



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1180/83

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 473/08

(22) Indleveringsdag: 11 mar 1983

(41) Alm. tilgængelig: 13 sep 1983

(44) Fremlagt: 01 jul 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 12 mar 1982 HU 762/82 21 jan 1983 HU 762/82

(71) Ansøger: *CHINOIN GYOGYSZER- ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA R.T.; 1-5, To utca; Budapest IV, HU

(72) Opfinder: Dezső *Korbonits; HU, Maria *Szomor; HU, Gergely *Heja; HU, Ida *Szvoboda; HU, Pal *Kiss; HU, Csaba *Goenczi; HU, Endre *Palosi; HU, Gabor *Kovacs; HU, Judit *Kun; HU, Emil *Minker; HU, Sandor *Virag; HU, Tamas *Szuets; HU, Gyula *Sebestyen; HU

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

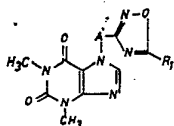
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af theophyllinylalkyloxadiazoler eller fysiologisk acceptable additionssalte deraf

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

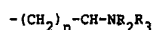
1180-83

Theophyllinylalkyloxadiazoler med formel I



(I)

hvor A er alkylen eller $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$, og R_1 er alkyl, halogenalkyl, hydroxyalkyl, cycloalkyl, vinyl, 2-ethoxyethyl, carbonylalkyl eller aminoalkyl med formelen

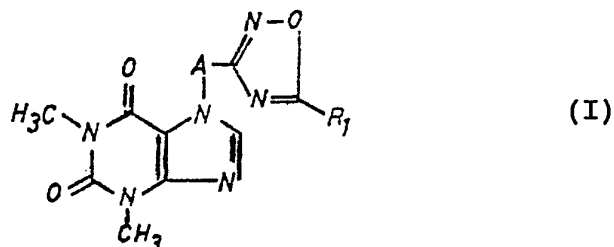


hvor n er 0-3, R er H eller CH_3 , R_2 og R_3 er H eller alkyl, eller NR_2R_3 er en 5-6 leddet ring, som eventuelt yderligere

indeholder et O-atom eller en NH- eller $\text{N}(\text{CH}_3)$ -gruppe, eller R_1 er R_4R_5 -substitueret phenyl, hvor R_4 og R_5 er H, CH_3 , C_2H_5 , CH_3 eller NH_2 , eller R_1 er OH eller benzyl, 2,2-diphenylethyl eller theophyllin-7-yl-methyl, og additionssalte deraf fremstilles ved en række fremgangsmåder.

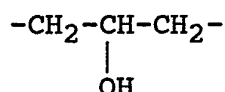
Forbindelserne med formel I er farmakologisk aktive, især som hostelindrende midler, som ikke virker gennem centralnervesystemet, således at de kan anvendes også af astmatikere.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til, fremstilling af hidtil ukendte, farmakologisk aktive, 7-substituerede theophyllinalkyloxathiazoler med den almene formel I

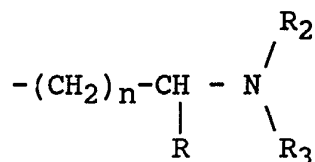


10 eller physiologisk acceptable additionssalte deraf.

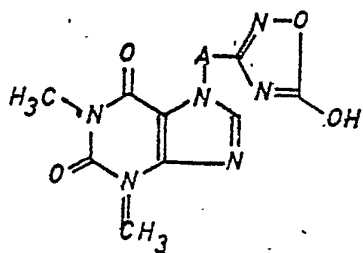
I den almene formel I betyder A ligekædet eller forgrenet C₁₋₅-alkylen eller



R₁ betyder ligekædet eller forgrenet C₁₋₁₀-alkyl, C₁₋₅-halogenalkyl, C₁₋₅-hydroxyalkyl, C₅₋₆-cycloalkylvinyl, 2-ethoxyethyl, C₁₋₅-carbonylalkyl eller aminoalkyl med formlen

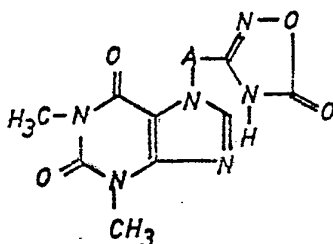


hvor R betyder hydrogen eller methyl, n er fra 0 til 3, R₂ og R₃ betyder hydrogen, ligekædet eller forgrenet C₁₋₅-alkyl, eller R₂ og R₃ kan sammen med nitrogenatomet danne en 5-til 6-leddet ring, som eventuelt kan indeholde et andet nitrogenatom eventuelt substitueret med methyl, eller som eventuelt kan indeholde et oxygenatom, eller R₁ kan betyde en phenylgruppe med den almene formel R₄R₅C₆H₃, hvor R₄ og R₅ uafhængigt af hinanden betyder et hydrogen, chlor, hydroxy, methoxy, ethoxy, methyl eller amino, eller R₁ kan betyde hydroxy, i hvilket tilfælde forbindelsen med den almene formel I kan foreligge i form af tautomere med formlen



(Ia)

eller



(Ib)

eller R_1 betyder benzyl, 2,2-diphenylethyl eller theophyllin-7-yl-methyl.

Den foreliggende opfindelse angår også fremstilling af additionssaltene af forbindelserne med den almene formel I, som, om ønsket, kan dannes ved syreaddition ved anvendelse af syrer valgt blandt uorganiske syrer, såsom hydrogenchlorid, hydrogenbromid, svovlsyre, phosphorsyre, eller organiske syrer, såsom carboxylsyrer og sulfonsyrer, såsom eddikesyre, ravsyre, glycolsyre, mælkesyre, vinsyre, citronsyre, ascorbinsyre, maleinsyre, benzoesyre, hydroxybenzoylbenzoesyre, nicotinsyre, toluensulfonsyre, eller de kvaternære ammoniumsalte dannet med alkylhalogenider, alkylsulfater, alkylphosphater såsom methyliodid, methylbromid eller methylsulfat.

En gruppe af forbindelserne med den almene formel I indeholder et chiralt center. Både de optisk aktive og racemiske former kan anvendes til pharmaceutiske formål, og således omfatter den foreliggende opfindelse både de optisk aktive og racemiske forbindelser.

Den pharmaceutiske anvendelse af codein og codeinlignende forbindelser til lindring af hoste har længe været kendt. Aktiviteten af disse forbindelser er central, dvs.

0

3

de virker ved undertrykkelse af hosterefleksen. Da denne centrale aktivitet ikke er specifik, har codein og derivater deraf flere uønskede bivirkninger, f.eks. nedsættes vejrtrækningen, og derfor anbefales anvendelsen heraf ikke til astmapatienter. Hostelindrende midler, som ikke virker gennem centralnervesystemet, og som således ikke hindrer vejrtrækningen, har længe været eftersøgt. Visse oxadiazoler hører til denne gruppe, hvoraf en af de mest signifikante repræsentanter er prenoxdiazin, se HU PS 151 748.

Det er kendt, at theophyllin og forskellige derivater deraf udviser en bronchodilatorisk og åndedrætsforbedrende aktivitet, og derfor spiller disse forbindelser en vigtig rolle ved behandlingen af astma.

Ifølge en ny tendens i farmakologisk research forsøger man at forene de to gunstige aktiviteter, dvs. den hostelindrende og bronchodilatoriske aktivitet, ved at anvende hostelindrende midler, der ikke nedsætter vejrtrækningen. Denne research har hidtil kun resulteret i sådanne pharmaceutiske præparater, som forener de to forskellige aktiviteter ved mekanisk kombination af to forskellige typer molekyler, dvs. ved salt- og kompleksdannelse. Sådanne præparater er f.eks. beskrevet i BE PS 874 773 og det tilsvarende US PS 4 197 300.

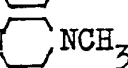
Det har nu vist sig, at de hidtil ukendte theophyllinderivater ifølge den foreliggende opfindelse udviser en udmærket hostelindrende, antiinflammatorisk og bronchodilatorisk aktivitet. I overensstemmelse med substitutionstypen udviser flere repræsentanter for gruppen overraskende stærkere hostelindrende aktivitet end prenoxdiazin og codein og udviser således samtidigt en bronchospasmolytisk og astmainhiberende aktivitet. Fra et terapeutisk synspunkt er det yderst gunstigt og overraskende, at toksiciteten af forbindelserne med den almene formel I kun er en lille brøkdel af toksiciteten af prenoxdiazin og codein.

På basis af ovennævnte værdifulde aktiviteter kan forbindelserne med den almene formel I udmærket anvendes i hu-

manterapien og først og fremmest til behandling af sygdomme i åndedrætssystemet, til hostelindring og bronchodilatation, behandling af astma, forhindring af samme og til behandling af inflammatoriske tilstande.

Den hostelindrende aktivitet og toksicitetsdata af nogle af forbindelserne med den almene formel I og af prenoxdiazin og codein som referencestoffer er vist i tabel I.

Tabel I

A	Formel I R_1	Hoste- inhibering Q%	Toksicitet på mus	
			LD ₅₀ i.v.	mg/kg p.o.
	CH_2 CH_3	54,31	416	1430
	CH_2 $(\text{CH}_2)_2 - \text{CH}_3$	51,15	390	1400
	CH_2 $(\text{CH}_2)_2 \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	56,66	215	1405
	CH_2 $(\text{CH}_2)_2 - \text{N}$ 	54,15	240	1550
	CH_2 $(\text{CH}_2)_2 - \text{N}$ 	55,40	230	1530
	CH_2 $(\text{CH}_2)_2 - \text{N}$ 	54,50	224	1670
	$(\text{CH}_2)_2$ $(\text{CH}_2)_2 - \text{N}$ 	48,56	217	2600
	$(\text{CH}_2)_2$ $(\text{CH}_2)_2 \text{NH} \cdot \text{Pr}$	54,66	200	1750
	$(\text{CH}_2)_3$ $(\text{CH}_2)_2 \text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	51,48	237	2250
	$(\text{CH}_2)_3$ $(\text{CH}_2)_2 - \text{N}$ 	47,66	220	1900
	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ $(\text{CH}_2)_2 - \text{N}$ 	48,60	215	1800
	Prenoxdiazin (sammenligning)	44,50	34	920
	Codein (sammenligning)	50,00	54	-

Q = Hostelindring induceret med 15% citronsyreindsprøjtning i marsvin én time efter indgivelse af substanserne (50 mg/kg, i.m.) udtrykt i % i forhold til kontrollen.

0

Tabel I viser, at den absolutte aktivitet af forbindelserne med den almene formel I i de fleste tilfælde er bedre end den absolutte aktivitet af referencestofferne, men det terapeutiske indeks deraf er langt mere gunstig.

5

Tabellen viser også, at hverken kædelængden A eller substituenten R_1 påvirker hostelindringsaktiviteten og toksiciteten, idet man ved ændring heraf ikke ændrer aktiviteten eller toksiciteten signifikant. Størstedelen af de her omhandlede forbindelser kan med godt resultat anvendes i terapien. Forholdet mellem i.v.- og p.o.-toksicitet viser, at resorptionen af forbindelserne med formelen I fra fordøjelsessystemet er temmelig god. Dette påvises ved hjælp af hostelindringsdosiskurver opnået ved intraduodenal og p.o.-indgivelse.

10

15

Det skal understreges, at i modsætning til prenoxidiazin er de fleste forbindelser med formelen I vandopløselige.

20

En speciel gruppe forbindelser med den almene formel I er sådanne forbindelser, hvori R_1 betyder alkyl, aralkyl eller aryl. Disse forbindelser er i besiddelse af en værdifuld, langvarig hostelindrende, antiastmatisk, bronchodialatorisk og antiinflammatorisk aktivitet. Bortset fra den hostelindrende aktivitet angivet i tabel I nedsætter 7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin f.eks. således den af histamin inducerede bronchusspasmе både i et in vitro-forsøg målt på et luftrør isoleret fra kaniner og i et in vivo-forsøg målt på marsvin ifølge Konzett og Rossler [Arch. exp. Path. Pharmacol. 195, 71 (1940)], varigheden af aktiviteten er betydelig længere, end det er tilfældet med theophyllinethyldiamin, og den forhindrer også spasmen forårsaget af acetylcholin eller serotonin. Denne aktivitet er signifikant ved lindring af hoste af astmatypen.

25

30

35

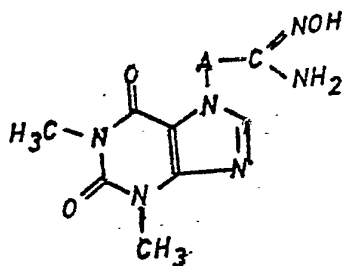
Det terapeutiske indeks af de ovenfor angivne forbindelser er på basis af den hostelindrende aktivitet eller i.v.-toksicitet målt på mus og rotter ca. fem gange mere gunstig end det terapeutiske indeks for codein, der tjener til sammenligning, og mere end 10 gange mere gunstig end

0 det terapeutiske indeks for prenoxdiazin. Forbindelsen
forøger åndedrætsvolumenet og nedsætter samtidigt hyppigheden
af vejrtrækningen ifølge forsøg udført med bedøvede katte, idet
denne aktivitet er gunstig for behandlingen af sygdomme i
5 åndedrætssystemet. En signifikant terapeutisk aktivitet af
denne gruppe er forhindringen af kronisk astma forårsaget
af forurenede luft, hovedsageligt forurenede af tobaksrøg. Denne
aktivitet påvises ved hjælp af et langvarig forsøg udført med
rotter.

10 En anden speciel gruppe forbindelser ifølge den fore-
liggende opfindelse er forbindelser med en alkylaminogruppe
i stedet for R_1 . Disse forbindelser er også i besiddelse af
værdifulde hostelindrende, bronchodilatoriske og især
antiinflammatoriske egenskaber. 7-[(5-(2-Diethylamino-ethan-
15 -1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin viser bort-
set fra den hostelindrende og bronchodilatoriske aktivitet
en stærk (sammenlignet med indomethacin) antiinflammatorisk
aktivitet afprøvet ved hjælp af et carrageenin-oedema-forsøg
ved i.m.-indgivelse i rottepoter. Denne aktivitet er vigtig
20 til hostelindring ledsaget af betændelse i åndedrætssystemet.

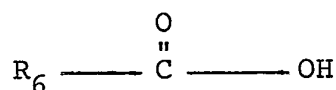
Forbindelserne med den almene formel I kan fremstilles
ved, at man

a) omsætter en amidoxim med den almene formel II



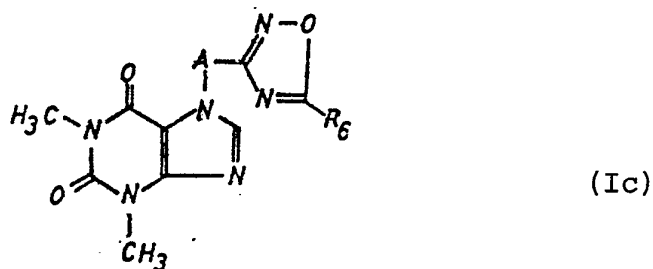
(II)

hvor A har den ovenfor angivne betydning, med en syre med
den almene formel

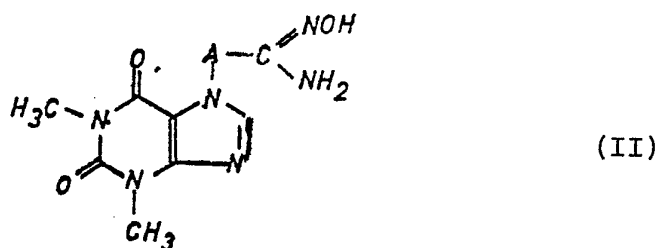


(III)

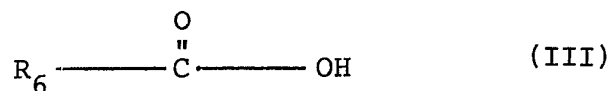
0 hvori R_6 er identisk med R_1 eller en gruppe, der er egnet
 til at omdanne R_6 til R_1 , fortrinsvis vinyl, 2-ethoxy-ethyl,
 C_{3-4} -oxoalkyl, halogenalkyl, O-toxylalkyl eller O-mesyl-
 alkyl, og/eller med derivater deraf, der er egnet til acylering
 5 til frembringelse af forbindelser med den almene formel Ic



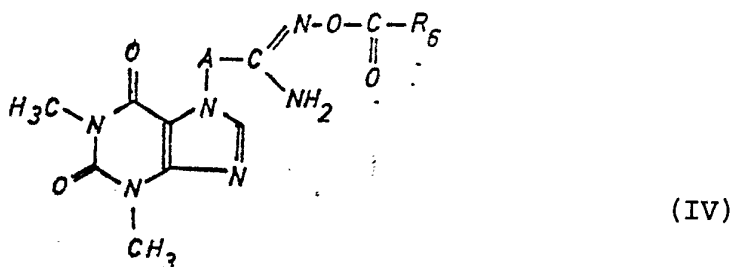
10 og, om ønsket, omdanner R_6 til R_1 , eller
 b) omsætter en amidoxim med den almene formel II



20 med en syre med den almene formel III



25 eller et derivat deraf, der er egnet til acylering til frem-
 bringelse af et acyleret derivat af forbindelsen med den
 almene formel II, dvs. en forbindelse med den almene formel
 IV



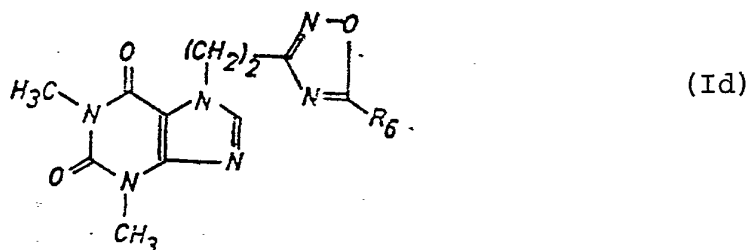
30 hvori A og R_6 har de ovenfor angivne betydninger, efterfulgt
 35 af isolering af forbindelsen med den almene formel IV eller

uden isolering deraf til dannelse af en ring under elimi-
nering af vand og, om ønsket, omdanner gruppen R_6 til R_1 ,
eller

c) omsætter en forbindelse med den almene formel V



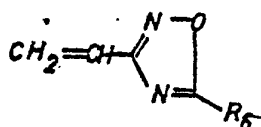
hvor A har den ovenfor angivne betydning, X betyder halogen
eller sulfonsyreester, med theophyllin i nærværelse af
et organisk opløsningsmiddel og/eller fortyndingsmiddel,
fortrinsvis dimethylforamid eller alkohol, fortrinsvis
ethanol, isopropylalkohol, eller en uorganisk base, for-
trinsvis alkalimetahydroxid, især kaliumhydroxid eller
natriumhydroxid, alkalimetahcarbonat, fortrinsvis natrium-
carbonat eller kaliumcarbonat, eller en organisk base,
fortrinsvis pyridin eller piperidin, eller med et alkali-
metalsalt af theophyllin, fortrinsvis theophyllinnatrium,
theophyllinkalium, i en opløsning eller suspension, for-
trinsvis i isopropylalkohol, under opvarmning og, om ønsket,
omdanner en R_6 -gruppe til en R_1 -gruppe, eller
d) til frembringelse af en speciel gruppe af forbindelserne
med den almene formel I, dvs. forbindelserne med den almene
formel Id



0

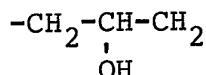
hvor R_6 har den ovenfor angivne betydning, omsætter en olefin med den almene formel VI

5



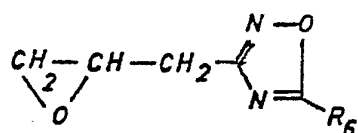
(VI)

- 10 hvor R_6 har den ovenfor angivne betydning, med theophyllin i nærværelse af en basisk katalysator, fortrinsvis et kvarternært ammoniumhydroxid, især "Triton-B", under opvarmning og, om ønsket, omdanner en gruppe R_6 til R_1 , eller
- 15 e) til frembringelse af forbindelser med den almene formel I indeholdende en gruppe med formelen



20

i stedet for A, omsætter et epoxid med den almene formel VII



(VII)

25

hvor R_6 har den ovenfor angivne betydning, med theophyllin, fortrinsvis i nærværelse af en basisk katalysator, fortrinsvis pyridin, i et organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis ethanol og, om ønsket, omdanner R_6 til R_1 ,

30

hvorefter man om ønsket omdanner en således fremstillet forbindelse med formel (I) til et physiologisk acceptabelt salt deraf.

35

Fremgangsmådevariant a) gennemføres fortrinsvis ved at omsætte en amidoxim med den almene formel II med en ester med den almene formel $R_6\text{COOR}_7$, hvor R_6 har ovennævnte betydning,

0

og R_7 betyder alkyl, fortrinsvis methyl eller ethyl, i nærværelse af en base, fortrinsvis alkalimetall- eller jordalkalimetallhydroxid, fortrinsvis kaliumhydroxid, natriumhydroxid, eller alkalimetallalkoxid, fortrinsvis natriumethylat eller
5 natriummethylat eller i et polært eller upolært organisk opløsningsmiddel og/eller fortyndingsmiddel under opvarmning, fortrinsvis ved 50-150°C, især ved kogepunktet for opløsnings- og/eller fortyndingsmidlet. I tilfælde af opløsningsmidler med lavere kogepunkt, f.eks. methanol, kan omsætningen fortrinsvis gennemføres under tryk, hvorved det er
10 muligt at anvende en temperatur, der er højere end opløsningsmidlets kogepunkt. Ifølge en fordelagtig udførelsesform for fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse foretrækkes som polære opløsningsmidler C_{1-4} -alkoholer, N-alkyl-syre-amider, såsom dimethylformamid, upolære opløsningsmidler,
15 såsom aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, chlorbenzen, toluen og xylene, ved hjælp af hvilke det fraspaltede vand og alkoholen kan underkastes azeotrop destillering.

Omsætningen i fremgangsmådevariant a) kan også gennemføres ved at omsætte en amidoxim med formlen II med en
20 carboxylsyre med formlen III og/eller syreanhydrid under opvarmning i nærværelse af et organisk opløsningsmiddel. Som opløsningsmidler kan man anvende aromatiske carbonhydrider, og disse foretrækkes især, hvis opløsningsmidlet er selve acyleringssyren og/eller syreanhydridet. Acyleringen og ringslutningen
25 gennemføres fortrinsvis ved 50-150°C, fortrinsvis ved 90-110°C.

Reaktionstiden for fremgangsmådevariant a) afhænger af kvaliteten af den anvendte reaktant og opløsningsmiddel såvel som af reaktionstemperaturen og trykket, og den kan
30 variere mellem 0,5 og 24 timer.

Omsætningen ifølge fremgangsmådevariant b) kan fortrinsvis gennemføres ved at gennemføre acyleringen, fortrinsvis med et syreanhydrid med den almene formel $(R_6CO)_2O$ eller et syrederivat med den almene formel R_6COX , hvori X betyder halogen, især med syrchlorider, i nærværelse af et
35 organisk opløsnings- og/eller fortyndingsmiddel, især acetone,

0

pyridin, benzen, toluen, dimethylformamid, eller i tilfælde af acylering med syreanhydrid gennemføres omsætningen i nærværelse af overskydende anhydrid, dialkylether indeholdende C_{2-4} -alkylgrupper, phenylalkylether, dioxan, chlorerede carbonhydrider indeholdende 1-4 carbonatomer, fortrinsvis dichlormethan, chloroform eller en hensigtsmæssig syre. I tilfælde af acylering med syrehalogenider gennemføres omsætningen fortrinsvis i nærværelse af en uorganisk eller organisk base som syrebindende middel. Som uorganiske syrebindende midler foretrækkes alkalimetall- og jordalkalimetallcarbonater, såsom natriumcarbonat, kaliumcarbonat, calciumcarbonat, eller alkalimetallhydrogencarbonater, såsom natriumhydrogencarbonat, og som organiske syrebindende midler tertiære aminer, såsom pyridin eller triethylamin, men også udgangsamidoximen, eller, hvis R_6 er basisk, det dannede acylderivat med den almene formel IV kan tjene som syrebindende middel.

Ringslutningen af oxadiazolringen i fremgangsmådevariant b) kan gennemføres i et polært opløsningsmiddel, fortrinsvis i organiske syrer, syreanhydrid, pyridin, dimethylformamid, eller et upolært opløsnings- og/eller fortyndingsmiddel, fortrinsvis i aromatiske opløsningsmidler, såsom toluen, under opvarmning eller uden noget opløsningsmiddel ved pyrolyse. Fremgangsmådevarianten kan fortrinsvis gennemføres ved at gennemføre ringslutningen af forbindelsen med formlen IV i et vandigt, organisk opløsningsmiddelmedium eller i et vandig-organisk opløsningsmiddelmedium ved en pH-værdi mellem 6-8 under opvarmning eller uden opvarmning. Som organiske opløsningsmidler kan anvendes vandopløselige forbindelser, såsom acetone, dioxan, C_{1-3} -alkoholer. Ringslutning kan i overensstemmelse med opløselighedsbetingelserne for forbindelsen med den almene formel IV og betydningen af R_6 gennemføres ved en temperatur i området fra 20 til 100°C. I tilfælde af vandopløselige forbindelser med formlen IV gennemføres kondensationen fortrinsvis i en vandig opløsning ved 80 til 100°C og ved en pH-værdi på 6,6-7,4. Til sikring af en optimal pH-værdi for ringslutningen foretrækkes tilstede-

35

0

værelsen af en svag base i en katalytisk mængde, og til dette formål kan man anvende et salt dannet med en stærk base, og en carboxylsyre svarende til R_6 , såsom natrium- eller kaliumsalt, eller natriumcarbonat, kaliumcarbonat eller

5 tertiære aminer, såsom triethylamin, kan anvendes.

Udgangsmaterialer for fremgangsmåderne a) og b), dvs. theophyllinyl-alkylcarboxamidoximer med formelen II, kan fremstilles ved i og for sig kendte metoder, fortrinsvis ved at omsætte de egnede theophyllinylalkylnitriler og

10 hydroxylamin ved opvarmning af reaktanterne i flere timer i methanol eller ethanol.

Oxadiazoler med den almene formel V, der tjener som udgangsmaterialer ved fremgangsmådevariant c), kan fremstilles ved i og for sig kendte metoder, fortrinsvis ved om-

15 sætning af de tilsvarende 3-(ω -hydroxyalkyl)-5-substituerede-1,2,4-oxadiazoler med thionylhalogenider, fortrinsvis thionylchlorid eller tosylchlorid eller mesylchlorid (se J. Chem. Research (M), 1979, 801).

Olefiner med den almene formel VI, der tjener som ud-

20 gangsmateriale for fremgangsmådevariant d), kan fremstilles ved i og for sig kendte metoder (se J. Chem. Research (M) 1979, 801).

Epoxider med den almene formel VII, der tjener som udgangsmateriale for fremgangsmådevariant e), kan fremstilles

25 ud fra de tilsvarende 3-(2,3-dihydroxy-propyl)-5-substituerede-1,2,4-oxadiazoler ved at eliminere vand ved i og for sig kendte metoder.

Forbindelser med den almene formel Ic ifølge den foreliggende opfindelse og O-acyl-amidoximer med den almene

30 formel IV, hvori R_6 betyder vinyl, kan fremstilles ved at omsætte amidoximer med den almene formel II og de tilsvarende acrylsyrederivater, fortrinsvis acrylsyrechlorid, ved de for fremgangsmåderne a) og b) angivne metoder, fortrinsvis i nærværelse af natriumcarbonat i acetone.

Forbindelser med den almene formel Ic, hvori R_6 betyder en 2-ethoxy-ethylgruppe, kan fremstilles ud fra amidoximer med den almene formel II med ethylacrylat i nærværelse af

35 natriumethylat i methanol under opvarmning.

0

Forbindelserne med de almene formler Ic og IV, hvori R_6 betyder halogenalkyl, kan fremstilles ved at omsætte det tilsvarende halogenalkancarboxylsyrechlorid med amidoximer med den almene formel II, fortrinsvis i acetone, i nærværelse af et alkalimetalscarbonat ved acylering under afkøling, om ønsket, ved ringslutning. Ringslutningen af forbindelserne med den almene formel IV kan i disse tilfælde fortrinsvis gennemføres i en toluenopløsning og/eller i suspension eller ved pyrolyse, fortrinsvis under anvendelse af formindsket tryk.

Forbindelser med den almene formel Ic og O-acyl-amidoximer med formlen IV, hvori R_6 betyder vinyl, 2-ethoxy-ethyl, halogenalkyl med 1-4 carbonatomer, O-mesyl-alkyl, O-tosyl-alkyl, kan omsættes med aminer med den almene formel HNR_2R_3 , hvilket resulterer i forbindelser med den almene formel I, hvori R_1 betyder $(CH_2)_2NR_2R_3$ eller $(CH_2)_nNR_2R_3$.

Aminering kan gennemføres med et 5-100% 's overskud af amin i et organisk opløsningsmiddel, fortrinsvis toluen, ved 50 til 150°C under opvarmning. Det foretrækkes at gennemføre acyleringen, amineringen og ringslutningen uden isolering af mellemproduktet i ét trin.

Oxadiazoler med den almene formel Ic, hvori R_6 betyder oxoalkyl, kan opnås fra amidoximer med den almene formel II ved acylering og ringslutning af de tilsvarende oxo-alkan-carboxylsyrederivater. Oxoalkylgruppen underkastes reaktiv kondensering med aminer med den almene formel R_8NH_2 , hvori R_8 betyder R_2 med undtagelse af hydrogen, og således kan de tilsvarende forbindelser med den almene formel I indeholdende en sekundær aminoalkylgruppe opnås. Da 1,2,4-oxadiazolringen åbnes ved katalytisk hydrogenering, gennemføres den reductive kondensering fortrinsvis i et organisk opløsningsmiddel efterfulgt af en reduktion af azomethinbindingen med natriumtetrahydroborat.

Oxadiazoler med den almene formel Ic, hvori R_6 betyder $(CH_2)_n-NH_2$, hvori n betyder 1-4, kan alkyleres med alkylhalogenider, alkylsulfater eller alkylphosphater, og således

0

opnås forbindelser med den almene formel I, hvori R_1 betyder $(CH_2)_n N(R_2)_2$ eller $-(CH_2)_n -N(R_2)_3 Q^-$, hvori Q^- betyder en anion svarende til alkyleringsmidlet. Methylering af den primære aminogruppe kan fortrinsvis gennemføres ved en i og for sig kendt metode med formaldehyd i myresyre.

5

De hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I ifølge den foreliggende opfindelse kan anvendes i pharmaceutiske præparater, der indeholder en effektiv mængde af den aktive bestanddel sammen med pharmaceutisk acceptable organiske eller uorganiske faste eller flydende bærematerialer. De pharmaceutiske præparater kan indgives enteralt eller parenteralt. Fordelagtige dosisenheder er sirupper, tabletter, kapsler, suppositorier indeholdende den aktive bestanddel i blanding med et fortyndingsmiddel, såsom lactose, dextrose, saccharose, mannitol, sorbitol, cellulose og derivater deraf, glycerol og/eller smøremiddel, såsom siliciumjord, talkum, stearinsyre og salte deraf, polyethylenglycol, bindemidler, såsom silicater, stivelse og derivater deraf, gelatine, methylcellulose, fyldstoffer opskumningsmidler, farvestoffer og smagsstoffer. De farmakologisk aktive hidtil ukendte forbindelser kan fremstilles i form af parenteralt indgivelige præparater, såsom injicerbare opløsninger eller infusionsopløsninger. Disse pharmaceutiske præparater, som eventuelt kan indeholde andre farmakologisk aktive bestanddele, kan fremstilles ved i og for sig kendte metoder, f.eks. ved blanding, granulering, metoder til fremstilling af dragees, opløsning, lyophilisering, og de kan indeholde ca. 0,2-100%, fortrinsvis 1-50% aktiv bestanddel. Dosen afhænger af forskellige faktorer, såsom indgivelsesmåden, alder og/eller tilstand hos patienten osv. Den orale dosis er ca. 0,1-2,0 g pr. dag for personer, der vejer 70 kg.

10

15

20

25

30

Yderligere enkeltheder for den foreliggende opfindelse er angivet i de efterfølgende eksempler.

35

0

A. FremstillingseksemplerEksempel 1

5 a) 25,2 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim opvarmes i 250 cm³ eddikesyreanhydrid indtil opløsning, og opløsningen får lov til at henstå ved stuetemperatur natten over. Efter triturering med 250 cm³ diethylether opnås 27,6 g (94%) 2-(theophyllin-7-yl)-O-acetylacetamidoxim. Smp.: 201°C (ethanol).

10

b) Til 25,2 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim i en blanding af 400 cm³ absolut acetone og 10,2 g triethylamin sættes 78,5 g acetylchlorid under omrøring. Der opnås 23,1 g (78%) 2-(theophyllin-7-yl)-O-acetyl-acetamidoxim. Smp.: 201°C.

15

c) 2,94 g 2-(theophyllin-7-yl)-O-acetyl-acetamidoxim opvarmes på vandbad i 2 timer i 20 cm³ pyridin, og opløsningsmidlet afdestilleres ved formindsket tryk. Remanensen krystalliseres fra vand, og der opnås således 2,58 g (93%) 7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin. Smp.: 135-136°C.

20

Ringslutning kan gennemføres med eddikesyreanhydrid, eddikesyre eller eddikesyreanhydrid-eddikesyreblanding i stedet for pyridin.

25

d) 15,12 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim opvarmes på vandbad i to timer med en blanding af 120 cm³ eddikesyre og 8 cm³ eddikesyreanhydrid. Opløsningsmidlet afdestilleres, og der opnås 16,06 g (91%) 7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin. Smp.: 135°C (methanol).

30

e) 5,04 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g natriummethylat, 10 cm³ ethylacetat og 200 cm³ toluen opvarmes under omrøring under anvendelse af en vandkondensator i 20 timer, og yderligere 10 cm³ ethylacetat sættes til blandingen i fem portioner. Opløsningsmidlet afdestilleres. Efter krystallisation fra vand opnås 4,1 g (74%) 7-[(5-methyl-1,2,4-

35

0

-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin. Smp.: 135-136°C.

f) 5,04 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g natriummethylat og 10 cm³ ethylacetat opvarmes under omrystning og under tryk i 150 cm³ methanol ved 100°C i 8,5 timer. Efter oparbejdning opnås 4,8 g (87%) 7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin. Smp.: 135-136°C.

g) 20,2 g theophyllin-natrium, 300 cm³ isopropylalkohol og 13,2 g 3-chlormethyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol opvarmes under omrøring i 10 timer. Efter oparbejdning opnås 20,5 g (74,2%) 7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin. Smp.: 134-135°C.

15

h) 2,94 g 2-(theophyllin-7-yl)-O-acetyl-acetamidoxim opvarmes med 20 cm³ eddikesyre i 2 timer. Der opnås 2,62 g (94%) 7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin. Smp.: 134-135°C.

20

i) 29,42 g 2-(theophyllin-7-yl)-O-acetyl-acetamidoxim opvarmes i 400 cm³ vand ved 97-99°C indtil opløsning, hvorefter pH-værdien indstilles på 7 med triethylamin. Opvarmningen fortsættes i 5,5 timer, og opløsningen afkøles, og pH-værdien indstilles på 1 med saltsyre, og opløsningen ekstraheres med 4 x 50 cm³ dichlorethan. Opløsningsmidlet afdestilleres, og remanensen omkrystalliseres fra vand. Der opnås 24,5 g 7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin. Smp.: 135-136°C.

30

j) Den i de foregående eksempler anvendte amidoxim fremstilles som følger:

10,96 g 7-cyano-methyl-theophyllin, 7,64 g hydroxylaminhydrochlorid, 5,98 g natriummethylat og 50 cm³ methanol opvarmes på vandbad i 5 timer. Der opnås 9,85 g (78%) 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim. Smp.: 224°C (fra vandig ethanol).

35

0

k) O-Acetyl-amidoxim fremstilles som følger:

25,42 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 100 cm³
dichlorethan og 10,8 g eddikesyreanhydrid omrøres ved 50-55°C
i 3 timer. Der opnås 28,8 g 2-(theophyllin-7-yl)-O-acetyl-
-acetamidoxim, som er direkte egnet til yderligere anvendelse.
Smp.: 197-198°C.

Eksempel 2

25,2 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim acyleres i
400 cm³ vandfrit acetone med 8,6 g natriumhydrogencarbonat
og en opløsning af 11,3 g chloracetylchlorid i 40 cm³
acetone. Der opnås 27,2 g (83%) 2-(theophyllin-7-yl)-O-
-chloracetyl-acetamidoxim. Dette produkt opvarmes til
konstant vægt ved 105°C i vakuum (ved 133 Pa tryk) i ca.
20 til 60 minutter. Produktet omkrystalliseres derpå fra
methanol. Der opnås 19,1 g (62%) 7-[(5-chlormethyl-1,2,4-
-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin. Smp.: 146-148°C.

Eksempel 3

a) 5,04 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g na-
triummethylat, 6,37 g diethylaminoeddikesyreethylester og
100 cm³ toluen opvarmes i 1,5 timer, og den varme blanding
filtreres og inddampes. Remanensen omkrystalliseres fra
cyclohexan. Der opnås 5,4 g 7-[(5-diethylaminomethyl-1,2,4-
-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin (82%). Smp.: 68-70°C.

Hydrochloridsaltet smelter ved 206-210°C.

b) 9,0 g 7-[(5-chlormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-
-theophyllin, 6 cm³ diethylamin og 50 cm³ toluen opvarmes på
vandbad i 8 timer under omrøring. Blandingen inddampes ved
formindsket tryk, og remanensen vaskes med vand, opløses i
50 cm³ varm ethanol, behandles med aktivt trækul og behandles
med ethanol i saltsyre. Der opnås 8,3 g 7-[(5-diethylamino-
methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin-hydrochlorid-
salt. Smp.: 207-210°C.

0

c) 5,04 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim opløses i 40 cm³ vandfrit pyridin, og til opløsningen sættes dråbevis under omrøring og afkøling ved maksimalt 20°C 3,0 g diethylaminoacetylchlorid, hvorefter blandingen omrøres på vandbad i 2 timer. Blandingen indampes til tørhed, og saltsyresaltet dannes i ethanol. Der opnås 6,1 g (83,8%) 7-[(5-diethylamino-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin-hydrochlorid (smp.: 208-210°C).

5

10

d) Til en suspension af 3,27 g 2-(theophyllin-7-yl)-O-chloracetyl-acetamidoxim i 20 cm³ toluen fremstillet ifølge eksempel 2 sættes dråbevis 3 cm³ diethylamin, og blandingen opvarmes i 8 timer. Hydrochloridsalt dannes i ethanol, og der opnås 2,6 g (71%) 7-[(5-diethylamino-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin-hydrochlorid (smp.: 207-209°C).

15

20

e) 5,04 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g natriummethylat, 6,37 g diethylaminoeddikesyreethylester og 80 cm³ omrøres i 10 timer ved 100°C i et lukket system under tryk. Der opnås 5,2 g (80%) 7-[(5-diethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin. Smp.: 69-70°C (cyclohexan).

25

30

35

f) 30,9 g 7-[(5-chlormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin opvarmes i 300 cm³ dimethylformamid med 18,5 g kaliumphthalamid under omrøring i 6 timer. Dimethylformamid afdestilleres ved formindsket tryk, og remanensen tritureres med 300 cm³ ethanol, og der tilsættes 5,2 g hydrazinhydrat. Blandingen opvarmes på vandbad i 2 timer, gøres sur med koncentreret vandig saltsyre, blandingen koges og filtreres, medens den er varm, og filtratet indampes. Efter krystallisation fra methanol opnås 24,7 g (74,2%) 7-[(5-aminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin-hydrochlorid, smp.: 204-207°C.

0

g) 3,34 g 7-[(5-aminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-
-methyl]-theophyllin-hydrochlorid, 0,8 g natriumformiat og
30 cm³ 90%'s myresyre opvarmes på vandbad indtil opløsning,
og efter afkøling tilsættes 4,5 cm³ af en 30%'s myresyreop-
5 løsnings. Blandingen opvarmes på vandbad i 8 timer, inddampes
til tørhed. Remanensen tritureres med 10 cm³ 10%'s
natriumhydroxidopløsning, det organiske lag ekstraheres
med chloroform. Hydrochloridsalt dannes i ethanol. Der opnås
1,95 g (55%) 7-[(5-dimethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-
10 -3-yl)-methyl]-theophyllin-hydrochlorid. Smp.: 211-213°C.

h) 3,34 g 7-[(5-aminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-
-methyl]-theophyllin-hydrochlorid, 4,5 g kaliumcarbonat om-
røres i 80 cm³ dimethylformamid med 2,2 g ethylbromid i 7 ti-
15 mer. Opløsningsmidlet afdestilleres ved formindsket tryk,
og saltsyre i ethanol anvendes til saltdannelse. Der opnås
således 2,2 g (62%) 7-[(5-diethylamino-methyl-1,2,4-
-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin-hydrochlorid. Smp.:
207-208°C (ethanol).

20

Eksempel 4

a) 25,2 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 200 cm³ to-
luen, 6,8 g natriumethylat og 34,6 g β-diethylamino-
-propionsyreethylester opvarmes i en kolbe forsynet med en
25 vandkondensator under omrøring i 4 timer, hvorefter op-
løsningen filtreres. Salt dannes med 11,6 g maleinsyre.
Der opnås 40,5 g (85%) 7-[(5-(2-diethylamino-ethan-1-yl)-
-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin-maleinat. Smp.:
127-128°C.

30

b) 5,04 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g
natriummethylat, 6,4 g diethylaminopropionsyreethylester
og 100 cm³ toluen omsættes ifølge eksempel a). Der opnås
6,3 g (87%) 7-[(5-(2-diethylamino-ethan-1-yl)-1,2,4-
35 -oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin. Smp.: 69-70°C
(cyclohexan).

0

c) 25,2 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 400 cm³ acetone og 8,6 g natriumhydrogencarbonat sammenblandes, og til denne opløsning sættes en opløsning af 9,1 g acrylsyrechlorid i 40 cm³ acetone. Der opnås 28,1 g 2-(theophyllin-7-yl)-O-acroyl)-acetamidoxim. Smp.: 160-165°C (methanol).

5

10

d) 6,12 g rått 2-(theophyllin-7-yl)-O-acroyl-acetamidoxim opvarmes med 25 cm³ diethylamin under tilbagesvaling på et 110°C vandbad i 6 timer. Basen afdestilleres ved formindsket tryk, og remanensen krystalliseres fra cyclohexan. Der opnås 5,8 g (80%) 7-[(5-(2-diethylamino-ethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin. Smp.: 78-80°C.

15

20

e) En blanding af 12,6 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 10 g ethylacrylat, 5,2 cm³ diethylamin, 3,4 g natriumethylat og 200 cm³ ethanol opvarmes i 15 timer under omrøring under tryk ved 100°C med 5,8 g maleinsyre. Der opnås 14,5 g (61%) 7-[(5-(2-diethylamino-ethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin-maleinat. Smp.: 126-128°C.

25

30

f) 12,6 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 10 g ethylacrylat, 220 cm³ ethanol og 3,4 g natriumethylat opvarmes under omrøring i 15 timer. Der opnås 16 g (95%) rått 7-[(5-(2-ethoxy-ethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin. Dette produkt opvarmes med 20 cm³ diethylamin under omrøring i 8 timer på et 110°C oliebad. Blandingen indampes derpå ved formindsket tryk, vaskes ved triturering med vand, og salt dannes med 5,8 g maleinsyre i varm ethanol. Der opnås 16,2 g (68%) 7-[(5-(2-diethylamino-ethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin-maleinat. Smp.: 125-128°C.

35

g) 5,04 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 4,8 g hydracrylsyreethylester, 2,16 g natriumethylat og 100 cm³ methanol opvarmes under tryk ved 100°C i 12 timer. Opløsningsmidlet afdestilleres, og remanensen krystalliseres fra

0

vand. Der opnås 5,3 g (87%) 7-[(5-(2-hydroxy-ethyl)-
-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin, smp.: 145°C.
Den rå hydroxyethylforbindelse opvarmes med 20 cm³ thionyl-
chlorid og 20 cm³ benzen i 2 timer. Opløsningsmidlet af-
destilleres, og det opnåede 7-[(5-(2-chlorethyl)-1,2,4-
-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin omrøres kraftigt i 50 cm³
dimethylformamid med 6 cm³ diethylamin og 5 g kaliumcarbonat
i 10 timer ved 100°C. Der opnås 4,4 g (61%) 7-[(5-
-(2-diethylaminoethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-
-theophyllin. Smp.: 65-68°C (cyclohexan).

10

Eksempel 5

5,04 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 5,76 g
levulinsyreethylester, 1,12 g kaliumhydroxid og 100 cm³ to-
luen koges i en kolbe forsynet med vandkondensator i 1,8 ti-
mer, og toluen afdampes. Der opnås 5,3 g (83%) 7-[(5-(bu-
tan-3-on-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin.
Smp.: 135-140°C (ethanol).

15

20

Eksempel 6

3,32 g 7-[(5-(butan-3-on-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-
-3-yl)-methyl]-theophyllin fremstillet ifølge det foregående
eksempel opvarmes i 80 cm³ benzen med 6 cm³ isopropyl-
amin under tryk ved 80°C i 4 timer. Blandingen indampes,
og remanensen opløses i 80 cm³ methanol og reduceres
med 0,8 g natriumtetrahydroborat. Der opnås 2,0 g (53%)
7-[(5-(3-isopropylamino-butan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-
-3-yl)-methyl]-theophyllin. Smp.: 55-61°C. HCl-salt,
smp.: 200°C.

25

30

Eksempel 7

25,2 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 200 cm³
toluen og 6,8 g natriumethylat og 37,4 g γ-diethylamino-smør-
syreethylester omsættes ifølge eksempel 4a, og der opnås
således 38 g (77%) 7-[(5-(3-diethylamino-propan-1-yl)-
-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllinmaleinat. Smp.:
119-121°C.

35

0

Eksempel 8

25,2 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 200 cm³ toluen, 6,8 g natriumethylat og 40,2 g δ -diethylamino-valerianesyreethylester omsættes ifølge eksempel 4a, og der
5 opnås 40,9 g (81%) 7-[(5-(4-diethylaminobutan-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllinmaleinat. Smp.: 130-132°C.

Eksempel 9

a) 13,3 g β -(theophyllin-7-yl)-propionsyreamidoxim opløses i 40 cm³ eddikesyreanhydrid, og opløsningen opvarmes
10 i én time. Der opnås 5,1 g (88%) 7-[2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-ethan-1-yl]-theophyllin, smp.: 115-116°C (ethylacetat).

15 b) 2,6 g β -(theophyllin-7-yl)-propionsyreamidoxim, 0,68 g natriumethylat, 10 cm³ ethylacetat og 30 cm³ ethanol opvarmes ved 110°C under tryk i 12 timer. Der opnås således 2,2 g (76%) 7-[2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-ethan-1-yl]-theophyllin. Smp.: 113-115°C, (ethanol).

20 c) 2,2 g 3-vinyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol, 30 cm³ dimethylformamid og 0,2 cm³ "Triton-B"-katalysator koges med 3,6 g theophyllin i én time. Opløsningsmidlet afdestilleres, og remanensen krystalliseres fra ethanol. Der opnås 4,2 g
25 (72%) 7-[2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-ethan-1-yl]-theophyllin. Smp.: 112-114°C.

d) 2,92 g 3-(2-chlorethyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol, 50 cm³ isopropylalkohol og 4,0 g theophyllinnatrium opvarmes
30 i 8 timer. Der opnås 5,3 g (91%) 7-[2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-ethan-1-yl]-theophyllin, smp.: 113-114°C (vand).

Eksempel 10

35 a) 39,19 g metallisk natrium opløses i 500 cm³ methanol, og opløsningen sættes til en opløsning af 118,4 g hydroxylaminhydrochlorid i 1000 cm³ varm methanol. Opløsningen

0

filtreres, og filtratet sættes til 112,6 g 7-(2-hydroxy-
-3-cyano-propan-1-yl)-theophyllin (fremstillet som beskrevet
i DE-PS nr. 1.064.066), og blandingen opvarmes i 30 timer.
Der opnås 125,0 g (93%) 3-(theophyllin-7-yl)-2-hydroxypro-
pionsyreamidoximhydrat. Smp.: 200-202°C. (Empirisk formel:
5 $C_{11}H_{18}N_6O_5$).

b) 6,28 g amidoxim fremstillet ifølge det foregående ek-
sempel, 1,38 g natriumethylat, 30 cm³ ethylacetat og
10 100 cm³ ethanol koges under omrøring i 12 timer. Der opnås 5,7 g
(89%) 7-[2-hydroxy-3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-
-1-yl]-theophyllin, smp.: 148-150°C (ethanol).

c) 1,4 g 3-(2,3-epoxy-propyl)-5-methyl-1,2,4-oxadiazol
15 og 1,8 g theophyllin koges under omrøring i en blanding af
20 cm³ isopropylalkohol og 0,1 cm³ pyridin i 8 timer.
Der opnås 2,75 g (86%) 7-[2-hydroxy-3-(5-methyl-1,2,4-
-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin.

20 Eksempel 11

12,56 g amidoxim fremstillet ifølge eksempel 10a,
14,80 g β-piperidino-propionsyreethylester, 2,16 g
natriummethylat og 200 cm³ toluen koges i 5 timer, blan-
dingen indampes, og remanensen behandles med en 1:1-blan-
25 ding af benzen og ether. Der opnås 11,7 g (71%) 7-[2-
-hydroxy-3-(5-(2-piperidino-ethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-
-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin, smp.: 110-111°C. Maleinatet
smelter ved 179-180°C.

30 Eksempel 12

a) 57,9 g 7-(3-chlor-propan-1-yl)-theophyllin,
12,29 g natriumcyanid, 2,0 g natriumiodid og 400 cm³ di-
methylformamid omrøres ved 90°C i 3 timer. Der opnås 49,1 g
(88%) γ-(theophyllin-7-yl)-butyronitril. Smp.: 146-150°C.

35

0

b) Der kan gås frem som beskrevet i eksempel 1j), og ud fra nitrilet ifølge eksempel 12a) udfældes γ -(theophyllin-7-yl)-smørsyreamidoxim ved omsætning med hydroxylamin. Produktet bliver farvet ved 190°C. Udbytte: 94%.

5

c) 7,29 g γ -(theophyllin-7-yl)-smørsyreamidoxim, 9,01 g β -diethylamino-propionsyreethylester, 1,4 g natriummethylat og 80 cm³ toluen opvarmes i 2 timer. Produktet omsættes med maleinsyre, og der opnås 10,45 g (80%) 7-[3-(5-(2-diethylamino-ethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin-maleinat, smp.: 134-136°C.

10

Eksempel 13

a) 3,85 g 2-(4-chlor-butan-1-yl-oxy)-pyran, 4,04 g theophyllinnatrium, 0,01 g natriumiodid og 15 cm³ dimethylformamid opvarmes under omrøring i 2 timer ved 110°C. Opløsningsmidlet afdestilleres ved formindsket tryk, remanensen tritureres med vand og ekstraheres med chloroform. Chloroform afdestilleres, og 6,19 g resterende gul olie opvarmes med 30 cm³ 96%'s ethanol og 2 g "DOWEX 50 W" syntetisk harpiks under omrøring i 8 timer. Opløsningen filtreres, og filtratet inddampes og omkrystalliseres fra ethylacetat. Der opnås 4,2 g (85%) 4-(theophyllin-7-yl)-butanol-1. Smp.: 114-116°C.

20

25

b) 2,52 g theophyllinyl-butanol fremstillet ifølge eksempel a), 30 cm³ benzen og 0,9 cm³ thionylchlorid opvarmes i én time. Opløsningsmidlet afdestilleres, og den resterende olie krystalliserer, og der opnås således 2,61 g (96%) 1-chlor-4-(theophyllin-7-yl)-butan, smp.: 91-93°C.

30

c) 2,7 g theophyllin-chlor-butan ifølge eksempel b), 0,51 g natriumcyanid, 0,01 g natriumiodid og 10 cm³ dimethylformamid opvarmes ved 95°C i 5 timer. Der opnås således 1,9 g (73%) δ -(theophyllin-7-yl)-valeronitril, smp.: 118-120°C (ethylacetat).

35

0

d) Der kan gås frem ifølge eksempel 12b), og ved omsætning af nitril med hydroxylamin opnås δ -(theophyllin-7-yl)-valerianesyreamidoxim, smp.: 159-162°C.

5

e) 10,0 g δ -(theophyllin-7-yl)-valerianesyreamidoxim, 2,3 g natriumethylat, 30 cm³ ethylacetat og 30 cm³ ethanol koges i 8 timer under omrøring. Der opnås 8,1 g (75%) 7-[4-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-butan-1-yl]-theophyllin, smp.: 131-132°C (ethanol).

10

f) 4,0 g δ -(theophyllin-7-yl)-valerianesyreamidoxim, 5,03 g β -piperidino-propionsyreethylester, 0,51 g natriummethylat og 70 cm³ toluen opvarmes, og der dannes et salt med 1,58 g maleinsyre. Der opnås 5,15 g (91%) 7-[4-(5-(2-piperidinoethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-butan-1-yl]-theophyllin-maleinat, smp.: 146-147°C.

15

Eksempel 14

a) 16,8 g theophyllinnatrium, 17,2 g 2-(5-chlor-pentan-1-yl-oxy)-pyran, 0,5 g natriumiodid og 30 cm³ dimethylformamid omsættes ifølge eksempel 13a), og der opnås 13,5 g (61%) 5-(theophyllin-7-yl)-pentanol-1, smp.: 113-115°C.

20

b) 13,1 g 5-(theophyllin-7-yl)-pentanol-1, 60 cm³ benzen, 3,8 cm³ thionylchlorid og 0,2 cm³ pyridin omsættes ifølge eksempel 13b), og der opnås 11,5 g (93%) 1-chlor-5-(theophyllin-7-yl)-pentan, smp.: 78-80°C.

25

c) 10,0 g 1-chlor-5-(theophyllin-7-yl)-pentan, 2,44 g kaliumcyanid og 40 cm³ dimethylformamid omsættes ifølge eksempel 13c), og der opnås 7,92 g (76,5%) 7-(5-cyano-pentan-1-yl)-theophyllin, smp.: 86-88°C.

30

d) Dette nitril omsættes med 5,5 g hydroxylamin ifølge eksempel 12b), og der opnås således 5,2 g (85%) ϵ -(theophyllin-7-yl)-hexansyreamidoxim, smp.: 171-174°C.

35

0 e) 3,08 g ξ -(theophyllin-7-yl)-hexansyreamidoxim opløses
i 10 cm³ eddikesyreanhydrid under svag opvarmning, og blan-
dingen opvarmes derpå på vandbad i 3 timer. Efter afkøling
sættes 10 cm³ diethylether til den udfældede krystalmasse, den
5 frafiltreres ved sugning og vaskes med ether. Der opnås
2,95 g (93%) 7-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-pentan-
-1-yl]-theophyllin, smp.: 160-162°C.

Eksempel 15

10 9,42 g 3-(theophyllin-7-yl)-2-hydroxy-propionsyreamid-
oxim sættes til en opløsning af 1,38 g metallisk natrium i
150 cm³ ethanol, og blandingen opvarmes på vandbad i 12 timer
og indampes. Der opnås således 8,5 g (74%) 7-[2-hydroxy-
-3-(5-phenyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl]-theophyllin,
15 smp.: 179-180°C (ethanol).

Eksempel 16

20 5,04 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim, 2,16 g natrium-
methylat, 4,72 g diethylcarbonat og 100 cm³ toluen opvarmes
i 2 timer i kogning, blandingen indampes derpå, og
remanensen krystalliseres fra vand. Der opnås 4,3 g
(82%) 7-[(5-hydroxy-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theo-
phyllin. Smp.: 206-207°C.

Tabel II

25 Den følgende tabel (eksempel 17 til 85) viser de hid-
til ukendte forbindelser fremstillet ifølge eksempel 1 til 16
ved angivelse af kæden A, substituenten R₁, fremgangsmåden,
smeltepunkt og, om nødvendigt, den syredannende komponent.

0

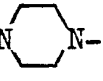
	Eksempel nr.	A	R ₁	Fremgangsmåde	Smp. °C
5	17	CH ₂	CH ₂ CH ₃	Eksempel 1.f.	129-130
	18	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	Eksempel 1.f.	126-127
	19	CH ₂	-CH(CH ₃) ₂	Eksempel 1.f.	125-126
	20	CH ₂	-(CH ₂) ₂ CH ₃	Eksempel 1.f.	128-130
10	21	CH ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	Eksempel 1.f.	124-125
	22	CH ₂	-C(CH ₃) ₃	Eksempel 1.f.	130-132
	23	CH ₂	-(CH ₂) ₄ CH ₃	Eksempel 1.f.	112-114
	24	CH ₂	-(CH ₂) ₉ CH ₃	Eksempel 1.f.	103-105
15	25	CH ₂		Eksempel 1.f.	110-111

20

25

30

35

Eksempel nr.	A	R ₁	Fremgangsmåde	Smp.: °C
26	CH ₂		Eksempel 1.f.	112-113
5 27	CH ₂	CH ₂ NHCH(CH ₃) ₂	" 3.a.	212-213 (hydrochlorid)
28	CH ₂	-CH ₂ -N 	" 3.a.	203-206 (hydrochlorid)
29	CH ₂	-(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	" 4.a.	212-213 (hydrochlorid)
10 30	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -N 	Eksempel 4.b.	96-98
31	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -N 	" 4.b.	108-112; 217-218 (hydrochlorid)
15 32	CH ₂	-(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	Eksempel 4.b.	78-80; 127-128 (maleinat)
33	CH ₂	-(CH ₂) ₂ -N  -CH ₃	" 4.b.	87-89
20 34	CH ₂	(CH ₂) ₂ -N 	" 4.b.	203-204 (hydrochlorid)
35	CH ₂	(CH ₂) ₃ -N 	" 4.b.	206-208 (hydrochlorid)
36	CH ₂	(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	" 4.b.	119-121 (maleinat)
25 37	CH ₂	p-Cl-C ₆ H ₄	Eksempel 3.a.	181-183
38	CH ₂	o-HO-C ₆ H ₄	" 3.a.	201-202
39	(CH ₂) ₂	CH ₂ CH ₃	Eksempel 1.f.	113-114
40	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₄ CH ₃	" 1.f.	106-108
30 41	(CH ₂) ₂		" 1.f.	108-109
42	(CH ₂) ₂	CH ₂ Cl	Eksempel 2	134-138
43	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ Cl	Eksempel 4.g.	140-143
44	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₃ Cl	" 4.g.	124-127
35 45	(CH ₂) ₂	CH(OH)CH ₃	Eksempel 1.f.	129-130

0	Eksempel nr.	A	R ₁	Fremgangsmåde	Smp. °C
	46	(CH ₂) ₂	CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	Eksempel 3.a.	203-205 (hydrochlorid)
5	47	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	"	4.a. 125-127 (maleinat)
	48	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ N 	"	4.a. 207-210 (hydrochlorid)
	49	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ -N 	"	4.a. 204-205 (hydrochlorid)
10	50	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ N 	"	4.a. 180 (hydrochlorid)
	51	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	"	4.a. 119-120 (maleinat)
	52	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂ N  NCH ₃	"	4.a. 165 (di-maleinat)
15	53	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₃ N 	"	4.a. 203-204 (hydrochlorid)
	54	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₃ N(C ₂ H ₅) ₂	"	4.a. 200-201 (hydrochlorid)
	55	(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅	Eksempel	3.a. 183-185
20	56	(CH ₂) ₂	p-Cl-C ₆ H ₄	"	3.a. 190-191
	57	(CH ₂) ₂	o-HO-C ₆ H ₄	"	3.a. 202-205
	58	(CH ₂) ₂	-OH	Eksempel	1.b. 205-206
	59	(CH ₂) ₃	CH ₃	Eksempel	1.d. 120-122
25	60	(CH ₂) ₃		Eksempel	1.f. 97-98
	61	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂ Cl	Eksempel	4.g. 111-112
	62	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂ N 	Eksempel	12.c. 158-159 (maleinat)
30	63	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂ N 	"	12.c. 134-136 (maleinat)
	64	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	"	12.c. 128-130 (maleinat)
	65	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂ N  N-CH ₃	"	12.c. 171-172 (di-maleinat)
35	66	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₃ N 	"	12.c. 203-205 (hydrochlorid)

0

Eksempel nr.	A	R ₁	Fremgangsmåde	Smp. °C
67	(CH ₂) ₃	OH	Eksempel 16.	212-214
5 68	(CH ₂) ₃	C ₆ H ₅	Eksempel 3.a.	176-178
69	(CH ₂) ₄	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	Eksempel 13.f.	144-146 (maleinat)
70	(CH ₂) ₅	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	" 13.f.	148-150 (maleinat)
10 71	CH ₂ CH(OH)CH ₂	CH ₂ CH ₃	Eksempel 1.f.	146-148
72	CH ₂ CH(OH)CH ₂	(CH ₂) ₂ CH ₃	" 1.f.	140-141
73	CH ₂ CH(OH)CH ₂		" 1.f.	133-135
15 74	CH ₂ CH(OH)CH ₂	(CH ₂) ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	Eksempel 11.	143 (maleinat)
75	CH ₂ CH(OH)CH ₂	(CH ₂) ₂ N 	" 11.	156-159 (maleinat)
76	CH ₂ CH(OH)CH ₂	(CH ₂) ₂ N  NCH ₃	" 11.	149-150 (di-maleinat)
20 77	CH ₂ CH(OH)CH ₂	(CH ₂) ₂ NHCH(CH ₃) ₂	" 11.	207 (hydrochlorid)
78	CH ₂ CH(OH)CH ₂	o-HO-C ₆ H ₄	Eksempel 3.a.	206-207
79	CH ₂ CH(OH)CH ₂	OH	Eksempel 16.	200-203
25 80	CH ₂	CH ₂ -C ₆ H ₅	Eksempel 3.a.	142-145
81	(CH ₂) ₂	CH ₂ -C ₆ H ₅	Eksempel 3.a.	136-138
82	(CH ₂) ₂	CH ₂ -CH(C ₆ H ₅) ₂	" 3.a.	181-182
83	(CH ₂) ₃	CH ₂ CH(C ₆ H ₅) ₂	" 3.a.	134-135
30 84	CH ₂ OH(OH)CH ₂	CH ₂ -C ₆ H ₅	" 3.a.	146-148
85	(CH ₂) ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	" 3.a.	96-98

35

0

Eksempel 86

5,04 g 2-(theophyllin-7-yl)-acetamidoxim og 1,08 g natriummethylat suspenderes i 60 cm³ dimethylformamid, hvorefter en opløsning af 5,13 g theophyllin-7-yl-acetylchlorid i 25 cm³ dimethylformamid tilsættes dråbevis i løbet af 15 minutter. Blandingen opvarmes i én time, og efter tilsætning af en lille mængde aktivt trækul filtreres den, medens den er varm, og filtratet indampes ved formindsket tryk. Residualen opløses i 100 cm³ 0,1 N natriumhydrogencarbonatopløsning, medens den er varm, og efter afkøling frafiltreres. Krystallerne ved sugning, vaskes med vand og krystalliseres fra 50% vandig ethanol. Der opnås således 6,6 g 3-(theophyllin-7-yl-methyl)-5-(theophyllin-7-yl)-methyl-1,2,4-oxadiazol, sm.p.: 271-272°C.

15

B. Pharmaceutiske præparaterEksempel 87a) Tabletter

20

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

30

De blandede komponenter granuleres ved i og for sig kendte metoder, 1000 stk. 440 mg tabletter komprimeres, idet hver tablet indeholder 100 mg aktiv bestanddel.

b) Injektion

35

7-[(5-(2-Diethylamino-ethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]-theophyllin-maleinat	200,0 g
Destilleret vand	ad 1000,0 cm ³

0

Den aktive bestanddel opløses i destilleret vand og behandles ved en i og for sig kendt fremgangsmåde. 1000 stk. 1 cm³ injektionsbætteglas fremstilles, idet hver indeholder 200 mg aktiv bestanddel.

5

c) Depot drageer

	7-[(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl]- -theophyllin	150,0 g
10	Carboxy-methyl-cellulose	300,0 g
	Stearinsyre	20,0 g
	Celluloseacetatphthalat	<u>30,0 g</u>
		500,0 g

15

Den aktive bestanddel, carboxymethylcellulose og stearinsyre blandes og granuleres med en opløsning af celluloseacetatphthalat i 200 cm³ ethylacetat-ethanol, og 500 mg drageer komprimeres, . . . overtrækkes med en 5%'s vandig polyvinylpyrrolidonopløsning, der indeholder sukker, ved en

20

i og for sig kendt metode. Alle drageer indholder 150 mg aktiv bestanddel.

25

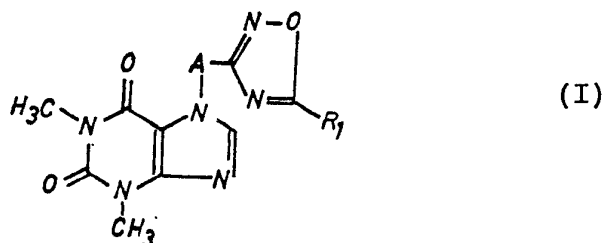
30

35

P A T E N T K R A V.

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af theophyllinylalkyloxadiazoler med almene formel I

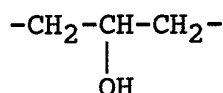
5



10

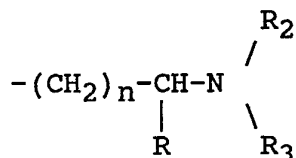
hvor A betyder ligekædet eller forgrenet C₁₋₅-alkylen eller

15



R₁ betyder ligekædet eller forgrenet C₁₋₁₀-alkyl, C₁₋₅-halogenalkyl, C₁₋₅-hydroxyalkyl, C₅₋₆-cycloalkyl, vinyl, 2-ethoxyethyl, C₁₋₅-carbonylalkyl eller aminoalkyl med formlen

20



25

hvor R betyder hydrogen eller methyl,

n er fra 0 til 3,

R₂ og R₃ betyder hydrogen eller ligekædet eller forgrenet C₁₋₄-alkyl, eller

30

R₂ og R₃ kan sammen med nitrogenatomet danne en 5-6-leddet ring, som eventuelt kan indeholde et andet nitrogenatom eventuelt substitueret med methyl, eller som eventuelt kan indeholde et oxygenatom, eller

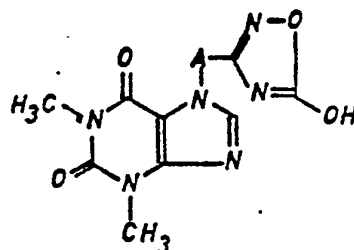
R₁ kan betyde en phenylgruppe med den almene formel R₄R₅C₆H₃,

35

hvor R₄ og R₅ uafhængigt af hinanden betyder hydrogen, chlor, hydroxy, methoxy, ethoxy, methyl eller amino, eller R₁ kan betyde hydroxy, i hvilket tilfælde forbindelsen med den almene formel I kan foreligge i form af tautomere med formlen

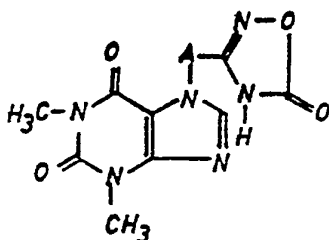
5

eller



(Ia)

10



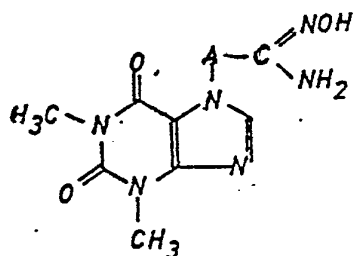
(Ib)

15

eller R_1 betyder benzyl, 2,2-diphenylethyl eller theophyllin-7-yl-methyl, eller physiologisk acceptable additionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man

a) omsætter en amidoxim med den almene formel II

20

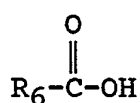


(II)

30

hvor A har den ovenfor angivne betydning, med en syre med den almene formel III

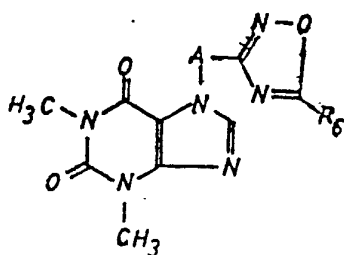
35



(III)

hvor R_6 har samme betydning som R_1 eller betyder en gruppe, der er egnet til dannelsen af R_1 , fortrinsvis vinyl, 2-alkoxyethyl, C_{3-4} -oxoalkyl, halogenalkyl, O-tosylalkyl eller O-mesylalkyl, og/eller med et derivat af syren med formelen
 5 III, der er egnet til acylering, til frembringelse af en forbindelse med den almene formel Ic

10

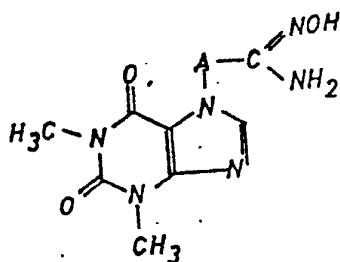


(Ic)

15

og, om ønsket, omdanner R_6 til R_1 , eller
 20 b) omsætter en amidoxim med den almene formel II

25



(II)

30

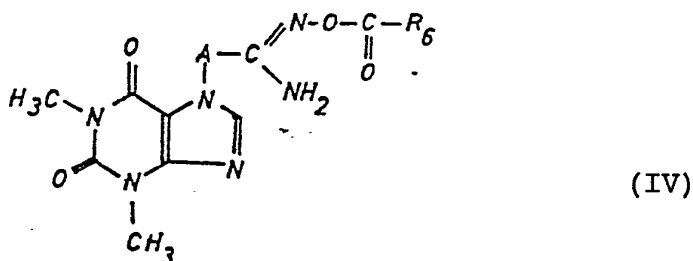
35 hvor A har den ovenfor angivne betydning, med en syre med den almene formel III

36



5 eller et derivat deraf, der er egnet til acylering, hvori
 R₆ har den ovenfor angivne betydning, til frembringelse af
 et acyleret derivat af forbindelsen med den almene formel
 II med den almene formel IV

10



20

hvor A og R₆ har de ovenfor angivne betydninger, efter
 isolering af den opnåede forbindelse med den almene formel
 IV eller uden isolering af forbindelsen, underkaster denne
 25 ringslutning under eliminering af vand, og, om ønsket, omdan-
 ner R₆ til R₁, eller
 c) omsætter en oxadiazol med den almene formel V

30

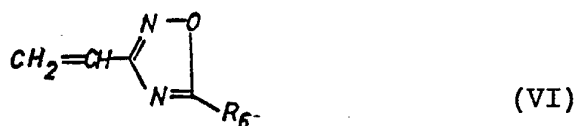


hvor A og R₆ har de ovenfor angivne betydninger, X betyder
 halogen eller sulfonsyreester, med theophyllin i nærværelse
 35 af en basisk katalysator eller med et salt af theophyllin

dannet med en base, og, om ønsket, omdanner gruppen R_6 til R_1 , eller

d) omsætter en olefin med den almene formel VI

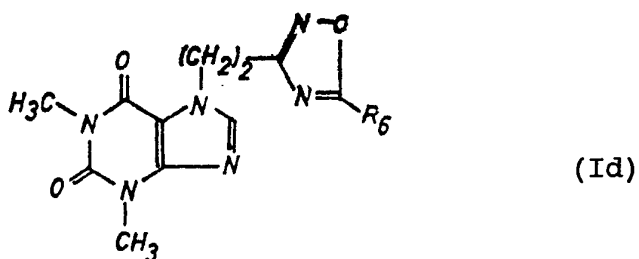
5



10

hvor R_6 har den ovenfor angivne betydning, med theophyllin i nærværelse af en basisk katalysator til dannelsen af forbindelser med den almene formel Id

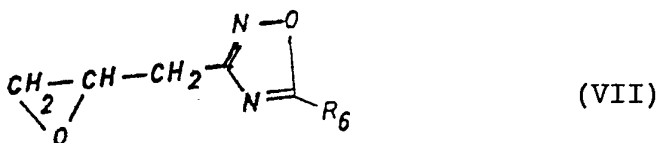
15



20

og, om ønsket, omdanner gruppen R_6 til R_1 , eller
e) omsætter et epoxid med den almene formel VII

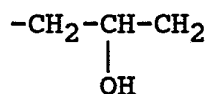
25



30

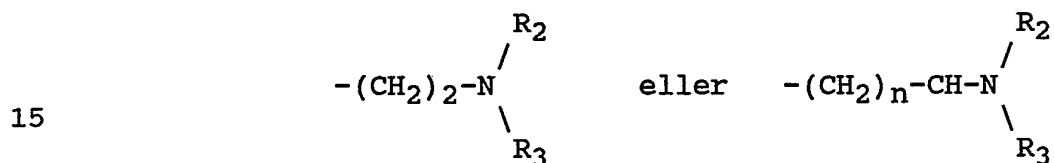
hvor R_6 har den ovenfor angivne betydning, med theophyllin, i hvilket tilfælde A betyder

35



5 og, om ønsket, omdanner R_6 til R_1 ,
 hvorefter man, om ønsket, omdanner en således fremstillet
 forbindelse med formel (I) til et physiologisk acceptabelt
 salt deraf.

2. Analogifremgangsmåde ifølge krav 1 til fremstilling
 10 af forbindelser med den almene formel I, hvori R_1 betyder



og hvori A og n har de i krav 1 angivne betydninger, k e n -
 d e t e g n e t ved, at man

20 i) omsætter en forbindelse med den almene formel I, hvori
 R_6 betyder vinyl, 2-ethoxy-ethyl, C_{1-4} -halogenalkyl, for-
 trinsvis chlor- eller bromalkyl, O-mesylalkyl, O-tosylalkyl,
 eller et mellemprodukt med den almene formel IV, hvori A
 har den i krav 1 angivne betydning, med en amin med den
 25 almene formel



30 hvori R_2 og R_3 har de i krav 1 angivne betydninger, eller
 ii) underkaster en forbindelse med den almene formel I,
 hvori R_6 betyder C_{1-4} -oxoalkyl, eller et mellemprodukt med
 den almene formel IV, hvori A har den i krav 1 angivne betyd-
 ning, men en amin med den almene formel $R_8\text{NH}_2$, hvori R_8 har
 samme betydning som R_2 med undtagelse af hydrogen, reduktiv
 35 kondensation, eller
 iii) alkylerer en forbindelse med den almene formel I, hvori
 R_6 betyder $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-NH}_2$, hvori n betyder 1-4, eller en forbin-
 delse med den almene formel IV, hvori A har den i krav 1
 angivne betydning.