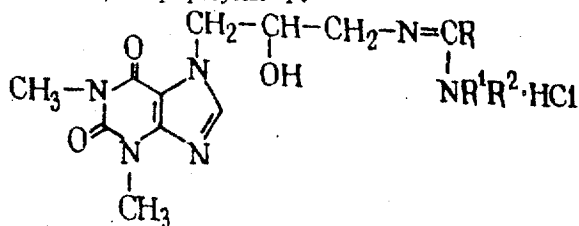


Изобретение относится к новым химическим соединениям, конкретно к синтезу гидрохлоридов производных 7-(2-окси-3-амидинопропил)-теофиллина общей формулы I:



где R - водород;
R¹ - водород или метильная группа;
R² - метильная группа,
или R и R¹ - вместе метиленовая группа (-CH₂)_n, где n = 3-5;
R¹ и R² - группа -CH₂CH₂OCH₂CH₂- или (-CH₂)₅,
проявляющим противогистаминную активность и бронхорасширяющее действие.

Указанные свойства позволяют предполагать возможность применения их в медицине.

Аналогами заявленных соединений общей формулы I по структуре и фармакологическому действию являются лекарственные препараты теофиллин, дипрофилин, эуфилин и другие, которые применяются в качестве спазмолитических, бронхорасширяющих и сосудорасширяющих средств. В эксперименте эти препараты расслабляют гладкую мускулатуру различных органов (бронхов, сосудов), уменьшают спазмогенное действие хлорида бария, гистамина, серотонина, ацетилхолина. Их фармакологическое (спазмолитическое) действие реализуется путем ингибирования фермента фосфодиэстеразы, что приводит к накоплению в клетках органов циклического 3,5-аденозинмонофосфата.

Теофиллин, дипрофилин, эуфилин широко применяются при лечении бронхиальной астмы, относящейся к аллергическим заболеваниям. Для этой цели используют также противогистаминные препараты димедрол, пипольфен, супрастин и другие. Эти препараты часто недостаточно эффективны.

В связи с индивидуальной чувствительностью больных аллергическими заболеваниями и возможностью снижения терапевтического эффекта известных противогистаминных препаратов при их длительном применении необходим поиск новых противогистаминных препаратов среды соединений различных химических классов.

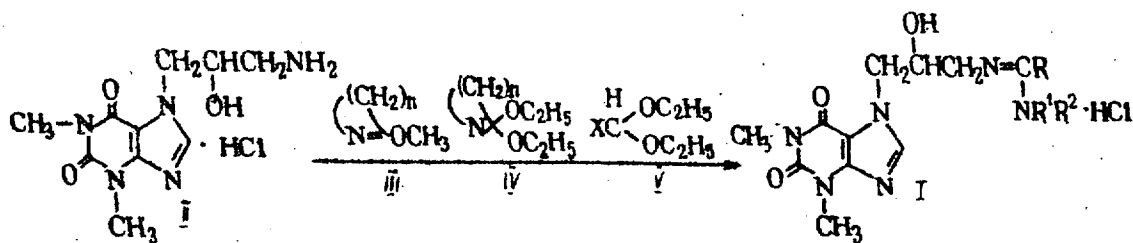
Современная замена одного противогистаминного лекарственного препарата другим, относящимся к новому для этих средств химическому классу, позволяет поддерживать терапевтический эффект на необходимом уровне.

Цель изобретения - расширение арсенала средств, обладающих одновременно противогистаминной активностью и бронхорасширяющим действием в ряду пуринов.

Цель достигается новыми производными 7-(2-окси-3-амидинопропил)теофиллина общей формулы I.

Соединение общей формулы I представляет собой кристаллическое вещество белого цвета, температура плавления 195-285°C, растворимое в воде, устойчивое при хранении.

Предлагаемое соединение общей формулы I получают известными методами путем взаимодействия гидрохлорида 7-(2-окси-3-аминопропил)теофиллина (II) с избытком лактимного эфира (III) или ацетала лактама (IV) или амида (V) в среде кипящего абсолютного спирта согласно следующей схеме:



где X - диметиламино-, морфолино- или пиперидино-группа.

Исходные соединения, необходимые для синтеза предлагаемых соединений доступны.

Гидрохлорид 7-(2-окси-3-аминопропил)-теофиллина представляет собой белое кристаллическое вещество, растворимое в воде, т. пл. 277-279°C.

Пример 1. Получение гидрохлорида 7-[2-окси-3-[(гексагидроазепинилиден-2)-имино]-пропил]-теофиллина.

Смесь 14,5 г (0,05 моль) гидрохлорида 7-(2-окси-3-аминопропил)-теофиллина и 8 г (0,053 моль) 0-метилкапролактама кипятят в 100 мл абсолютного этилового спирта в течение 2 ч. Реакционную массу охлаждают и фильтруют. Осадок кристаллизуют из ДМФА.

Получают 13,1 г (67,6%) гидрохлорида 7-[2-окси-3-[(гексагидроазепинилиден-2)-имино]-пропил]теофиллина (соединение 1), т. пл. 281-283°C.

Найдено, %: С 49,94; Н 6,42; С $\bar{\bar{r}}$ 9,26; N 22, 12.

Вычислено, %: С 49,93; Н 6,50; С $\bar{\bar{r}}$ 9,23; N 21,85.

$C_{16}H_{24}N_3O \cdot HCl$.

Получение гидрохлорида 7-(2-окси-3-аминопропил)теофиллина.

Смесь 27,2 г (0,1 моль) 7-(2-окси-3-хлорпропил)теофиллина и 100 мл 25% водного раствора амиака перемешивают при 50-60°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают, фильтруют, фильтрат упаривают досуха. Остаток кристаллизуют из изопропилового спирта.

Получают 16,4 (56,94%) гидрохлорида 7-(2-окси-3-аминопропил)-теофиллина, т. пл. 277-279°C.

Найдено, %: С 41,53; Н 5,68; С $\bar{\bar{r}}$ 12,23; N 24,06.

Вычислено, %: С 41,45; Н 5,53; С $\bar{\bar{r}}$ 12,26; N 24,18.

$C_{10}H_{15}N_3O_3 \cdot HCl$.

ИК-спектр, $\bar{\nu}$ см⁻¹: 1714, 1668 (СО); УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ) нм: 275 (3,99).

Получение 7-(2-окси-3-фтальимидо-пропил)теофиллина.

Смесь 44 г (0,244 моль) теофиллина, 2-окси-3-хлорпропилфтальимида - 68,5 г (0,286 моль) и 34,3 г (0,244 моль) поташа перемешивают в 500 мл диметилформамида 1,5 ч при 125-130°C. Смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают.

Получают 74,92 г (80%) 7-(2-окси-3-фтальимидопропил)теофиллина, т. пл. 338-339,5°C (из ДМФА).

Найдено, %: С 56,21; Н 4,60; N 18,26.

Вычислено, %: С 56,25; Н 4,43; N 18,23.

$C_{18}H_{17}N_5O_5$.

Получение гидрохлорида 7-(2-окси-3-аминопропил)-теофиллина.

Смесь 74,92 г (0,196 моль) 7-(2-окси-3-фтальимидопропил)-теофиллина и 20 г (0,4 моль) гидразингидрата в 600 мл бутанола кипятят 2 ч, охлаждают и фильтруют. Осадок на фильтре промывают метанолом, затем его размешивают с 300 мл воды, подкисленной до pH 2, и отфильтровывают гидразид фталевой кислоты, фильтрат упаривают досуха, остаток кристаллизуют из 90%-ного ДМФА.

Получают 44,6 г (78,75%) гидрохлорида 7-(2-окси-3-аминопропил)-теофиллина, т. пл. 277-279°C.

Проба смешения веществ, полученных двумя способами, плавится при той же температуре 277-279°C.

Пример 2. Получение гидрохлорида 7-[2-окси-3-[(1-метилпирролидилен-2)-имино]-пропил]-теофиллина.

Смесь гидрохлорида 7-(2-окси-3-аминопропил)-теофиллина 2,5 г (0,01 моль) и 2,1 г (0,012 моль) диэтилового ацетата N-метилбутиролактама в 10 мл абсолютного спирта кипятят 1,5 ч. Реакционную массу охлаждают до 5-10°C, подкисляют спиртовой HCl до pH 4 и выдерживают в течение 12-13 ч при 5-7°C. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из спирта.

Получают 2,43 г (65,6%) гидрохлорида 7-[2-окси-3-[(1-метилпирролидилен-2)-имино]-пропил]теофиллина (соединение 2), т. пл. 227-228°C.

Найдено, %: С 48,56; Н 6,50; С $\bar{\bar{r}}$ 9,77; N 22,60.

Вычислено, %: С 48,58; Н 6,20; С $\bar{\bar{r}}$ 9,58; N 22,68.

$C_{15}H_{22}N_6O_3 \cdot HCl$.

ИК-спектр, $\bar{\nu}$ см⁻¹: 1690, 1650 (СО); УФ-спектр λ_{max} (lg ϵ) нм: 275 (3,96).

В условиях примера 2 из гидрохлорида 7-(2-окси-3-аминопропил)-теофиллина и диэтилового ацетата N-метилвалеролактама получают (70,3%) гидрохлорид 7-[2-окси-3-[(1-метилпирролидилен-2)-имино]-пропил]теофиллина (соединение 3), т. пл. 225-227°C (из ДМФА).

Найдено, %: С 49,78; Н 6,46;
 С₇ 9,41; N 21,13.
 Вычислено, %: С 49,93; Н 6,50;
 С₇ 9,23; N 21,85.
 С₁₆Н₂₄Н₆О₅·НСl.
 ИК-спектр, ν см⁻¹: 1717, 1680 (СО)
 УФ-спектр, λ_{\max} (lg E) нм: 275
 (3,93).

В условиях примера 2 из гидрохлорида 7-(2-окси-3-аминопропил)-теофиллина и диэтилового ацетата N-метилкапролактама получают (52,7%) гидрохлорид 7-[2-окси-3-[(1-метилгексагидроазепинилиден-2)-имино]-пропил]-теофиллинов (соединение 4), т. пл. 199-201°C.

Найдено, %: С 51,16; Н 6,82;
 С₇ 8,85; N 21,13.
 Вычислено, %: С 51,19; Н 6,77;
 С₇ 8,90; N 21,07.
 С₁₇Н₂₆Н₆О₅·НСl
 ИК-спектр, ν см⁻¹: 1700, 1655 (СО).
 УФ-спектр, λ_{\max} (lg E) нм: 275
 (3,94).

Пример 3. Получение гидрохлорида 7-[2-окси-3-(N-морфолинометилен)-аминопропил]-теофиллина.

Смесь 5,8 г (0,02 моль) гидрохлорида 7-(2-окси-3-аминопропил)-теофиллина и 5,7 г (0,03 моль) диэтилового ацетата морфолина кипятят 1 ч в 30 мл абсолютного этилового спирта. Смесь охлаждают до 5-10°C, прибавляют насыщенный спиртовой раствор НСl до рН 4 и выдерживают 12-13 ч при 5-7°C. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из метилового спирта с добавлением изопропилового спирта.

Получают 4,5 г (58,2%) гидрохлорида 7-[2-окси-3-(N-морфолинометилен)-аминопропил]-теофиллина (соединение 5), т. пл. 207-208°C.

Найдено, %: С 46,28; Н 6,11;
 С₇ 9,23; N 21,77.
 Вычислено, %: С 46,57; Н 5,95;
 С₇ 9,18; N 21,73.
 С₁₅Н₂₂Н₆О₄·НСl
 ИК-спектр, ν см⁻¹: 1695, 1654 (СО)
 УФ-спектр, λ_{\max} (lg E) нм: 275
 (3,91).

В условиях примера 2 из гидрохлорида 7-(2-окси-3-аминопропил)-теофиллина и диэтилового ацетата пиперидина получают (51,6%) гидрохлорид 7-[2-окси-3-(N-пиперидинометилен)-аминопропил]-теофиллина (соединение 6), т. пл. 208-210°C.

Найдено, %: С 49,90; Н 6,38;
 С₇ 9,19; N 21,82.
 Вычислено, %: С 49,93; Н 6,50;
 С₇ 9,23; N 21,85.
 С₁₆Н₂₄Н₆О₅·НСl.
 ИК-спектр, ν см⁻¹: 1698, 1658 (СО)
 УФ-спектр, λ_{\max} (lg E) нм: 275
 (3,94).

В условиях примера 3 из гидрохлорида 7-(2-окси-3-аминопропил)-теофиллина и диэтилового ацетата диметилформамида получают (62,4%) гидрохлорид N-[2-окси-3-(теофиллинил-7)-пропил]-N',N''-диметилформамидина (соединение 7), т. пл. 195-196°C.

Найдено, %: С 45,42; Н 6,00;
 С₇ 10,17; N 24,50.
 Вычислено, %: С 45,28; Н 6,09;
 С₇ 10,30; N 24,38.
 С₁₃Н₂₀Н₆О₅·НСl
 ИК-спектр, ν см⁻¹: 1696, 1661 (СО)
 УФ-спектр, λ_{\max} (lg E) нм: 275
 (3,92).

Исследование биологической активности заявляемых соединений общей формулы I проведено в лаборатории фармакологии ВНИХФИ.

Все соединения общей формулы I обладают избирательной противогистаминной активностью и бронхорасширяющим действием.

Исследование противогистаминной активности и бронхорасширяющего действия соединений общей формулы I проводилось на наркотизированных и ненаркотизированных морских свинках массой 350-550 г, крысах 100-150 г, мышках 16-18 г и на изолированных органах-отрезке подвздошной кишки морской свинки.

Соединения общей формулы I сравнивались по активности с лекарственными препаратами теофиллином и димедролом.

В результате исследования установлено, что соединения общей формулы I в отличие от теофиллина обладают преимущественной противогистаминной активностью, они обладают также бронхорасширяющим действием и практически не влияют на холинореактивные и серотонинореактивные системы организма.

В опытах на наркотизированных морских свинках модифицированным методом Концетта-Росслера изучено влияние соединений формулы I на тонус бронхиальной мускулатуры и бронхо-

констрикторное действие гистамина, серотонина, ацетилхолина, которые вводили внутривенно в дозах 5,5-7 и 10 мкг/кг соответственно. Установлено, что теofilлин в дозах 5 - 10 мг/кг (внутривенно) уменьшает действие гистамина на 80-90%, действие теofilлина в указанных дозах продолжается 1-2 ч.

Заявленные соединения общей формулы I по этому показателю превосходят действие теofilлина, уменьшают гистаминовый бронхоспазм на 80-90% в меньших дозах и на более длительное время - до 4 ч (см. таблицу).

Димедрол в этих опытах предотвращает действие гистамина при дозе 0,25-0,5 мг/кг, но его действие при этой дозе менее продолжительно и не превышает 1-1,5 ч.

В опытах на ненаркотизированных морских свинках при ингаляции животным аэрозоли 1%-ного раствора гистамина предлагаемые соединения общей формулы I при внутрибрюшном введении в дозе 50 мг/кг более чем в два раза по сравнению с контролем увеличивают латентный период интоксикации, которая проявляется клонико-тоническими судорогами и остановкой дыхания. При этом соединения I защищают всех подопытных животных от летальной гистаминовой интоксикации (при 100% летальности в контрольной группе).

Теofilлин в тех же условиях опыта и при дозе 50 мг/кг лишь на 30 - 40% увеличивает латентный период интоксикации и защищает от летальных исходов только 40% животных.

Димедрол предупреждает токсические эффекты аэрозоли гистамина и защищает животных от летальных исходов при внутрибрюшном введении в дозах 15-25 мг/кг.

В опытах на изолированных органах (отрезок подвздошной кишки морской свинки) определяли спазмолитическую активность соединений общей формулы I в сравнении в теofilлином при спазмах, вызванных гистамином (в концентрации $1 \cdot 10^{-7}$ г/мл) и хлоридом бария (в концентрации $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл). Установлено, что величина ЭК₅₀ (эффективная концентрация вещества, снижающая действие гистамина на 50%) для заявляемых соединений составляет 5×10^{-6} - $1 \cdot 10^{-5}$ г/мл, для теofilлина - $1 \cdot 10^{-4}$ г/мл. Димедрол предотвращает действие гистамина (ЭК₅₀ = 1×10^{-7} г/мл)⁶, но оказывает лишь слабое спазмолитическое действие при сокращении кишки, вызванным хлоридом бария.

Важным преимуществом соединений общей формулы I является их низкая токсичность. LD₅₀ теofilлина при внутривенном введении мышам составляет 147 мг/кг, димедрол - 39 мг/кг, у соединений общей формулы I эта величина находится в пределах 230 - 310 мг/кг. Таким образом, у соединений общей формулы I разница между эффективными противогистаминными дозами и токсическими дозами больше чем у димедрол или теofilлина. Результаты фармакологических испытаний представлены в таблице.

Наиболее активным соединениям является гидрохлорид 7-[2-окси-3-(N-морфолинометил)-аминопропил]-теofilлина (соединение 5), который близок по действию к димедролу, но превосходит его по длительности действия.

Важное значение имеет тот факт, что впервые в ряду пурина найдены соединения, обладающие одновременно противогистаминной активностью и бронхорасширяющим действием.

Результаты исследования фармакологической
активности соединений общей формулы I

Соединения, №	Доза соединения, уменьшающая бронхоконструкторное действие на 80-90%, мг/кг			ЭК ₅₀ при спазме кишки, г/мл		ЛД ₅₀ , мг/кг
	гистамин	серотонин	ацетилхолин	гистамин	хлорид бария	
1.	>32	>32	Не влияет	$1 \cdot 10^{-4}$	Не влияет	310
2.	16	>32	>32	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$	265
3.	12	>32	>32	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$	295
4.	32	>32	Не влияет	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$	280
5.	0,5	>32	16-24	$5 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	235
6.	5-8	>32	24	$5 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	240
7.	8	Не влияет	>32	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-4}$	232,5
Теофиллин	5-7,5	10	10	$1 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-5}$	147
Димедрол	0,25-0,5	1-2	1-2	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-4}$	39

* Нумерация соединений соответствует нумерации соединений, приведенных в примерах описания.

Редактор Л. Письман

Техред М. Ходанич

Корректор М. Самборская

Заказ 6053/1

Тираж 379

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4