

Ausschliessungspatent

Erteilt gemäss § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) 207 377

Int.Cl.³ 3(51) C 07 D473/08

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2487 271
(31) 762/82; 762/82(22) 11.03.83
(32) 12.03.82; 21.01.83(44) 29.02.84
(33) HU

(71) siehe (73)

(72) KORBONITS, DEZSOE, DR. DIPL.-ING.-CHEM.; SZOMOR, MARIA, DIPL.-ING.-CHEM.;
HEJA, GERGELY, DR. DIPL.-ING.-CHEM.; SZVOBODA, IDA, HU;
KISS, PÁL, DR. DIPL.-ING.-CHEM.; GOENCZI, CSABA, DR. DIPL.-ING.-CHEM.;
PÁLOSI, ENDRE, DIPL.-ING.-CHEM.; KOVÁCS, GÁBOR, DR. DIPL.-ING.-CHEM.; HU;
KUN, JUDIT, DIPL.-ING.-CHEM.; MINKER, EMIL, DR. VIRÁG, SÁNDOR, DR.; SEBESTYÉN, GYULA, DR.; HU;
SZUETS, TAMÁS, DR. DIPL.-ING.-CHEM.; HU;(73) CHINOIN GYÓGYSZER- ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R. T., BUDAPEST, HU
(74) PAB (PATENTANWALTSBUERO BERLIN) 1549455 1130 BERLIN FRANKFURTER ALLEE 286

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN THEOPHYLLIN-DERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen pharmakologisch wirksamen, in 7-Stellung substituierten Theophyllin-Derivaten und ihren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen. Die neuen Verbindungen wirken hustenstillend, bronchienerweiternd und z. T. auch entzündungshemmend. Unerwünschte Nebenwirkungen, wie bei bekannten Hustenmitteln, z. B. beim Kodein, treten wenig auf. Die neuen Verbindungen haben die allgemeine Formel I. Die Bedeutung der Substituenten ist vielfältig und muß dem Erfindungsanspruch entnommen werden. Das gleiche gilt für die verschiedenen Herstellungsvarianten. Beispielsweise wird 7-[5-Chlormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl]-methyl]-theophyllin erhalten, indem man 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim in Aceton in Gegenwart von Natriumhydrogencarbonat mit einer Lösung von Chloracetylchlorid in Aceton zu 2-(Theophyllin-7-yl)-O-chloracetyl-acetamidoxim acyliert, aus dem man dann durch Vakuumtrocknung bis zur Gewichtskonstanz und Umkristallisieren aus Methanol die vorgenannte Verbindung gewinnt. Formel I

Verfahren zur Herstellung von neuen
Theophyllin-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen, pharmakologisch wirksamen, in 7-Stellung substituierten Theophyllin-Derivaten und deren physiologisch verträglichen Salzen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Es ist allgemein bekannt, daß als Mittel gegen Husten am häufigsten Kodein und kodeinartige Verbindungen eingesetzt werden. Diese Verbindungen wirken zentral durch Unterdrückung des Hustenreizes. Da die zentrale Wirkung nicht spezifisch ist, haben das Kodein und die mit ihm verwandten Verbindungen zahlreiche unerwünschte Nebenwirkungen, unter anderem deprimieren sie die Atmung selbst, weshalb ihre Anwendung in manchen Fällen, in erster Linie bei Asthmakranken, kontraindiziert ist. Deshalb ist man neuerdings bestrebt, Hustenmittel zu finden, die nicht über das Zentralnervensystem wirken und demzufolge die Atmung nicht behindern. Zu diesen neuen Hustenmitteln gehören auch gewisse 1,2,4-Oxadiazole, deren wichtigster Vertreter in der Heilkunde das Prenoxdiazin (HU-PS 151 748) ist.

- 4 0 / 2 / 1

Es ist auch bekannt, daß das Theophyllin und zahlreiche Derivate davon eine vorteilhafte bronchienerweiternde, die Atmung erleichternde Wirkung haben. Diese Verbindungen spielen bei der Bekämpfung von Asthma eine wesentliche Rolle.

In der Arzneimittelforschung ist man in neuester Zeit bestrebt, durch Anwendung von die Atmung nicht deprimierenden Hustenmitteln die beiden günstigen Wirkungen - die hustenstillende und die bronchienerweiternde Wirkung - miteinander zu vereinigen.

Im Ergebnis dieser Bestrebungen gibt es bis jetzt lediglich Hustenmittel, bei denen die Vereinigung der beiden Wirkungen durch mechanisches Vermisches von zwei Verbindungen verschiedenen Typs beziehungsweise durch Komplexbildung erreicht wurde (BE-PS 874 773; US-PS 4 197 300).

Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist es, Mittel bereitzustellen, die eine ausgezeichnete hustenstillende, entzündungshemmende und bronchienerweiternde Wirkung haben.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Es wurde gefunden, daß Theophyllin-Derivate der allgemeinen Formel (I) dieser Forderung entsprechen, wobei in der Formel (I)

A für eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1-5 Kohlenstoffatomen oder die Gruppe $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$

steht,

R_1 eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Halogenalkyl- oder Hydroxylalkylgruppe mit jeweils 1-10 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, eine Vinyl-, 2-Äthoxyäthyl- oder Carbonylalkylgruppe oder eine Aminoalkylgruppe der allgemeinen Formel $-(CH_2)_n-CH-N$ $\begin{matrix} R_2 \\ R_3 \end{matrix}$ $\begin{matrix} R \\ \end{matrix}$

bedeutet, in der

R Wasserstoff oder eine Methylgruppe bedeutet, n für 0, 1, 2 oder 3 und

R_2 und R_3 für Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht oder R_2 und R_3 zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring mit 5 oder 6 Gliedern bilden, der ein gegebenenfalls durch Methyl substituiertes weiteres Stickstoffatom oder ein Sauerstoffatom enthalten kann, oder wobei

R_1 eine Phenylgruppe der allgemeinen Formel $R_4R_5C_6H_3$ bedeutet, worin

R_4 und R_5 unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor eine Hydroxylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Äthoxygruppe, eine Methyl- oder eine Aminogruppe stehen, oder

R_1 eine Hydroxylgruppe ist. In diesem Fall liegt die Verbindung der allgemeinen Formel (I) je nach den Bedingungen in den tautomeren Formen (Ia) oder (Ib) vor oder worin

R_1 eine Benzyl-, eine 2,2-Diphenyläthyl- oder eine Theophyllin-4-yl-methylgruppe ist.

Zu den als Wirkstoff einsetzbaren Verbindungen gehören ferner die Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel)I). Vorzugsweise handelt es sich um die Säureadditionssalze, die aus den Verbindungen gewünschtenfalls gebildet

werden. Zur Salzbildung können anorganische Säuren, wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder organische Säuren, wie Essigsäure, Bernsteinsäure, Glycolsäure, Milchsäure, Weinsäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Benzoesäure, Hydroxybenzoylbenzoesäure, Nicotinsäure oder Toluolsulfonsäure verwendet werden. Zu den Salzen der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gehören ferner die mit niederen Alkylhalogeniden, Alkylsulfaten, Alkylphosphaten, vorzugsweise mit Methyljodid, Methylbromid oder Methylsulfat gebildeten quaternären Ammoniumsalze.

Unter einer Halogenalkylgruppe wird hier eine Halogenalkylgruppe mit 1-5 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise die Chlormethyl-, Chloräthyl-, Chlorpropyl- und Chlorbutylgruppe, verstanden.

Die Carbonylalkyl- und Hydroxyalkylgruppen weisen vorzugsweise 2-5, beziehungsweise 1-5 Kohlenstoffatome auf.

Wenn R_2 und R_3 mit dem Stickstoffatom gemeinsam einen Ring bilden, handelt es sich vorzugsweise um die Piperidino-, Piperazino-, Pyrrolidino-, Morpholino-, N-Methylpiperazinogruppe.

Ein Teil der genannten Verbindungen weist ein Chiralitätszentrum auf. Diese Verbindungen können sowohl als Racemate wie auch in optisch aktiver Form für pharmazeutische Zwecke eingesetzt werden. Unter den hier gebrauchten Bezeichnungen sind Racemate und optisch aktive Verbindungen gleichermaßen zu verstehen.

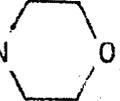
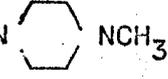
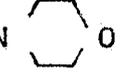
Je nach den Substituenten ist die hustenstillende Wirkung zahlreicher Vertreter dieser Verbindungsgruppe überraschenderweise stärker als die des Prenoxdiazins und des

Kodeins, und diese Wirkung ist verbunden mit einer beträchtlichen, hinsichtlich der Wirkungsdauer die des Theophyllins übertreffenden bronchospasmolytischen und die Ausbildung von Asthma hemmenden Wirkung. Es ist sowohl überraschend wie auch unter therapeutischem Aspekt günstig, daß die Toxizität der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nur einen Bruchteil der Toxizität von Prenoxdiazin beziehungsweise Kodein beträgt.

Auf Grund dieser einmalig wertvollen pharmazeutischen Wirkungen können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in der Humanmedizin, in erster Linie zur Behandlung von Erkrankungen der Atmungsorgane, zur Erweiterung der Bronchien, zur Heilung von Asthma beziehungsweise zum Vorbeugen gegen dieses, als Hustenmittel und ferner als entzündungshemmende Mittel mit großem Vorteil eingesetzt werden.

Die hustenstillende Wirkung und die Toxizität einiger charakteristischer Vertreter der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen und zum Vergleich dieselben Parameter für die bekannten Mittel Prenoxdiazin und Kodein sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt. In der Tabelle 1 ist Q = die hustenstillende Wirkung an Meerschweinchen bei durch 15 %iges Zitronensäurespray ausgelöstem Husten, eine Stunde nach Verabreichung der Testverbindung (50 mg/kg i.m.) in Prozent der Kontrolle ausgedrückt.

Tabelle 1

A	R ₁	O %	Toxizität o.v.	LD ₅₀ p.o.	Maus 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) ₁ N(C ₂ H ₅) ₂	56,66	215	1405	
CH ₂	(CH ₂) ₂ N 	54,15	240	1550	
CH ₂	(CH ₂) ₂ N 	55,40	230	1530	
CH ₂	(CH ₂) _n 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	-	

Aus der Tabelle 1 ist einesteils ersichtlich, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) in den meisten Fällen auch absolut eine bessere Wirkung haben, vor allem jedoch ihr therapeutischer Index viel günstiger ist, zum anderen, daß die Länge der Seitenkette A und die Variation des Substituenten R₁ weder in der hustensteillenden Wirkung noch in der Toxizität eine grundlegende Veränderung bewirken. Der größte Teil der erfindungsgemäßen Verbindungen

kann in der Therapie sehr günstig eingesetzt werden. Das Verhältnis der i.v. - und der o.p.-Toxizität zeigt, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) im Verdauungssystem sehr gut absorbiert werden. Dies beweisen auch die für intraduodenale und für perorale Verabreichung aufgenommenen Dosis-Wirkungs-Kurven der hustenstillenden Wirkung.

Es muß auch betont werden, daß sich der größte Teil der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), verglichen mit dem Prenoxdiazin, in Wasser gut löst.

Diejenige Gruppe der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen, in denen R₁ für eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylgruppe steht, verfügen über eine wertvolle, anhaltende Wirkung gegen Husten und Asthma beziehungsweise wirken bronchienerweiternd und entzündungshemmend. So verringert das 7- $\left[\begin{array}{c} \text{5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl} \\ \text{methyl} \end{array} \right]$ -theophyllin sowohl im Test in vitro am vom Kaninchen isolierten Tracheenstreifen wie auch im Test in vivo nach Konzert und Rössler (Arch. exp. Path. Pharmacol. 195 /1940/, 71) am Meerschweinchen den durch Histamin ausgelösten Bronchienkrampf bedeutend und über längere Zeit als Theophyllinäthylendiamin und weist auch in der Unterdrückung des durch Acetylcholin oder Serotonin provozierten Krampfes eine bedeutende Aktivität auf, was für die Anwendung gegen asthmatischen Husten von Bedeutung ist. Auf Grund der hustenstillenden Wirkung beziehungsweise der an Mäusen und Ratten gemessenen Toxizität i.v. ist der therapeutische Index der genannten Verbindung etwa fünfmal so günstig wie der der Referenzsubstanz Kodein und mehr als zehnmal so günstig wie der des Prenoxdiazins. Wie Untersuchungen an narkotisierten Katzen ergaben, erhöht die Verbindung das Atemvolumen und verringert gleichzeitig die Atemfrequenz, was für die Behandlung von Erkrankungen der Atmungsorgane besonders vorteilhaft ist. Die bedeu-

tende therapeutische Wirkung der genannten Verbindungsgruppe besteht darin, daß die Verbindungen auch den Ausbruch des durch verschmutzte Luft, in erster Linie durch Tabakrauch enthaltende Luft provozierten chronischen Asthmas hemmen, wie an Ratten vorgenommene Langzeitversuche ergaben.

Eine andere Gruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), nämlich die als R_1 eine Aminoalkylgruppe enthaltenden Verbindungen, verfügen ebenfalls über hustenstillende und bronchienerweiternde Wirkung, und daneben ist ihre entzündungshemmende Wirkung stark ausgeprägt. Die neben der in der Tabelle gezeigten hustenstillenden Wirkung vorliegende entzündungshemmende Wirkung der Verbindung 7- $\left[\begin{array}{c} \text{5-(2-Diätylamino-äthan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl-methyl} \end{array} \right]$ -theophyllin ist im Carrageenin-Ödemtest an der Rattenpfote etwa so stark wie die des Indomethacins, was in erster Linie für die Behandlung von mit dem Husten zusammen auftretenden Entzündungen der Atmungsorgane von Bedeutung ist.

Bemäß der Erfindung werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hergestellt, indem man

a) Amidoxime der allgemeinen Formel (II)

- worin die Bedeutung von A die gleiche wie oben ist - mit einer Säure der allgemeinen Formel (III)
- worin R_6 für die gleichen Gruppen wie R_1 oder für eine in die Gruppe R_1 überführbare Gruppe steht und vorzugsweise eine Vinyl- oder 2-Äthoxyäthylgruppe, eine Oxoalkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine O-Tosylalkyl-, O-Mesylalkyl- oder Halogenalkylgruppe ist, und/oder mit einem acylierend wirkenden Derivat der Säure der allgemeinen Formel (III) unmittelbar zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (Ic) umgesetzt und gewünschtenfalls aus der Gruppe R_6 die Gruppe R_1 bildet oder

- b) Amidoxime der allgemeinen Formel (II) mit Säuren der allgemeinen Formel (III) oder mit acylierend wirkenden Derivaten der Säuren der allgemeinen Formel (III) in das acylierte Derivat der allgemeinen Formel (IV), worin die Bedeutung von A und R_6 die gleiche wie oben ist, umsetzt und die Verbindung der allgemeinen Formel (IV), gegebenenfalls nach ihrer Isolierung, unter Wasseraustritt cyclisiert und gewünschtenfalls aus der Gruppe R_6 die Gruppe R_1 bildet oder
- c) eine Verbindung der allgemeinen Formel (V), worin die Bedeutung von A die gleiche wie oben ist und X für ein Halogenatom oder eine Sulfonsäureestergruppe steht - mit Theophyllin in Gegenwart eines basischen Katalysators oder mit einem mit einer Base gebildeten Salz des Theophyllins umsetzt und gewünschtenfalls aus der Gruppe R_6 die Gruppe R_1 bildet oder
- d) ein Olefin der allgemeinen Formel (VI), worin die Bedeutung von R_6 die gleiche wie oben ist, in Gegenwart eines basischen Katalysators mit Theophyllin zu einer Verbindung der eine spezielle Gruppe innerhalb der allgemeinen Formel (I) bildenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Id) umsetzt und gewünschtenfalls aus der Gruppe R_6 die Gruppe R_1 bildet oder
- e) ein Epoxyd der allgemeinen Formel (VII), worin die Bedeutung von R_6 die gleiche wie oben ist, mit Theophyllin zu einer als Substituenten A die Gruppe $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$ enthaltenden Verbindung der allgemeinen Formel (I) umsetzt und gewünschtenfalls aus der Gruppe R_6 die Gruppe R_1 bildet.

Gemäß der Verfahrensvariante a) setzt man das Amidoxim der allgemeinen Formel (II) zweckmäßig mit einem Ester der Formel $R_6\text{COOR}_7$ - worin die Bedeutung von R_6 die gleiche wie

oben ist und R₇ für eine Alkylgruppe, zweckmäßig Methyl oder Äthyl steht - in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxyd, insbesondere Kaliumhydroxyd oder Natriumhydroxyd, oder Alkalialkoxyd, vorzugsweise Natriummethylat oder Natriumäthylat, und in Gegenwart eines polaren oder apolaren organischen Lösungs- und/oder Verdünnungsmittels unter Erwärmen, vorzugsweise bei 50-150°C, besonders bevorzugt am Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels um. Im Falle von niedrigsiedenden Lösungsmitteln, zum Beispiel Methanol, kann man auch unter Druck arbeiten, was eine den Siedepunkt des Lösungsmittels überschreitende Reaktionstemperatur ermöglicht.

Als polare Lösungsmittel werden bevorzugt Alkohole mit 1-4 Kohlenstoffatomen, N-Alkylsäureamide, z.B. Dimethylformamid, und als unpolare Lösungsmittel aromatische Kohlenwasserstoffe, z.B. Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol verwendet. Das bei der Reaktion gebildete Wasser kann mit diesen Lösungsmitteln azeotrop abdestilliert werden.

Gemäß der Variante a) ist es ferner vorteilhaft, das Amidoxim der allgemeinen Formel (II) mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel (III) und/oder deren Säureanhydrid unter Erwärmen in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels umzusetzen. Als Lösungsmittel sind die aromatischen Kohlenwasserstoffe geeignet. Besonders vorteilhaft ist es, als Lösungsmittel den Überschuß des Acylierungsmittels zu verwenden. Die Acylierung und der Ringschluß werden bei Temperaturen von 50-150°C, vorzugsweise 90-110°C vorgenommen.

Die Reaktionszeit hängt von den verwendeten Ausgangsstoffen und dem Lösungsmittel ab und kann zwischen 0,5 und 24 Stunden variieren.

Gemäß der Verfahrensvariante b) nimmt man die Acylierungsreaktion zweckmäßig mit einem Säureanhydrid der allgemeinen Formel $(R_6CO)_2O$ oder einem Säurehalogenid der allgemeinen Formel R_6COX - worin X für ein Halogenatom steht - zweckmäßig mit Säurechloriden in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels vor. Als Lösungsmittel können bevorzugt Aceton, Pyridin, Benzol, Toluol, Dimethylformamid oder im Falle von Säureanhydriden der Überschuß des Säureanhydrides, ferner Dialkyläther mit 2-4 Kohlenwasserstoffatomen je Alkylteil, Phenylalkyläther, Dioxan, chlorierte Kohlenwasserstoffe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Dichlormethan, Dichloräthan oder Chloroform verwendet werden. Beim Acylieren mit einem Säurehalogenid ist es zweckmäßig, ein Säurebindemittel zuzusetzen. Als anorganische Säurebindemittel haben sich die Alkali- und Erdalkalicarbonate, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat und Calciumcarbonat, ferner die Alkalihydrogencarbonate, zum Beispiel Natriumhydrogencarbonat, und als organische Säurebindemittel die tertiären Amine, zum Beispiel Pyridin oder Triäthylamin, als sehr vorteilhaft erwiesen, jedoch können als Säurebindemittel auch das eingesetzte Amidoxim sowie - falls eine basische Gruppe R_6 vorliegt - das entstehende acylierte Derivat der allgemeinen Formel (IV) dienen.

Der Ringschluß bei der Verfahrensvariante b), die Ausbildung des Oxadiazolringes, wird entweder in Gegenwart eines polaren Lösungsmittels, vorzugsweise in Form von organischen Säuren, Säureanhydriden, Pyridin oder Dimethylformamid oder einer unpolaren Lösungs- und/oder Verdünnungsmittels, wie aromatische Lösungsmittel, sehr bevorzugt Toluol, unter Erwärmen oder aber ohne Lösungsmittel pyrolytisch vorgenommen. Der Ringschluß der Verbindung der allgemeinen Formel (IV) kann auch in einem wasserhaltigen organischen Lösungsmittel bei einem pH-

Wert zwischen 6 und 8 gegebenenfalls unter Erwärmen vorgenommen werden. Als organische Lösungsmittel kommen mit Wasser mischbare Lösungsmittel, zum Beispiel Aceton, Dioxan oder Alkohole mit 1-3 Kohlenstoffatome in Frage. Der Ringschluß wird, abhängig von der Löslichkeit der Verbindung der allgemeinen Formel (IV) und der Gruppe R_6 , bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C vorgenommen. In Wasser lösliche Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) werden bevorzugt in einem wasserhaltigen organischen Lösungsmittel bei einem Wert von 6,6-7,4 und einer Temperatur von 80-100°C kondensiert. Zur optimalen PH-Wert-Einstellung kann die Gegenwart einer schwachen Base in katalytischer Menge vorteilhaft sein; als solche wird zweckmäßig das mit einer starken Base gebildete Salz der der Gruppe R_6 entsprechenden Carbonsäure, vorzugsweise das Natrium- oder Kaliumsalz, oder aber Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat oder tertiäre Amine, besonders vorteilhaft Triäthylamin verwendet.

Die für die Verfahrensvarianten a) und b) erforderlichen Theophyllinyl-alkyl-carbonsäure-amidoxime können in an sich bekannter Weise, zweckmäßig durch Umsetzen der entsprechenden Theophyllinyl-alkyl-nitrile mit Hydroxylamin durch mehrstündiges Kochen in Methanol oder Äthanol erhalten werden.

Bei der Verfahrensvariante c) werden als Lösungs- und/oder Verdünnungsmittel vorzugsweise Dimethylformamid oder ein Alkohol, bevorzugt Äthylalkohol oder Isopropanol, als Säurebindemittel eine anorganische Base, zweckmäßig ein Alkalihydroxyd, vorzugsweise Kaliumhydroxyd oder Natriumhydroxyd, oder ein Alkalicarbonat, zum Beispiel Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder eine organische Base, vorzugsweise Pyridin oder Piperidin, verwendet. Die Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel (V) wird bevorzugt mit einem Theophyllinalkalisalz, zweckmäßig Theophyllin-

24075

natrium oder -kalium, in Lösung oder Suspension, sehr zweckmäßig in Isopropylalkohol unter Erwärmen umgesetzt. Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel (V) werden in an sich bekannter Weise aus den entsprechenden 5-substituierten 3-(α -Hydroxyalkyl)-1,2,4-oxadiazolen mit Thionylhalogeniden, vorzugsweise mit Thionylchlorid, oder mit Tosylchlorid beziehungsweise Mesylchlorid (J. Chem. Research /M/, 1979, 801).

In der Verfahrensvariante d) setzt man einen basischen Katalysator, vorzugsweise ein quaternäres Ammoniumhydroxyd, insbesondere Triton B, ein. Die für die Verfahrensvariante d) als Ausgangsstoffe dienenden Olefine der allgemeinen Formel (VI) werden in literaturbekannter Weise (J. Chem. Research /M/ 1979, 801) hergestellt.

Gemäß der Verfahrensvariante e) wird ebenfalls bevorzugt ein basischer Katalysator, insbesondere Pyridin, eingesetzt, und als Lösungsmittel dient bevorzugt Äthanol. Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden Epoxyde der allgemeinen Formel (VII) werden in an sich bekannter Weise aus den entsprechenden, in 5-Stellung substituierten 3-(2,3-Dihydroxypropyl)-1,2,4-oxadiazolen durch Wasserentzug hergestellt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic) und diejenigen der O-Acylamidoxime der allgemeinen Formel (IV), bei denen R_6 für eine Vinylgruppe steht, können aus den Amidoximen und den entsprechenden Acrylsäurederivaten, vorzugsweise Acrylsäurechlorid, gemäß den Verfahrensvarianten a) und b), vorzugsweise in Aceton und in Gegenwart von Natriumcarbonat, hergestellt werden.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic), bei denen R_6 für eine 2-Äthoxyäthylgruppe steht, können aus den Amidoximen der allgemeinen Formel (II) durch Umsetzen mit

Athylacrylat in äthanolischem Medium und Gegenwart von Natriumäthylat bei erhöhter Temperatur hergestellt werden.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic) und (IV), bei denen R_6 für eine Halogenalkylgruppe steht, können durch Umsätzen der entsprechenden Halogenkancarbon-säurechloride mit den Amidoximen der allgemeinen Formel (II) hergestellt werden. Die Acylierung wird zweckmäßig unter Kühlung in Aceton in Gegenwart eines Alkalicarbonates vorgenommen. Der Ringschluß der acylierten Verbindung zu der Verbindung (Ic) erfolgt zweckmäßig in Toluol oder durch Pyrolyse.

Diejenigen Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ic) und O-Acyamidoxime der allgemeinen Formel (IV), bei denen R_6 für eine Vinyl-, eine 2-Athoxyäthyl-, eine Halogenalkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen, eine O-Mesylalkyl- oder eine O-Tosylalkylgruppe steht, können mit Aminen der Formel HNR_2R_3 zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umgesetzt werden, bei denen R_1 für eine Gruppe $-(CH_2)_2NR_2R_3$ beziehungsweise $-(CH_2)_nNR_2R_3$ steht.

Die Aminierung wird zweckmäßig mit einem Aminüberschuß von 5-100 % in einem organischen Lösungsmittel, zweckmäßig in Toluol unter Erwärmen auf 50-150° vorgenommen. Sehr zweckmäßig ist es, die Acylierung, die Aminierung und den Ringschluß ohne zwischenzeitliche Isolierung der Produkte vorzunehmen.

Diejenigen Oxadiazole der allgemeinen Formel (Ic), bei denen R_6 für eine Oxoalkylgruppe steht, werden durch Acylierung der Amidoxime der allgemeinen Formel (II) mit den entsprechenden Oxoalkancarbon-säure-Derivaten und Ringschluß erhalten. Die Oxoalkylgruppe kann auch mit Aminen der allgemeinen Formel R_8NH_2 - worin R_8 mit Ausnahme von

Wasserstoff alle Bedeutungen von R_2 haben kann - durch reduktive Kondensation in sehr vorteilhafter Weise zu der entsprechenden sekundären Aminoalkylgruppe umgesetzt werden. Da sich der 1,2,4-Oxadiazolring bei katalytischer Hydrierung öffnen würde, wird die reduktive Kondensation zweckmäßig durch Reduktion der Azomethinbindung mit Natriumtetrahydroborat in einem Lösungsmittelmedium vorgenommen.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic), bei denen R_6 für $-(CH_2)_nNH_2$ steht - worin eine ganze Zahl zwischen 1 und 4 ist, werden mit Alkylhalogeniden, Alkylsulfaten oder Alkylphosphaten zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I) a alkyliert, bei denen R_1 $(CH_2)_n(R_2)_2$ oder $-(CH_2)_n-N(R_2)_3Q^-$ bedeutet, wobei Q^- das dem Alkylierungsmittel entsprechende Anion ist. Die Methylierung der primären Aminogruppe wird zweckmäßig in Aminosäure mit Formaldehyd vorgenommen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden zweckmäßig in Form von Arzneimittelpräparaten eingesetzt, die bevorzugt eine einmalige Dosis enthalten. Zur Formulierung werden die in der Pharmazie üblichen anorganischen und organischen Träger-, Streck- und Hilfsmittel verwendet. Die Arzneimittelpräparate sind zur enteralen oder parenteralen Verabreichung geeignet. Bevorzugt sind als Formulierungsformen Sirups, Tabletten, Kapseln und Suppositorien. Die Formulierungen enthalten die Wirkstoffe zusammen mit Streckmitteln, zum Beispiel Lactose, Dextrose, Saccharose, Mannit, Sorbit, Cellulose und ihren Derivaten, mit Glycerin, Gleitstoffen, zum Beispiel Kieselerde, Talkum, Stearinsäure und deren Salzen, Polyäthylenglycol, mit Bindemitteln, wie Silikaten, Stärke und ihren Derivaten, Gelatine, Methylcellulose, Füllstoffen, Schäummittel, färbenden Substanzen, Geschmacksmitteln.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in zur parenteralen Verabreichung geeigneter Weise als Injektions- oder Infusionslösungen formuliert sein. Die Arzneimittelpräparate, die erforderlichenfalls weitere pharmazeutisch wirksame Stoffe enthalten, werden in an sich bekannter Weise mit Hilfe der üblichen Mischungs-, Granulierungs-, Dragierungs-, Lösungs- und Lyophilisierungsverfahren hergestellt. Sie enthalten etwa 0,2-100 %, vorzugsweise etwa 1-50 % Wirkstoff. Die Dosierung hängt von verschiedenen Faktoren, zum Beispiel der Applikationsart, Alter und Zustand des Patienten usw. ab. Bei oraler Verabreichung beträgt die tägliche Dosis etwa 0,1-2,0 g bei einem Körpergewicht von ungefähr 70 kg.

Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert, ist jedoch nicht auf diese Beispiele beschränkt.

Beispiel 1

- a) 25,2 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim werden in 250 cm³ Essigsäureanhydrid unter Erwärmen aufgelöst. Man läßt die Lösung über Nacht stehen und versetzt am nächsten Tag mit 250 ml Diäthyläther. 27,6 g (94 %) 2-(Theophyllin-7-yl)-O-acetyl-acetamidoxim werden erhalten, das bei 201^oC (aus Äthanol) schmilzt.
- b) 25,2 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim werden in einem Gemisch aus 400 cm³ wasserfreiem Aceton und 10,2 g Triäthylamin unter Rühren mit 78,5 g Acetylchlorid umgesetzt. 23,1 g (78 %) 2-(Theophyllin-7-yl)-O-acetyl-acetamidoxim werden erhalten, das bei 201^oC schmilzt.
- c) 2,94 g 2-(Theophyllin-7-yl)-O-acetyl-acetamidoxim werden in 20 cm³ Pyridin zwei Stunden lang auf einem

Wasserbad erwärmt, Dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird aus Wasser kristallisiert. 2,58 g (93 %) 6- ζ -(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin werden erhalten, das bei 135-136°C schmilzt.

Der Ringschluß kann statt in Pyridin auch in Essigsäureanhydrid, Essigsäure oder einem Gemisch von beiden vorgenommen werden.

- d) 15,12 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim werden in einem Gemisch aus 120 cm³ Essigsäure und 8 cm³ Essigsäureanhydrid auf einem Wasserbad zwei Stunden lang erwärmt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man 16,06 g (91 %) 7- ζ -(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin, das bei 135°C (aus Methanol) schmilzt.
- e) Ein Gemisch aus 5,04 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g Natriummethylat, 10 cm³ Äthylacetat und 200 cm³ Toluol wird unter Rühren unter einem Wasserabscheideaufsatz 20 Stunden lang gekocht. Während dieser Zeit werden dem Gemisch noch insgesamt 10 cm³ Äthylacetat in 5 Portionen zugegeben. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und dem Kristallisieren aus Wasser erhält man 4,1 g (74 %) 7- ζ -(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin, das bei 135-136°C schmilzt.
- f) Ein Gemisch aus 5,04 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g Natriummethylat und 10 cm³ Äthylacetat wird in 150 cm³ Methanol unter Druck und ständigem Schütteln 8 Stunden lang bei 100°C gehalten. Nach dem Aufarbeiten erhält man 4,8 g (87 %) 7- ζ -(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin, das bei 135 bis 136°C schmilzt.

- g) Ein Gemisch aus 20,2 g Theophyllinnatrium, 300 cm³ Isopropanol und 13,2 g 3-Chlormethyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol wird unter Rühren 10 Stunden lang gekocht. Nach dem Aufarbeiten erhält man 20,5 g (74,2 %) 7- ζ -(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin.
- h) 2,94 g 2-(Theophyllin-7-yl)-O-acetyl-acetamidoxim werden in 20 cm³ Essigsäure 2 Stunden lang gekocht. 2,62 g (94 %) 7- ζ -(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin werden erhalten, das bei 134-135°C schmilzt.
- i) 29,42 g 2-(Theophyllin-7-yl)-O-acetyl-amidoxim werden in 400 ml Wasser mit einer Temperatur von 97-99°C aufgelöst, und der pH-Wert der Lösung wird mit Triäthylamin auf 7 eingestellt. Die Lösung wird 5,5 Stunden lang bei der genannten Temperatur gehalten und dann mit Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 eingestellt. Nach Extraktion mit 4x50 cm³ Dichloräthan, Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Rückstandes aus Wasser werden 24,5 g 7- ζ -(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin erhalten, das bei 135-136°C schmilzt.
- j) Das in den vorangegangenen Beispielen verwendete Amidoxim wird folgendermaßen hergestellt:
10,96 g 7-Cyanmethyltheophyllin, 7,64 g Hydroxylaminhydrochlorid, 5,98 g Natriummethylat und 50 cm³ Methanol werden auf einem Wasserbad fünf Stunden lang gekocht. Es werden 9,85 g (78 %) 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim erhalten, das bei 224°C (aus wäßrigem Äthanol) schmilzt.
- k) Das als Ausgangsstoff verwendete O-Acetyl-amidoxim wird folgendermaßen hergestellt:
Ein Gemisch aus 25,42 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 100 cm³ Dichloräthan und 10,8 g Essigsäurean-

hydrid wird bei 50-55°C 3 Stunden lang gerührt. Nach der Aufarbeitung werden 28,8 g 2-(Theophyllin-7-yl)-O-acetyl-acetamidoxim erhalten, das bei 197-198°C schmilzt und sofort weiter verarbeitet werden kann.

Beispiel 2

25,2 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim werden in 400 cm³ wasserfreiem Aceton in Gegenwart von 8,6 g Natriumhydrogencarbonat mit einer Lösung von 113, g Chloracetylchlorid in 40 cm³ Aceton acyliert. Es werden 27 g (83 %) 2-(Theophyllin-7-yl)-O-chloracetyl-acetamidoxim erhalten. Das Produkt wird im Vakuum (133 Oa) bei 105°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (etwa 20-60 min). Nach Umkristallisieren aus Methanol werden 19,1g (62 %) 7- ζ -(5-Chlormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin erhalten, das bei 146-148°C schmilzt.

Beispiel 3

- a) Ein Gemisch aus 5,04 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g Natriummethylat, 6,37 g Diäthylaminoessigsäureäthylester und 100 cm³ Toluol wird 15 Stunden lang gekocht. Das kochende Gemisch wird eingedampft und der Eindampfrückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält 5,4 g (82 %) 7- ζ -(5-Diäthylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol)-methyl ζ -theophyllin, das bei 68-70°C schmilzt. Das Hydrochlorid schmilzt bei 206-210°C.
- b) Ein Gemisch aus 9,0 g 7- ζ -(5-Chlormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin, 6 cm³ Diäthylamin und 50 cm³ Toluol wird auf einem Wasserbad 8 Stunden lang gerührt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser ausgewaschen und dann in 50 cm³ Athanol heiß gelöst. Die Lösung wird mit Aktivkohle geklärt und mit salzsaurem Athanol versetzt.

Man erhält 8,3 g 7- ζ -(5-Diäthylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin-hydrochlorid, das bei 207-210°C schmilzt.

- c) Zu einer Lösung von 5,04 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim in 40 cm³ wasserfreiem Pyridin werden unter Rühren und Kühlen (max. 20°C) 3,0 g Diäthylaminoacetylchlorid getropft. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde lang bei Raumtemperatur und dann 2 Stunden lang auf dem Wasserbad gerührt. Das Gemisch wird zur Trockne eingedampft und aus dem Rückstand in Äthanol des Hydrochlorid gebildet. Man erhält 6,1 g (83,8 %) 7- ζ -(5-Diäthylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin-hydrochlorid, das bei 208-210°C schmilzt.
- d) Zu einer Suspension von 3,27 g des gemäß Beispiel 2 hergestellten 2-(Theophyllin-7-yl)-O-chloracetyl-acetamidoxim in 20 cm³ Toluol werden 3 cm³ Diäthylamin getropft. Das Gemisch wird 8 Stunden lang gekocht. Das mit salzsaurem Äthanol gebildete 7- ζ -(5-Diäthylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin-hydrochlorid schmilzt bei 207-209°C. Ausbeute: 2,6 g (71 %).
- e) Ein Gemisch aus 5,04 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g Natriummethylat, 6,37 g Diäthylaminoessigsäureäthylester und 80 cm³ Methanol wird bei 100°C in einem geschlossenen System unter Druck 10 Stunden lang gerührt. Nach dem Aufarbeiten werden 5,2 g (80 %) 7- ζ -(5-Diäthylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin erhalten, das bei 69-70°C (aus Cyclohexan) schmilzt.
- f) 30,9 g 7- ζ -(5-Chlormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin und 18,5 g Phthalimidkalium werden in 300 cm³ Dimethylformamid unter ständigem Rühren 6 Stunden lang gekocht. Das Dimethylformamid wird unter vermindertem

Druck abdestilliert, der Rückstand mit 300 cm³ Athanol verrieben, mit 5,2 g Hydrazinhydrat versetzt und auf dem Wasserbad zwei Stunden lang erwärmt. Dann wird das Gemisch mit wäßriger Salzsäure stark angesäuert, aufgekocht und kochend filtriert. Das Filtrat wird eingedampft. Durch Kristallisieren aus Methanol erhält man 24,7 g (74,2 %) 7- ζ -(5-Aminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin-hydrochlorid, das bei 204-207°C schmilzt.

g) 3,34 g 7- ζ -(5-Aminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin-hydrochlorid, 0,8 g Natriumformiat und 30 cm³ 90 %ige Ameisensäure werden auf dem Wasserbad erwärmt, bis alles geschmolzen ist. Nach dem Abkühlen werden 4,5 cm³ 30 %iges Formaldehyd zugegeben. Das Gemisch wird auf einem Wasserbad 8 Stunden lang erwärmt, dann zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 10 cm³ 10 %iger Natronlauge verrieben. Die organische Substanz wird mit Chloroform extrahiert. Mit salzsaurem Athanol werden 1,96 g (55 %) 7- ζ -(5-Dimethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin-hydrochlorid erhalten, das bei 211-213°C schmilzt.

h) 3,34 g 7- ζ -(5-Aminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin-hydrochlorid und 4,5 g Kaliumcarbonat werden in 80 cm³ Dimethylformamid bei Raumtemperatur mit 2,2 g Äthylbromid versetzt und 7 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Mit salzsaurem Athanol werden 2,2 g (62 %) 7- ζ -(5-Diäthylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin-hydrochlorid erhalten, das bei 207-208°C schmilzt (Athanol).

Beispiel 4

- a) Ein Gemisch aus 25,2 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 200 cm³ Toluol, 6,8 g Natriummethylat und 34,6 g β -Diäthylaminopropionsäureäthylester wird in einem mit einem Wasserabscheider versehenen Kolben unter ständigem Rühren 4 Stunden lang gekocht. Nach dem Filtrieren wird mit 11,6 g Maleinsäure das Salz gebildet. 40,5 g (85 %) 7- ζ -(5-/2-Diäthylamino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin-maleinat werden erhalten, das bei 127-128°C schmilzt.
- b) Ein Gemisch aus 5,04 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g Natriummethylat, 6,4 g Diäthylaminopropionsäureäthylester und 100 cm³ Toluol wird gemäß Beispiel a) umgesetzt. Man erhält 6,3 g (87 %) 7- ζ -(5-/2-Diäthylaminoäthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin, das bei 69-70°C schmilzt (Cyclohexan).
- c) Zu einem Gemisch aus 25,2 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 400 cm³ Aceton und 8,6 g Natriumhydrogencarbonat wird eine Lösung von 9,1 g Acrylsäurechlorid in 40 cm³ Aceton gegeben. Man erhält 28,1 g 2-(Theophyllin-7-yl)-O-acroyl-acetamidoxim, das bei 160-165°C schmilzt (Methanol).
- d) 6,12 g rohes 2-(Theophyllin-7-yl)-O-acroyl-acetamidoxim werden mit 25 cm³ Diäthylamin auf einem 110°C warmen Bad 6 Stunden lang erwärmt. Die Base wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand wird aus Cyclohexan kristallisiert. Es werden 5,8 g (80 %) 7- ζ -(5-/2-Diäthylamino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin erhalten, das bei 78-80°C schmilzt.

- e) Ein Gemisch aus 12,6 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 10 g Äthylacrylat, 5,2 cm³ Diäthylamin, 3,4 g Natriumäthylat und 200 cm³ Äthanol wird bei 100°C unter Druck und ständigem Rühren 15 Stunden lang gekocht. Dann wird mit 5,8 g Maleinsäure das Salz gebildet. Man erhält 14,5 g (61 %) 7- $\bar{\text{L}}$ (5-/2-Diäthylamino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl $\bar{\text{L}}$ -theophyllin-maleinat, das bei 126-128°C schmilzt.
- f) Ein Gemisch aus 12,6 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 10 g Äthylacrylat, 280 cm³ Äthanol und 3,4 g Natriumäthylat wird unter Rühren 15 Stunden lang gekocht. Es werden 16,0 g (95 %) rohes 7- $\bar{\text{L}}$ (5-/2-Äthoxymethyl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl/-methyl $\bar{\text{L}}$ -theophyllin erhalten. Das Produkt wird in 20 cm³ Diäthylamin unter Rühren 8 Stunden lang auf einem Ölbad der Temperatur 110°C gehalten. Dann wird unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand durch Verreiben mit Wasser ausgewaschen und in kochendem Äthanol mit 5,8 g Maleinsäure das Salz gebildet. Man erhält 16,2 g (68 %) 7- $\bar{\text{L}}$ (5-/2-Diäthylaminoäthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl $\bar{\text{L}}$ -theophyllin-maleinat, das bei 125-128°C schmilzt.
- g) Ein Gemisch aus 5,04 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 4,8g Hydrcrylsäureäthylester, 2,16 g Natriumäthylat und 100 cm³ Methanol wird unter Rühren und Druck 12 Stunden lang bei 100°C gehalten. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Wasser kristallisiert. 5,3 g (87 %) 7- $\bar{\text{L}}$ (5-/2-Hydroxyäthyl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl $\bar{\text{L}}$ -theophyllin werden erhalten, das bei 145°C schmilzt. Die rohe Verbindung wird in einem Gemisch aus 20 cm³ Thionylchlorid und 20 cm³ Benzol 2 Stunden lang gekocht. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt 7- $\bar{\text{L}}$ (5-/2-Chloräthyl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl $\bar{\text{L}}$ -theophyllin zurück, das nach Zusatz von 50 cm³ Dimethylformamid, 6 cm³ Di-

äthylamin und 5 g Kaliumcarbonat unter intensivem Rühren 10 Stunden lang bei 100°C gehalten wird. Man erhält 4,4 g (61 %) 7- ζ -(5-/2-Diäthylaminoäthyl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin, das bei 65-68°C schmilzt (Cyclohexan).

Beispiel 5

Ein Gemisch aus 5,04 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 5,76 g Levulinsäureäthylester, 1,12 g Kaliumhydroxyd und 100 cm³ Toluol wird in einem mit einem Wasserabscheider versehenen Kolben unter Rühren 1,8 Stunden lang gekocht. Man erhält 5,3 g (83 %) 7- ζ -(5-/Butan-3-on-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin, das bei 135-140°C schmilzt (Athanol).

Beispiel 6

3,32 g des gemäß dem vorhergehenden Beispiel hergestellten 7- ζ -(5-/Butan-3-on-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllins werden in 80 cm³ Benzol mit 6 cm³ Isopropylamin unter Druck auf 80°C erwärmt und 4 Stunden lang bei dieser Temperatur gehalten. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand in 80 cm³ Methanol gelöst und mit 0,8 g Natriumtetrahydroborat reduziert. Es werden 2,0 g (53 %) 7- ζ -(5-/3-Isopropylamino-butan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin erhalten, das bei 55-61°C schmilzt.

Beispiel 7

Ein Gemisch aus 25,2 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 200 cm³ Toluol, 6,8 g Natriummethylat und 37,4 g γ -Diäthylaminobuttersäureäthylester wird gemäß Beispiel 4a umgesetzt. Man erhält 38 g (77 %) 7- ζ -(5-/3-Diäthylaminopropan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllinmaleinat, das bei 119-121°C schmilzt.

Beispiel 8

Ein Gemisch aus 25,2 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 200 cm³ Toluol, 6,8 g Natriummethylat und 40,2 g α -Diäthylamino-valeriansäureäthylester wird nach der im Beispiel 4a) beschriebenen Weise umgesetzt, Man erhält 40,9 g (81 %) 7- ζ -(5-/4-Diäthylamino-butan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin-maleinat, das bei 130-132°C schmilzt.

Beispiel 9

- a) 13,3 g β -(Theophyllin-7-yl)-propionsäureamidoxim werden in 40 cm³ Essigsäureanhydrid gelöst und eine Stunde lang gekocht. Es werden 5,1 g (88 %) 7- ζ -(2-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl ζ -theophyllin erhalten, das bei 115-116°C schmilzt (Äthylacetat).
- b) Ein Gemisch aus 2,6 g β -(Theophyllin-7-yl)-propionsäureamidoxim, 0,68 g Natriumäthylat, 10 cm³ Äthylacetat und 30 cm³ Äthanol wird unter Druck auf 110°C erwärmt und 12 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Man erhält 2,2 g (76 %) 7- ζ -(2-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl ζ -theophyllin, das bei 113-115°C schmilzt (Äthanol).
- c) Ein Gemisch aus 2,2 g 3-Vinyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol, 30 cm³ Dimethylformamid, 0,2 cm³ Katalysator Triton B und 3,6 g Theophyllin wird eine Stunde lang gekocht. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert. Es werden 4,2 g (72 %) 7- ζ -(2-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl ζ -theophyllin erhalten, das bei 112-114°C schmilzt.
- d) Ein Gemisch aus 2,92 g 3-(2-Chloräthyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol, 50 cm³ Isopropanol und 4,0 g Theophyllin-

natrium wird 8 Stunden lang gekocht. Man erhält 5,3 g (91 %) 7- $\bar{\text{Z}}$ -2-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl]-theophyllin, das bei 113-114°C schmilzt (Wasser).

Beispiel 10

- a) Eine Lösung von 39,19 g metallischem Natrium in 500 cm³ Methanol wird zu einer Lösung von 118,4 g Hydroxylaminhydrochlorid in 1000 cm³ kochendem Methanol gegeben. Nach dem Filtrieren wird das Filtrat zu 112,6 g 7-(2-Hydroxy-3-cyanopropan-1-yl)-theophyllin (hergestellt gemäß DE-PS Nr. 1 064 066) gegeben. Das Gemisch wird 30 Stunden lang erwärmt. Es werden 125,0 g (93 %) 3-Theophyllin-7-yl)-2-hydroxy-propionsäureamidoxim erhalten, das bei 200- 202°C schmilzt.
- b) 6,28 g des gemäß Beispiel 10, Punkt a) hergestellten Amidoxims werden zusammen mit 1,38 g Natriumäthylat, 30 cm³ Äthylacetat und 100 cm³ Athanol unter Rühren 12 Stunden lang gekocht. Man erhält 5,7 g (89 %) 7- $\bar{\text{Z}}$ -2-Hydroxy-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin, das bei 148-150°C schmilzt (Athanol).
- c) 1,4 g 3-(2,3-Epoxypropyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol und 1,8 g Theophyllin werden in einem Gemisch aus 20 cm³ Isopropanol und 0,1 cm³ Pyridin unter Rühren 8 Stunden lang gekocht. Man erhält 2,75 g (86 %) 6- $\bar{\text{Z}}$ -2-Hydroxy-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin.

Beispiel 11

Ein Gemisch aus 12,56 g des gemäß Beispiel 10a) hergestellten Amidoxims, 14,80 g β -Piperidinopropionsäureäthylester, 2,16 g Natriummethylat und 200 cm³ Toluol wird 5 Stunden lang gekocht. Nach dem Eindampfen wird der Rückstand mit einem Gemisch aus Benzol und Äther im Verhältnis

1:1 behandelt. Man erhält 11,7 g (71 %) 7- γ -2-Hydroxy-3-(5-/2-piperidino-äthan-1-yl/-1,2,4-diazol-3-yl)-propan-1-yl γ -theophyllin, das bei 110-111°C schmilzt. Schmp. Maleinat: 179-180°C.

Beispiel 12

- a) Ein Gemisch aus 57,9 g 7-(3-Chlorpropan-1-yl)-theophyllin, 12,29 g Natriumcyanid, 2,0 g Natriumjodid und 400 cm³ Dimethylformamid wird bei 90°C 3 Stunden lang gerührt. Man erhält 49,1 g (88 %) γ -(Theophyllin-7-yl)-butironitril, das bei 146-150°C schmilzt.
- b) Aus dem gemäß Beispiel 12a) hergestellten Nitril wird, ähnlich wie in Beispiel 1j) beschrieben, mit Hydroxylamin in 94 %iger Ausbeute γ -(Theophyllin-7-yl)-buttersäureamidoxim erhalten, das sich bei 190°C zu verfärben beginnt.
- c) Ein Gemisch aus 7,29 g γ -(Theophyllin-7-yl)-buttersäureamidoxim, 9,01 g β -Diäthylaminopropionsäure-äthylester, 1,4 g Natriummethylat und 80 cm³ Toluol wird 2 Stunden lang gekocht. Mit Maleinsäure werden 10,45 g (80 %) 7- γ -3-(5-/2-Diäthylaminoäthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl γ -theophyllin-maleinat gebildet, das bei 134-136°C schmilzt.

Beispiel 13

- a) Ein Gemisch aus 3,85 g 2-(4-Chlorbutan-1-yl-oxi)-pyran, 4,04 g Theophyllinnatrium, 0,01 g Natriumjodid und 15 cm³ Dimethylformamid wird unter Rühren 2 Stunden lang bei 110°C gehalten. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit Wasser verrieben, mit Chloroform extrahiert und aus dem Extrakt das Chloroform abdestilliert. Das zurückbleibende zähe Öl wird in einem Gemisch aus 30 cm³ 96 %igem Ätha-

nol und 2 g DOWEX 50 W unter Rühren 8 Stunden lang gekocht. Die Lösung wird filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthylacetat umkristallisiert. Man erhält 4,2 g (85 %) 4-(Theophyllin-7-yl)-butanol-1.

- b) Ein Gemisch aus 2,52 g des gemäß Punkt a) erhaltenen Theophyllin-butanols, 30 cm³ Benzol und 0,9 cm³ Thionylchlorid wird eine Stunde lang gekocht. Das nach dem Abdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Öl kristallisiert beim Stehen. Man erhält 2,61 g (96 %) 1-Chlor-4-(theophyllin-7-yl)-butan, das bei 91-93°C schmilzt.
- c) Ein Gemisch aus 2,7 g des gemäß Punkt b) hergestellten Theophyllinchlorbutans, 0,51 g Natriumcyanid, 0,01 g Natriumjodid und 10 cm³ Dimethylformamid wird 5 Stunden lang bei 95°C gehalten. 1,9 g (73 %). Es werden 5-(Theophyllin-7-yl)-valeronitril erhalten, das bei 118-120°C schmilzt (Äthylacetat).
- d) Nach der im Beispiel 12b) beschriebenen Weise wird aus dem Nitril mit Hydroxylamin in 82 %iger Ausbeute 5-(Theophyllin-7-yl)-valeriansäureamidoxim hergestellt, das bei 159-162°C schmilzt.
- e) Ein Gemisch aus 10,0 g 5-(Theophyllin-7-yl)-valeriansäureamidoxim, 2,3 g Natriumäthylat, 30 cm³ Äthylacetat und 30 cm³ Äthanol wird unter Rühren 8 Stunden lang gekocht. Man erhält 8,1 g (75 %) 7-[4-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-butan-1-yl]-theophyllin, das bei 131 bis 132°C schmilzt. (Äthanol).
- f) Ein Gemisch aus 4,0 g 5-(Theophyllin-7-yl)-valeriansäureamidoxim, 5,03 g β-Piperidino-propionsäure-äthylester, 0,51 g Natriummethylat und 70 cm³ Toluol wird

gekocht. Mit 1,58 g Maleinsäure wird das Salz gebildet. Man erhält 5,15 g (91 %) 7- γ -4-(5-/2-Piperidinoäthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-butan-1-yl]-theophyllin-maleinat, das bei 146-147°C schmilzt.

Beispiel 14

- a) Durch Umsetzen von 16,8 g Theophyllinnatrium, 17,2 g 2-(5-Chlorpentan-1-yl-oxy)-pyran und 0,5 g Natriumjodid in 30 cm³ Dimethylformamid nach der im Beispiel 13a) beschriebenen Weise werden 13,5 g (61 %) 5-(Theophyllin-7-yl)-pentanol-1 erhalten, das bei 113-115°C schmilzt.
- b) Nach der im Beispiel 13b) beschriebenen Weise werden 13,1 g 5-(Theophyllin-7-yl)-pentanol-1, 3,8 cm³ Thionylchlorid und 0,2 cm³ Pyridin in 60 cm³ Benzol umgesetzt. Es werden 11,5 g (93 %) 1-Chlor-5-(theophyllin-7-yl)-pentan erhalten, das bei 78-80°C schmilzt.
- c) Nach der im Beispiel 13c) beschriebenen Weise werden 10,0 g 1-Chlor-5-(theophyllin-7-yl)-pentan und 2,44 g Kaliumcyanid in 40 cm³ Dimethylformamid miteinander umgesetzt. Man erhält 7,93 g (76,5 %) 7-(5-Cyano-pentan-1-yl)-theophyllin, das bei 86-88°C schmilzt.
- d) Aus dem gemäß Beispiel 13c) hergestellten Nitril (5,5 g) wird nach der im Beispiel 12b) beschriebenen Weise ϵ -(Theophyllin-7-yl)-hexansäureamidoxim in einer Ausbeute von 5,2 g (85 %) hergestellt. Schmp.: 171 bis 174°C.
- e) 3,08 g γ -(Theophyllin-7-yl)-hexansäureamidoxim werden unter schwachem Erwärmen in 10 cm³ Essigsäureanhydrid gelöst. Die Lösung wird auf einem Wasserbad 3 Stunden lang erwärmt und dann abgekühlt. Zu der ausgeschiede-

nen Kristallmasse werden 10 cm³ Diäthyläther gegeben. Das Produkt wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Man erhält 2,95 g (93 %) 7- ζ -5-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-pentan-1-yl]-7-theophyllin, das bei 160-162°C schmilzt.

Beispiel 15

9,42 g 3-(Theophyllin-7-yl)-2-hydroxy-propionsäureamidoxim werden in eine Lösung von 1,38 g metallischem Natrium in 150 cm³ Äthanol eingerührt, und das Gemisch wird nach Zugabe von 8,16 g Methylbenzoat 12 Stunden lang auf einem Wasserbad erwärmt. Nach dem Eindampfen werden 8,5 g (74 %) 7- ζ -2-Hydroxy-3-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-7-theophyllin erhalten, das bei 179-180°C schmilzt (Äthanol).

Beispiel 16

Ein Gemisch aus 5,04 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g Natriummethylat und 4,72 g Diäthylcarbonat in 100 cm³ Toluol wird w Stunden lang gekocht und dann eingedampft. Der Eindampfrückstand wird aus Wasser kristallisiert. Man erhält 4,3 g (82 %) 7- ζ -(5-Hydroxy-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-7-theophyllin, das bei 206-207°C schmilzt.

In analoger Weise werden die in der folgenden Tabelle II zusammengestellten Verbindungen hergestellt.

Beispiel	A	R ₁	Methode gemäß Beispiel	Schmp. °C
17	CH ₂	-CH ₂ CH ₃	1f)	129-130
18	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	1f)	126-127
19	CH ₂	-CH ₂ (CH ₃) ₂	1f)	125-126
20	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	1f)	128-130
21	CH ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1f)	124-125
22	CH ₂	-C(CH ₃) ₃	1f)	130-132
23	CH ₂	-(CH ₂) ₄ CH ₃	1f)	112-114
24	CH ₂	-(CH ₂) ₉ CH ₃	1f)	103-105
25	CH ₂	Cyclopentyl	1f)	110-111
26	CH ₂	Cyclohexyl	1f)	112-113
27	CH ₂	-CH ₂ NHCH(CH ₃) ₂	3a)	212-213 (Hydrochlorid)
28	CH ₂	-CH ₂ -N 	3a)	203-206 (Hydrochlorid)
29	CH ₂	-(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	4a)	212-213 (Hydrochlorid)
30	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -N 	4b)	96-98
31	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -N 	4b)	108-112; Hydrochlorid 212-213
32	CH ₂	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	4b)	78.-80 Maleinat: 127-128
33	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -N  -CH ₃	4b)	87-89
34	CH ₂	-(CH ₂) ₂ N 	4b)	203-204 Hydrochlorid

Beispiel	A	R ₁	Methode	Schmp. °C
35	CH ₂	-(CH ₂) ₃ N 	4b)	206-208 Hydrochlorid
36	CH ₂	-(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	4b)	119-121 Maleinat
37	CH ₂	p-Cl-C ₆ H ₄	3a)	181-183
38	CH ₂	o-HO-C ₆ H ₄	3a)	201-202
39	(CH ₂) ₂	CH ₂ SH ₃	1f)	113-114
40	(CH ₂) ₂	-(CH ₂) ₄ CH ₃	1f)	106-108
41	(CH ₂) ₂	Cyclohexyl	1f)	108-109
42	(CH ₂) ₂	-CH ₂ Cl	2	134-138
43	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ Cl	4g)	140-143
44	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₃ Cl	4g)	124-127
45	(CH ₂) ₂	CH(OH)CH ₃	1f)	129-130
46	(CH ₂) ₂	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	3a)	203-205 Hydrochlorid
47	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	4a)	125-127 Maleinat
48	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ N 	4a)	207-210 Hydrochlorid
49	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ N 	4a)	204-205 Hydrochlorid
50	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ N  O	4a)	180 Hydrochlorid
51	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	4a)	119-120 Maleinat
52	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ N  NHC ₃	4a)	165 Dimaleinat
53	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₃ N 	4a)	203-204 Hydrochlorid

Beispiel	A	R ₁	Methode	Schmp. °C
54	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	4a)	200-201 Hydrochlorid
55	(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅	3a)	183-185
56	(CH ₂) ₂	p-Cl-C ₆ H ₄	3a)	190-191
57	(CH ₂) ₂	o-HO-C ₆ H ₄	3a)	202-205
58	(CH ₂) ₂	-OH	1b)	205-206
59	(CH ₂) ₃	CH ₃	1d)	120-122
60	(CH ₂) ₃	Cyclohexyl	1f)	97- 98
61	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂ Cl	4g)	111-112
62	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂ N 	12g)	158-159 Maleinat
63	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂ N 	12c)	143-136 Maleinat
64	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	12c)	128-130 Maleinat
65	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂ N  N-CH ₃	12c)	171-172 Maleinat
66	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₃ N 	12c)	203-205 Hydrochlorid
67	(CH ₂) ₃	-OH	1g)	212-214
68	(CH ₂) ₃	-C ₆ H ₅	3a)	176-178
69	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	13f)	144-146
70	(CH ₂) ₅	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	13f)	148-150 Maleinat
71	CH ₂ CH(OH)CH ₂	CH ₂ CH ₃	1f)	146-148
72	CH ₂ CH(OH)CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	1f)	140-141
73	CH ₂ CH(OH)CH ₂	Cyclohexyl	1f)	133-135
74	CH ₂ CH(OH)CH ₂	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅)	11)	143 Maleinat

Beispiel	A	R1	Methode	Schmp. °C
75	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{N}$ 	11)	156-159 Maleinat
76	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{N}$  NCH_3	11)	149-150 Dimaleinat
77	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$	11)	207 Hydrochlorid
78	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$	-o-HO-C ₆ H ₄	3a)	206-207
79	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$	-OH	16)	200-203
80	CH_2	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	3a)	142-145
81	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	3a)	136-138
82	$(\text{CH}_2)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	3a)	181-182
83	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	3a)	134-135
84	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$	$\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	3a)	146-148
85	$(\text{CH}_2)_3$	$\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$	3a)	96- 98

Beispiel 86

5,04 g 2-(Theophyllin-7-yl)-acetamidoxin und 1,08 g Natriummethylat werden in 60 cm³ Dimethylformamid suspendiert. Sodann wird die Suspension unter Rühren innerhalb von 15 Minuten mit einer Lösung von 5,13 g Theophyllin-7-yl-acetyl-chlorid in 25 cm³ Dimethylformamid versetzt. Das Gemisch wird eine Stunde lang gekocht, mit wenig Aktivkohle geklärt und heiß filtriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 100 cm³ 0,1n Natriumhydrogencarbonatlösung heiß gelöst. Nach dem Abkühlen werden die Kristalle abgetrennt, mit Wasser gewaschen und aus 50 %igem wäbrigem Äthanol umkristallisiert. Man erhält 6,6 g 3-(Theophyllin-7-yl-methyl)-5-(theophyllin-7-yl-methyl)-1,2,4-oxadiazol, das bei 271-272°C schmilzt.

Arzneimittelpräparate

Beispiel 87

a) Tabletten

7- ζ -(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)- methyl ζ -theophyllin	100,0 g
Maisstärke	130,0 g
Calciumphosphat	209,0 g
Magnesiumstearat	<u>1,0 g</u>
	440,0 g

Die miteinander vermischten Bestandteile werden in bekannter Weise granuliert und zu 1000 Stück Tabletten mit einem Gewicht von je 440 mg gepreßt. Jede Tablette enthält 100 mg Wirkstoff.

b) Injektionslösung

200,0 g 7- ζ -(5-/2-Diäthylaminoäthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ -theophyllin-maleinat werden mit destilliertem Wasser auf 1000,0 cm³ aufgefüllt. Die wäßrige Wirkstofflösung wird in bekannter Weise behandelt und in 1000 Ampullen abgefüllt. Jede Ampulle enthält in 1 cm³ Injektionslösung 200 mg Wirkstoff.

c) Dragees

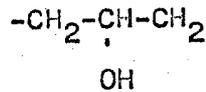
7- ζ -(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl ζ - theophyllin	150,0 g
Carboxymethylcellulose	300,0 g
Stearinsäure	20,0 g
Celluloseacetatphthalat	<u>30,0 g</u>
	500,0 g

Der Wirkstoff wird mit der Carboxymethylcellulose und der Stearinsäure vermischt und das Gemisch mit der Lösung des Celluloseacetatphthalates in 200 cm³ Äthylacetat/Äthanol granuliert. Aus dem Granulat werden Kerne von je 500 mg Gewicht gepreßt, die in an sich bekannter Weise mit zuckerhaltiger 5 %iger wäßriger Polyvinylpyrrolidonlösung überzogen werden. Jedes Dragee enthält 150 mg Wirkstoff.

Erfindungsanspruch:

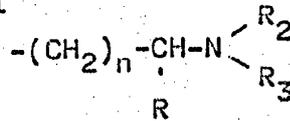
1. Verfahren zur Herstellung von in 7-Stellung substituierten Theophyllin-Derivaten der allgemeinen Formel (I), worin

A für eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1-5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel



steht,

R₁ eine geradkettige oder verzweigte Alkyl-, Halogenalkyl- oder Hydroxyalkylgruppe mit je 1-10 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, eine Vinyl-, 2-Äthoxyäthyl- oder Carbonylalkylgruppe oder eine Aminoalkylgruppe der allgemeinen Formel

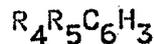


bedeutet, in der

R Wasserstoff oder eine Methylgruppe bedeutet, n für 0,1,2 oder 3 und

R₂ und R₃ für Wasserstoff oder eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht oder R₂ und R₃ zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring mit 5 oder 6 Gliedern bilden, der ein gegebenenfalls durch Methyl substituiertes weiteres Stickstoffatom oder ein Sauerstoffatom enthalten kann, oder wobei

R₁ eine Phenylgruppe der allgemeinen Formel



bedeutet, worin

R₄ und R₅ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor,

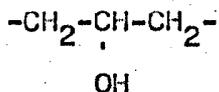
eine Hydroxylgruppe, eine Methoxygruppe, eine Äthoxygruppe, eine Methyl- oder eine Aminogruppe stehen, oder

R_1 eine Hydroxylgruppe ist, (in diesem Fall liegt die Verbindung der allgemeinen Formel (I) je nach den Bedingungen in den tautomeren Formen der allgemeinen Formeln (Ia) und (Ib) vor) oder worin
 R_1 eine Benzyl-, eine 2,2-Diphenyläthyl- oder eine Theophyllin-4-yl-methylgruppe ist, sowie der physiologisch verträglichen Säureadditionssalze dieser Verbindungen, gekennzeichnet dadurch, daß man

- a) Amidoxime der allgemeinen Formel (II), worin die Bedeutung von A die gleiche wie oben ist, mit einer Säure der allgemeinen Formel (III), worin R_6 für die gleichen Gruppen wie R_1 oder für eine in die Gruppe R_1 überführbare Gruppe steht und vorzugsweise die Bedeutung einer Vinyl-, einer 2-Äthoxyäthylgruppe, einer Oxoalkylgruppe mit 3-4 Kohlenstoffatomen, eine O-Tosylalkyl-, eine β -Mesylalkyl- oder eine Halogenalkylgruppe hat, und/oder mit einem acylierend wirkenden Derivat der Säure der allgemeinen Formel (III) unmittelbar zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (Ic) umsetzt und gewünschtenfalls aus der Gruppe R_6 die Gruppe R_1 bildet oder
- b) Amidoxime der allgemeinen Formel (II) mit Säuren der allgemeinen Formel (III) oder mit acylierend wirkenden Derivaten der Säuren der allgemeinen Formel (III) zu acylierten Derivaten der allgemeinen Formel (IV), worin die Bedeutung von A und R_6 die gleiche wie oben ist, umsetzt und die Verbindung der allgemeinen Formel (IV), gegebenenfalls nach ihrer Isolierung, unter Wasseraustritt cyclisiert und gewünschtenfalls aus der Gruppe R_6 die Gruppe R_1 bildet oder

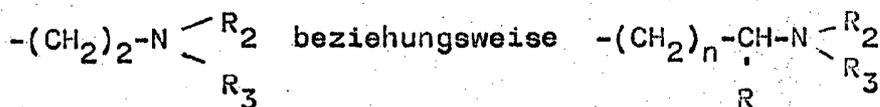
c) eine Verbindung der allgemeinen Formel (V), worin die Bedeutung von A die gleiche wie oben ist und X für ein Halogenatom oder eine Sulfonsäureestergruppe steht, mit Theophyllin in Gegenwart eines basischen Katalysators oder mit einem mit einer Base gebildeten Salz des Theophyllins umgesetzt und gewünschtenfalls aus der Gruppe R₆ die Gruppe R₁ bildet oder

d) ein Olefin der allgemeinen Formel (VI), worin die Bedeutung von R₆ die gleiche wie oben ist, in Gegenwart eines basischen Katalysators mit Theophyllin zu einer Verbindung der eine spezielle Gruppe innerhalb der allgemeinen Formel (I) bildenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Id) umgesetzt und gewünschtenfalls aus der Gruppe R₆ die Gruppe R₁ bildet oder worin die Bedeutung von R₆ die gleiche wie oben ist, mit Theophyllin zu einer als Substituenten A die Gruppe



enthaltenden Verbindung der allgemeinen Formel (I) umgesetzt und gewünschtenfalls aus der Gruppe R₆ die Gruppe R₁ bildet.

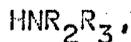
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei denen R₁ für eine Gruppe der allgemeinen Formel



steht und die Bedeutung von A und n die gleiche wie im Punkt 1 ist,

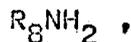
i) eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder (IV), in der R₆ für eine Vinyl-, eine 2-Athoxyäthylgruppe, eine Halogenalkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen,

vorzugsweise eine Chlor- oder Bromalkylgruppe, oder für eine O-Mesyalkyl- oder eine O-Tosylalkylgruppe steht und die Bedeutung von A die gleiche wie im Punkt 1 ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel



worin die Bedeutung von R_2 und R_3 die gleiche wie im Punkt 1 ist, umgesetzt, oder

ii) eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder (IV), worin R_6 für eine Oxoalkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht und die Bedeutung von A die gleiche wie im Punkt 1 ist, mit einem Amin der allgemeinen Formel



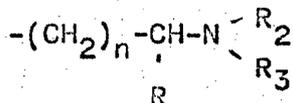
worin R_6 mit Ausnahme von Wasserstoff alle Bedeutungen von R_2 haben kann, reaktiv kondensiert, oder

iii) eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder (IV), worin R_6 für $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ steht und $n = 1, 2, 3$ oder 4 ist, während A die gleiche Bedeutung wie im Punkt 1 hat, alkyliert.

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin

A für eine Alkylengruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen oder für die Gruppe $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$ und

R_1 für eine Alkylgruppe mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der allgemeinen Formel



steht, worin die Bedeutung von n , R , R_2 und R_3 die gleiche wie im Punkt 1 ist, und ihre Säureadditionssalze herstellt.

4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man
- 7- ζ -(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
 7- ζ -(5-Äthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
 7- ζ -(5-/Propan-2-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
 7- ζ -(5-/Butan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
 7- ζ -(5-/2-Methyl-propan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
 7- ζ -(5-/1,1-Dimethyläthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
 7- ζ -(5-/Pentan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
 7- ζ -(5-/Dekan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
 7- ζ -(5-Cyclopentanyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
 7- ζ -(5-Cyclohexanyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
 7- ζ -(5-/1-Hydroxyäthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
 7- ζ -(5-Chlormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
 7- ζ -(5-/3-Chlorpropan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
 7- ζ -(5-/Butan-3-on-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
 7- ζ -(5-/2-Chloräthyl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
 7- ζ -(5-/2-Äthoxyäthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
 7- ζ -(5-Isopropylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
 7- ζ -(5-Diäthylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,

- 7- ζ -(5-Piperidinomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
- 7- ζ -(5-Aminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
- 7- ζ -(5-Dimethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
- 7- ζ -(5-/2-Isopropylamino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
- 7- ζ -(5-/2-Piperidino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
- 7- ζ -(5-/2-Morpholino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
- 7- ζ -(5-/2-Diäthylamino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-7-theophyllin,
- 7- ζ 2-(5-/3-Chlor-propan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl-7-theophyllin,
- 7- ζ 2-(5-/1-Hydroxy-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl-7-theophyllin,
- 7- ζ 2-(5-Diäthylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl-7-theophyllin,
- 7- ζ 2-(5-/2-Isopropylamino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl-7-theophyllin,
- 7- ζ 2-(5-/2-Pyrrolidino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl-7-theophyllin,
- 7- ζ 2-(5-/2-Piperidino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl-7-theophyllin,
- 7- ζ 2-(5-/2-Morpholino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl-7-theophyllin,
- 7- ζ 2-(5-/2-Diäthylamino-äthan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl-7-theophyllin,
- 7- ζ 2-(5-/2-N-Methylpiperazino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl-7-theophyllin,
- 7- ζ 2-(5-/3-piperidino-propan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl-7-theophyllin,
- 7- ζ 2-(5-/3-Diäthylamino-propan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl-7-theophyllin,

- 7- ζ ⁻²-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,
- 7- ζ ⁻²-(5-Hydroxy-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,
- 7- ζ ⁻²-(5-/4-Chlorphenyl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,
- 7- ζ ⁻²-(5-/2-Hydroxyphenyl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,
- 7- ζ ⁻³-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,
- 7- ζ ⁻³-(5-Cyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,
- 7- ζ ⁻³-(5-/2-Chloräthyl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,
- 7- ζ ⁻³-(5-/2-Piperidino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,
- 7- ζ ⁻³-(5-/2-Diäthylamino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,
- 7- ζ ⁻³-(5-/2-Morpholino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,
- 7- ζ ⁻³-(5-/2-Isopropylamino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,
- 7- ζ ⁻³-(5-/2-N-Methyl-piperazino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,
- 7- ζ ⁻³-(5-/3-Piperidino-propan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,
- 7- ζ ⁻³-(5-Hydroxy-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,
- 7- ζ ⁻³-(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,
- 7- ζ ⁻⁴-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-butan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,
- 7- ζ ⁻⁴-(5-/2-Piperidino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-butan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,
- 7- ζ ⁻⁴-(5-/2-Diäthylamino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-butan-1-yl ζ ⁻⁷-theophyllin,

- 7- ζ -5-(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-pentan-1-yl]-theophyllin,
- 7- ζ -5-(5-/2-Diäthylamino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-pentan-1-yl]-theophyllin,
- 7- ζ -2-Hydroxy-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin,
- 7- ζ -2-Hydroxy-3-(5-Äthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin,
- 7- ζ -2-Hydroxy-3-(5-cyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin,
- 7- ζ -2-Hydroxy-3-(5-n-propyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin,
- 7- ζ -2-Hydroxy-3-(5-/2-diäthylamino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin,
- 7- ζ -2-Hydroxy-3-(5-/2-Piperidino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin,
- 7- ζ -2-Hydroxy-3-(5-/2-morpholino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin,
- 7- ζ -2-Hydroxy-3-(5-/2-N-methylpiperazino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin,
- 7- ζ -2-Hydroxy-3-(5-/2-isopropylamino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin,
- 7- ζ -2-Hydroxy-3-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin,
- 7- ζ -2-Hydroxy-3-(5-/2-hydroxyphenyl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin,
- 7- ζ -2-Hydroxy-3-(5-hydroxy-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin,
- 7- ζ -(5-Benzyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin,
- 7- ζ -2-(5-Benzyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl]-theophyllin,
- 7- ζ -2-(5-/2,2-Diphenyl-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl]-theophyllin,
- 7- ζ -3-(5-Benzyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin,

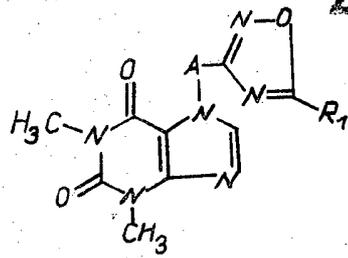
- 7- $\underline{\text{L}}^3$ -(5-/2,2-Diphenyl-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin oder
7- $\underline{\text{L}}^3$ -(5-/Theophyllin-7-yl-methyl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin,
7- $\underline{\text{L}}^3$ -(5-/2-/N-Methylpiperazino/-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin,
7- $\underline{\text{L}}^3$ -(5-/2-/Pyrrolidino-äthan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin,
7- $\underline{\text{L}}^3$ -(5-/3-piperidino-propan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin,
7- $\underline{\text{L}}^3$ -(5-/3-Diäthylamino-propan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin,
7- $\underline{\text{L}}^3$ -(5-/3-Isopropylamino-butan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin,
7- $\underline{\text{L}}^3$ -(5-/4-Diäthylamino-butan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin,
7- $\underline{\text{L}}^3$ -(5-Phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin,
7- $\underline{\text{L}}^3$ -(5-/4-Chlorphenyl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin,
7- $\underline{\text{L}}^3$ -(5-/2-Hydroxyphenyl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin,
7- $\underline{\text{L}}^3$ -(5-Hydroxy-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin,
7- $\underline{\text{L}}^2$ -(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin,
7- $\underline{\text{L}}^2$ -(5-Äthyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin,
7- $\underline{\text{L}}^2$ -(5-/Pentan-1-yl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin,
7- $\underline{\text{L}}^2$ -(5-Cyclohexanyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin,
7- $\underline{\text{L}}^2$ -(5-/2-Chloräthyl/-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin,
7- $\underline{\text{L}}^2$ -(5-Chlormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-äthan-1-yl $\underline{\text{L}}^7$ -theophyllin

hergestellt.

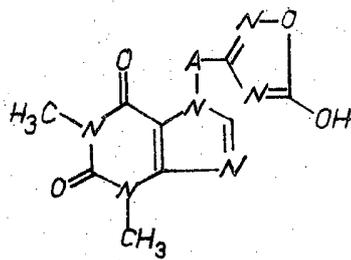
- Hierzu 2 Blatt Formeln -

46

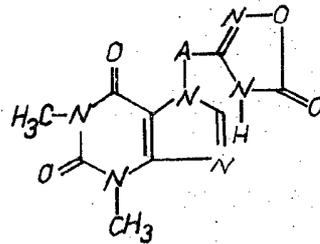
248727 1



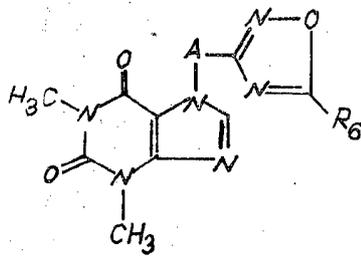
(I)



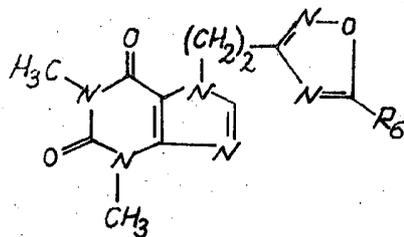
(Ia)



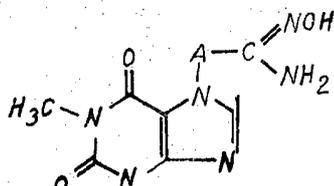
(Ib)



(Ic)



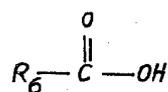
(Id)



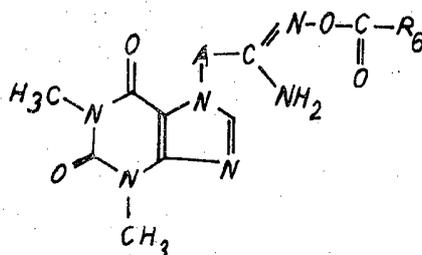
(II)

47

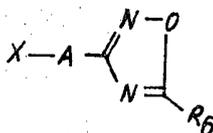
248727



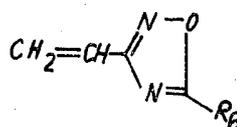
(III)



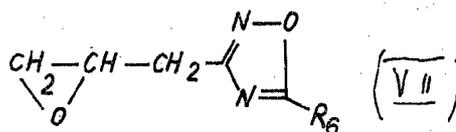
(IV)



(V)



(VI)



(VII)