



**NORGE**

(19) [NO]

STYRET FOR DET  
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **Nr. 159794**

(51) Int. cl.<sup>8</sup> C 07 D 473/08

(21) Patentsøknad nr. **830843**

(22) Inngivelsesdag **10.03.83**

(24) Løpedag **10.03.83**

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **CHINOIN  
GYOGYSZER- ÉS VEGYÉSZETI  
TERMÉKEK GYÁRA R.T.,  
1-5, Tó utca,  
H-Budapest IV,  
Ungarn.**

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra **13.09.83**

(44) Utlegningsdag **31.10.88**

(72) Oppfinner **DEZSŐ KORBONITS, Budapest,  
MARIA SZOMOR, Budapest, GERGELY HEJA,  
Budapest, IDA SZVOBODA, Dunakeszi, PAL KISS,  
Budapest, CSABA GONCZI, Budapest, ENDRE PALOSI,  
Budapest, GÁBOR KOVACS, Budapest, JUDIT KUN,  
Budapest, EMIL MINKER, Szeged, SANDOR VIRAG,  
Budapest, GYULA SEBESTYEN, Budapest,  
TAMÁS SZÓTS, Budapest, Ungarn.**

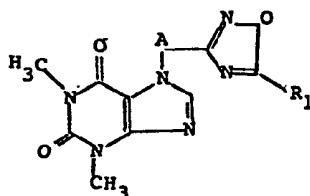
(74) Fullmektig **Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.**

(30) Prioritet begjært **12.03.82, 21.01.83, HU,  
nr 762/82, 762/82.**

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE VED FREMSTILLING  
AV TERAPEUTISK VIRKSOMME 7-SUBSTITUERTE  
THEOFYLLINDERIVATER.**

(57) Sammendrag

Nye terapeutisk virksomme 7-substituerte theofyllin-  
derivater med den generelle formel



hvor A er C<sub>1-5</sub> alkylen eller -CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-, og R<sub>1</sub> er

OH

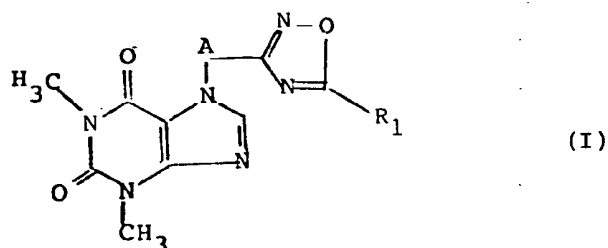
alkyl, substituert alkyl, cycloalkyl, vinyl eller sub-  
stituert aminoalkyl, substituert fenyl, hydroxyl, benzyl, 2,2-di-  
fenylethyl eller theofyllin-7-yl-methyl.

De nye forbindelser har hostestillende, antiinflam-  
matorisk og bronkieutvidende virkning.

Fremstillingen av forbindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner **BRD (DE) off. skrift nr. 3114130.**

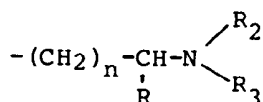
Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av terapeutisk virksomme 7-substituerte theofyllin-derivater med den generelle formel I



eller fysiologisk akseptable addisjonssalter derav, hvor A betegner rettkjedet eller forgrenet  $C_1$ - $C_5$ -alkylen eller

$$-CH_2-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-CH_2-$$

$R_1$  betegner rettkjedet eller forgrenet  $C_1$ - $C_{10}$ -alkyl,  $C_1$ - $C_5$ -halogenalkyl,  $C_1$ - $C_5$ -hydroxyalkyl,  $C_5$ - $C_6$ -cycloalkyl, 2-ethoxyethyl,  $C_2$ - $C_5$ -carbonylalkyl eller aminoalkyl med formelen



hvor

n er fra 0 til 3,

R betegner hydrogen eller methyl,

$R_2$  betegner hydrogen eller rettkjedet eller forgrenet  $C_1$ - $C_4$ -alkyl,

$R_3$  betegner hydrogen eller rettkjedet eller forgrenet  $C_1$ - $C_4$ -alkyl, eller

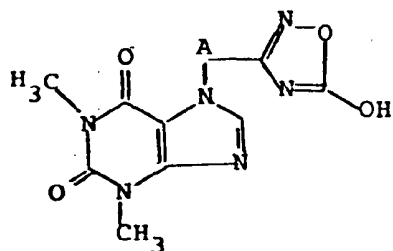
$R_2$  og  $R_3$  sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, danner en 5- eller 6-leddet ring som eventuelt kan inneholde et oxygenatom eller et nitrogenatom som eventuelt er substituert med methyl, eller

$R_1$  betegner en fenylgruppe med den generelle formel  $R_4C_6H_3$ , hvor  $R_4$  betegner hydrogen, klor, hydroxy eller methoxy, eller

$R_1$  kan betegne hydroxy, i hvilket tilfelle forbindelsen med den generelle formel I alt etter omstendighetene kan forekomme i tautomere former med formel Ia:

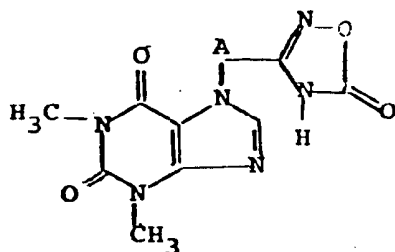
159794

2



Ia

eller Ib



Ib

eller

20  $R_1$  kan betegne benzyl, 2,2-difenylethyl eller theofyllin-7-yl-methyl.

Oppfinnelsen angår som nevnt også fremstilling av fysiologisk akseptable addisjonssalter av forbindelsene med den generelle formel I - som kan være, hvis ønsket, dannet ved syretilsetning ved å anvende syrer valgt fra uorganiske syrer som saltsyre, bromsyre, svovelsyre eller fosforsyre, eller organiske syrer som carboxylsyrer og sulfonsyrer som eddiksyre, ravsyre, glycolsyre, melkesyre, tartarsyre, sitronsyre, ascorbinsyre, maleinsyre, benzosyre, hydroxybenzoylbenzosyre, nikotinsyre eller toluensulfonsyre, eller kvartære ammoniumsalter som er dannet med alkylhalogenider, alkylsulfater, alkylfosfater, slike som metyljodid, metylbromid eller metylsulfat.

Uttrykket "halogenalkyl" som benyttes heretter, står for halogen-alkylgruppe som inneholder fra 1 til 5 carbonatomer, som klormethyl, klorethyl, ~~klorpropyl~~ og klorbutyl.

Carboxyalkyl- og hydroxyalkylgrupper representerer fortrinnsvis grupper som har fra 1 til 5 carbonatomer.

$R_2$  og  $R_3$  danner fortrinnsvis sammen med nitrogenatomet grupper utvalgt fra piperidin, piperazin, pyrrolidin, morfolin og N-methyl-piperazin.

En gruppe av forbindelsene med den generelle formel I har et chiralt senter. Både de optisk aktive og de racemiske former kan anvendes til farmasøytiske formål, og derved innbefatter denne oppfinnelse både fremstilling av optisk aktive og racemiske forbindelser.

Den farmasøytiske anvendelse av kodein og kodeinforbindelser for hostelindring har lenge vært kjent. Disse forbindelsers aktivitet er sentral, dvs. at de reagerer ved undertrykkelse av hosterefleksen. Ved at denne sentrale aktivitet ikke er spesifikk, har kodein og derivater derav flere uønskede bivirkninger, f.eks. undertrykkes respirasjonen, og derfor anbefales ikke anvendelse av disse for astmatiske pasienter. I den senere tid har sådanne hostelindrende middel som ikke virker via sentralnervesystemet, og derved ikke hindrer respirasjonen, blitt gransket. Visse oxydazoler tilhører denne gruppe, og en av de viktigste representanter for denne gruppe er prenoxdiazin, HU-patentskrift 151 748.

Det er kjent at theofyllin og forskjellige derivater av dette viser en bronkiutvidende og respirasjonsforbedrende aktivitet, og disse forbindelser spiller derfor en viktig rolle i behandlingen av astma.

Ifølge en ny trend i den farmakologiske forskning er det forsøkt å forene de to positive aktiviteter, dvs. de hostelindrende og de bronkiutvidende aktiviteter, ved å anvende hostelindrende medikamenter som ikke undertrykker respirasjon. Denne forskning har til nå bare resultert i sådanne farmasøytiske blandinger, som kombinerer de to forskjellige aktivitetene ved mekanisk å kombinere to typer molekyler, dvs. ved salt- og kompleksdannelse. Sådanne blandinger er beskrevet f.eks. i BE-patentskrift 874 773 og tilsvarende US-patentskrift 4 197 300.

Fra DE patentsøknad nr. 3114130 er det kjent 7-substituerte theofylliner. I motsetning til foreliggende oppfinnelse angår DE-patentsøknaden dioxolanderivater, dvs. cycliske acetalder, som avledes fra theofyllinylacetaldehyd. På grunn av den ulike struktur av den heterocykliske ring i 7-stillingen er forbindelsene som fremstilles i henhold til DE-patentsøknaden, strukturelt temmelig forskjellige fra de foreliggende forbindelser.

Det samme gjelder også for den biologiske og farmakologiske virkningsmekanisme. Forbindelsene ifølge den tyske søknad er således beheftet med den mangel at de - på tilsvarende måte som det sentraldempende hostemiddel codein - potensiører barbituratnarkose, hvilket er meget uheldig på indikasjonsområdet for de her omtalte aktive forbindelser. Den narkosepotensierende virkning vil finnes omtalt i en artikkel av J.S. Franzone et al. i Il Farmaco, Ed. Sc. 36<sup>Bd.3</sup>, (1981) på sider 201-219. Av tabell IV på side 215 og av sammenfatningen på side 219 fremgår det at den narkosepotensierende virkning av denne type forbindelser sågar er meget utpreget.

Det er et siktemål med oppfinnelsen å tilveiebringe hostestillende og bronchodilatoriske midler som ikke oppviser noen sentraldempende virkning.

Det må ansees å være svært overraskende at de nye forbindelser som fremstilles i henhold til oppfinnelsen, ikke oppviser noen sentraldempende virkning, idet det ikke var mulig på grunnlag av teknikkens stand og de kjente sammenhenger mellom struktur og virkning å forutsi denne virkning eller snarere mangel på virkning. Dertil kommer at de nye forbindelser med den generelle formel I i terapeutiske doser ikke bare er frie for narkosepotensierende virkning, men ved dyreforsøk sågar har vist seg å oppvise narkosesenkende virkning, i likhet med aminofyllin. De nye forbindelser med formel I fører forøvrig til en betydelig minskning av narkosevarigheten hos mus som er blitt gitt 40 mg/kg fenobarbital intravenøst, når de administreres i store doser (200 mg/kg eller mer p.o.).

Det følger av det ovenstående at de nye forbindelser med formel I fra et farmakologisk og biokjemisk synspunkt er

- . vesentlig gunstigere enn de hittil benyttede konvensjonelle midler, og at de følgelig representerer et meget gunstig terapeutisk alternativ.

Ovenfor er det vist til et ungarsk patentskrift  
5 nr. 151 748, som svarer til GB-A-1 053 825 og DE-B-1 063 323, som angir den aktive forbindelse "Libexin", dvs. "Prenoxdiazin". Utførlige farmakologiske data for "Prenoxdiazin" er publisert i Arzneimittel-Forschung Drug Res. 16 (1966) 617-621.

10 Virkningen av de nye forbindelser med formel I avviker på overraskende måte og med hensyn til flere kriterier fra de kjente virkninger av "Prenoxdiazin":

(a) "Prenoxdiazin" har en betydelig lokalanestetisk virkning som (jfr. den ovenfor anførte publikasjon) spiller en rolle når det gjelder den hostestillende virkning. De nye  
15 forbindelser med formel I oppviser derimot ingen lokal anestetisk virkning, hvorav det følger at mekanismen for den hostestillende virkning avviker fra virkningsmekanismen for det kjente oxadiazolholdige hostestillende middel.

(b) Den akutte toksisitet av "Prenoxdiazin" overfor  
20 mus er betydelig høyere enn for den nye forbindelse ifølge eksempel 1 nedenunder:

"Prenoxdiazin":  $DL_{50} = 34 \text{ mg/kg}$  (for mus, i.v.);  
 $DL_{50} = 32 \text{ mg/kg}$  (for rotter, i.v.)

De tilsvarende verdier for den nye forbindelse 7-[(5-methyl-  
25 1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-teofyllin) ifølge eksempel 1 er:  
 $DL_{50} = 416 \text{ mg/kg}$  (for mus, i.v.)  
 $DL_{50} = 391 \text{ mg/kg}$  (for rotter, i.v.)

Den nye forbindelse er således over ti ganger mindre toksisk enn "Prenoxdiazin", samtidig som den oppviser den  
30 samme sterke hostestillende virkning, hvilket fra et terapeutisk synspunkt er overraskende og selvfølgelig er overordentlig gunstig.

Det vil forøvrig sees i tabell I nedenunder at lengden av gruppen A, dvs. arten av substituenten  $R_1$  i formel I, ikke  
35 har noen vesentlig innflytelse på den hostestillende virkning og toksisiteten av de angjeldende forbindelser. Dette innebærer at de fordelaktige farmakologiske og toksikologiske egenskaper kan ansees sannsynliggjort for alle forbindelsene med den generelle formel I.

Det er altså funnet at de nye theofyllinderivater fremstilt ifølge oppfinnelsen oppviser utmerket hostelindrende, anti-inflammatorisk og bronkieutvidende aktivitet. Alt etter hvilken substituent som velges, viser flere av gruppens representanter en  
6 overraskende sterkere hostelindrende aktivitet enn prenoxdiazins og kodeins, og de viser derved samtidig en bronkiespasmodyltisk og astmahindrende aktivitet. Fra terapeutisk synspunkt er det svært fordelaktig og overraskende at giftigheten  
10 av forbindelsene med den generelle formel I bare er en brøkdel av prenoxdiazins og kodeins giftighet.

På bakgrunn av de over nevnte verdifulle virkninger kan forbindelsene med den generelle formel I vel anvendes i den menneskelige terapi, og først og fremst for behandling av  
15 sykdommer i respirasjonssystemet, til hostelindrende og bronkiutvidende behandling, behandling av astma, forebyggelse av astma og for behandling av betennelser.

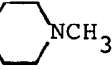
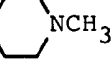
Hostelindrende aktivitet og toksiske data for noen av forbindelsene med den generelle formel I og av prenoxdiazin  
20 og kodein som referanseforbindelser, er vist i tabell I.

25

30

35

Tabell 1

| 6  | Forb. med formel (I)                  |                                                                                                                        | Hoste-<br>lindring<br>Q% | Giftighetsgrad i<br>mus  |                |
|----|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|
|    | A                                     | R <sub>1</sub>                                                                                                         |                          | LD <sub>50</sub><br>i.v. | mg /kg<br>p.o. |
| 10 | CH <sub>2</sub>                       | CH <sub>3</sub>                                                                                                        | 54,31                    | 416                      | 1430           |
|    | CH <sub>2</sub>                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                                                                       | 51,15                    | 390                      | 1400           |
|    | CH <sub>2</sub>                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                         | 56,66                    | 215                      | 1405           |
| 15 | CH <sub>2</sub>                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N   | 54,15                    | 240                      | 1550           |
|    | CH <sub>2</sub>                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N  | 55,40                    | 230                      | 1530           |
|    | CH <sub>2</sub>                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N  | 54,50                    | 224                      | 1670           |
| 20 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N  | 48,56                    | 217                      | 2600           |
|    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHi.Pr                                                                                 | 54,66                    | 200                      | 1750           |
|    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                         | 51,48                    | 237                      | 2250           |
| 25 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N  | 47,66                    | 220                      | 1900           |
|    | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N  | 48,60                    | 215                      | 1800           |
| 30 | Prenoxdiazin (sammenlignende)         |                                                                                                                        | 44,50                    | 34                       | 920            |
|    | Kodein (sammenlignende)               |                                                                                                                        | 50,00                    | 54                       | -              |

Q = Hostelindring fremkalt ved hjelp av 15% sitronsyrespray  
i marsvin 1 time etter tildeling av forbindelsene

35 (50 mg/kg, i.m.) uttrykt i % relativt til kontrollforsøk.

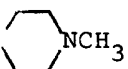
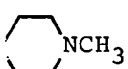
Tabell I viser at den absolutte aktivitet av forbindelsene med generell formel I er i de fleste tilfeller, bedre enn for referanseforbindelsene, men den terapeutiske indeks derav er langt mer fordelaktig. Tabellen viser også at hverken kjedelengden A eller substituenten  $R_1$  innvirker på den hostelindrende aktivitet og toksisiteten, siden den hostelindrende aktivitet ikke forandrer seg vesentlig ved henholdsvis å forandre nevnte aktivitet og toksisitet. De fleste forbindelser ifølge oppfinnelsen kan med suksess anvendes i terapi. Forholdene mellom i.v. og p.o. giftighet viser at resorpsjonen av forbindelsene av formel I fra fordøyelsessystemet er meget god. Dette er bevist ved kurver over hostelindrende doser erholdt ved intraduodenal og per os dosering.

Det må fremheves at i motsetning til prenox diazin er de fleste forbindelser av formelen I vannløselige.

En spesiell gruppe av forbindelsene ifølge den generelle formel I er de forbindelser hvor  $R_1$  står for alkyl, aralkyl eller aryl. Disse forbindelser er i besittelse av en verdifull langvarig, hostelindrende, antiastmatisk bronkieutvidende og antiinflammatorisk aktivitet. F.eks. 7-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin minsker således bronkiespasmene fremkalt ved histamin både i en in vitro test målt på en luftrørstripe isolert fra kanin og i en in vivo test målt i marsvin ifølge Konzett og Rossler (Arch. exp. Path. Pharmacol. 195, 71/1940) bortsett fra den hostelindrende aktivitet som er vist i tabell I og virkningstiden er betydelig lengre enn hva tilfellet er for theofyllinethyldiamin. Videre hindres også spasme som forårsakes av acetylcholin eller serotonin. Denne aktivitet er betydelig ved hostelindring av astmatisk type.

De overnevnte forbindelsers terapeutiske indeks er, på basis av hostelindrende aktivitet eller i.v. toksisitet målt i mus og rotter, omtrent fem ganger bedre enn den til den refererte kodein og mer enn ti ganger bedre enn den til prenox diazin. Forbindelsen øker respirasjonsvolumet, og samtidig reduseres respirasjonsantallet ifølge forsøk utført med bedøvede katter, og denne aktivitet er fordelaktig for behandling av sykdommer i respirasjonssystemet.

Tabell 1

| 5  | Forb. med formel (I)                  |                                                                                                                        | Hoste-<br>lindring<br>Q% | Giftighetsgrad i<br>mus  |                |
|----|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|
|    | A                                     | R <sub>1</sub>                                                                                                         |                          | LD <sub>50</sub><br>i.v. | mg /kg<br>p.o. |
| 10 | CH <sub>2</sub>                       | CH <sub>3</sub>                                                                                                        | 54,31                    | 416                      | 1430           |
|    | CH <sub>2</sub>                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>                                                                       | 51,15                    | 390                      | 1400           |
|    | CH <sub>2</sub>                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                         | 56,66                    | 215                      | 1405           |
| 15 | CH <sub>2</sub>                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N    | 54,15                    | 240                      | 1550           |
|    | CH <sub>2</sub>                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N  | 55,40                    | 230                      | 1530           |
|    | CH <sub>2</sub>                       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N  | 54,50                    | 224                      | 1670           |
| 20 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N  | 48,56                    | 217                      | 2600           |
|    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHi.Pr                                                                                 | 54,66                    | 200                      | 1750           |
|    | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                         | 51,48                    | 237                      | 2250           |
| 25 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>       | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N  | 47,66                    | 220                      | 1900           |
|    | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N  | 48,60                    | 215                      | 1800           |
| 30 | Prenoxdiazin (sammenlignende)         |                                                                                                                        | 44,50                    | 34                       | 920            |
|    | Kodein (sammenlignende)               |                                                                                                                        | 50,00                    | 54                       | -              |

Q = Hostelindring fremkalt ved hjelp av 15% sitronsyrerpray  
i marsvin 1 time etter tildeling av forbindelsene

35 (50 mg/kg, i.m.) uttrykt i % relativt til kontrollforsøk.

Tabell I viser at den absolutte aktivitet av forbindelsene med generell formel I er i de fleste tilfeller, bedre enn for referanseforbindelsene, men den terapeutiske indeks derav er langt mer fordelaktig. Tabellen viser også at hverken kjedelengden A eller substituenten  $R_1$  innvirker på den hostelindrende aktivitet og toksisiteten, siden den hostelindrende aktivitet ikke forandrer seg vesentlig ved henholdsvis å forandre nevnte aktivitet og toksisitet. De fleste forbindelser ifølge oppfinnelsen kan med suksess anvendes i terapi. Forholdene mellom i.v. og p.o. giftighet viser at resorpsjonen av forbindelsene av formel I fra fordøyelsessystemet er meget god. Dette er bevist ved kurver over hostelindrende doser erholdt ved intraduodenal og per os dosering.

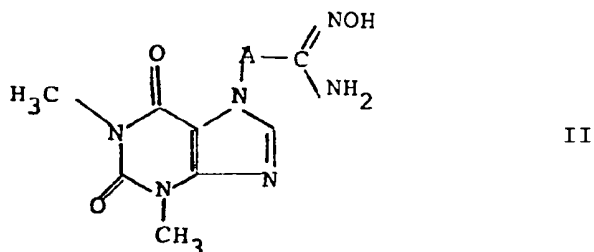
Det må fremheves at i motsetning til prenox diazin er de fleste forbindelser av formelen I vannløselige.

En spesiell gruppe av forbindelsene ifølge den generelle formel I er de forbindelser hvor  $R_1$  står for alkyl, aralkyl eller aryl. Disse forbindelser er i besittelse av en verdifull langvari, hostelindrende, antiastmatisk bronkieutvidende og antiinflammatorisk aktivitet. F.eks. 7-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin minsker således bronkiespasmerne fremkalt ved histamin både i en in vitro test målt på en luftrørstripe isolert fra kanin og i en in vivo test målt i marsvin ifølge Konzett og Rossler (Arch. exp. Path. Pharmacol. 195, 71/1940) bortsett fra den hostelindrende aktivitet som er vist i tabell I og virkningstiden er betydelig lengre enn hva tilfellet er for theofyllinethylendiamin. Videre hindres også spasmerne som forårsakes av acetylcholin eller serotonin. Denne aktivitet er betydelig ved hostelindring av astmatisk type.

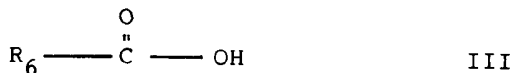
De overnevnte forbindelsers terapeutiske indeks er, på basis av hostelindrende aktivitet eller i.v. toksisitet målt i mus og rotter, omtrent fem ganger bedre enn den til den refererte kodein og mer enn ti ganger bedre enn den til prenox diazin. Forbindelsen øker respirasjonsvolumet, og samtidig reduseres respirasjonsantallet ifølge forsøk utført med bedøvede katter, og denne aktivitet er fordelaktig for behandling av sykdommer i respirasjonssystemet.

En annen spesiell gruppe av forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen er de forbindelser hvor  $R_1$  inneholder en alkylamino-gruppe. Disse forbindelser er også i besittelse av verdifulle hostelindrende, bronkieutvidende og spesielt anti-inflammatoriske egenskaper. Ved siden av den hostelindrende og bronkieutvidende aktivitet viser 7-((5-(2-diethylaminoethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin en sterk (sammenlignet med Indomethacin) anti-inflammatorisk aktivitet undersøkt ved i.m. carrageninfremkalt ødemtest i rottepotte. Denne aktivitet er viktig i hostelindring sammen med inflammasjon i respirasjonssystemet.

a) et amidoxim med den generelle formel II:



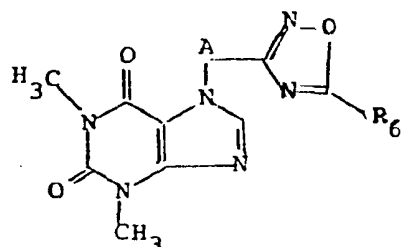
30



hvor  $R_6$  har samme betydning som  $R_1$  eller er vinyl eller halo-  
genalkyl, og/eller med et for acylering egnet derivat av syren  
med formel III, for dannelselse av en forbindelse med den gene-  
relle formel Ic:

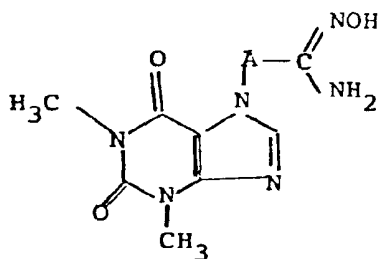
159794

10



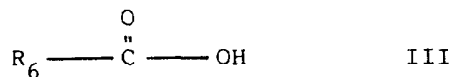
Ic

og gruppen  $R_6$  om ønskes overføres til en gruppe  $R_1$ , eller  
b) et amidoxim med den generelle formel II:

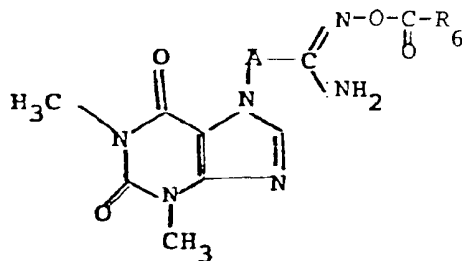


II

hvor A er som ovenfor angitt, omsettes med en syre med den  
generelle formel III:



hvor  $R_6$  er som ovenfor angitt, eller med et for acylering  
egnet derivat av denne syre, for dannelselse av et acylert deri-  
vat av forbindelsen med den generelle formel II med den gene-  
relle formel IV:



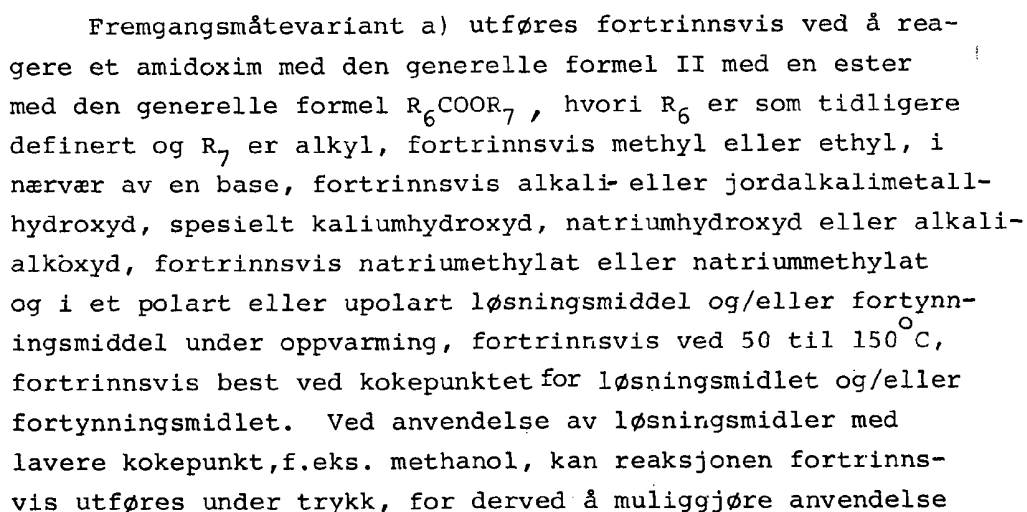
IV

hvor A og  $R_6$  er som ovenfor angitt, hvoretter den erholdte  
forbindelse med den generelle formel IV, eventuelt etter å  
være blitt isolert, underkastes ringdannelse under eliminering  
av vann og, om ønskes, overføring av gruppen  $R_6$  til en gruppe  
 $R_1$ , eller

5



d) et epoxyd med den generelle formel VI:



av en temperatur som er høyere enn kokepunktet for løsningsmidlet. Som en fordelaktig utførelsesform av prosessen ifølge oppfinnelsen foretrekkes som polare løsningsmidler  $C_{1-4}$  alkoholer, N-alkylsyreamider som dimethylformamid, upolare løsningsmidler som aromatiske hydrocarboner, som benzen, klorbenzen, toluen og xylen ved hjelp av hvilke det avgående vann og alkoholen kan underkastes azeotrop destillasjon.

Reaksjonen i prosessvariant a) kan også utføres ved å reagere et amidoxim med formel II med en carboxylsyre med formel III og/eller syreanhydrid under oppvarming i nærvær av et organisk løsningsmiddel. Aromatiske hydrocarboner kan anvendes som løsningsmidler, og det er spesielt fordelaktig hvis løsningsmidlet er den acylerende syre og/eller syreanhydridet selv. Acyleringen og ringlukningen utføres fortrinnsvis ved 50 til  $150^{\circ}\text{C}$ , fortrinnsvis ved 90 til  $110^{\circ}\text{C}$ .

Reaksjonstiden for prosessvariant a) avhenger av kvaliteten på den anvendte reaktant og oppløsningsmidlet såvel som reaksjonstemperaturen og trykket, og reaksjonstiden kan variere mellom 0,5 og 24 timer.

Reaksjonen ifølge prosessvariant b) kan fortrinnsvis gjennomføres ved å utføre acyleringen med et syreanhydrid med den generelle formel

$(R_6CO)_2O$  eller et syrederivat med den generelle formel

$R_6COX$  - hvori X er halogen - spesielt med syreklorider

i nærvær av et organisk løsningsmiddel og/eller fortynningsmiddel, fortrinnsvis aceton, pyridin, benzen, toluen, dimethylformamid. I tilfeller hvor acyleringen skjer med syreanhydrid, utføres reaksjonen i nærvær av et overskudd av anhydrid, dialkylether som inneholder  $C_{2-4}$  alkylgrupper, fenylalkylether, dioxan, klorerte hydrocarboner som inneholder fra 1 til 4 carbonatomer, fortrinnsvis diklormethan, kloroform, eller en egnet syre. I tilfelle acylering med syrehalogenider utføres reaksjonen fortrinnsvis i nærvær av en uorganisk eller organisk base som syrebindende middel.

Som uorganiske syrebindende midler foretrekkes alkali- og jordalkalimetallcarbonater, som natriumkarbonat, kaliumkarbonat, kalsiumkarbonat og alkalihydrogenkarbonater som natriumhydrogenkarbonat, og som organisk bindende midler

- for syrer foretrekkes aminer som pyridin eller triethylamin, men også det opprinnelige amidoxim. Hvis  $R_6$  er basisk, kan også det dannede acylderivat med den generelle formel IV tjene som syrebindende middel.
- 5 Ringlukningen av oxadiazolringen i prosessvariant b) kan utføres i et polart løsningsmiddel, fortrinnsvis i organiske syrer, syreanhydrid, pyridin, dimethylformamid, eller et upolart løsnings- og/eller fortynningsmiddel, fortrinnsvis i aromatiske løsningsmidler, som toluen under oppvarming,
- 10 eller uten noe oppløsningsmiddel ved pyrolyse. Prosessvarianten kan fortrinnsvis gjennomføres ved å utføre ringlukningen av forbindelsen med formel IV i et vandig, organisk løsningsmedium eller i et vandig-organisk løsningsmedium ved en pH-verdi mellom 6 og 8 under oppvarming eller uten
- 15 oppvarming. Som organiske løsningsmidler kan vannløselige forbindelser som aceton, dioxan,  $C_{1-3}$  alkoholer anvendes. Ringlukningen kan utføres i overensstemmelse med oppløseligheten av forbindelsen med den generelle formel IV og arten av  $R_6$ , ved temperaturer som varierer fra 20 til
- 20  $100^{\circ}\text{C}$ . Når det foreligger vannløselige forbindelser av formelen IV, utføres fortrinnsvis kondensasjonen i en vandig oppløsning ved 80 til  $100^{\circ}\text{C}$ , og ved pH på mellom 6,6 til 7,4. For å sikre en optimal pH for ringlukningen foretrekkes nærvær av en svak base i en katalytisk mengde, og i denne hen-
- 25 sikt kan man anvende et salt dannet av en sterk base og en carboxylsyre som tilsvarende  $R_6$ , slike som et natrium- eller kaliumsalt, eller natriumkarbonat, kaliumkarbonat eller tertiære aminer som triethylamin.
- Startmaterialer for fremgangsmåtene a) og b), dvs.
- 30 theofyllinyl-alkylcarboxamidoximer med formel II kan tilveiebringes ved i og for seg kjente metoder, fortrinnsvis ved å reagere de egnede theofyllinyl-alkylnitriler og hydroxylamin ved oppvarming av reaktantene i flere timer i methanol eller ethanol.
- 35 Oxadiazoler med den generelle formel V som tjener som utgangsmaterialer i prosessvariant c) kan tilveiebringes ved i og for seg kjente metoder, fortrinnsvis ved å reagere de tilsvarende 3-( $\omega$ -hydroxyalkyl)-5-substituerte-1,2,4-

- oxadiazoler med thionylhalogener, fortrinnsvis thionylklorid eller tosylklorid eller mesylklorid (J. Chem. Research (M), 1979, 801).

5 Epoxyder med den generelle formel VI som tjener som utgangsmateriale for prosessvariant d), kan fremstilles fra den tilsvarende 3-(2,3-dihydroxy-propyl)-5-substituerte-1,2,4-oxadiazol ved å eliminere vann etter kjente metoder.

10 Forbindelser med den generelle formel Ic fremstilt ifølge oppfinnelsen og O-acylamidoximer med den generelle formel IV, hvor  $R_6$  står for vinyl, kan fremstilles ved å reagere amidoximer med den generelle formel II med de tilsvarende acrylsyrederivater, fortrinnsvis acrylsyreklorid etter metoder angitt for prosess a) og b), fortrinnsvis i nærvær av natrium-  
15 karbonat i aceton.

Forbindelser med den generelle formel Ic, hvori  $R_6$  står for en 2-ethoxy-ethylgruppe, kan tilvirkes fra amidoximer med den generelle formel II med ethylacrylat i nærvær av natriumethylat i metanolisk miljø under oppvarming.

20 Forbindelser med den generelle formel Ic og IV, hvor  $R_6$  er halogenalkyl, kan fremstilles ved å reagere det tilsvarende halogenalkancarboxylsyreklorid med amidoximer med den generelle formel II, fortrinnsvis i aceton i nærvær av alkalikarbonat med acylering under avkjøling, hvis ønsket  
25 med ringlukning. Ringlukningen av forbindelsene med den generelle formel IV kan fortrinnsvis i visse tilfeller utføres i en toluenløsning og/eller i suspensjon eller ved pyrolyse, fortrinnsvis under redusert trykk.

30 Forbindelser med den generelle formel Id og O-acylamidoximer med den generelle formel IV, hvori  $R_6$  er vinyl, 2-ethoxy-ethyl, halogenalkyl som har fra 1 til 4 carbonatomer, O-mesylalkyl, O-tosylalkyl, kan reageres med aminer med den generelle formel  $HNR_2R_3$ , hvilket gir forbindelser med den generelle formel I hvori  $R_1$  er  $(CH_2)_2NR_2R_3$  eller  
35  $(CH_2)_nNR_2R_3$ .

Aminering kan utføres med et overskudd av amin på fra 5 til 100% i et organisk løsningsmiddel, fortrinnsvis toluen ved 50 til 150°C under oppvarming. Det foretrekkes å utføre acyleringen, amineringen og ringlukningen uten å isolere mellomproduktene, i ett trinn.

Oxadiazoler med den generelle formel Ic hvori  $R_6$  er oxoalkyl, kan tilveiebringes fra amidoximer med den generelle formel II ved acylering og ringlukning av de tilsvarende oxoalkancarboxylsyrederivater. Oxoalkylgruppen underkastes reduktiv kondensasjon med aminer med den generelle formel  $R_8NH_2$ , hvori  $R_8$  står for  $R_2$  unntagen hydrogen, og således kan de tilsvarende forbindelser med den generelle formel I som inneholder en sekundær aminoalkylgruppe, tilveiebringes. Ved katalytisk hydrogenering åpnes 1,2,4-oxadiazolringen, og den reduktive kondensasjon utføres fortrinnsvis i et organisk løsningsmiddel etterfulgt av reduksjon av azomethinbindingen med natriumtetrahydroborat.

Oxadiazoler med den generelle formel Ic, hvori  $R_6$  er  $(CH_2)_n-NH_2$  (hvori  $n$  er fra 1 til 4), kan alkyleres med alkylhalogener, alkylsulfater eller alkylfosfater, og der- ved oppnås forbindelser med den generelle formel I, hvori  $R_1$  er  $(CH_2)_nN(R_2)_2$  eller  $-(CH_2)_n-\overset{+}{N}(R_2)_3Q^-$ , hvori  $Q^-$  representerer et anion som tilsvarende alkyleringsmidlet. Methylering av den primære aminogruppe kan fortrinnsvis utføres etter i og for seg kjent metode med formaldehyd i maursyre.

De nye forbindelser med den generelle formel I fremstilt ifølge oppfinnelsen kan anvendes i farmasøytiske preparater som består av en effektiv mengde av den aktive bestanddel sammen med farmasøytisk akseptable organiske eller uorganiske faste stoffer eller væskebærere. De farmasøytiske preparater kan tilføres enteralt eller parenteralt. Fordelaktige doseringsenheter er siruper, tabletter, kapsler og stikkpiller som inneholder den aktive tilsetning blandet sammen med et tynningsmiddel som lactose, dextrose, sucrose, mannitol, sorbitol, cellulose og derivater derav, glycerol og/eller smøremiddel som siliciumjord, talkum, stearinsyre og salter derav, polyethylenglycol, bindemidler som silikater, stivelse og derivater derav, gelatin, methylcellulose, fyllmidler, skummidler, farger, og smakstilsetninger. De farmakologisk,

- aktive forbindelser kan tilveiebringes i form av parenterale administrerbare preparater, slike som injiserbare løsninger eller infusjonsløsninger. Disse farmakologiske preparater som etter fritt valg kan inneholde andre farmakologisk aktive tilsetninger, kan tilberedes ved i og for seg kjente metoder, f.eks. ved blanding, granulering, metoder for å tilvirke dragéer, oppløsning og frysetørring, og de består av omtrent 0,2 til 100%, fortrinnsvis fra 1-50% aktiv bestanddel. Doseringen avhenger av forskjellige faktorer, slike som doseringsmåter og/eller pasientens tilstand, alder osv. Oral dosering er fra 0,1 til 2,0 g pr. dag for personer med en kroppsvekt på 70 kg. Ytterligere detaljer ved oppfinnelsen kan finnes i etterfølgende eksempler.

#### Eksempel 1

- a) 25,2 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim oppvarmes i 250 cm<sup>3</sup> eddiksyreanhydrid inntil oppløsning. Oppløsningen får stå ved romtemperatur natten over. Etter finmaling sammen med 250 cm<sup>3</sup> diethylether erholdes 27,6 g (94%) 2-(theofyllin-7-yl)-O-acetylacetamidoxim. Sm.p.: 201°C (ethanol).
- b) Til 25,2 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim i en blanding av 400 cm<sup>3</sup> absolutt aceton og 10,2 g med triethylamin tilsettes 78,5 g acetylklorid under røring. 23,1 g (78%) 2-(theofyllin-7-yl)-O-acetylacetamidoxim erholdes. Sm.p.: 201°C.
- c) 2,94 g 2-(theofyllin-7-yl)-O-acetylacetamidoxim varmes i vannbad i 2 timer i 20 cm<sup>3</sup> pyridin og løsningsmidlet avdestilleres ved redusert trykk. Residuet krystalliseres fra vann og derved erholdes 2,58 g (93%) 7-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin. Sm.p.: 135-136°C. Ringlukningen kan utføres med eddiksyreanhydrid, iseddik eller en blanding av eddiksyreanhydrid og iseddik istedenfor pyridin.
- d) 15,12 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim oppvarmes i vannbad i 2 timer med en blanding av 120 cm<sup>3</sup> eddiksyre og 3 cm<sup>3</sup> eddiksyreanhydrid. Oppløsningsmidlet avdestilleres og 16,06 g (91%) 7-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-

theofyllin erholdes. Sm.p.: 135°C (methanol).

- 5 e) 5,04 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g natrium-methylat, 10 cm<sup>3</sup> ethylacetat og 200 cm<sup>3</sup> toluen oppvarmes under omrøring ved anvendelse av en vannkjøler i 20 timer, og videre tilsettes 10 cm<sup>3</sup> ethylacetat til blandingen i fem porsjoner. Opppløsningsmidlet avdestilleres. Etter krystallisering fra vann erholdes 4,1 g (74%) 7-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin. Sm.p.: 135-136°C.
- 10 f) 5,04 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g natrium-methylat og 10 cm<sup>3</sup> ethylacetat oppvarmes under risting og under trykk i 150 cm<sup>3</sup> methanol ved 100°C i 8,5 timer. Etter reaksjonen erholdes 4,8 g (87%) 7-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin. Sm.p.: 135-136°C.
- 15 g) 20,2 g natriumtheofyllinat, 300 cm<sup>3</sup> isopropylalkohol og 13,2 g 3-klormethyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol oppvarmes under røring i 10 timer. Etter reaksjonen erholdes 20,5 g (74,2%) med 7-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin. Sm.p.: 134-135°C.
- 20 h) 2,94 g 2-(theofyllin-7-yl)-O-acetylacetamidoxim oppvarmes med 20 cm<sup>3</sup> eddiksyre i 2 timer. Det erholdes 2,62 g (94%) med 7-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin. Sm.p. 134-135°C.
- 25 i) 29,42 g 2-(theofyllin-7-yl)-O-acetylacetamidoxim oppvarmes i 400 cm<sup>3</sup> vann med en temperatur på mellom 97-99°C til oppløsning, hvorefter pH justeres til 7 med triethylamin. Oppvarmningen fortsettes i 5,5 timer og løsningen avkjøles, pH justeres til 1 med saltsyre; og løsningen ekstraheres med 4 x 50 cm<sup>3</sup> diklorethan. Løsningsmidlet avdestilleres og residuet rekrystalliseres fra vann.
- 30 Det erholdes 24,5 g med 7-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin. Sm.p.: 135-136°C.
- j) Amidoximet som er anvendt i de tidligere eksempler, er fremstilt som følger:
- 35 10,96 g 7-cyano-methyl-theofyllin, 7,64 g hydroxylaminhydroklorid, 5,98 g natriummethylat og 50 cm<sup>3</sup> methanol oppvarmes i vannbad i 5 timer. 9,85 g (78%) 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim erholdes. Sm.p.: 224°C (fra vandig ethanol).

k) O-acetylamidoxim fremstilles på følgende måte:

25,42 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim, 100 cm<sup>3</sup> diklorethan og 10,8 g eddiksyreanhydrid røres ved 50-55°C i 3 timer. 28,8 g 2-(theofyllin-7-yl)-O-acetylamidoxim 5  
erholdes, som er direkte anvendelig for videre anvendelse. Sm.p.: 197-198°C.

#### Eksempel 2

25,2 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim acyleres i 400 cm<sup>3</sup> 10  
vannfri aceton med 8,6 g natriumhydrogenkarbonat og en oppløsning av 11,3 g kloracetylklorid i 40 cm<sup>3</sup> aceton. 27,2 g (83%) 2-(theofyllin-7-yl)-O-kloracetyl-acetamidoxim 15  
erholdes. Dette produkt oppvarmes til konstant vekt ved 105°C i vakuum (ved 133 Pa trykk) i fra 20 til 60 minutter. Produktet rekrySTALLISERES så fra metanol. 19,1 g (62%) 7-((5-klormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin 20  
erholdes. Sm.p.: 146-148°C.

#### Eksempel 3

a) 5,04 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g natrium-methylat, 6,37 g diethylaminoeddiksyreethylester og 100 cm<sup>3</sup> toluen oppvarmes i 15 timer, og den varme blanding 25  
underkastes filtrering og fordampning. Residuet rekrystalliseres i cyclohexan. Det erholdes 5,4 g 7-((5-diethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin (82%). Sm.p.: 68-70°C. Saltsyresaltet smelter ved 206-210°C.

b) 9,0 g 7-((5-klormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin, 6 cm<sup>3</sup> diethylamin og 50 cm<sup>3</sup> toluen oppvarmes på 30  
vannbad i 8 timer under omrøring. Blandingen fordampes ved redusert trykk og residuet vaskes med vann, oppløses i 50 cm<sup>3</sup> varm ethanol, behandles så med aktivert trekull og med ethanol i saltsyre. Det erholdes 8,3 g 7-((5-diethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin-35  
saltsyresalt. Sm.p.: 207-210°C.

- c) 5,04 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim oppløses i 40 cm<sup>3</sup> vannfri pyridin og løsningen tilsettes 3,0 g diethylaminoacetylchlorid dråpevis under omrøring og kjøling ved maksimum 20°C. Blandingen røres deretter på vannbad i 2 timer. Blandingen underkastes fordampning til tørrhet og saltsyresaltet dannes i ethanol, 6,1 g (83,8%) 7-((5-diethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllinsaltsyresalt erholdes (Sm.p.: 208-210°C).
- 5
- d) Til en suspensjon med 3,27 g 2-(theofyllin-7-yl)-O-kloracetylacetamidoxim i 20 cm<sup>3</sup> toluen fremstilt ifølge eksempel 2, tilsettes 3 cm<sup>3</sup> diethylamin dråpevis og blandingen oppvarmes i 8 timer. Slatsyresaltet dannes i ethanol og 2,6 g (71%) 7-((5-diethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllinsaltsyresalt erholdes (Sm.p.: 207-209°C).
- 10
- 15
- e) 5,04 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g natrium-methylat, 6,37 g diethylaminoeddiksyreethylester og 80 cm<sup>3</sup> methanol røres i 10 timer ved 100°C i et lukket system under trykk. 5,2 g (80%) 7-((5-diethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin erholdes. Sm.p.: 69-70°C (cyclohexan).
- 20
- f) 30,9 g 7-((5-klormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin oppvarmes i 300 cm<sup>3</sup> dimethylformamid med 18,5 g kaliumftalamid under omrøring i 6 timer. Dimethylformamid avdestilleres ved redusert trykk, og residuet finnes med 300 cm<sup>3</sup> ethanol og 5,2 g hydrazinhydrat tilsettes. Blandingen oppvarmes på vannbad i 2 timer, surgjøres med konsentrert vandig saltsyre, og blandingen kokes og filtreres når den er varm og filtratet fordampes. Etter rekrystallisering fra methanol erholdes 24,7 g (74,2%) 7-((5-aminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllinsaltsyresalt. Sm.p.: 204-207°C.
- 25
- 30
- g) 3,34 g 7-((5-aminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllinsaltsyresalt, 0,8 g natriumformiat og 30 cm<sup>3</sup> 90% maursyre oppvarmes på vannbad til oppløsning, og etter avkjøling tilsettes 4,5 cm<sup>3</sup> 30% maursyre til blandingen. Blandingen oppvarmes på vannbad i 8 timer og fordampes til tørrhet. Residuet finnes med 10 cm<sup>3</sup>
- 35

10% natriumhydroxydløsning, og det organiske sjikt ekstraheres med kloroform. Saltsyresaltet dannes i ethanol. 1,95 g (55%) 7-((-dimethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllinsaltsyresalt erholdes. Sm.p.: 211-213°C.

h) 3,34 g 7-(5-aminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllinsaltsyresalt og 4,5 g natriumkarbonat røres i 80 cm<sup>3</sup> dimethylformamid med 2,2 g ethylbromid i 7 timer. Oppløsningsmidlet avdestilleres ved redusert trykk, og saltsyre i ethanol anvendes for saltdannelse. Således erholdes 2,2 g (62%) 7-((5-dimethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllinsaltsyresalt. Sm.p.: 207-208°C (ethanol).

Eksempel 4

a) 25,2 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim, 200 cm<sup>3</sup> toluen, 6,8 g natriummethylat og 34,6 g  $\beta$ -diethylaminopropionsyre-ethylester oppvarmes i en kolbe utstyrt med en vannkjøler under omrøring i 20 timer, og oppløsningen filtreres. Salt dannes med 11,6 g maleinsyre. 40,5 g (85%) 7-((5-(2-diethylaminoethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllinmaleinat erholdes. Sm.p.: 127-128°C.

b) 5,04 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g natrium-methylat, 6,4 g diethylaminopropionsyreethylester og 100 cm<sup>3</sup> toluen reageres ifølge eksempel a). Det erholdes 6,3 g (87%) 7-((5-(2-diethylaminoethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin. Sm.p.: 69-70°C (cyclohexan).

c) 25,2 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim, 400 cm<sup>3</sup> aceton og 8,6 g natriumhydrogenkarbonat blandes sammen, og til denne blanding tilsettes en løsning med 9,1 g acrylsyre-klorid i 40 cm<sup>3</sup> aceton. 28,1 g 2-(theofyllin-7-yl)-O-acro-yl)-acetamidoxim erholdes. Sm.p.: 160-165°C (methanol).

d) 6,12 g rå 2-(theofyllin-7-yl)-O-acroyl-acetamidoxim oppvarmes med 25 cm<sup>3</sup> diethylamin med reflux på et 110°C oljebad i 6 timer. Det destilleres ved redusert trykk, og residuet krystalliseres fra cyclohexan. 5,8 g (80%) 7-((5-C2-diethylaminoethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin erholdes. Sm.p.: 78-80°C.

- e) En blanding av 12,6 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim, 10 g ethylacrylat, 5,2 cm<sup>3</sup> diethylamin, 3,4 g natriumethylat og 200 cm<sup>3</sup> ethanol oppvarmes i 15 timer under  
6 røring og trykk ved 100°C med 5,8 g maleinsyre. 14,5 g (61%) 7-((5-(2-diethylaminoethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllinmaleinat erholdes. Sm.p. 126-128°C.
- f) 12,6 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim, 10 g ethylacrylat, 220 cm<sup>3</sup> ethanol og 3,4 g natriumethylat oppvarmes under  
10 røring i 15 timer. 16 g (95%) rå 7-((5-(2-ethoxyethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin erholdes.  
Dette produkt oppvarmes med 20 cm<sup>3</sup> diethylamin under omrøring i 8 timer på et 110°C oljebad. Blandingen blir så  
15 avdampet ved redusert trykk og vasket ved finmaling med vann, og det dannes salt med 5,8 g maleinsyre i varm ethanol. 16,2 g (68%) 7-((5-(2-diethylaminoethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllinmaleinat erholdes. Sm.p.: 125-128°C.
- g) 5,04 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim, 4,8 g hydroacrylsyreethylester, 2,16 g natriumethylat og 100 cm<sup>3</sup>  
20 methanol oppvarmes under trykk ved 100°C i 12 timer. Oppløsningsmidlet avdestilleres og residuet krystalliseres fra vann. 5,3 g (87%) 7-((5-(2-hydroxyethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin erholdes, Sm.p.: 145°C.
- 25 Den rå ethoxyethylforbindelse oppvarmes med 20 cm<sup>3</sup> thionylklorid og 20 cm<sup>3</sup> benzen i 2 timer. Oppløsningsmidlet avdestilleres og det erholdte 7-((5-(2-klorethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin røres kraftig i 50 cm<sup>3</sup>  
30 dimethylformamid med 6 cm<sup>3</sup> diethylamin og 5 g natriumkarbonat i 10 timer ved 100°C. 4,4 g (61%) 7-((5-(2-diethylaminoethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin erholdes. Sm.p.: 65-68°C. (cyclohexan).

#### Eksempel 5

- 35 5,04 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim, 5,76 g levulinsyreethylester, 1,12 g kaliumhydroxyd og 100 cm<sup>3</sup> toluen kokes i en kolbe utstyrt med vannkjøler i 1,8 timer, og toluen avdampes. 5,3 g (83%) 7-((5-butan-3-on-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin erholdes. Sm.p.: 135-140°C.  
(ethanol).

Eksempel 6

- 3,32 g 7-((5-(butan-3-on-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin tilveiebringes ifølge forrige eksempel, oppvarmes i 80 cm<sup>3</sup> benzen med 6 cm<sup>3</sup> isopropylamin under trykk ved 80°C i 4 timer. Blandingen avdampes og residuet oppløses i 80 cm<sup>3</sup> methanol og reduseres med 0,8 g natriumtetrahydroborat. 2,0 g (53%) 7-((5-(3-isopropylaminobutan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllin erholdes. Sm.p.: 55-61°C. HCl-salt Sm.p. 200°C.

Eksempel 7

- 25,2 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim, 200 cm<sup>3</sup> toluen og 6,8 g natriummethylat og 37,4 g  $\gamma$ -diethylaminobutyr-syreethylester reageres ifølge eksempel 4 a), således erholdes 38 g (77%) med 7-((5-(3-diethylaminopropan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllinmaleinat. Sm.p.: 119-121°C.

Eksempel 8

- 25,2 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim, 200 cm<sup>3</sup> toluen, 6,8 g natriummethylat og 40,2 g  $\delta$ -diethylaminovaleriansyreethylester reageres ifølge eksempel 4 a) og 40,9 g (81%) 7-((5-(4-diethylaminobutan-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-theofyllinmaleinat erholdes. Sm.p.: 130-132°C.

Eksempel 9

- a) 13,3 g  $\beta$ -(theofyllin-7-yl)-propionsyreamidoxim løses i 40 cm<sup>3</sup> eddiksyreanhydrid, og løsningen oppvarmes i 1 time. 5,1 g (88%) 7-(2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-ethan-1-yl)-theofyllin erholdes. Sm.p.: 115-116°C (ethylacetat).
- b) 2,6 g  $\beta$ -(theofyllin-7-yl)-propionsyreamidoxim, 0,68 g natriummethylat, 10 cm<sup>3</sup> ethylacetat og 30 cm<sup>3</sup> ethanol oppvarmes ved 110°C under trykk i 12 timer. Slik erholdes 2,2 g (76%) 7-(2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-ethan-1-yl)-theofyllin. Sm.p.: 113-115°C (ethanol).

- c) 2,2 g 3-vinyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol, 30 cm<sup>3</sup> dimethylformamid og 0,2 cm<sup>3</sup> Triton-B<sup>®</sup> katalysator kokes med 3,6 g theofyllin i 1 time. Oppløsningsmidlet avdestilleres og residuet krystalliseres fra ethanol. 4,2 g (72%) 7-(2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-ethan-1-yl)-theofyllin erholdes. Sm.p.: 112-114°C.
- d) 2,92 g 3-(2-klorethyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol, 50 cm<sup>3</sup> isopropylalkohol og 4,0 g natriumtheofyllinat oppvarmes i 8 timer. 5,3 g (91%) 7-(2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-ethan-1-yl)-theofyllin erholdes. Sm.p: 113-114°C (vann).

#### Eksempel 10

- a) 39,19 g metallisk natrium løses i 500 cm<sup>3</sup> methanol og oppløsningen tilsettes en oppløsning av 118,4 g hydroxylaminhydroklorid i 1000 cm<sup>3</sup> varm methanol. Opp-løsningen filtreres og filtratet tilsettes til 112,6 g 7-(2-hydroxy-3-cyanopropan-1-yl)-theofyllin fremstilt som beskrevet i DE-patentskrift 1 064 066), og blandingen oppvarmes i 30 timer. 125,0 g (93%) 3-(theofyllin-7-yl)-2-hydroxypropionsyreamidoximhydrat erholdes. Sm.p.: 200-202°C (empirisk formel: C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>).
- b) 6,28 g amidoxim tilvirket ifølge foregående eksempel, 1,38 g natriummetylat, 30 cm<sup>3</sup> ethylacetat og 100 cm<sup>3</sup> ethanol kokes under omrøring i 12 timer. 5,7 g (89%) 7-(2-hydroxy-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl)-theofyllin erholdes. Sm.p.: 148-150°C (ethanol).
- c) 1,4 g 3-(2,3-epoxypropyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol og 1,8 g theofyllin kokes under omrøring i en blanding med 20 cm<sup>3</sup> isopropylalkohol og 0,1 cm<sup>3</sup> pyridin i 8 timer. 2,75 g (86%) 7-(2-hydroxy-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl)-theofyllin erholdes.

#### Eksempel 11

12,56 g amidoxim tilvirket ifølge eksempel 10 a), 14,80 g β-piperidino-propionsyreethylester, 2,16 g natriummethylat og 200 cm<sup>3</sup> toluen kokes i 5 timer, blandingen avdampes og residuet behandles med en 1:1 blanding av benzen og ether-

11,7 g (71%) 7-(2-hydroxy-3-(5-(2-piperidinoethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl)-theofyllin erholdes.  
Sm.p.: 110-111°C. Maleinatet smelter ved 179-180°C.

6

Eksempel 12

- a) 57,9 g 7-(3-klorpropan-1-yl)-theofyllin, 12,29 g natriumcyanid, 2,0 g natriumjodid og 400 cm<sup>3</sup> dimethylformamid røres ved 90°C i 3 timer. 49,1 g (88%)  $\gamma$ -theofyllin-7-yl)-butyronitril erholdes. Sm.p.: 146-150°C.
- 10 b) En kan fortsette som beskrevet i eksempel 1 j) og fra nitrilen ifølge eksempel 12 a) bunnfelles  $\gamma$ -(theofyllin-7-yl)-butyrsyreamidoxim ved reaksjon med hydroxylamin. Produktet blir gult ved 190°C. Utbytte: 94%.
- 15 c) 7,29 g  $\gamma$ -(theofyllin-7-yl)-butyrsyreamidoxim, 9,01 g  $\beta$ -diethylaminopropionsyreethylester, 1,4 g natrium-methylat og 80 cm<sup>3</sup> toluen varmes i 2 timer. Produktet reageres med maleinsyre og 10,45 g (80%) 7-(3-(5-(2-diethylaminoethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl)-theofyllinmaleinat erholdes. Sm.p.: 134-136°C.
- 20

Eksempel 13

- a) 3,85 g 2-(4-klorbutan-1-yl-oxy)-pyran, 4,04 g natrium-theofyllinat, 0,01 g natriumjodid og 15 cm<sup>3</sup> dimethylformamid oppvarmes under omrøring i 2 timer ved 110°C. Oppløsningen avdestilleres ved redusert trykk, residuet finmales med vann og ekstraheres med kloroform. Kloroform avdestilleres, og den gjenværende gule olje (6,19 g) oppvarmes med 30 cm<sup>3</sup> 96% ethanol og 2 g Dowex<sup>®</sup> 50 W syntetisk harpiks under omrøring i 8 timer. Oppløsningen filtreres og filtratet fordampes og rekrystalliseres fra ethylacetat. 4,2 g (85%) 4-(theofyllin-7-yl)-butanol-1 erholdes. Sm.p.: 114-116°C.
- 25
- 30 b) 2,52 g theofyllinyl-butanol fremstilt ifølge eksempel a), 30 cm<sup>3</sup> benzen og 0,9 cm<sup>3</sup> thionylklorid oppvarmes i 1 time. Oppløsningsmidlet avdestilleres og den gjenværende olje krystalliseres og således erholdes 2,61 g (96%) 1-klor-4-(theofyllin-7-yl)-butan. Sm.p.: 91-93°C.
- 35

- c) theofyllinklorbutan ifølge eksempel b), 0,51 g natriumcyanid, 0,01 g natriumjodid og 10 cm<sup>3</sup> dimethylformamid oppvarmes ved 95°C i 5 timer. Således erholdes 1,9 g (73%) δ-(theofyllin-7-yl)-valeronitril. Sm.p.: 118 - 120° C (ethylacetat).
- d) Man kan fortsette ifølge eksempel 12b) og ved å reagere nitril med hydroxylamin erholdes δ-(theofyllin-7-yl) valeriansyreamidoxim. Sm.p.: 159 - 162° C.
- e) 10,0 g δ-(theofyllin-7-yl)-valeriansyreamidoxim, 2,3 g natriumethylat, 30 cm<sup>3</sup> ethylacetat og 30 cm<sup>3</sup> ethanol kokes i 8 timer under omrøring. 8,1 g (75 %) 7-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-butan-1-yl]-theofyllin erholdes. Sm.p.: 131 - 132° C (ethanol).
- f) 4,0 g δ-(theofyllin-7-yl)-valeriansyreamidoxim, 5,03 g β-piperidino-propionsyre-ethylester, 0,51 g natriumethylat og 70 cm<sup>3</sup> toluen oppvarmes og salt er dannet med 1,58 g maleinsyre. 5,15 g (91 %) 7-[4-(5-(2-piperidinoethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-butan-1-yl]-theofyllin-maleinat erholdes. Sm.p.: 146 - 147° C.

#### Eksempel 14

- a) 16,8 g natriumtheofyllinat, 17,2 g 2-(5-klorpentan-1-yl-oxy)-pyran, 0,5 g natriumjodid og 30 cm<sup>3</sup> dimethylformamid reageres ifølge Eksempel 13a) og 13,5 g (61 %) 5-(theofyllin-7-yl)-pentanol-1 erholdes. Sm.p.: 113 - 115° C.
- b) 13,1 g 5-(theofyllin-7-yl)-pentanol-1, 60 cm<sup>3</sup> benzen, 3,8 cm<sup>3</sup> thionylklorid og 0,2 cm<sup>3</sup> pyridin reageres ifølge Eksempel 13b) og 11,5 g (93 %) 1-klor-5-(theofyllin-7-yl)-pentan erholdes. Sm.p.: 78 - 80° C.
- c) 10,0 g 1-klor-5-(theofyllin-7-yl)-pentan, 2,44 g kaliumcyanid og 40 cm<sup>3</sup> dimethylformamid reageres ifølge Eksempel 13c) og 7,92 g (76,5 %) 7-(5-cyano-pentan-1-yl)-theofyllin erholdes. Sm.p.: 86 - 88° C.
- d) Dette nitril reageres med 5,5 g hydroxylamin ifølge Eksempel 12b) og derved erholdes 5,2 g (85 %) ε-(theofyllin-7-yl)-hexanonsyre-amidoxim. Sm.p.: 171 - 174° C.

- e) 3,08 g  $\xi$ -(theofyllin-7-yl)-hexanonsyre-amidoxim oppløses i 10 cm<sup>3</sup> eddiksyreanhydrid under svak oppvarming, og blandingen oppvarmes deretter i vannbad i 3 timer. Etter avkjøling tilsettes 10 cm<sup>3</sup> diethylether til den utfelte krystallinske mengde, den filtreres ved hjelp av sug og vaskes med ether. 2,95 g (93 %) 7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-pentan-1-yl]-theofyllin erholdes. Sm.p.: 160 - 162° C.

Eksempel 15

- 9,42 g 3-(theofyllin-7-yl)-2-hydroxy-propionsyre-amidoxim tilsettes til en oppløsning av 1,38 g metallisk natrium i 150 cm<sup>3</sup> ethanol, og blandingen oppvarmes på vannbad i 12 timer og fordampes. Således erholdes 8,5 g (74 %) 7-[2-hydroxy-3-(5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theofyllin. Sm.p.: 179 - 180° C (ethanol).

Eksempel 16

- 5,04 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g natriummethylat, 4,72 g diethylcarbonat og 100 cm<sup>3</sup> toluen oppvarmes til koking i 2 timer, blandingen avdampes så og residuet krystalliseres fra vann. 4,3 g (82 %) 7-[(5-hydroxy-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theofyllin erholdes. Sm.p.: 206 - 207° C.

Tabell II

- Den følgende tabell (Eksempler 17 - 85) viser de nye forbindelser tilvirket ifølge Eksempler 1 - 16 ved å indikere kjeden A, substituenten R<sub>1</sub>, metoden, smeltepunkt og den syredannende komponent hvis nødvendig.

30

35

- c) theofyllinklorbutan ifølge eksempel b), 0,51 g natriumcyanid, 0,01 g natriumjodid og 10 cm<sup>3</sup> dimethylformamid oppvarmes ved 95°C i 5 timer. Således erholdes 1,9 g (73%)  $\delta$ -(theofyllin-7-yl)-valeronitril. Sm.p.: 118 - 120° C (ethylacetat).
- d) Man kan fortsette ifølge eksempel 12b) og ved å reagere nitril med hydroxylamin erholdes  $\delta$ -(theofyllin-7-yl) valeriansyreamidoxim. Sm.p.: 159 - 162° C.
- e) 10,0 g  $\delta$ -(theofyllin-7-yl)-valeriansyreamidoxim, 2,3 g natriumethylat, 30 cm<sup>3</sup> ethylacetat og 30 cm<sup>3</sup> ethanol kokes i 8 timer under omrøring. 8,1 g (75 %) 7-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-butan-1-yl]-theofyllin erholdes. Sm.p.: 131 - 132° C (ethanol).
- f) 4,0 g  $\delta$ -(theofyllin-7-yl)-valeriansyreamidoxim, 5,03 g  $\beta$ -piperidino-propionsyre-ethylester, 0,51 g natriumethylat og 70 cm<sup>3</sup> toluen oppvarmes og salt er dannet med 1,58 g maleinsyre. 5,15 g (91 %) 7-[4-(5-(2-piperidinoethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-butan-1-yl]-theofyllin-maleinat erholdes. Sm.p.: 146 - 147° C.

#### Eksempel 14

- a) 16,8 g natriumtheofyllinat, 17,2 g 2-(5-klorpentan-1-yl-oxy)-pyran, 0,5 g natriumjodid og 30 cm<sup>3</sup> dimethylformamid reageres ifølge Eksempel 13a) og 13,5 g (61 %) 5-(theofyllin-7-yl)-pentanol-1 erholdes. Sm.p.: 113 - 115° C.
- b) 13,1 g 5-(theofyllin-7-yl)-pentanol-1, 60 cm<sup>3</sup> benzen, 3,8 cm<sup>3</sup> thionylklorid og 0,2 cm<sup>3</sup> pyridin reageres ifølge Eksempel 13b) og 11,5 g (93 %) 1-klor-5-(theofyllin-7-yl)-pentan erholdes. Sm.p.: 78 - 80° C.
- c) 10,0 g 1-klor-5-(theofyllin-7-yl)-pentan, 2,44 g kaliumcyanid og 40 cm<sup>3</sup> dimethylformamid reageres ifølge Eksempel 13c) og 7,92 g (76,5 %) 7-(5-cyano-pentan-1-yl)-theofyllin erholdes. Sm.p.: 86 - 88° C.
- d) Dette nitril reageres med 5,5 g hydroxylamin ifølge Eksempel 12b) og derved erholdes 5,2 g (85 %)  $\epsilon$ -(theofyllin-7-yl)-hexanonsyre-amidoxim. Sm.p.: 171 - 174° C.

- e) 3,08 g  $\xi$ -(theofyllin-7-yl)-hexanonsyre-amidoxim oppløses i 10 cm<sup>3</sup> eddiksyreanhydrid under svak oppvarming, og blandingen oppvarmes deretter i vannbad i 3 timer. Etter avkjøling tilsettes 10 cm<sup>3</sup> diethylether til den utfelte krystallinske mengde, den filtreres ved hjelp av sug og vaskes med ether. 2,95 g (93 %) 7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-pentan-1-yl]-theofyllin erholdes. Sm.p.: 160 - 162° C.

Eksempel 15

- 9,42 g 3-(theofyllin-7-yl)-2-hydroxy-propionsyre-amidoxim tilsettes til en oppløsning av 1,38 g metallisk natrium i 150 cm<sup>3</sup> ethanol, og blandingen oppvarmes på vannbad i 12 timer og fordampes. Således erholdes 8,5 g (74 %) 7-[2-hydroxy-3-(5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theofyllin. Sm.p.: 179 - 180° C (ethanol).

Eksempel 16

- 5,04 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g natriummethylat, 4,72 g diethylcarbonat og 100 cm<sup>3</sup> toluen oppvarmes til koking i 2 timer, blandingen avdampes så og residuet krystalliseres fra vann. 4,3 g (82 %) 7-[(5-hydroxy-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theofyllin erholdes. Sm.p.: 206 - 207° C.

Tabell II

- Den følgende tabell (Eksempler 17 - 85) viser de nye forbindelser tilvirket ifølge Eksempler 1 - 16 ved å indikere kjeden A, substituenten R<sub>1</sub>, metoden, smeltepunkt og den syredannende komponent hvis nødvendig.

30

35

| Eksempel nr. | A  | R <sub>1</sub>                                                                                                                                                                             | Metode        | Sm.p. °C                                |
|--------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------|
| 5            | 17 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                                                                                                            | Eksempel 1.f. | 129 - 130                               |
|              | 18 | CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                                                                                           | Eksempel 1.f. | 126 - 127                               |
|              | 19 | CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                                                                                                         | Eksempel 1.f. | 125 - 126                               |
|              | 20 | CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                                                                                           | Eksempel 1.f. | 128 - 130                               |
|              | 21 | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                                                                                         | Eksempel 1.f. | 124 - 125                               |
| 10           | 22 | CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                                                                                                                                          | Eksempel 1.f. | 130 - 132                               |
|              | 23 | CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>                                                                                                                           | Eksempel 1.f. | 112 - 114                               |
|              | 24 | CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>                                                                                                                           | Eksempel 1.f. | 103 - 105                               |
|              | 25 | CH <sub>2</sub>                                                                                           | Eksempel 1.f. | 110 - 111                               |
|              | 26 | CH <sub>2</sub>                                                                                          | Eksempel 1.f. | 112 - 113                               |
| 15           | 27 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                                                                                        | Eksempel 3.a. | 212 - 213<br>(hydroklorid)              |
|              | 28 | CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N                                                                     | Eksempel 3.a. | 203 - 206<br>(hydroklorid)              |
| 20           | 29 | CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                                                                       | Eksem. 4.a.   | 212 - 213<br>(hydroklorid)              |
|              | 30 | CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N                                                     | Eksempel 4.b. | 96 - 98                                 |
| 25           | 31 | CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N                                                     | Eksempel 4.b. | 108 - 112<br>217 - 218<br>(hydroklorid) |
|              | 32 | CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                                                                            | Eksempel 4.b. | 78 - 80,<br>127 - 128<br>(maleinat)     |
| 30           | 33 | CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N  -CH <sub>3</sub>                                   | Eksempel 4.b. | 87 - 89                                 |
|              | 34 | CH <sub>2</sub>  -N  | Eksempel 4.b. | 203 - 204<br>(hydroklorid)              |
| 35           | 35 | CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N                                                      | Eksempel 4.b. | 206 - 208<br>(hydroklorid)              |

|    | Eksempel<br>nr. | A                               | R <sub>1</sub>                                                                                                                         | Metode        | Sm.p. °C                   |
|----|-----------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------|
| 5  | 36              | CH <sub>2</sub>                 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                                         | Eksempel 4.b. | 119 - 121<br>(maleinat)    |
|    | 37              | CH <sub>2</sub>                 | p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                                                                     | Eksempel 3.a. | 181 - 183                  |
|    | 38              | CH <sub>2</sub>                 | o-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                                                                     | Eksempel 3.a. | 201 - 202                  |
|    | 39              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                                                                        | Eksempel 1.f. | 113 - 114                  |
|    | 40              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>                                                                                        | Eksempel 1.f. | 106 - 108                  |
| 10 | 41              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> |                                                       | Eksempel 1.f. | 108 - 109                  |
|    | 42              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> Cl                                                                                                                     | Eksempel 2    | 134 - 138                  |
|    | 43              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl                                                                                                     | Eksempel 4.g. | 140 - 143                  |
|    | 44              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl                                                                                                     | Eksempel 4.g. | 124 - 127                  |
| 15 | 45              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | CH(OH)CH <sub>3</sub>                                                                                                                  | Eksempel 1.f. | 129 - 130                  |
|    | 46              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                                                         | Eksempel 3.a. | 203 - 205<br>(hydroklorid) |
|    | 47              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                                    | Eksempel 4.a. | 125 - 127<br>(maleinat)    |
| 20 | 48              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N                   | Eksempel 4.a. | 207 - 210<br>(hydroklorid) |
|    | 49              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N                  | Eksempel 4.a. | 204 - 205<br>(hydroklorid) |
| 25 | 50              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N                   | Eksempel 4.a. | 180<br>(hydroklorid)       |
|    | 51              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                                         | Eksempel 4.a. | 119 - 120<br>(maleinat)    |
| 30 | 52              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N  NCH <sub>3</sub> | Eksempel 4.a. | 165<br>(di-maleinat)       |
|    | 53              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N                   | Eksempel 4.a. | 203 - 204<br>(hydroklorid) |
| 35 | 54              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                                         | Eksempel 4.a. | 200 - 201<br>(hydroklorid) |
|    | 55              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                                                                                          | Eksempel 3.a. | 183 - 185                  |
|    | 56              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                                                                     | Eksempel 3.a. | 190 - 191                  |

| Eksempel nr. | A  | R <sub>1</sub>                                                                                                                                                               | Metode         | Sm.p. °C                   |
|--------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|
| 5            | 57 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> o-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                                                                                           | Eksempel 3.a.  | 202 - 205                  |
|              | 58 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OH                                                                                                                                          | Eksempel 1.b.  | 205 - 206                  |
|              | 59 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>                                                                                                                              | Eksempel 1.d.  | 120 - 122                  |
|              | 60 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>                                                             | Eksempel 1.f.  | 97 - 98                    |
|              | 61 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl                                                                                                           | Eksempel 4.g.  | 111 - 112                  |
| 10           | 62 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N                           | Eksempel 12.c. | 158 - 159<br>(maleinat)    |
|              | 63 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N                           | Eksempel 12.c. | 134 - 136<br>(maleinat)    |
| 15           | 64 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                                                                          | Eksempel 12.c. | 128 - 130<br>(maleinat)    |
|              | 65 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N  -CH <sub>3</sub>       | Eksempel 12.c. | 171 - 172<br>(di-maleinat) |
| 20           | 66 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N                         | Eksempel 12.c. | 203 - 205<br>(hydroklorid) |
|              | 67 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH                                                                                                                                           | Eksempel 16.   | 212 - 214                  |
| 26           | 68 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                                                                                                                | Eksempel 3.a.  | 176 - 178                  |
|              | 69 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                                               | Eksempel 13.f. | 144 - 146<br>(maleinat)    |
|              | 70 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                                               | Eksempel 13.f. | 148 - 150<br>(maleinat)    |
| 30           | 71 | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                                                                        | Eksempel 1.f.  | 146 - 148                  |
|              | 72 | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                                                                        | Eksempel 1.f.  | 140 - 141                  |
|              | 73 | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub>                                                     | Eksempel 1.f.  | 133 - 135                  |
|              | 74 | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>                                                         | Eksempel 11.   | 143<br>(maleinat)          |
|              | 75 | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N                   | Eksempel 11.   | 156 - 159<br>(maleinat)    |
| 35           | 76 | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N  NCH <sub>3</sub> | Eksempel 11.   | 149 - 150<br>(di-maleinat) |

|    | Eksempel<br>nr. | A                                     | R <sub>1</sub>                                                      | Metode        | Sm.p. °C             |
|----|-----------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|
|    | 77              | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Eksempel 11.  | 207<br>(hydroklorid) |
| 6  | 78              | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> | o-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>                                  | Eksempel 3.a. | 206 - 207            |
|    | 79              | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> | OH                                                                  | Eksempel 16.  | 200 - 203            |
|    | 80              | CH <sub>2</sub>                       | CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      | Eksempel 3.a. | 142 - 145            |
|    | 81              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>       | CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      | Eksempel 3.a. | 136 - 138            |
| 10 | 82              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>       | CH <sub>2</sub> -CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>    | Eksempel 3.a. | 181 - 182            |
|    | 83              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>       | CH <sub>2</sub> CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>     | Eksempel 3.a. | 134 - 135            |
|    | 84              | CH <sub>2</sub> OH(OH)CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      | Eksempel 3.a. | 146 - 148            |
| 15 | 85              | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>       | CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                      | Eksempel 3.a. | 96 - 98              |

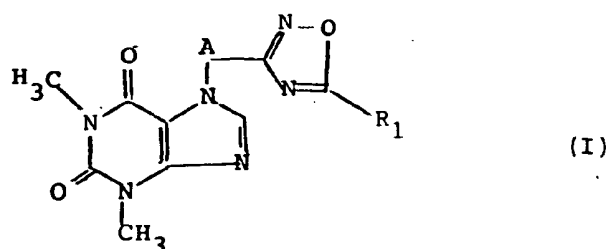
Eksempel 86

- 5,04 g 2-(theofyllin-7-yl)-acetamidoxim og 1,08 g natriummethylat suspenderes i 60 cm<sup>3</sup> dimethylformamid, hvorefter en løsning av 5,13 g theofyllin-7-yl-acetylchlorid i 25 cm<sup>3</sup> dimethylformamid tilsettes dråpevis i løpet av 15 minutter. Blandingen oppvarmes i 1 time og etter tilsetning av en liten mengde aktivt trekull, filtreres mens den er varm og filtratet avdampes ved redusert trykk. Residuet oppløses i 100 cm<sup>3</sup> 0,1N natriumhydrogencarbonatløsning mens den er varm, og etter avkjøling filtreres krystallene ved hjelp av sug, vaskes med vann og krystalliseres fra 50 % vandig ethanol. Således erholdes 6,6 g 3-[theofyllin-7-yl-methyl]-5-(theofyllin-7-yl)-methyl-1,2,4-oxadiazol. Sm.p.: 271 - 272° C.

P a t e n t k r a v

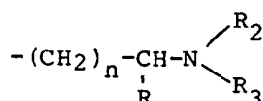
Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk virksomme 7-substituerte theofylliner med den generelle formel

I:



eller fysiologisk akseptable addisjonssalter derav, hvor A betegner rettkjedet eller forgrenet  $C_1$ - $C_5$ -alkylen eller  $-CH_2-\underset{\text{OH}}{\underset{|}{CH}}-CH_2-$

$R_1$  betegner rettkjedet eller forgrenet  $C_1$ - $C_{10}$ -alkyl,  $C_1$ - $C_5$ -halogenalkyl,  $C_1$ - $C_5$ -hydroxyalkyl,  $C_5$ - $C_6$ -cycloalkyl, 2-ethoxyethyl,  $C_2$ - $C_5$ -carbonylalkyl eller aminoalkyl med formelen



hvor

n er fra 0 til 3,

R betegner hydrogen eller methyl,

$R_2$  betegner hydrogen eller rettkjedet eller forgrenet  $C_1$ - $C_4$ -alkyl,

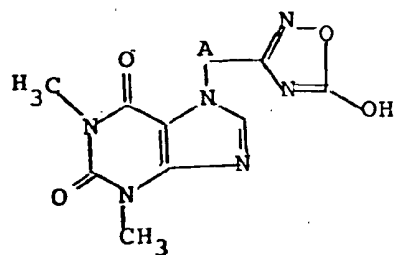
$R_3$  betegner hydrogen eller rettkjedet eller forgrenet  $C_1$ - $C_4$ -alkyl, eller

$R_2$  og  $R_3$  sammen med nitrogenatomet til hvilket de er bundet, danner en 5- eller 6-leddet ring som eventuelt kan inneholde et oxygenatom eller et nitrogenatom som eventuelt er substituert med methyl, eller

$R_1$  betegner en fenylgruppe med den generelle formel  $R_4C_6H_3$ , hvor  $R_4$  betegner hydrogen, klor, hydroxy eller methoxy, eller

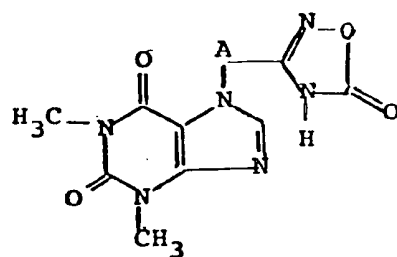
$R_1$  kan betegne hydroxy, i hvilket tilfelle forbindelsen med den generelle formel I alt etter omstendighetene kan forekomme i tautomere former med formel Ia:

159794



Ia

10 eller Ib



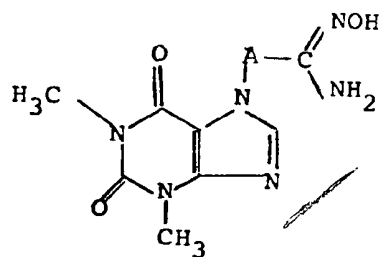
Ib

20 eller

$R_1$  kan betegne benzyl, 2,2-difenylethyl eller theofyllin-7-yl-methyl,

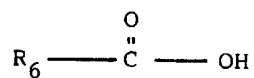
karakteriseret ved at

a) et amidoxim med den generelle formel II:



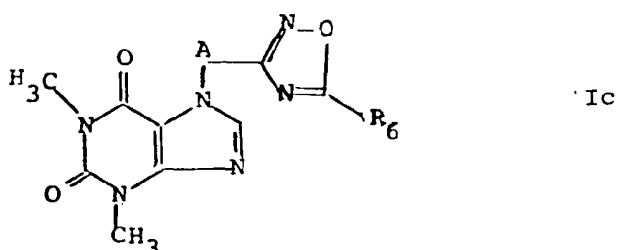
II

hvor A er som ovenfor angitt, omsettes med en syre med den generelle formel

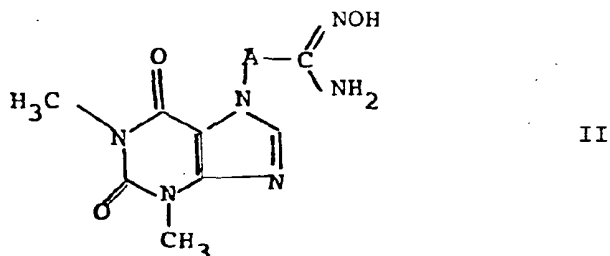


III

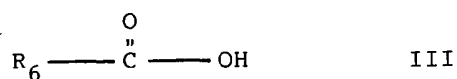
hvor  $R_6$  har samme betydning som  $R_1$  eller er vinyl eller halogenalkyl, og/eller med et for acylering egnet derivat av syren med formel III, for dannelselse av en forbindelse med den generelle formel Ic:



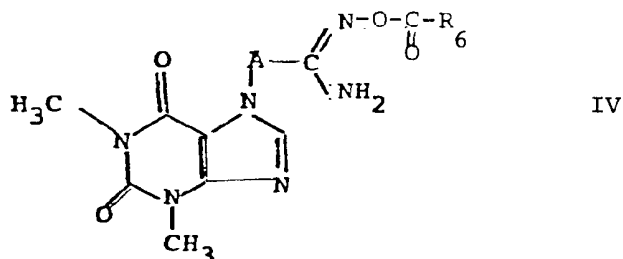
og gruppen  $R_6$  om ønskes overføres til en gruppe  $R_1$ , eller b) et amidoxim med den generelle formel II:



hvor A er som ovenfor angitt, omsettes med en syre med den generelle formel III:



hvor  $R_6$  er som ovenfor angitt, eller med et for acylering egnet derivat av denne syre, for dannelselse av et acylert derivat av forbindelsen med den generelle formel II med den generelle formel IV:



<sup>5</sup> R<sub>1</sub>, eller

$$\text{X}-\text{A}-\text{C}_4\text{N}_2\text{O}-\text{R}_6 \quad \text{V}$$

hvor X betegner halogen eller en sulfonsyreestergruppe, og A og  $R_6$  er som ovenfor angitt, omsettes med theofyllin i nærvær av en basisk katalysator eller med et salt av theofyllin med en base, og gruppen  $R_6$  om ønskes overføres til en gruppe  $R_1$ , eller

$$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{N} = \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{O} \quad \quad \quad \text{N} - \text{R}_6 \end{array} \quad \text{VI}$$

hvor  $R_6$  er som ovenfor angitt, omsettes med theofyllin i hvilket tilfelle A betegner  $-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2-$

og gruppen  $R_6$  om ønskes overføres til en gruppe  $R_1$ , hvorefter, om ønsket, en erholdt forbindelse hvor  $R_1$  er  $-(CH_2)_n-\underset{\underset{R}{|}}{CH}-NH_2$  dialkyleres, og/eller

en erholdt forbindelse, om ønsket, omdannes til et fysiologisk akseptabelt addisjonssalt derav.