



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 166323

(51) Int. Cl.³ C 07 D 473/06

(21) Patentsøknad nr. 874216
(22) Inngivelsesdag 08.10.87
(24) Løpedag 08.10.87
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI
TERMEKEK GYARA RT,
1-5 Tó utca,
H-Budapest IV, HU

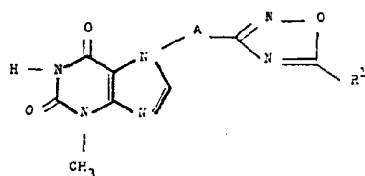
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
TERAPEUTISK AKTIVE OXADIAZOLALKYLPURIN-
DERIVATER.

(57) Sammendrag

Nye oxadiazolalkylpurinderivater
med hostestillende virkning og med den
generelle formel I

(56) Anførte publikasjoner Ingen.



hvor

A er C₁₋₄ alkylen, og

R¹ er C₁₋₆ alkyl, hydroxyalkyl,
halogenalkyl, carboxyalkyl, C₅₋₆
cycloalkyl eller aminoalkyl med den
generelle formel -(CH₂)_n-NR²R³, hvor

n er et helt tall fra 1 til 3,

R² og R³ uavhengig av hverandre er

hydrogen eller C₁₋₄ alkyl, eller
sammen med det tilgrensende nitrogen-
atom som de er bundet til, danner
en nitrogenholdig, heterocyklisk
5- eller 6-ring som eventuelt kan
omfatte et ytterligere nitrogenatom
eller et oxygenatom, eller

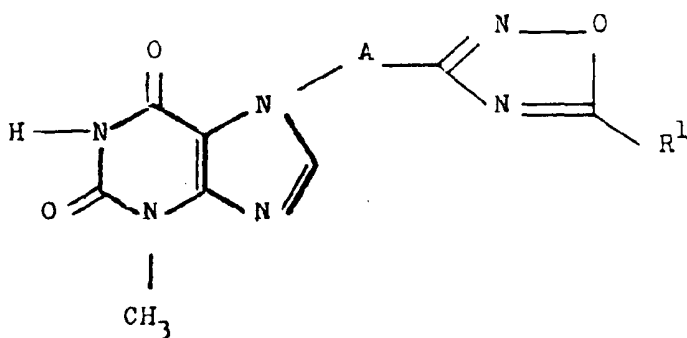
R¹ er fenyl, hydroxyfenyl, carboxy-
fenyl, benzyl eller dimethoxybenzyl.

Fremstillingen av forbindelsene er
beskrevet.

Oppfinnelsen vedrører fremstilling av nye, terapeutisk aktive oxadiazolylalkylpurinderivater og farmasøytisk akseptable salter derav.

De nye forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, er spesielt anvendbare som hostestillende midler ved behandlingen av sykdommer i åndedrettsorganene.

I henhold til foreliggende oppfinnelse fremstilles det nye oxadiazolylalkylderivater med den generelle formel I og farmasøytisk akseptable salter derav



hvor

A er C_{1-4} -alkylen, og

R^1 er C_{1-6} -alkyl, hydroxy- C_{1-4} -alkyl, halogen- C_{1-2} -alkyl, C_{2-5} -carboxyalkyl, C_{5-6} -cycloalkyl, fenyl, hydroxyfenyl, carboxyfenyl, benzyl eller dimethoxybenzyl, eller gruppen $-(CH_2)_n-NR^2R^3$ hvor n er et helt tall fra 1 til 2 og R^2 og R^3 uavhengig av hverandre er C_{1-4} -alkyl eller sammen med det tilgrensende nitrogenatom som de er bundet til, danner en piperidin-, piperazin- eller morfolingruppe,

Saltene av forbindelsene med den generelle formel I kan være salter dannet med uorganiske syrer (f.eks. saltsyre,

svovelsyre, fosforsyre) eller organiske syrer, f.eks. carboxyl- eller sulfonsyrer (f.eks. eddiksyre, vinsyre, maleinsyre, melkesyre, sitronsyre, ascorbinsyre, benzosyre, hydroxybenzoylbenzosyre, nikotinsyre, methansulfonsyre eller 5 toluensulfonsyre). Saltene er syreaddisjonssalter. Forbindelsene med den generelle formel I danner også salter med baser (f.eks. alkali- og jordalkalimetallbaser, slik som natrium, kalium, calcium og magnesium). Saltene kan også være komplekssalter (f.eks. salter dannet med ethylen- 10 diamin).

Organiske stoffer som opptrer i naturen og derivater derav har lenge vært brukt ved behandlingen av sykdommer i åndedrettsorganene som hostestillende middel. For dette formål brukes særlig forbindelser av morfintype, idet 15 den mest velkjente hostestillende representant blant disse er codein. Forbindelsene virker på sentralnervesystemet på en ikke-spesifikk måte og har flere uønskede bivirkninger. En særlig farlig bivirkning av codein er den åndedrettsblokkerende aktivitet. I løpet av de siste tiår har det 20 vært gjort forsøk på å fremstille hostestillende midler som i terapeutiske doser enten ikke gir den nevnte bivirkning i det hele tatt eller bare i svært liten utstrekning.

Som hostestillende midler av den ovenfor nevnte nye type kan det nevnes visse organiske forbindelser som omfatter en 1,2,4-oxadiazolring (f.eks. "oxolamin" og 25 "Prenoxdiazin").

Nylig er gruppen av hostestillende midler som omfatter en 1,2,4-oxadiazolring, blitt utvidet av en ny forbindelsegruppe hvor 1,2,4-oxadiazolringen er bundet til nitrogen- 30 atomet i purindelen av theofyllin over en alkylkjede. I tillegg til den hostestillende virkning utviser forbindelsene betydelig åndedrettsforbedrende og broncholytisk virkning, og har en gunstig toksisitet (ungarsk patentskrift nr. 186.607).

35 Det er et formål ved foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe nye purinderivater substituert med en 1,2,4-oxadiazolring som har sterkere terapeutisk nyttige egenskaper

enn de hittil kjente forbindelser.

Formålet ovenfor oppnås ved å tilveiebringe nye 1,2,4-oxadiazolderivater med den generelle formel I. Det er på en overraskende måte funnet at de nye forbindelsene med den generelle formel I utviser en fremragende sterk hostestillende virkning.

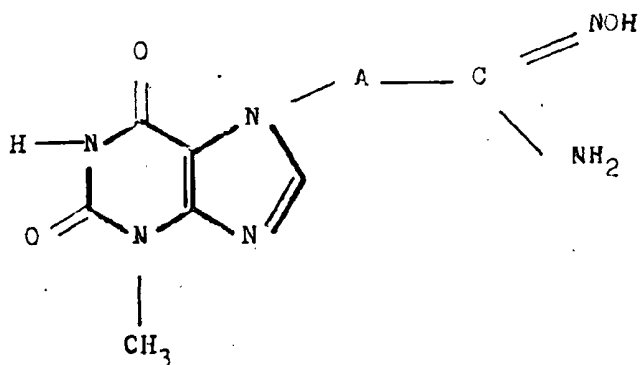
Etter å ha undersøkt forholdet mellom kjemisk struktur og terapeutisk aktivitet har vi kommet frem til den uventede konklusjon at i forbindelsene med den generelle formel I forsterker purinringen den hostestillende virkning av 1,2,4-oxadiazolresten i en større utstrekning enn de analoge derivatene som er substituert i 1-stilling av en methylgruppe.

Forbindelsene med den generelle formel I adskiller seg fra theofyllinoxadiazolene som er beskrevet i ungarsk patentskrift nr. 186.607, bare ved fraværet av methylgruppen på nitrogenatomet i 1-stilling i purinringen, idet methylgruppen er til stede i de tidligere kjente forbindelser.

Den nye virkningen er enda mer overraskende på bakgrunn av at den biologiske aktivitet av theofyllin er høyere enn aktiviteten av theobromin.

1,2,4-oxadiazolringen spiller en fundamental rolle i den fremragende høye hostestillende aktivitet, slik som vist ved sammenligningsforsøk utført med forbindelser med den generelle formel III.

Forbindelser med den generelle formel II



II

omfatter den samme purinring som forbindelsene med den generelle

166323

4

elle formel I, men inneholder ingen lukket 1,2,4-oxadiazolring. Forbindelsene med den generelle formel II utviser praktisk talt ingen hostestillende virkning.

5 Den hostestillende virkning av forbindelsene med den generelle formel I er så sterk at den ikke bare er sterkere enn hos de ovenfor nevnte hostestillende midler av oxadiazoltype, men også flere ganger overgår virkningen av codein.

Den ytterligere terapeutiske fordel ved forbindelsene med den generelle formel I ligger i den gunstige toksisitet.

10 Videre er det verdt å legge merke til at forbindelsene med den generelle formel I ikke utviser noen åndedrettsblokkerende virkning og dessuten utviser en gunstig bronchopulmonal aktivitet i henhold til tester utført på rotter og kaniner, i motsetning til de hostestillende midler av morfintype.

De ovenfor nevnte fakta understøttes av tabell I hvor ID_{50} -verdiene i mg/kg for 3,7-dihydro-3-methyl-7-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-1H-purin-2,6-dion (den enkleste representant for forbindelsene med den generelle formel I), to kjente hostestillende midler av 1,2,4-oxadiazoltype, codein og dextromethorfan (referanseforbindelser av morfintype) ved lindring av hoste forårsaket av en 15% sitronsyre-spray, fremgår. Testforbindelsene tilsettes peroralt en time før bestemmelsen av hostestillende aktivitet.

25 Som testdyr ble det brukt marsvin. (Metode: Arzneimittel Forschung 1966, 617-621). Testforbindelse nr. 5 er 2-(3-methyl-xanthin-7-yl)-acetamidoxim (et utgangsmateriale med den generelle formel II).

30 Det fremgår av tabell I at den absolutte styrke av den hostestillende virkning av forbindelse nr. 1 er signifikant høyere enn av referanseforbindelsene nr. 2-4 og 6. Virkningen av xanthinylamidoxim-derivatet nr. 5 er praktisk talt neglisjerbar.

35

Tabell I

Lindring av hoste forårsaket av 15% sitronsyre-spray på
marsvin, testforbindelsene ble administrert oralt

5	Testfor- bindelse nr.	Kjemisk nomenklatur for testforbindelsene	Hostestillende virk- ning målt 1 time etter oral adminis- trering ID ₅₀ mg/kg
10	1	3,7-dihydro-3-methyl-(7- (5-methyl-1,2,4-oxadia- zol-3-yl)-methyl)-1H- purin-2,6-dion	8,5
15	2	3,7-dihydro-1,3-dimethyl- (sammenlign- 7-((5-methyl-1,2,4-oxa- ingsforbind- diazol-3-yl)-methyl)-1H- else) purin-2,6-dion	111,2
20	3	3-(2,2-difenylethan-1-yl)- (sammenlign- 5-(2-piperidinoethan-1-yl)- ingsforbind- 1,2,4-oxadiazol·HCl else) ("Prenoxdiazin"·HCl)	60,5
25	4	Codein·HCl	65,7
30	5	2-(3-methyl-xanthin-7-yl)- (sammenlign- acetamidoxim ingsforbind- else)	inaktiv i en dose på 50 mg/kg p.o.
35	6	Dextromethorfan	29,0
	(sammenlign- ingsforbind- else)		

Den orale, hostestillende virkning av forbindelse nr. 1 er svært langvarig, slik det fremgår av dataene i tabell I/A.

166323

6

Tabell I/A

Hostestillende virkning av p.o. administrert 3,7-dihydro-
 3-methyl-7-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-1H-
 purin-2,6-dion på hosting utløst ved hjelp av 15% sitron-
 syre-spray på marsvin

	Forbehandlingstid (t)	ID ₅₀ mg/kg
	0,5	7,5
10	1,0	8,5
	2,0	14,4
	4,0	13,8
	8,0	32,6

Den akutte toksisitet for forbindelse nr. 1 i
 tabell I og for sammenligningsforbindelsene nr. 2 og 4
 angitt i tabell I/B.

Testdyr: rotter, intraperitoneal administrering.

20 Tabell I/B

	Testforbindelse nr. (se tabell I)	Toksisitet i rotter i.p. LD ₅₀ mg/kg
	1	700,0
25	2 (sammenligning)	529,7
	4 (sammenligning)	72,4

Forbindelse nr. 1 utviser ikke bare ved oral, men
 også ved intravenøs administrering, en fremragende sterk
 hostestillende virkning. Forbindelsen reduserer på dose-
 avhengig måte (administrering: 0,5 - 8,0 mg/kg intravenøst)
 hostingen forårsaket av mekanisk stimulering av trachea
 bifurcatio hos kaniner som var bedøvet med nembutal. Etter
 2 minutter med intravenøs administrering var ED₅₀-verdien
 2,24 (1,85-2,72) mg/kg beregnet i henhold til Lichfield-
 Wilcoxon. Sammenligningsforbindelsene nr. 4 og 6 har den

- samme eller noe lavere hostestillende virkning. Når man tar i betraktning også i.o.-toksisitetsdataene, er den terapeutiske indeks for testforbindelse nr. 1 ti ganger mer gunstig enn den terapeutiske indeks for sammenligningsforbindelsene nr. 4 og 6. En annen forbindelse med den generelle formel I utviser lignende sterk hostestillende virkning som forbindelse nr. 1 i tabell I.

- Utsorteringsevalueringer ble utført ved å bruke intramuskulær administrering av testforbindelsene på mus.
- 10 Hoste ble indusert ved inhalering av en 15% sitronsyrespray. Dosen av hver forbindelse som kunne forlenge tiden frem til den første hoste tre ganger hos 50% av dyrene, ble betegnet ID_{50} (inhiberingsdose 50). Hver dose ble administrert til 10 dyr. Grunntiden ble fastsatt til 24 timer før forsøkene.
- 15 Matematisk evaluering ble utført i henhold til Litchfield-Wilcoxon under anvendelse av en datamaskin. Som hostestillende sammenligningsforbindelser ble det anvendt kodeinhydroklorid samt 3,7-dihydro-1,3-dimethyl-7-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl-1H-purin-2,6-dion (CH-170), hvor den
- 20 sistnevnte forbindelse er beskrevet i US patentskrift nr. 4.565.817. Toksisitetsevalueringer ble også utført ved hjelp av intraperitoneal (i.p.) administrering.

- Resultatene av de ovenfor nevnte tester er angitt i tabell II. Dataene i tabell II viser at selv om de to
- 25 sammenligningsforbindelsene har hostestillende virkning, har forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, en overraskende bedre hostestillende effekt.

- Særlig sammenligningen mellom forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 1c og forbindelsen CH-170 fra US
- 30 patentskrift nr. 4.565.817 viser at erstatningen av methylgruppen i 1-stillingen med et hydrogenatom resulterer i en ny forbindelse med mer enn 5 ganger økning i hostestillende virkning i forhold til den tidligere kjente forbindelse.

- Det skal understrekes at en helt motsatt effekt
- 35 (aktivitetsreduksjon i tilfellet med theobrominserien) kunne forventes på grunnlag av den farmakologiske litteratur ettersom det er kjent at theobromin og derivater derav har

en svakere biologisk effekt enn theofyllin og derivatene derav. De biologiske data for forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, viser en overraskende omstøting av det som kunne forventes, dvs. at man skulle for-
5 vente større aktivitet for theofyllinderivatene ifølge US patentskrift nr. 4.565.817.

Det er også blitt utført ytterligere tester på forbindelsen fremstilt ifølge eksempel 1c. Resultatene av disse testene er vist i tabellene II/B og II/C. Igjen ble
10 forbindelsen CH-170 valgt fra US patentskrift nr. 4.565.817 som representativ for teknikkens stand. I hvert tilfelle er ED₅₀ i.v. for den nye forbindelse fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, hhv. ca. 33 og 24 ganger lavere enn den er for den tidligere kjente forbindelse i de respektive
15 tilfellene med kaniner og katter.

20

25

30

35

Tabell II

Eksempel- nummer	Hostestillende virkning hos mus ID ₅₀ (i.m.) mg/kg	Toksisitet hos mus LD ₅₀ (i.p.) mg/kg
1c	12,9	700,0
4	29,3	250,0
5	13,1	457,2
6	20,3	480,0
7	31,2	583,1
8	18,5	687,0
9	18,4	461,0
10	26,5	680,5
11	17,7	654,0
12	13,8	624,0
13	15,4	617,0
14	19,0	589,0
15	24,0	555,0
16	31,2	693,0
17	21,7	448,0
18	23,5	460,0
19	71,2	514,0
20	31,0	467,0
21	49,5	250,0
22	34,1	307,0
23	29,5	300,0
24	19,0	601,0
25	13,1	624,0

166323

Tabell II, forts.

Eksempel- nummer	Hostestillende virkning hos mus ID ₅₀ (i.m.) mg/kg	Toksisitet hos mus LD ₅₀ (i.p.) mg/kg
26	15,7	640,0
27	19,3	514,0
28	25,7	670,0
29	18,4	571,0
30	22,2	540,0
kodein HCl	71,7	72,4
CH-170	71,7	529,7

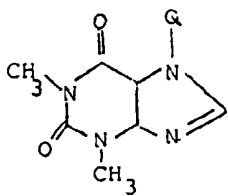
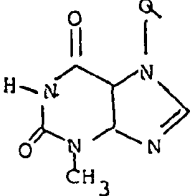
Tabell II/A

Hostestillende virkning

ifølge
oppfinnelsen

US-PS 4 565 817

ID₅₀ i.m. mg/kg

Q		
$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{N}=\text{O})=\text{N}-\text{CH}_3$	71,7 CHINOIN-170	12,9
$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{N}=\text{O})=\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	75,3	13,8
$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{N}=\text{O})=\text{N}-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	76,2	13,1
$-(\text{CH}_2)_{22}-\text{C}(\text{N}=\text{O})=\text{N}-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	72,7	13,1
$-(\text{CH}_2)_{23}-\text{C}(\text{N}=\text{O})=\text{N}-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	71,4	15,7

166323

12

Tabell II/B

Hostestillende virkninger hos hann- og
hunnkaniner under narkose ved hoste indusert
ved hjelp av mekanisk stimulering av bronkieslimhinne

5

	n	Hostestillende virkning ED ₅₀ i.v., mg/kg
CH-170	8	75,73 (48,49-118,28)
Eksempel 3		
I, A=CH ₂ R=CH ₃	8	2,24 (1,85-2,72)

15

Tabell II/C

Hostestillende virkninger hos hann- og
hunnkatter under narkose ved hoste indusert
ved hjelp av elektrisk stimulering av n. laryngeus superior

20

	n	Hostestillende virkning ED ₅₀ i.v., mg/kg
CH-170	8	32,67 (13,54-78,81)
Eksempel 3		
I, A=CH ₂ R=CH ₃	8	1,364 (1,169-1,591)

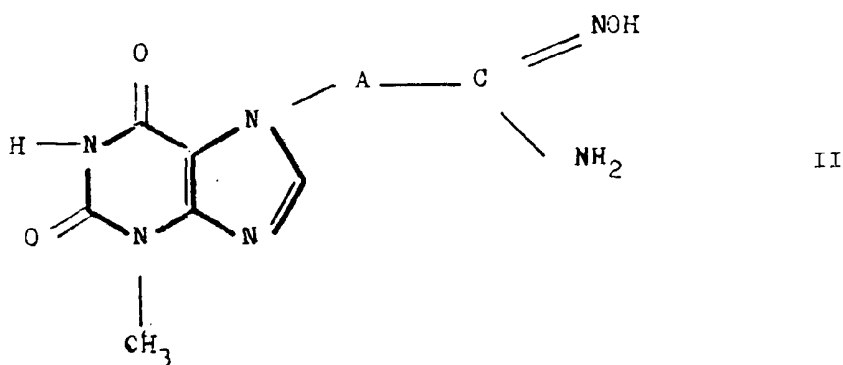
30

35

Basert på de ovenfor angitte data kan det konkluderes med at de nye forbindelsene med formel (I) fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse, er overraskende og betydelig mer effektive hostestillende midler enn de tilsvarende tidligere kjente forbindelser beskrevet i US patentskrift nr. 4.565.817, og at de samtidig er betydelig mindre toksiske enn de tidligere kjente forbindelser.

Forbindelsene med den generelle formel I og de farmasøytisk akseptable saltene derav fremstilles ved en fremgangsmåte som er kjennetegnet ved at

a) et amidoxim med den generelle formel II



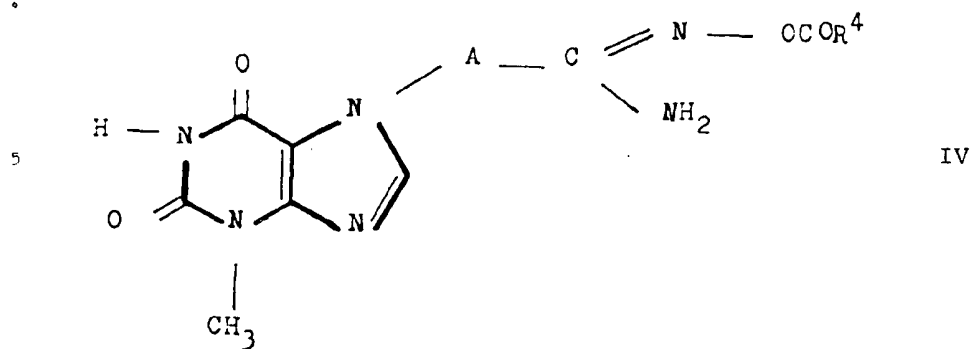
hvor A er som angitt ovenfor, omsettes med en carboxylsyre med den generelle formel III



hvor R^4 har den samme betydning som R^1 eller er en gruppe som er egnet for dannelsen av gruppen R^1 , eller et reaktivt derivat derav, hvoretter den således erholdte forbindelse med den generelle formel IV

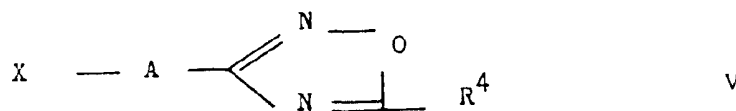
166323

14

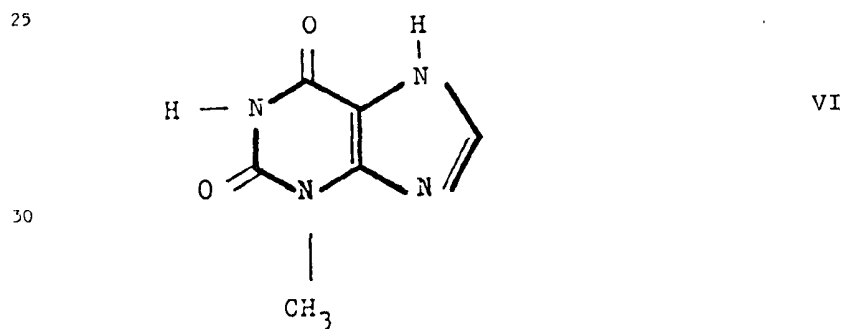


hvor A og R⁴ er som angitt ovenfor, underkastes ringslutning ved dehydratisering etter, eller uten, isolering og, om ønsket, omdannes gruppen R⁴ til gruppen R¹, eller

15 b) et oxadiazolderivat med den generelle formel V

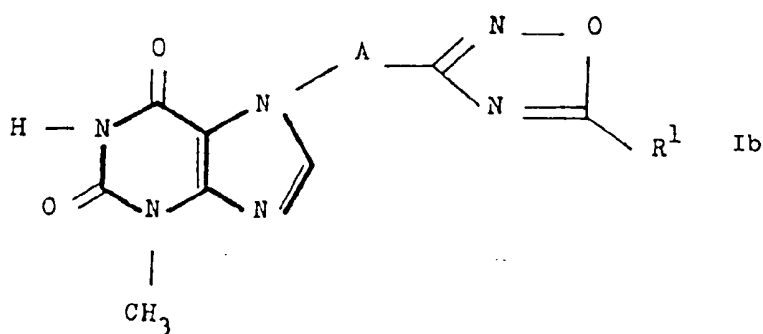


hvor A og R⁴ er som angitt ovenfor og X er halogen eller en sulfonsyreestergruppe, omsettes i nærvær av en basisk katalysator med 3-methyl-xanthin med formel VI

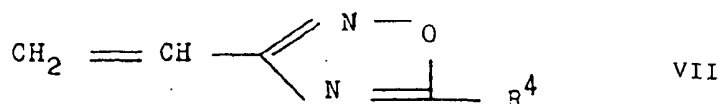


35 eller natrium- eller kaliumsaltet derav, og, om ønsket, omdannes gruppen R⁴ til gruppen R¹, eller

c) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I



hvor A er $-(CH_2)_2-$ og R^1 er som angitt ovenfor, omsettes et olefin med den generelle formel VII



hvor R^4 er som angitt ovenfor, med 3-methyl-xanthin med formel VI i nærvær av en basisk katalysator, og, om ønsket, omdannes gruppen R^4 til gruppen R^1 , og, om ønsket, omdannes en således erholdt forbindelse med den generelle formel I til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Fremgangsmåte a) kan fortrinnsvis utføres ved å omsette et amidoxim med den generelle formel II med en ester av den generelle formel VIII



hvor R^4 er som angitt ovenfor og R^5 er alkyl, fortrinnsvis methyl eller ethyl, i nærvær av en base (fortrinnsvis et

alkali- eller jordalkalimetallhydroxyd, -carbonat eller alkoholat, særlig natriummethylat eller natriumethylat) i et polart eller ikke-polart, organisk oppløsningsmiddel og/eller fortynningsmiddel under oppvarming, fortrinnsvis ved kokepunktet for oppløsningsmidlet og/eller fortynningsmidlet. Som oppløsningsmiddel og/eller fortynningsmiddel kan fortrinnsvis C₁₋₄-alkoholer, N-alkyl-syreamider (f.eks. dimethylformamid), aromatiske hydrocarboner (f.eks. benzen, klorbenzen, fortrinnsvis toluen eller xylen) anvendes. Dersom det brukes ikke-polare oppløsningsmidler, kan vannet og alkoholen som dannes, fortrinnsvis fjernes ved azeotrop destillasjon.

I henhold til en ytterligere foretrukket form for utførelse av fremgangsmåte a) oppvarmes et amidoxim med den generelle formel II med en syre med den generelle formel III

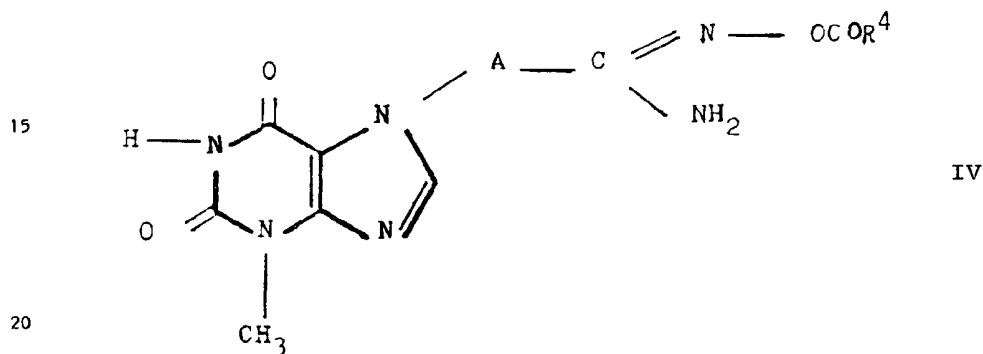


og/eller et anhydrid derav i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel. Som organisk oppløsningsmiddel kan det fortrinnsvis brukes aromatiske hydrocarboner. Særlig foretrukket er det å utføre fremgangsmåten ved å anvende syren og/eller syreanhydridet som oppløsningsmiddel, hvorved forbindelsene virker samtidig som acylerings- og ringslutningsmiddel, og som reagerende medium. Acylering og ringslutning kan utføres ved 50-150°C, særlig ved 90-110°C.

Reaksjonstiden ved fremgangsmåte a) varierer mellom 30 minutter og 24 timer avhengig av reaktantene og oppløsningsmidlet som anvendes, og reaksjonstemperaturen.

Ifølge fremgangsmåte a) kan acylering utføres fortrinnsvis ved å anvende et anhydrid med den generelle formel (R⁴CO)₂O eller et syrehalogenid med den generelle formel R⁴COX, hvor R⁴ er som angitt ovenfor og X er halogen, fortrinnsvis et syreklorid, i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel og/eller fortynningsmiddel (f.eks. aceton, pyridin, benzen, dimethylformamid eller, når anhydriden anvendes som acyleringsmiddel, et overskudd av syreanhydridet,

fortrinnsvis diklormethan, kloroform etc.). Dersom det anvendes syrehalogenider, utføres acylering fortrinnsvis i nærvær av et syrebindende middel. Det er foretrukket å anvende uorganiske syrebindingsmidler (f.eks. alkalimetall- eller jordalkalimetallcarbonater, slik som natriumcarbonat, kaliumcarbonat eller calciumcarbonat, eller hydrogencarbonater, f.eks. natriumhydrogencarbonat), men organiske syrebindende midler (f.eks. tertiære aminer, slik som pyridin eller triethylamin) kan også anvendes. Dersom det anvendes acyleringsmidler hvor R^4 er en basisk gruppe, kan forbindelsen med den generelle formel IV



også tjene som syrebindingsmiddel.

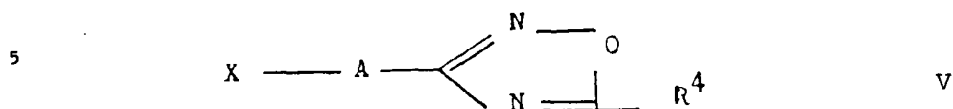
Ifølge fremgangsmåte a) dannes oxadiazolringen i et polart, organisk oppløsningsmiddel og/eller vann som oppløsningsmiddel og/eller fortynningsmiddel, eller i et ikke-polart oppløsningsmiddel og/eller fortynningsmiddel, eller i fravær av oppløsningsmiddel ved pyrolyse.

Ringslutning av forbindelsen med den generelle formel IV utføres fortrinnsvis ved en pH-verdi på 6-8. pH-verdien reguleres fortrinnsvis ved hjelp av uorganiske eller organiske baser (fortrinnsvis natriumcarbonat eller triethylamin). Det er særlig foretrukket å anvende en Britton-Robinson-buffer. Ringslutning av vannoppløselige forbindelser med den generelle formel IV kan fortrinnsvis utføres i vann ved pH 7.

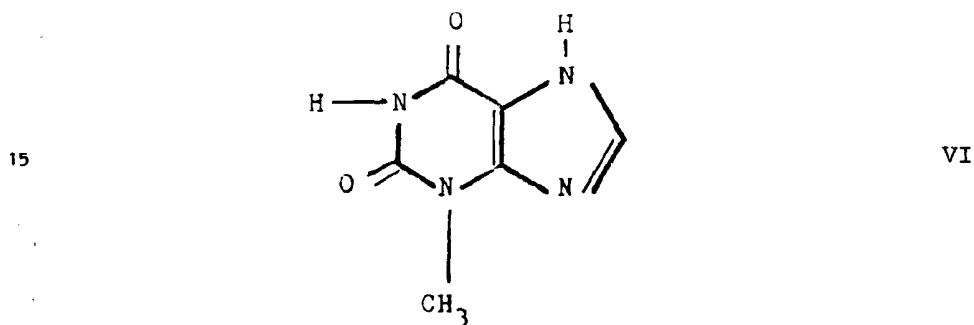
166323

18

Ifølge fremgangsmåte b) omsettes en forbindelse med den generelle formel V

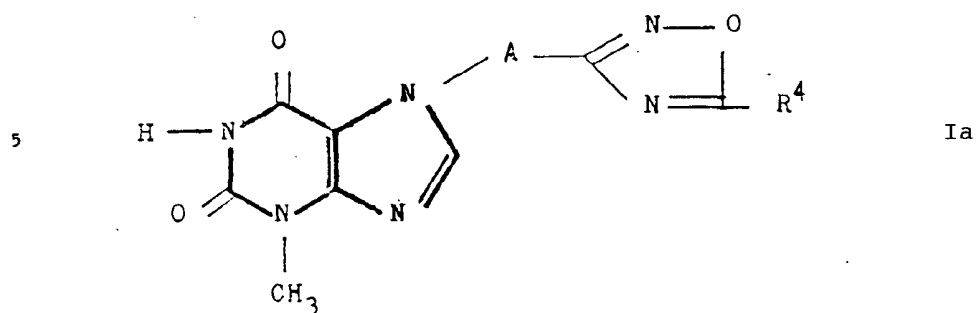


hvor A er som angitt ovenfor og X er halogen, eller en sulfonsyreestergruppe, med 3-methyl-xanthin med formel VI



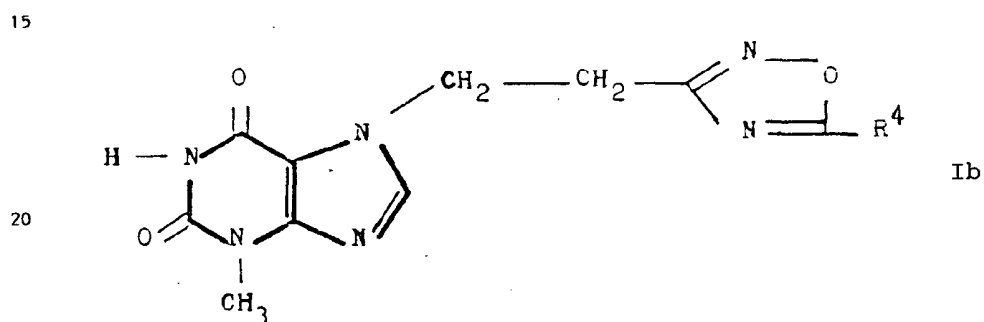
20 i et organisk oppløsningsmiddel og/eller fortynningsmiddel (fortrinnsvis dimethylformamid eller en alkohol, fortrinnsvis n-butanol) i nærvær av en uorganisk base (f.eks. et alkali-hydroxyd, fortrinnsvis natriumhydroxyd, eller kaliumhydroxyd, eller et alkalicarbonat, f.eks. natrium- eller kaliumcarbonat) eller en organisk base (f.eks. pyridin, triethylamin eller piperidin). Man kan også gå frem ved å omsette forbindelsen med den generelle formel V med natrium- eller kaliumsaltet av 3-methyl-xanthinet med formel VI.

30 Reaksjonene ovenfor kan utføres i oppløsning eller suspensjon, fortrinnsvis under oppvarming. I de således erholdte forbindelser med den generelle formel Ia

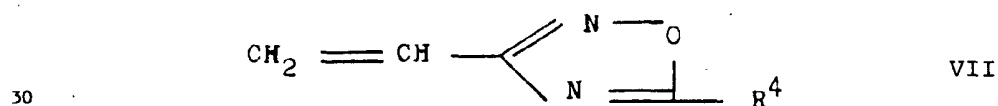


kan R^4 -gruppen, om ønsket, omdannes til en R^1 -gruppe.

Ifølge fremgangsmåte c) fremstilles forbindelser med den generelle formel Ib



25 (dvs. forbindelser med den generelle formel I hvor A er $-(CH_2)_2-$), ved å omsette en forbindelse med den generelle formel VII



35 hvor R^4 er som angitt ovenfor, med 3-methyl-xanthin i nærvær av en basisk katalysator, fortrinnsvis et kvaternært ammoniumhydroxyd, særlig "Triton"-B i et organisk oppløsningsmiddel og/eller fortynningsmiddel under oppvarming. I den således erholdte forbindelse med den generelle formel Ia kan, om ønsket, R^4 -gruppen omdannes til R^1 -gruppen.

166323

20

3-methyl-xanthin-7-yl-alkan-carboxylsyreamidoximene med den generelle formel II som anvendes som utgangsmateriale i fremgangsmåte a), kan fremstilles ved hjelp av kjente fremgangsmåter ved å omsette det tilsvarende 3-methyl-xanthin-7-yl-carbonitril med hydroxylamin under oppvarming i metanol eller ethanol, eller i vandig metanol eller ethanol.

Oxadiazolene med den generelle formel V som anvendes som utgangsmateriale i fremgangsmåte b), kan fremstilles ved hjelp av i og for seg kjente fremgangsmåter ved å omsette det tilsvarende 3-(ω -hydroxyalkyl)-1,2,4-oxadiazol med thionylklorid, tosyklklorid eller mesyklklorid (J. Chem. Res. (M) 1979, 801).

Utgangsolefinene med den generelle formel VII som anvendes i fremgangsmåte c), kan også fremstilles ved hjelp av kjente fremgangsmåter (J. Chem. Res. (M) 1979, 801).

Forbindelser med den generelle formel Ia og IV, hvor R^1 eller R^4 er halogen- C_{1-2} -alkyl, kan fremstilles fra amidoximene med den generelle formel II ved å omsette de samme med de tilsvarende halogenalkancarboxylsyreklorider på en i og for seg kjent måte (ungarsk patentskrift nr. 186.607).

Forbindelser med den generelle formel I hvor R^1 er aminoalkyl, kan fremstilles ikke bare ved hjelp av fremgangsmåte a), men også ved å underkaste den tilsvarende forbindelse med den generelle formel Ia og IV, hvor R^4 er halogenalkyl, substitusjonsreaksjon, eller hhv. substitusjonsreaksjon og ringslutning, med det tilsvarende amin på en i og for seg kjent måte (ungarsk patentskrift nr. 186.607).

Ytterligere detaljer vedrørende foreliggende oppfinnelse er å finne i eksemplene nedenunder.

Eksempel 1

a) 35,0 g (0,25 mol) 3-methyl-xanthin (Chem. Ber. 83, 209 (1950)) ble oppløst i 81,4 ml (0,25 mol) av en 10% natriumhydroxydoppløsning under omrysting. Utkrystallisering fant sted etter noen minutter. Vann ble fradestillert under

• vakuum, og spor av vann ble fjernet ved azeotrop destillasjon med toluen. Resten ble oppslemmet i 35 ml dimethylformamid, hvorefter en oppløsning av 18,9 g (0,25 mol) kloracetonitril i 80 ml dimethylformamid ble tilsatt dråpevis ved 100°C i løpet av 30 minutter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 100°C i en ytterligere time, filtrert i varm tilstand, og utfellingen (natriumklorid) ble vasket med varmt dimethylformamid, hvorefter de kombinerte oppløsninger ble inndampet til tørrhet under redusert trykk. Resten ble behandlet med 100 ml aceton, krystallene ble filtrert under sug og grundig vasket med aceton. Det således beholdte 7-cyanomethyl-3-methyl-xanthin (sm.p.: 285-287°C) kan anvendes i ytterligere reaksjoner.

15

b) Til en oppløsning av 3,2 g hydroxylamin-hydroklorid og 36 ml vann ble 2,5 g natriumhydrogencarbonat tilsatt i porsjoner. Til den således beholdte oppløsning ble 10,0 g 7-cyanomethyl-3-methyl-xanthin og 30 ml ethanol tilsatt, blandingen ble omrørt ved 80°C i 3 timer. Etter avkjøling ble det utfelte 2-(3-methyl-xanthin-7-yl)-acetamidoxim filtrert ved hjelp av sug og vasket med litt kaldt vann. Utbytte 11,0 g, 86%, sm.p.: over 320°C.
¹H-NMR (DMSO-d₆): 3,35 (s, 3H, 3-Me); 4,85 (s, 2H, NCH₂-), 8,03 (s, 1H, 8-H); 9,79 (s, 1H, N-OH); 11,21 (bs, 1H, 1-NH).

25

c) En blanding av en natriumethylatoppløsning fremstilt fra 6,76 g metallisk natrium og 290 ml vannfri ethanol, 35 g 2-(3-methyl-xanthin-7-yl)-acetamidoxim og 43 g ethylacetat ble oppvarmet til koking under omrøring i 4 timer. Den varme reaksjonsblanding ble filtrert, filtratet inndampet under vakuum og resten oppløst i 200 ml vann. pH i oppløsningen ble regulert til 7 ved tilsetning av 10% salt-syre, utfellingen ble sugfiltrert og utkrystallisert to ganger fra vann. Derved ble det beholdt 18 g 3,7-dihydro-

30

35

166323

22

3-methyl-7-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-1H-purin-2,6-dion, smp. 262-264°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): 2,57 (s, 3H, 5-Me); 3,37 (s, 3H, 3-Me), 5,66 (s, 2H, -CH₂); 8,18 (s, 1H, 6-H); 11,19 (bs, 1H, 1-NH).

Eksempel 2

En blanding av 3,76 g (20 millimol) 3-methyl-xanthin-natrium, 100 ml dimetylformamid og 2,60 g (19,6 millimol) 3-klormethyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol ble omrørt ved 100°C i en og en halv time. Den varme reaksjonsblanding ble filtrert, og til filtratet ble 50 ml metanol tilsatt. Derved ble det erholdt 3,65 g 3,7-dihydro-3-methyl-7-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-1H-purin-2,6-dion, sm.p.: 262-264°C. Utbytte: 69%.

Eksempel 3

a) En oppløsning av 3,7 g 2-(3-methyl-xanthin-7-yl)-acetamidoxim og 45 ml eddiksyreanhydrid ble omrørt ved 140°C i 1 time. Den avkjølte oppløsning ble fortynnet med vann til et ti ganger større volum og omrørt i 30 minutter. Det utfelte O-acetyl-2-(3-methyl-xanthin-7-yl)-acetamidoxim ble sugefiltrert og vasket med noe metanol. Utbytte 3,6 g, sm.p.: over 220°C.

¹H-NMR (DDMSO-d₆): 2,01 (s, 3H, OAc), 3,34 (s, 3H, 3Me), 4,97 (s, 2H, NCH₂-), 6,70 (bs, 2H, NH₂), 8,07 (s, 1H, 6-H), 11,24 (bs, 1H, 1-NH).

b) 2 g O-acetyl-2-(3-methyl-xanthin-7-yl)-acetamidoxim ble omrørt i en blanding av 160 ml Britton-Robinson-buffer (pH 7) og 200 ml dimetylformamid ved 95°C i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum, og resten ble utkrystallisert fra vann. Derved ble det erholdt 1,22 g 3,7-dihydro-3-methyl-7-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-1H-purin-2,6-dion. Sm.p.: 262-264°C.

Eksempel 4

En oppløsning av 2,38 g 2-(3-methyl-xanthin-7-yl)-acetamidoxim i 40,0 ml vannfritt aceton ble acylert med en oppløsning av 1,13 g kloracetylklorid og 5,0 ml aceton i nærvær av 0,86 g natriumhydrogencarbonat. Det ble derved
5 erholdt 2,1 g O-kloracetyl-2-(3-methyl-xanthin-7-yl)-acetamidoxim. Produktet ble varmet opp ved 105°C og 133 Pa inntil konstant vekt i 40 minutter. Resten ble utkrystallisert fra metanol. Derved ble det erholdt 1,6 g 3,7-
10 dihydro-3-methyl-7-((5-klormethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-1H-purin-2,6-dion. Sm.p.: 240-241°C.

Eksempel 5

a) En blanding av 1,5 g 3-((3-methyl-xanthin-7-yl)-methyl)-5-klormethyl-1,2,4-oxadiazol, 10 ml diethylamin og
15 10 ml toluen ble varmet opp på et vannbad under omrøring i 8 timer i en lukket kolbe utstyrt med magnetrører. Blandingen ble inndampet, vasket med vann, oppløst i 5 ml varm ethanol og klaret med aktivkull. Hydrokloridsaltet ble
20 dannet ved å tilsette ethanol inneholdende hydrogenklorid. Etter utkrystallisering fra vann ble det erholdt 1,4 g 3,7-dihydro-3-methyl-7-((5-diethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-1H-purin-2,6-dion-hydroklorid. Sm.p.: 220°C (b).

b) 1,41 g O-kloracetyl-2-(3-methyl-xanthin-7-yl)-acetamidoxim fremstilt ifølge eksempel 7, ble oppløst i
25 15 ml toluen, hvorefter 1,5 ml diethylamin ble tilsatt dråpevis under kraftig omrøring. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til koking i 8 timer og inndampet. Resten ble
30 vasket med vann, og hydrokloridsaltet ble dannet i ethanol. Etter utkrystallisering fra vann ble det erholdt 1,2 g 3,7-dihydro-3-methyl-7-((5-diethylaminomethyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-1H-purin-2,6-dion-hydroklorid. Sm.p.: 220°C (b).

c) En blanding av 2,38 g 2-(3-methyl-xanthin-7-yl)-acetamidoxim, 3,0 g diethylaminoacetylklorid og 20 ml
35 pyridin ble omrørt ved en temperatur som ikke overskred 20°C, hvorefter reaksjonsblandingen ble varmet opp på et vannbad

i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet, resten ble vasket med vann, og hydrokloridsaltet ble dannet i ethanol. Etter utkrystallisering fra vann ble det erholdt 2,1 g 3-
((3-methyl-xanthin-7-yl)-methyl)-5-diethylaminomethyl-1,2,4-
5 oxadiazol-hydroklorid. Sm.p.: 220°C (b).

d) En blanding av 2,38 g 2-(3-methyl-xanthin-7-yl)-acetamidoxim, 200 ml toluen, 1,36 g natriumethylat og 3,46 g ethyl-β-diethylaminopropionat ble oppvarmet til koking under
10 omrøring i en kolbe utstyrt med en vannseparator i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum, pH ble regulert til 7, utfellingen ble vasket med vann, tørket, og hydrokloridsaltet ble dannet i ethanol. Derved ble det
erholdt 2,0 g 3,7-dihydro-3-methyl-7-((5-diethylaminomethyl-
15 1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-1H-purin-2,6-dion-hydroklorid. Sm.p.: over 220°C.

Eksempel 6

En oppløsning av 2,38 g 2-(3-methyl-xanthin-7-yl)-acetamidoxim i 25 ml ethanol ble blandet med en oppløsning
20 av 0,46 g metallisk natrium i 25 ml ethanol og 3,02 g ethyl-cyclohexancarboxylat. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til koking under omrøring i 10 timer og deretter inndampet. Resten ble blandet med vann, og pH ble regulert til 7. Utfellingen ble krystallisert fra vandig ethanol. Derved ble
25 det erholdt 2,51 g 3,7-dihydro-3-methyl-7-((5-cyclohexyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-1H-purin-2,6-dion, sm.p.: 245-248°C.

Eksempel 7

30 238 g 2-(3-methyl-xanthin-7-yl)-acetamidoxim ble omsatt med 3,28 g ethylfenylacetat og natriumethylat i ethanol på en analog måte med eksemplet ovenfor. Derved ble det erholdt 2,7 g 3,7-dihydro-3-methyl-7-((5-benzyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-1H-purin-2,6-dion, sm.p.: 188-190°C.
35

Eksempel 8

En blanding av 2,52 g 3-(3-methyl-xanthin-7-yl)-propionsyre-amidoxim, 4,0 ml ethylacetat og en oppløsning av 0,46 g metallisk natrium i 25 ml ethanol ble varmet opp til koking under omrøring i 5 timer. Den varme reaksjonsblanding ble filtrert og filtratet inndampet. Resten ble behandlet med 20 ml vann, pH ble regulert til 7, og det utfelte produkt ble utkrystallisert fra vann. Derved ble det 10 erholdt 1,7 g 3,7-dihydro-3-methyl-7-(2-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-ethan-1-yl)-1H-purin-2,6-dion, sm.p.: 258-260°C.

Eksempel 9

En blanding av 2,52 g 3-(3-methyl-xanthin-7-yl)-propionsyre-amidoxim, 25 ml toluen, 1,12 g pulverformig kaliumhydroxyd og 3,70 g ethyl-β-piperidinopropionat ble varmet opp til koking under omrøring under en vannseparator i 10 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet, resten ble behandlet med vann, pH regulert til 7, det utfelte produkt 20 vasket med vann og omdannet til hydrokloridsaltet i ethanol. Derved ble det erholdt 2,6 g 3,7-dihydro-3-methyl-7-(2-(5-(2-piperidinoethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-ethan-1-yl)-1H-purin-2,6-dion-hydroklorid. Sm.p.: over 254°C.

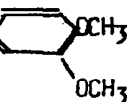
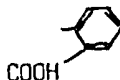
Eksempel 10

En blanding av 2,66 g 4-(3-methyl-xanthin-7-yl)-smørsyre-amidoxim, 4,0 ml ethylacetat og en oppløsning av 0,46 g metallisk natrium i 25 ml ethanol ble varmet opp til koking i 6 timer. Reaksjonsblandingen ble opparbeidet som 30 beskrevet i eksempel 3. Derved ble det erholdt 1,8 g 3,7-dihydro-3-methyl-7-(3-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-1-yl)-1H-purin-2,6-dion. Sm.p.: 250-251°C.

Eksempler 11-30

Forbindelsene som er spesifisert i tabell III, ble 35 fremstilt på en analog måte med eksemplene 1-10. I tabell III er eksempelnummer, definisjonen av symbolene A og R¹, henvisning til fremgangsmåten og smeltepunkt angitt.

Tabell III

	Eksempel- nummer	A	R ¹	Fremgangs- måte (eksempel- nummer)	Sm.p. (°C)
5	11	-CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ -	3	248-250
	12	-CH ₂ -	CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	3	238
	13	-CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	3	232-234
10	14	-CH ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₄ -	4	230-232
	15	-CH ₂ -	(CH ₃) ₂ CH-	3	235
	16	-CH ₂ -	HOCH ₂ CH ₂ -	3	241-243
	17	-CH ₂	-CH ₂ - 	8	over 220
15	18	-CH ₂	-CH ₂ - 	8	over 225
20	19	-CH ₂ -	-CH ₂ - 	3	190
	20	-CH ₂	-(CH ₂) ₃ COOH	3	over 200
25	21	-CH ₂ -		3	235-237
	22	-CH ₂ -		3	250
30	23	-CH ₂ -		6	over 254
35	24	-CH ₂ -CH ₂ -	(C ₂ H ₅) ₂ NCH ₂ -	8	over 222

• Forts. av tabell III

Eksempel- nummer	A	R ¹	Fremgangs- måte (eksempel- nummer)	Sm.p. (°C)
5				
25	-CH ₂ -CH ₂ -	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ -	8	over 228
26	-(CH ₂) ₃ -	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ -	8	over 234
27	-(CH ₂) ₃ -	 N-(CH ₂) ₂ -	8	over 232
10				
28	-(CH ₂) ₄ -	CH ₃ -	4	251-253
29	-(CH ₂) ₄ -	(C ₂ H ₅) ₂ N(CH ₂) ₂ -	8	over 217
15				
30	-(CH ₂) ₄ -	 N-(CH ₂) ₂ -	8	over 210

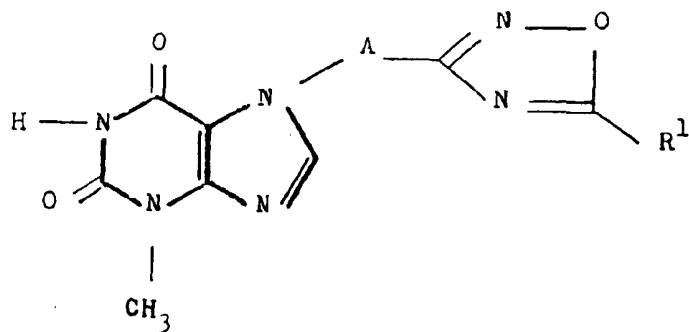
20

25

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med den generelle formel I

30



35

I

166323

28

hvor

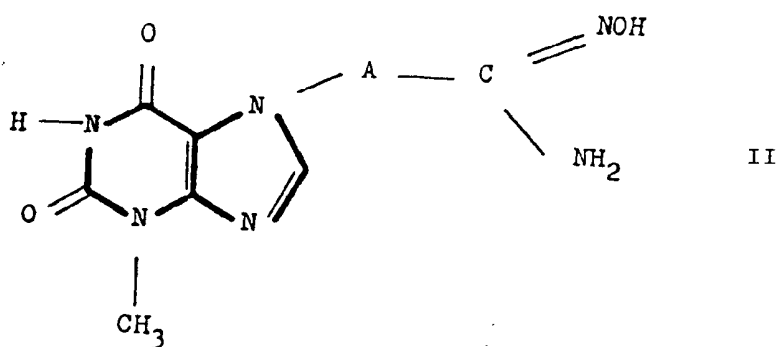
A er C₁₋₄ alkylen, og

R¹ er C₁₋₆-alkyl, hydroxy-C₁₋₄-alkyl, halogen-C₁₋₂-alkyl, C₂₋₅-carboxyalkyl, C₅₋₆-cycloalkyl, fenyl, hydroxyfenyl, carboxyfenyl, benzyl eller dimethoxybenzyl, eller gruppen -(CH₂)_n-NR²R³ hvor n er et helt tall fra 1 til 2 og R² og R³ uavhengig av hverandre er C₁₋₄-alkyl eller sammen med det tilgrensende nitrogenatom som de er bundet til, danner en piperidin-, piperazin- eller morfolingruppe,

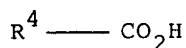
og farmasøytisk akseptable salter derav,

karakterisert ved at

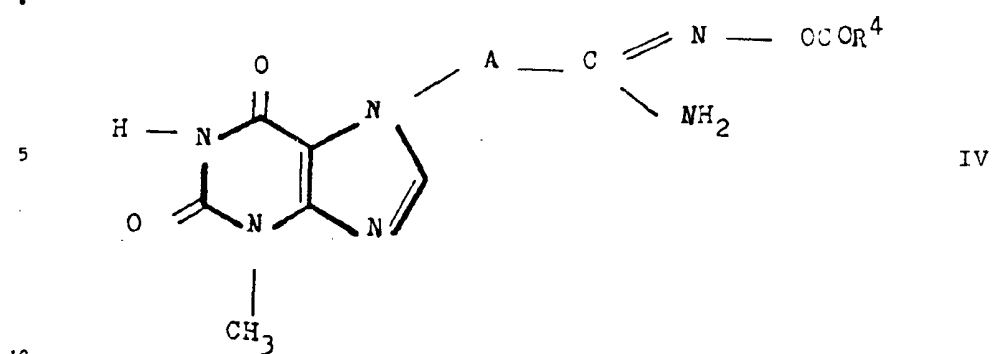
a) et amidoxim med den generelle formel II



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

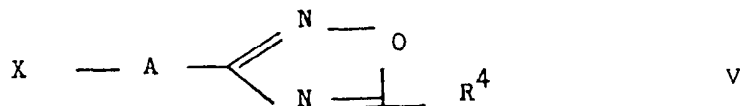


hvor R⁴ har den samme betydning som R¹ eller er en gruppe som er egnet for dannelsen av gruppen R¹, eller et reaktivt derivat derav, hvorefter den således erholdte forbindelse med den generelle formel IV

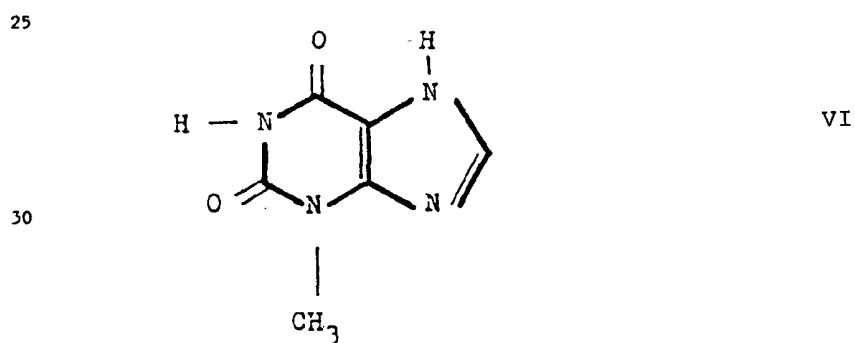


hvor A og R^4 er som angitt ovenfor, underkastes ringslutning ved dehydratisering etter, eller uten, isolering og, om ønsket, omdannes gruppen R^4 til gruppen R^1 , eller

- 15 b) et oxadiazolderivat med den generelle formel V



hvor A og R^4 er som angitt ovenfor og X er halogen eller en sulfonsyreestergruppe, omsettes i nærvær av en basisk katalysator med 3-methyl-xanthin med formel VI

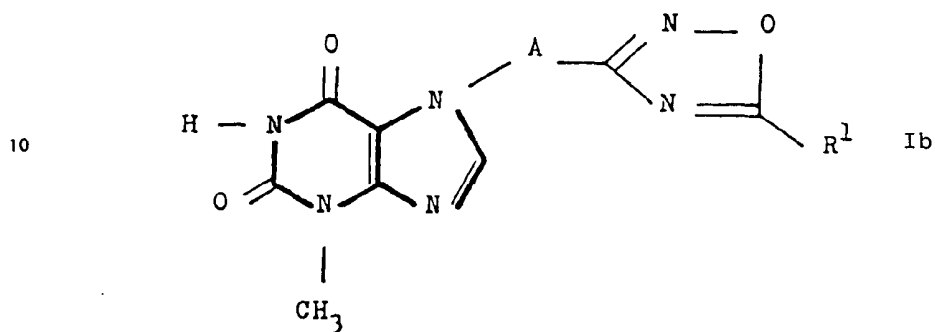


166323

30

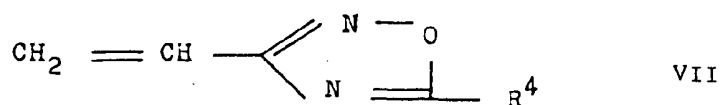
- eller natrium- eller kaliumsaltet derav, og, om ønsket, omdannes gruppen R^4 til gruppen R^1 , eller
- c) for fremstilling av forbindelser med den generelle formel I

5



hvor A er $-(CH_2)_2-$ og R^1 er som angitt ovenfor, omsettes et olefin med den generelle formel VII

20



25

hvor R^4 er som angitt ovenfor, med 3-methyl-xanthin med formel VI i nærvær av en basisk katalysator, og, om ønsket, omdannes gruppen R^4 til gruppen R^1 ,
 30 og, om ønsket, omdannes en således erholdt forbindelse med den generelle formel I til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

35

- 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av følgende forbindelser:
- 3,7-dihydro-3-methyl-7-((5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-1H-purin-2,6-dion,
- 5 3,7-dihydro-3-methyl-7-((5-(propan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methyl)-1H-purin-2,6-dion,
- 3,7-dihydro-3-methyl-7-(2-(5-(2-diethylaminoethan-1-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-ethan-1-yl)-1H-purin-2,6-dion,
- 10 k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e t a n v e n d e s t i l s v a r e n d e
substituerte utgangsforbindelser.

15

20

25

30

35