aminokyselin, jako je například dimethylformamid, z nepolárních rozpouštědel je možno uvést aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen a xyleny, případně z derivátů chlorbenzen. Vodu, jež vzniká v průběhu reakce, je možno odstranit azeotropním oddestilováním spolu s výše uvedenými rozpouštědly.

Amidoximy theofylinalkylkarboxylových kyselin, které jsou výchozími látkami při provádění postupu podle tohoto vynálezu, je možno získat známými postupy, s výhodou reakcí

odpovídajících theofylinalkylnitridů s hydroxylaminem, a to několikahodinovým varem v methanolu nebo ethanolu.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno zpracovávat do formy farmaceutických prostředků, které s výhodou obsahují jednotlivou dávku. Při jejich výrobě se používají běžné anorganické nebo organické nosiče, zahušťovadla a pomocné látky. Tyto prostředky se hodí pro enterální nebo parenterální podávání. S výhodou se sloučeniny podle tohoto vynálezu zpracovávají do formy sirupů, tablet, kapslí a čípků. Prostředky potom obsahují účinnou látku a nosič, například laktózu, D-glukózu, sacharózu, mannitol, sorbitol, celulózu a její deriváty, dále glycerol, kluzná činidla, například hlinky, mastek, kyselinu stearovou či její soli, polyethylenglykol, dále pojiva, například křemičitany, škroby a jejich deriváty, želatinu, methylcelulózu, plniva, pěnivé látky, barviva a látky, upravující chuť výsledného prostředku. Sloučeniny, vyrobené postupem podle tohoto vynálezu, je možno podávat také parenterálně ve formě například injekčních nebo infuzních roztoků. Farmaceutické prostředky s obsahem účinných látek podle tohoto vynálezu mohou obsahovat v případě potřeby další farmaceuticky účinné látky a připravují se běžnými postupy mísením, granulováním, přípravou dražé, rozpouštěním nebo lyofylizací. Obsahují obvykle 0,2 až 100%, s výhodou 1 až 50% účinné látky. Dávka účinné látky se mění v závislosti na různých faktorech, například na způsobu podávání, staří a stavu nemocného a podobně. Při perorálním podávání se denní dávka pohybuje v rozmezí 0,1 až 2,0 g při tělesné hmotnosti asi 70 kg.

Vynález je blíže popsán formou příkladů.

25 Příklad 1

a) 25,2 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu ve 250 ml anhydridu kyseliny octové se za zahřátí rozpustí. Roztok se nechá stát přes noc a následující den se smísí s 250 ml diethyletheru. Tímto způsobem se získá 2-(theofylin-7-yl)-O-acetylacetamidoximu, který má po překrystalování z ethanolu teplotu tání 201 °C.

b) 25,2 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu se ve směsi 400 ml bezvodého acetonu a 10,2 g triethylaminu uvede v reakci za stálého míchání se 78,5 g acetylchloridu. Tímto způsobem se ve výtěžku 78 % získá 23,1 g 2-(theofylin-7-yl)-O-acetylacetamidoximu o teplotě tání 201 °C.

c) 2,94 g 2-(theofylin-7-yl)-O-acetylacetamidoximu se zahřívá ve 20 ml pyridinu 2 hodiny na vodní lázni. Pak se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a odparek se nechá krystalizovat z vody. Ve výtěžku 93 % se tímto způsobem získá 2,58 g 7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinu o teplotě tání 135 až 136 °C.

Uzávěr kruhu je možno v pyridinu provádět také v anhydridu kyseliny octové, nebo kyselině octové, nebo také ve směsi těchto látek.

d) 15,12 g 2-theofylin-7-yl)acetamidoximu se zahřívá ve směsi 120 ml kyseliny octové a 8 ml anhydridu kyseliny octové na vodní lázni 2 hodiny. Po oddestilování rozpouštědla se tímto způsobem ve výtěžku 91 % získá 16,06 g 7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinu o teplotě tání 135 °C po překrystalování z methanolu.

e) Směs 5,04 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu, 2,16 g methylátu sodného, 10 ml ethylacetátu a 200 ml toluenu se za míchání vaří 20 hodin za současného odstraňování vody. V průběhu této doby se ke směsi přidá ještě 10 ml ethylacetátu po 5 podílech. Po odpaření rozpouštědla a krystalizaci z vody se tímto způsobem ve výtěžku 74 % získá 4,1 g 7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theofylinu o teplotě tání 135-136 °C.

f) Směs 5,04 g 2-(theofylin-7-yl)-acetamidoximu, 2,16 natriummethoxidu a 10 ml ethylacetátu se pod tlakem a za stálého potřepávání udržuje v 150 ml methanolu 8 hodin na teplotě 100 °C. Po zpracování reakční směsi se tímto způsobem získá 4,8 g (87 %) 7-[(5-methyl-1,2,4-oxydiazol-3-yl)-methyl]theofylinu o t.t. 135 až 136 °C.

5

h) V prostředí 20 ml octové kyseliny se zahřívá 2,94 g 2-(theofylin-7-yl)-O-acetylacetamidoximu 2 hodiny k varu. Ve výtěžku 2,62 g (94 %) se získá 7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theofylin o t.t. 134 až 135 °C.

10

i) 29,42 g 2-(theofylin-7-yl)-O-acetylamidoximu se rozpustí ve 400 ml vody při teplotě 97 až 99 °C a pH roztoku se upraví triethylaminem na hodnotu 7. Roztok se udržuje 5,5 hodin při uvedené teplotě a pak se upraví kyselinou chlorovodíkovou na pH 1. Po extrakci čtyřikrát 50 ml dichlorethanu, oddestilování rozpouštědla a překrystalování odparku z vody se tímto způsobem získá 24,5 g 7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinu o teplotě tání 135 až 136 °C.

15

j) Amidoxim, který byl užit v jednotlivých příkladech, je možno získat následujícím způsobem 10,96 g 7-kyanmethyltheofylinu, 7,64 g hydroxylaminhydrochloridu, 5,98 g methylátu sodíku a 50 ml methanolu se vaří 5 hodin na vodní lázni. Tímto způsobem se ve výtěžku 78 % získá 9,85 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu o teplotě tání 224 °C po překrystalování ze směsi vody a ethanolu.

20

k) Výchozí O-acetylamidoxim je možno získat následujícím způsobem:

25

Směs 25,42 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu, 100 ml dichlorethanu a 10,8 g anhydridu kyseliny octové se míchá 3 hodiny při teplotě 50 až 55 °C. Po zpracování směsi se získá 28,8 g 2-(theofylin-7-yl)-O-acetylacetamidoximu o teplotě tání 197 až 198 °C, tato výsledná látka se okamžitě dále použije.

30

Příklad 2

35

25,2 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu se ve 400 ml bezvodého acetonu za přítomnosti 8,6 g uhličitanu sodného acyluje roztokem 11,3 g chloracetylchloridu ve 40 ml acetonu. Tímto způsobem se ve výtěžku 83 % získá 27 g 2-(theofylin-7-yl)-O-chloracetylacetamidoximu. Tento produkt se za sníženého tlaku 133 Pa suší při teplotě 105 °C až do stálé hmotnosti, což trvá 20 až 60 minut. Po překrystalování z methanolu se tímto způsobem ve výtěžku 62 % získá 19,1 g 7-[(5-chlormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinu o teplotě tání 146 až 148 °C.

40

Příklad 3

45

a) Směs 5,04 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu, 2,16 g methylátu sodíku, 6,37 g ethylesteru kyseliny diethylaminooctové a 100 ml toluenu se vaří 15 hodin. Směs se za varu odpaří a odparek se nechá překrystalovat z cyklohexanu. Tímto způsobem se ve výtěžku 82 % získá 5,4 g 7-[(5-diethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol)methyl]theofylinu o teplotě tání 68 až 70 °C. Hydrochlorid taje při teplotě 206 až 210 °C.

50

b) Směs 9,0 g 7-[(5-chlormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinu, 6 ml diethylaminu a 50 ml toluenu se míchá na vodní lázni 8 hodin a pak se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se promyje vodou a pak se za horka rozpustí v 50 ml ethanolu. Roztok se vyčerí aktivním uhlím a pak se smísí s ethanolem, který obsahuje kyselinu chlorovodíkovou. Tímto způsobem se získá 8,3 g 7-[(5-diethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinhydrochloridu o teplotě tání 207 až 210 °C.

- c) roztoku 5,04 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu ve 40 ml bezvodého pyridinu se za stálého míchání a chlazení (teplota maximálně 20 °C) po kapkách přidá 3,0 g diethylaminoacetylchloridu. Reakční směs se míchá ve vodní lázni hodinu při teplotě místnosti a pak ještě 2 hodiny. Pak se směs odpaří dosucha a z odparu se v ethanolu vytvoří hydrochlorid. Tímto způsobem se ve výtěžku 83,8 % získá 6,1 g 7-[(5-diethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinhydrochloridu o teplotě tání 208 až 210 °C.
- d) K suspenzi 3,27 g 2-(theofylin-7-yl)-O-chloracetylacetamidoximu, získaného způsobem podle příkladu 2, ve 20 ml toluenu se po kapkách přidá 3 ml diethylaminu. Směs se vaří 8 hodin. Pak se ethanol s obsahem kyseliny chlorovodíkové vytvoří 7-[(5-diethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinhydrochlorid o teplotě 207 až 209 °C. Výtěžek je 2,6 g (71 %).
- e) Směs 5,04 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu, 2,16 g methylátu sodíku, 6,37 g ethylesteru kyseliny diethylaminocetové a 80 ml methanolu se míchá při teplotě 100 °C v uzavřeném systému pod tlakem 10 hodin. Po zpracování se tímto způsobem ve výtěžku 80 % získá 5,2 g 7-[(5-diethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinu o teplotě tání 69 až 70 °C po překrystalování z cyklohexanu.
- f) 30,9 g 7-[(5-chlormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinu a 18,5 g ftalimidkalia se vaří ve 300 ml dimethylformamidu za stálého míchání 6 hodin. Dimethylformamid se oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozetře se 300 ml ethanolu, smísí s 5,2 g hydrazinhydrátu a pak se zahřívá na vodní lázni 2 hodiny. Pak se směs silně okyselí vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové, povaří a za varu zfiltruje. Filtrát se odpaří. Po překrystalování z methanolu se tímto způsobem ve výtěžku 74,2 % získá 24,7 g 7-[(5-aminomethyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]theofylinhydrochloridu o teplotě tání 204 až 207 °C.
- g) 3,34 g 7-[(5-aminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinhydrochloridu, 0,8 g mravenčanu sodného a 30 ml 90% kyseliny mravenčí se zahřeje na vodní lázni až do rozpuštění všech složek. Po zchlazení se přidá 4,5 ml 30% formaldehydu. Směs se zahřívá 8 hodin na vodní lázni, pak se odpaří dosucha a odparek se rozetře s 10 ml 10% hydroxidu sodného. Organický podíl se extrahuje chloroformem. Působením ethanolu s obsahem kyseliny chlorovodíkové se tímto způsobem ve výtěžku 55 % získá 1,95 g 7-[(5-dimethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinhydrochloridu o teplotě tání 211 až 213 °C.
- h) 3,34 g 7-[(5-aminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinhydrochloridu a 4,5 g uhlíčitanu draselného se míchá v 80 ml dimethylformamidu při teplotě místnosti spolu s 2,2 g ethylbromidu 7 hodin. Rozpouštědlo se odstraní destilací za sníženého tlaku. Přidáním ethanolu s obsahem kyseliny chlorovodíkové se tímto způsobem ve výtěžku 62 % získá 2,2 g 7-[(5-diethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]-theofylinhydrochloridu o teplotě tání 207 až 208 °C po překrystalování z ethanolu.

Příklad 4

- a) Směs 25,2 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu, 200 ml toluenu, 6,8 g methylátu sodíku a 34,6 g ethylesteru kyseliny β -diethylaminopropionové se vaří 4 hodiny za stálého míchání za současného odstraňování vody. Po filtraci se vytvoří sůl přidáním 11,6 g kyseliny maleinové. Tímto způsobem se ve výtěžku 85 % získá 40,5 g 7-[(5-/2-diethylaminoethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinmaleinátu o teplotě tání 127 až 128 °C.
- b) Směs 5,04 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu, 2,16 g methylátu sodíku, 6,4 g ethylesteru kyseliny diethylaminopropionové a 100 ml toluenu se uvede v reakci způsobem podle příkladu a). Tímto způsobem se ve výtěžku 87 % získá 6,3 g 7-[(5-/2-diethylaminoethan-1-yl)-1,2,4-

oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinu o teplotě 69 až 70 °C po překrystalování z cyklohexanu.

c) Ke směsi 25,2 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu, 400 ml acetonu a 8,6 g hydrogen-
uhličitanu sodného se přidá roztok 9,1 g chloridu kyseliny akrylové ve 40 ml acetonu. Tímto
5 způsobem se získá 28,1 g 2-(theofylin-7-yl)-O-akroylacetamidoximu o teplotě tání 160 až 165 °C
po překrystalování z methanolu.

d) 6,12 g surového 2-(theofylin-7-yl)-O-akroylacetamidoximu se zahřívá ve 25 ml
diethylaminu na teplotu 110 °C 6 hodin. Pak se směs oddestiluje za sníženého tlaku a odparek se
10 nechá krystalizovat z cyklohexanu, čímž se ve výtěžku 80 % získá 5,8 g 7-[(5-/2-
diethylaminoethan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinu o teplotě tání 78 až 80 °C.

e) Směs 12,6 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu, 10 g ethylakrylátu, 5,2 ml diethylaminu,
3,4 g ethylátu sodíku a 200 ml ethanolu se vaří na teplotu 100 °C pod tlakem za stálého míchání
15 15 hodin. Pak se vytvoří sůl přidáním 5,8 g kyseliny maleinové. Tímto způsobem se ve výtěžku
61 % získá 14,5 g 7-[(5-/2-diethylaminoethan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinma-
leinátu o teplotě tání 126 až 128 °C.

f) Směs 12,6 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu, 10 g ethylakrylátu, 280 ml ethanolu a 3,4 g
20 ethylátu sodíku se vaří za stálého míchání 15 hodin. Tímto způsobem se ve výtěžku 95 % získá
16,0 g 7-[(5-/2-ethoxymethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl methyl]theofylinu. K produktu se přidá 20 ml
diethylaminu a směs se udržuje 8 hodin za stálého míchání na olejové lázni při teplotě 110 °C.
Pak se odpaří za sníženého tlaku, odparek se promyje vodou a pak se ve vřoucí ethanolu
25 vytvoří sůl přidáním 5,8 g kyseliny maleinové. Tímto způsobem se ve výtěžku 68 % získá 16,2 g
7-[(5-/2-diethylaminoethan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinmaleinátu o teplotě tání
125 až 128 °C.

g) Směs 5,04 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu, 4,8 g ethylesteru kyseliny hydrakrylové,
2,16 g ethylátu sodíku a 100 ml methanolu se zahřívá za stálého míchání pod tlakem 12 hodin na
30 teplotu 100 °C. Po oddestilování rozpouštědla se odparek nechá krystalizovat z vody. Tímto
způsobem se ve výtěžku 87 % získá 5,3 g 7-[(5-/2-hydroxyethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]-
theofylinu o teplotě tání 145 °C. Surová sloučenina se vaří ve směsi 20 ml thionylchloridu
a 20 ml benzenu 2 hodiny. Po oddestilování rozpouštědla se získá 7-[(5-/2-chlorethyl)-1,2,4-
oxadiazol-3-yl)methyl]theofylin, který se po přidání 50 ml dimethylformamidu, 6 ml diethyl-
35 aminu a 5 g uhličitanu draselného za intenzivního míchání zahřívá 10 hodin na teplotu 100 °C.
Tímto způsobem se ve výtěžku 61 % získá 4,4 g 7-[(5-/2-diethylaminoethyl/-1,2,4-oxadiazol-3-
yl)methyl]theofylinu o teplotě tání 65 až 68 °C, po krystalizaci z cyklohexanu.

40 Příklad 5

Směs 5,04 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu, 5,76 g ethylesteru kyseliny levulové, 1,12 g
hydroxidu draselného a 100 ml toluenu se 1,8 hodin vaří za stálého míchání za současného
odstraňování vody. Tímto způsobem se ve výtěžku 83 % získá 5,3 g 7-[(5-/butan-3-on-1-yl/-
45 1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinu o teplotě tání 135 až 140 °C po překrystalování
z ethanolu.

Příklad 6

50 3,32 g 7-[(5-/butan-3-on-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinu, získaného způsobem
podle předchozího příkladu, se zahřívá v 80 ml benzenu se 6 ml isopropylaminu pod tlakem na
teplotu 80 °C celkem 4 hodiny. Pak se reakční směs odpaří, odparek se rozpustí v 80 ml
methanolu a redukuje se působením 0,8 g tetrahydrogenboritanu sodného. Tímto způsobem se ve

výtěžku 53 % získá 2,0 g 7-[(5-/3-isopropylaminobutan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]-theofylinu o teplotě tání 55 až 61 °C.

5 Příklad 7

Směs 25,2 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu, 200 ml toluenu, 6,8 g methylátu sodíku a 37,4 g ethylesteru kyseliny γ -diethylaminomáselné se uvede v reakci způsobem podle příkladu 4a). Tímto způsobem se ve výtěžku 77 % získá 38 g 7-[(5-/3-diethylaminopropan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinmaleinátu o teplotě tání 119 až 121 °C.

Příklad 8

15 Směs 25,2 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu, 200 ml toluenu, 6,8 g methylátu sodíku a 40,2 g ethylesteru kyseliny δ -diethylaminovalerové se uvede v reakci způsobem, popsaným v příkladu 4a). Tímto způsobem se ve výtěžku 81 % získá 40,9 g 7-[(5-/4-diethylaminobutan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinmaleinátu o teplotě tání 130 až 132 °C.

20

Příklad 9

a) Ve 40 ml anhydridu kyseliny octové se rozpustí 13,3 g amidoximu β -(theofylin-7-yl)-propionové kyseliny a reakční směs se zahřívá hodinu k varu. Ve výtěžku 5,1 g (88 %) se takto získá 7-[2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-ethan-1-yl]theofylinu o t.t. 115 až 116 °C (po krystalizaci z ethylacetátu).

b) Směs 2,6 g amidoximu kyseliny β -theofylin-7-yl)propionové, 0,68 g natriummethoxidu, 10 ml ethylacetátu a 30 ml ethanolu se zahřívá pod tlakem na 110 °C 12 hodin. Ve výtěžku 2,2 g (76 %) se takto získá 7-[2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)ethan-1-yl]theofylinu o t.t. 113 až 115 °C (po krystalizaci z ethanolu).

Příklad 10

35

a) Roztok 39,19 g kovového sodíku v 500 ml methanolu se přidá k roztoku 118,4 g hydrochloridu hydroxylaminu v 100 ml vroucího methanolu, po filtraci se filtrát přidá k 112,6 g 7-(2-hydroxy-3-kyanopropan-1-yl)-theofylinu, získaného postupem podle německého patentového spisu 10 64 066. Směs se zahřívá 30 hodin a ve výtěžku 125,0 g (93 %) se izoluje amidoxim kyseliny 3-(theofylin-7-yl)-2-hydroxypropionové o t.t. 200 až 202 °C.

b) 6,28 g amidoximu, jak byl získán dle předchozího odstavce, se zahřívá za stálého míchání 12 hodin s 30 ml ethylacetátu a 100 ml ethanolu za přítomnosti 1,38 g natriummethoxidu. Ve výtěžku 5,7 g (89 %) se takto získá 7-[2-hydroxy-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theofylin o t.t. 148 až 150 °C (po krystalizaci z ethanolu).

Příklad 11

50 Směs 12,56 g amidoximu, získaného postupem podle příkladu 10a, 14,80 g ethylesteru kyseliny β -piperidinpropionové, 2,16 g natriummethoxidu a 200 ml toluenu se zahřívá 5 hodin k varu. Po odpaření se odpařek smísí se směsí benzenu a etheru v poměru 1 : 1, čímž se ve výtěžku 71 % získá 11,7 g 7-[2-hydroxy-3-(5-/2-piperidinoethan-1-yl/-1,2,4-diazol-3-yl)propan-1-yl]theofylinu

o teplotě tání 110 až 111 °C. Teplota tání maleinátu je 179 až 180 °C.

Příklad 12

5

a) Směs 57,9 g 7-(3-chlorpropan-1-yl)theofylinu, 12,29 g kyanidu sodného, 2,0 g jodidu sodného a 400 ml dimethylformamidu se míchá 3 hodiny při teplotě 90 °C. Tímto způsobem se ve výtěžku 88 % získá 49,1 g γ -(theofylin-7-yl)butyronitrilu o teplotě tání 146 až 150 °C.

10

b) Z nitrilu, získaného způsobem podle příkladu 12a), se způsobem, popsaným v příkladu 1j), získá působením hydroxylaminu ve výtěžku 94 % amidoxim kyseliny γ -(theofylin-7-yl)máselné, který se počíná zabarvovat při teplotě 190 °C.

15

c) Směs 7,29 g amidoximu kyseliny γ -(theofylin-7-yl)máselné, 9,01 g ethylesteru kyseliny β -diethylaminopropionové, 1,4 g methylátu sodíku a 80 ml toluenu se vaří 2 hodiny. Působením kyseliny maleinové se ve výtěžku 80 % získá 10,45 g 7-[3-(5-/2-diethylaminoethan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-1-yl]theofylinmaleinátu o teplotě tání 134 až 136 °C.

20

Příklad 13

25

a) Směs 3,85 g 2-(4-chlorbutan-yl-yl-oxy)pyranu, 4,04 g theofylinnatria, 0,01 g jodidu sodného a 15 ml dimethylformamidu se zahřívá za stálého míchání 2 hodiny na teplotu 110 °C. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, odparek se rozetře s vodou, směs se extrahuje chloroformem a z extraktu se chloroform oddestiluje. Zbývající olejovitá kapalina s vysokou viskozitou se vaří ve směsi 30 ml 96% ethanolu a 2 g prostředku Dowew 50 W za stálého míchání 8 hodin. Pak se roztok zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se nechá překrystalovat z ethylacetátu, čímž se ve výtěžku 85 % získá 4-(theofylin-7-yl)butanol-1 v množství 4,2 g.

30

b) Směs 2,52 g theofylinbutanolu, získaného podle předchozího odstavce, 30 ml benzenu a 0,9 ml thionylchloridu se hodinu vaří. Olejovitá kapalina, který zbývá po oddestilování rozpouštědla, vykristalizuje v průběhu stání. Tímto způsobem se ve výtěžku 96 % získá 2,61 g 1-chlor-4-(theofylin-7-yl)butanu o teplotě tání 91 až 93 °C.

35

c) Směs 2,7 g theofylinchlorbutanu, získaného podle předchozího odstavce, 0,51 g kyanidu sodného, 0,01 g jodidu sodného a 10 ml dimethylformamidu se zahřívá 5 hodin na teplotu 95 °C. Tímto způsobem se ve výtěžku 73 % získá 1,9 g δ -(theofylin-7-yl)valorinitrilu o teplotě tání 118 až 120 °C po překrystalování z ethylacetátu.

40

d) Způsobem podle příkladu 12b) se získá z nitrilu působením hydroxylaminu ve výtěžku 82 % amidoxim kyseliny δ -(theofylin-7-yl)valerové o teplotě tání 159 až 162 °C.

45

e) Směs 10,0 g amidoximu kyseliny δ -(theofylin-7-yl)valerové, 2,3 g ethylátu sodíku, 30 ml ethylacetátu a 30 ml ethanolu se vaří za stálého míchání 8 hodin. Tímto způsobem se ve výtěžku 75 % získá 8,1 g 7-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)butan-3-yl]theofylinu o teplotě tání 131 až 132 °C po překrystalování z ethanolu.

50

f) Směs 4,0 g amidoximu kyseliny δ -(theofylin-7-yl)valerové, 5,03 g ethylesteru kyseliny β -piperidinpropionové, 0,51 g methylátu sodíku a 70 ml toluenu se vaří. Působení 1,58 g kyseliny maleinové se užije k přípravě soli. Tímto způsobem se ve výtěžku 91 % získá 5,15 g 7-[4-(5-/2-piperidinethan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)butan-1-yl]theofylinmaleinátu o teplotě tání 146 až 147 °C.

Příklad 14

- a) Reakcí 16,8 g theofylinnatria, 17,2 g 2-(5-chlorpentan-1-yloxy)pyranu a 0,5 g jodidu sodného ve 30 ml dimethylformamidu způsobem podle příkladu 13a se ve výtěžku 61 % získá 13,5 g 5-(theofylin-7-yl)pentanol-1 o teplotě tání 113 až 115 °C.
- b) Způsobem podle příkladu 13b) se uvede v reakci 13,1 g 5-(theofylin-7-yl)pentanolu-1, 3,8 ml thionylchloridu a 0,2 ml pyridinu v 60 ml benzenu. Tímto způsobem se ve výtěžku 93 % získá 11,5 g 1-chlor-5-(theofylin-7-yl)pentanu o teplotě tání 78 až 80 °C.
- c) Způsobem podle příkladu 13c) se uvede v reakci 10,0 g 1-chlor-5-(theofylin-7-yl)pentanu a 2,44 g kyanidu draselného ve 40 ml dimethylformamidu. Tímto způsobem se ve výtěžku 76,5 % získá 7,93 g 7-(5-kyanpentan-1-yl)theofylinu o teplotě tání 86 až 88 °C.
- d) Z 5,5 g nitrilu, získaného způsobem podle předchozího stupně, se způsobem podle příkladu 12g) ve výtěžku 85 % získá 5,2 g amidoximu kyseliny ϵ -(theofylin-7-yl)hexanové o teplotě tání 171 až 174 °C.
- e) 3,08 g amidoximu kyseliny ϵ -(theofylin-7-yl)hexanové se za mírného zahřátí rozpustí v 10 ml anhydridu kyseliny octové. Roztok se zahřívá 3 hodiny na vodní lázni a pak se zchladí. K získané krystalické hmotě se přidá 10 ml diethyletheru. Produkt se oddělí filtrací za odsávání a promyje se etherem. Tímto způsobem se ve výtěžku 93 % získá 2,95 g 7-[5-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pentan-1-yl]theofylinu o teplotě tání 160 až 162 °C.

Příklad 15

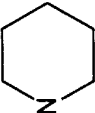
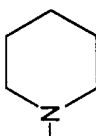
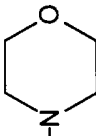
- 9,42 g amidoximu kyseliny 3-(theofylin-7-yl)-2-hydroxypropionové se smísí s roztokem 1,38 g kovového sodíku nebo 150 ml ethanolu a směs se po přidání 8,16 g methylbenzoátu zahřívá na vodní lázni 12 hodin. Po odpaření se ve výtěžku 74 % získá 8,5 g 7-[2-hydroxy-3-(5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propan-1-yl]theofylin o teplotě tání 179 až 180 °C po překrystalování z ethanolu.

Příklad 16

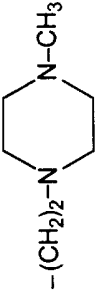
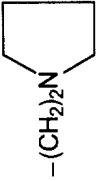
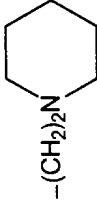
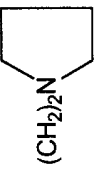
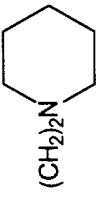
- Směs 5,04 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu, 2,16 g methylátu sodíku a 4,72 g diethylkarbonátu ve 100 ml toluenu se vaří 2 hodiny a pak se směs odpaří. Odparek se nechá krystalizovat z vody, čímž se ve výtěžku 82 % získá 4,3 g 7-[(5-hydroxy-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinu o teplotě tání 206 až 207 °C.

Analogickým způsobem, jako v předchozích příkladech, je možno získat i sloučeniny, uvedené v následující tabulce II:

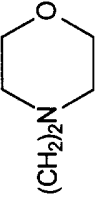
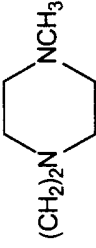
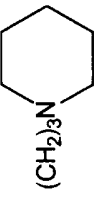
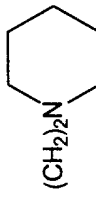
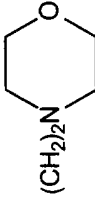
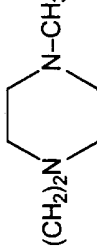
Tabulka II

Příklad	A	R ¹	Metoda podle příkladu	Teplota tání (°C)
17	CH ₂	-CH ₂ CH ₃	1f)	129 až 130
18	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	1f)	126 až 127
19	CH ₂	-CH(CH ₃) ₂	1f)	125 až 126
20	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	1f)	128 až 130
21	CH ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1f)	124 až 125
22	CH ₂	-C(CH ₃) ₃	1f)	130 až 132
23	CH ₂	-(CH ₂) ₄ CH ₃	1f)	112 až 114
24	CH ₂	-(CH ₂) ₆ CH ₃	1f)	103 až 105
25	CH ₂	cyklopentyl	1f)	110 až 111
26	CH ₂	cyklohexyl	1f)	112 až 113
27	CH ₂	-CH ₂ NHCH(CH ₃) ₂	3a)	212 až 213 (hydrochlorid)
28	CH ₂		3a)	203 až 206 (hydrochlorid)
29	CH ₂	-(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	4a)	212 až 213 (hydrochlorid)
30	CH ₂		4b)	96 až 98
31	CH ₂		4b)	108 až 112 hydrochlorid 212 až 213
32	CH ₂	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	4b)	78 až 80 maleinát 127 až 128

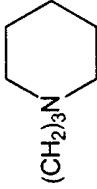
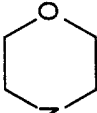
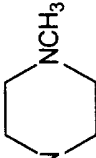
Tabulka - II - pokračování

33	CH ₂		4b)	87 až 89
34	CH ₂		4b)	203 až 204 hydrochlorid
35	CH ₂		4b)	206 až 208 hydrochlorid
36	CH ₂	$-(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$	4b)	119 až 121 maleinát
37	CH ₂	p-Cl-C ₆ H ₄	3a)	181 až 183
38	CH ₂	o-HO-C ₆ H ₄	3a)	201 až 202
39	(CH ₂) ₂	CH ₂ CH ₃	1f)	113 až 114
40	(CH ₂) ₂	$-(CH_2)_4CH_3$	1f)	106 až 108
41	(CH ₂) ₂	cyklohexyl	1f)	108 až 109
42	(CH ₂) ₂	-CH ₂ Cl	2)	134 až 138
43	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ Cl	4g)	140 až 143
44	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₃ Cl	4g)	124 až 127
45	(CH ₂) ₂	CH(OH)CH ₃	1f)	129 až 130
46	(CH ₂) ₂	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	3a)	203 až 205 hydrochlorid
47	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	4a)	125 až 127 maleinát
48	(CH ₂) ₂		4a)	207 až 210 hydrochlorid
49	(CH ₂) ₂		4a)	204 až 205 hydrochlorid

Tabulka II - pokračování

50	(CH ₂) ₂		4a)	180 hydrochlorid
51	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	4a)	119 až 120 maleinát
52	(CH ₂) ₂		4a)	165 dimaleinát
53	(CH ₂) ₂		4a)	203 až 204 hydrochlorid
54	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	4a)	200 až 201 hydrochlorid
55	(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅	3a)	183 až 185
56	(CH ₂) ₂	p-Cl-C ₆ H ₄	3a)	190 až 191
57	(CH ₂) ₂	o-HO-C ₆ H ₄	3a)	202 až 205
58	(CH ₂) ₂	-OH	1b)	205 až 206
59	(CH ₂) ₃	CH ₃	1d)	120 až 122
60	(CH ₂) ₃	cyklohexyl	1f)	97 až 98
61	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂ Cl	4g)	111 až 112
62	(CH ₂) ₃		12g)	158 až 159 maleinát
63	(CH ₂) ₃		12c)	134 až 136 maleinát
64	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	12c)	128 až 130 maleinát
65	(CH ₂) ₃		12c)	171 až 172 dimaleinát

Tabulka II - pokračování

66	(CH ₂) ₃		12c)	203 až 205 hydrochlorid
67	(CH ₂) ₃	-OH	16)	212 až 214
68	(CH ₂) ₃	-C ₆ H ₅	3a)	176 až 178
69	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	13f)	144 až 146 maleinát
70	(CH ₂) ₅	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	13f)	148 až 150 maleinát
71	CH ₂ CH(OH)CH ₂	CH ₂ CH ₃	1f)	146 až 148
72	CH ₂ CH(OH)CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	1f)	140 až 141
73	CH ₂ CH(OH)CH ₂	cyklohexyl	1f)	133 až 135
74	CH ₂ CH(OH)CH ₂	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅)	11)	143 maleinát
75	CH ₂ CH(OH)CH ₂		11)	156 až 159 maleinát
76	CH ₂ CH(OH)CH ₂		11)	149 až 150 dimaleinát
77	CH ₂ CH(OH)CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	11)	207 hydrochlorid
78	CH ₂ CH(OH)CH ₂	-o-HO-C ₆ H ₄	3a)	206 až 207
79	CH ₂ CH(OH)CH ₂	-OH	16)	200 až 203
80	CH ₂	CH ₂ -C ₆ H ₅	3a)	142 až 145
81	(CH ₂) ₂	CH ₂ -C ₆ H ₅	3a)	136 až 138
82	(CH ₂) ₂	CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	3a)	181 až 182
83	(CH ₂) ₃	CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	3a)	134 až 135
84	CH ₂ CH(OH)CH ₂	-CH ₂ -C ₆ H ₅	3a)	146 až 148
85	(CH ₂) ₃	-CH ₂ -C ₆ H ₅	3a)	96 až 98

Příklad 86

5,04 g 2-(theofylin-7-yl)acetamidoximu a 1,08 g methylátu sodíku se uvede v suspenzi v 70 ml dimethylformamidu a suspenze se za stálého míchání v průběhu 15 minut smísí s roztokem
 5 5,13 g theofylin-7-ylacetylchloridu ve 25 ml dimethylformamidu. Směs se hodinu vaří, pak se vyčechá malým množstvím aktivního uhlí, zfiltruje za horka a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí za horka ve 100 ml roztoku hydrogenuhličitanu sodného o koncentraci 0,1 N. Po zchlazení se krystaly oddělí, promyjí se vodou a nechají překrystalovat z 50% vodného ethanolu. Tímto způsobem se získá 6,6 g 3-(theofylin-7-yl-methyl)-5-(theofylin-7-yl-methyl)-
 10 1,2,4-oxadiazolu o teplotě tání 271 až 272 °C.

Farmaceutické prostředky

15 Příklad 87

a) Tablety

Složka	g
7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylin	100,0
kukuřičný škrob	130,0
fosforečnan vápenatý	209,0
stearan hořečnatý	1,0
	440,0

Složky se granulují známým způsobem a lisují na 1000 tablet o hmotnosti 440 mg. Každá tableta obsahuje 100 mg účinné látky.

30 b) Injekční roztoky

200,0 g 7-[(5-/2-diethylaminoethan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylinmaleinátu se doplní destilovanou vodou na objem 1000 ml. Vodný roztok účinné látky se plní do 1000 ampulí.
 35 Každá ampule obsahuje v 1 ml injekčního roztoku 200 mg účinné látky.

c) Dražé

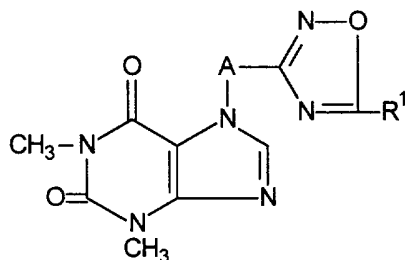
Složka	g
7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl]theofylin	150,0
karboxymethylcelulóza	300,0
kyselina stearová	20,0
acetátftalát celulózy	30,0
	500,0

Účinná látka se smísí s karboxymethylcelulózou a kyselinou stearovou a směs se granuluje s roztokem acetátftalátu celulózy ve 200 ml směsi ethylacetátu a ethanolu. Z granulátu se lisují
 50 jádra o hmotnosti 500 mg, tato jádra se pak známým způsobem potahují 5% vodným roztokem polyvinylpyrrolidonu s obsahem cukru. Každé dražé obsahuje 150 mg účinné látky.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Theofylinové deriváty, substituované v poloze -7-, obecného vzorce I



(I),

kde

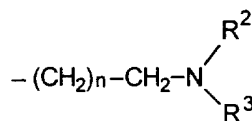
10

A vždy přímou nebo větvenou alkylenovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$,



15

R¹ znamená přímou nebo větvenou alkylovou, halogenalkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu vždy s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 nebo 6 atomy uhlíku, 2-ethoxyethylou nebo karbonylalkylovou skupinu či aminoalkylovou skupinu obecného vzorce



20

kde

n znamená 0, 1, 2 nebo 3 a

25

R² i R³ znamenají vodík, přímou nebo větvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo tvoří R² a R³ spolu s dusíkovým atomem piperidinový, morfolinový, pyrrolidinový nebo piperazinový kruh, ve kterém může být dusíkový atom substituován methylovou skupinou, nebo

30

R¹ znamená nesubstituovanou či halogenem nebo hydroxylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu nebo hydroxylovou skupinu, dále benzylovou, 2,2-difenylethylovou nebo theofylin-7-ylmethylovou skupinu. Do rozsahu vynálezu spadá i způsob výroby takových sloučenin, jakož i jejich odpovídající, fyziologicky vhodné a způsobilé adiční soli s kyselinami.

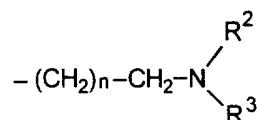
35

2. Theofylinové deriváty, substituované v poloze -7-, obecného vzorce I podle nároku 1, kde

A má významy, uvedené v nároku 1 a

40

R¹ znamená přímou nebo větvenou alkylovou, halogenalkylovou nebo hydroxyalkylovou skupinu vždy s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu s 5 nebo 6 atomy uhlíku, 2-ethoxyethylou nebo karbonylalkylovou skupinu či aminoalkylovou skupinu obecného vzorce



kde n znamená 0, 1, 2 nebo 3 a

R^2 i R^3 znamená vodík, přímou nebo větvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo tvoří R^2 a R^3 spolu s dusíkovým atomem piperidinový, morfolinový, pyrrolidinový nebo piperazinový kruh, ve kterém může být dusíkový atom substituován methylovou skupinou, nebo

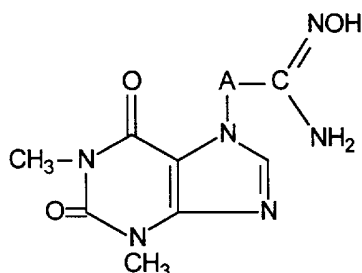
R^1 znamená nesubstituovanou či halogenem nebo hydroxylovou skupinou substituovanou fenylovou skupinu nebo hydroxylovou skupinu, jakož i jejich odpovídající, fyziologicky přístupné a způsobilé adiční soli s kyselinami.

3. Theofylinové deriváty, substituované v poloze -7-, obecného vzorce I podle nároku 1, kde

A má významy, uvedené v nároku 1 a

R^1 znamená benzylovou, 2,2-difenylethylovou nebo theofylin-7-ylmethylovou skupinu, jakož i jejich odpovídající, fyziologicky způsobilé adiční soli s kyselinami.

4. Způsob výroby theofylinových derivátů, substituovaných v poloze -7-, obecného vzorce I podle nároku 1, vyznačující se tím, že se působí na substituovaný amidoxim obecného vzorce II

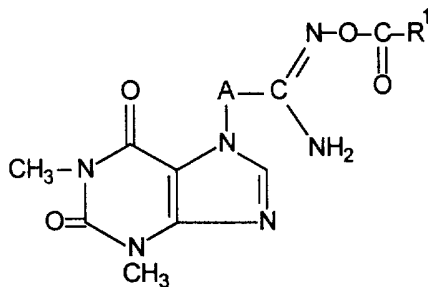


(II),

kde A má významy, jak byly uvedeny v nároku 1, kyselinou obecného vzorce III



kde R^1 má významy, jak byly uvedeny v nároku 1, nebo acylujícími deriváty kyselin obecného vzorce III a případně se získaná sloučenina obecného vzorce IV



(IV),

kde obecné symboly mají výše uvedené významy, cyklizuje, načež se získaná sloučenina obecného vzorce I převádí na odpovídající sůl, nebo se ze své soli uvolňuje.

- 5 **5.** Způsob výroby theofylinových derivátů, substituovaných v poloze -7-, obecného vzorce I podle nároku 1. kde A má významy, jak byly uvedeny v nároku 1 a R¹ významy, uvedené v nároku 2, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se působí na amidoxim obecného vzorce II, uvedeného v nároku 4, kde

- 10 A má významy, uvedené v nároku 1, kyselinou obecného vzorce III



- 15 kde R¹ má významy, jak byly uvedeny v nároku 2, nebo acylujícími deriváty takové kyseliny, a případně se získaná sloučenina obecného vzorce IV, uvedeného v nároku IV, kde obecné symboly mají zde uvedené významy, cyklizuje, načež se získaná sloučenina obecného vzorce I převádí na odpovídající sůl, nebo se ze své soli uvolňuje.

- 20 **6.** Způsob výroby theofylinových derivátů, substituovaných v poloze -7-, obecného vzorce I podle nároku 1. kde A má významy, jak byly uvedeny v nároku 1 a R¹ má významy, jak byly uvedeny v nároku 3, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se působí na amidoxim obecného vzorce II, uvedeného v nároku 4, kde

- 25 A má významy, uvedené v nároku 1, kyselinou obecného vzorce III



- 30 kde R¹ má významy, uvedené v nároku 3, nebo acylujícími deriváty takové kyseliny, a případně se získaná sloučenina obecného vzorce IV, uvedeného v nároku 4, kde obecné symboly mají zde právě uvedené významy, cyklizuje, načež se získaná sloučenina obecného vzorce I převádí na odpovídající sůl, nebo se ze své soli uvolňuje.

- 35 **7.** Farmaceutické přípravky, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahují jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 ve směsi s farmaceutickými vhodnými nosiči a pomocnými látkami.

- 40 **8.** Farmaceutické přípravky, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahují jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 2 ve směsi s farmaceuticky vhodnými nosiči a pomocnými látkami.

- 45 **9.** Farmaceutické přípravky, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahují jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 3 ve směsi s farmaceuticky vhodnými nosiči a pomocnými látkami.

50

Konec dokumentu
