

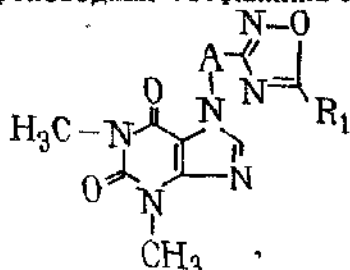


ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ

- (21) 3568848/23-04  
(22) 11.03.83  
(31) 762/82; 762/82  
(32) 12.03.82; 21.01.83  
(33) HU  
(46) 07.07.87. Бюл. № 25  
(71) Хиноин Дьёдьсер еш Ведьесети Тер-  
мекек Дьяра РТ (HU)  
(72) Деже Карбонитш, Мариа Сомор,  
Гергей Хейа, Ида Свобода, Пал Кишш,  
Чаба Гёнци, Эндре Палоши, Габор Ко-  
вач, Юдит Кун, Эмиль Минкер, Шандор  
Вирга, Дьюла Шебештьен и Тамаш Сютш (HU)  
(53) 547.857.4.07(088.8)  
(56) Гетероциклические соединения. /Под  
ред. Р.Эльдерфильда, М.: Мир, 1969,  
т. 8, с. 289.  
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ  
ТЕОФИЛЛИНА ИЛИ ИХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ  
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ  
(ЕГО ВАРИАНТЫ)  
(57) Изобретение касается замещенных  
гетероциклических соединений, в част-  
ности производных теofilлина общей фор-  
мулы



где А - прямой или разветвленный  
 $C_1-C_5$ -алкилен или группа  $-CH_2-CH(OH)CH_2-$   
 $R_1^2$  - прямой или разветвленный алкил,  
галоидалкил или окси ( $C_1-C_{10}$ )-алкил ;

$C_5-C_6$ -циклоалкил, 2-этоксиэтил, карбо-  
нил- ( $C_1-C_6$ -алкил), группа  $-(CH_2)_n-$   
 $-CH_2NR_2R_3$ ,  $n = 0, 1, 2, 3$ ;  $R_2$  и  $R_3$  -  
прямой или разветвленный  $C_1-C_4$ -алкил  
или вместе с атомом азота образуют  
пиперидиновый, морфолиновый, пирроли-  
диновый или пиперазиновый цикл, в ко-  
торых атом азота может быть замещен  $CH_3$ ;  
или  $R_1$  - OH, не- или замещенный гид-  
роксифенил, гидроксил, бензил,  
2,2-дифенилэтил, теofilлинил-7-метил,  
или их кислотно-аддитивных солей.  
Вещества (I) могут быть использованы  
в медицине как противокашлевые сред-  
ства. Для выявления активности среди  
производных указанного класса полу-  
чены новые (I) двумя вариантами спосо-  
ба. По одному варианту получают I из  
амидоксима (группа  $A-C(=NOH)NH_2$ ) и  
эфира  $R_1-C(O)OR_4$ , где  $R_1$  указано вы-  
ше,  $R_4$  -  $C_1-C_4$ -алкил, в присутствии  
гидроокиси щелочного или щелочнозе-  
мельного металла или его алкоголята  
в среде органического растворителя  
с выделением целевого продукта в ви-  
де основания или соли. По другому ва-  
рианту получают I из аналогичного ами-  
доксима и кислоты  $R_1^2-C(O)OH$ , где  
 $R_1^2$  - указано выше, или ее ацилирую-  
щего производного с последующей цик-  
лизацией полученного ациламидоксима  
при pH 6-8, преимущественно 6,6-7,4.  
Испытания показывают, что I менее ток-  
сичны и более активны, чем известные  
противокашлевые средства - кодеин и  
превоксидиазин. 2 с.п. ф-лы, 2 табл.

Изобретение относится к способу получения производных теofilлина или их кислотно-аддитивных фармакологических приемлемых солей - новых биологически активных соединений, которые могут найти применение в медицине.

Цель изобретения - получение новых производных теofilлина, обладающих противокашлевым действием с высокой терапевтической активностью и более низкой токсичностью.

Пример 1. А. 25,2 г 2-(теofilлин-7-ил)-ацетамидоксима растворяют в 250 мл уксусного ангидрида при нагревании. Раствор оставляют стоять в течение ночи и на следующий день смешивают с 250 мл диэтилового эфира. Получают 27,6 г (94%) 2-(теofilлин-7-ил)-0-ацетилацетамидоксима, который плавится при 201°C (из этанола).

Б. 25,2 г 2-(теofilлин-7-ил)-ацетамидоксима в смеси из 400 мл безводного ацетона и 10,2 г триэтиламина при перемешивании вводят во взаимодействие с 78,5 г ацетилхлорида. Получают 23,1 г (78%) 2-(теofilлин-7-ил)-0-ацетилацетамидоксима, который плавится при 201°C.

В. 2,94 г 2-(теofilлин-7-ил)-0-ацетилацетамидоксима в 20 мл пиридина в течение 2 ч нагревают на водяной бане. Затем растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из воды. Получают 2,58 г (93%) 7-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теofilлина, который плавится при 135-136°C.

Циклизацию можно осуществлять, беря вместо пиридина также уксусный ангидрид, уксусную кислоту или смесь обоих.

Г. 15,12 г 2-(теofilлин-7-ил)-ацетамидоксима в смеси из 120 мл уксусной кислоты и 8 мл уксусного ангидрида в течение 2 ч нагревают на водяной бане. После отгонки растворителя получают 16,06 г (91%) 7-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теofilлина, который плавится при 135°C (из метанола).

Д. Смесь из 5,04 г 2-(теofilлин-7-ил)-ацетамидоксима, 2,16 г метилата натрия, 10 мл этилацетата и 200 мл толуола при перемешивании кипятят в течение 20 ч с насадкой для водоотделения. В течение этого времени в целом добавляют к смеси еще 10 мл этилаце-

тата в 5 порций. После выпаривания растворителя и кристаллизации из воды получают 4,1 г (74%) 7-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теofilлина, который плавится при 135-136°C.

Е. Смесь из 5,04 г 2-(теofilлин-7-ил)-ацетамидоксима, 2,16 г метилата натрия и 10 мл этилацетата в 150 мл метанола выдерживают при 100°C в течение 8 ч под давлением и при постоянном встряхивании. После обработки получают 4,8 г (87%) 7-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теofilлина, который плавится при 135-136°C.

Ж. 2,94 г 2-(теofilлин-7-ил)-0-ацетил-ацетамидоксима в 20 мл уксусной кислоты кипятят в течение 2 ч. Получают 2,62 г (94%) 7-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теofilлина, который плавится при 134-135°C.

З. 29,42 г 2-(теofilлин-7-ил)-0-ацетил-амидоксима растворяют в 400 мл воды при 97-99°C и с помощью триэтиламина устанавливают pH 7. Раствор выдерживают в течение 5,5 ч при указанной температуре и затем с помощью соляной кислоты устанавливают pH 1. После экстракции 4 раза по 50 мл дихлорэтана, отгонки растворителя и перекристаллизации остатка из воды получают 24,5 г 7-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теofilлина, который плавится при 135-136°C.

И. Используемый в примерах амидоксим получают следующим образом.

10,96 г 7-цианметилтеofilлина, 7,64 г гидроксиламингидрохлорида, 5,98 г метилата натрия и 50 мл метанола кипятят на водяной бане в течение 5 ч. Получают 9,85 г (78%) 2-(теofilлин-7-ил)-ацетамидоксима, который плавится при 224°C (из водного этанола).

К. Используемый в качестве исходного вещества 0-ацетиламидоксим получают следующим образом.

Смесь из 25,42 г 2-(теofilлин-7-ил)-ацетамидоксима, 100 мл дихлорэтана и 10,8 г уксусного ангидрида перемешивают в течение 3 ч при 50-55°C. После обработки получают 28,8 г 2-(теofilлин-7-ил)-0-ацетиламидоксима, который плавится при 197-198°C, и тотчас может перерабатываться далее.

Пример 2. 25,2 г 2-(теofilлин-7-ил)-ацетамидоксима в 400 мл безводного ацетона в присутствии 8,6 г бикарбоната натрия ацилируют раство-

ром 11,3 г хлорацетилхлорида в 40 мл ацетона. Получают 27 г (83%) 2-(теофиллин-7-ил)-0-хлорацетил-ацетамидоксима. Продукт высушивают в вакууме (133 Па) при 105°C до постоянного веса (примерно 20-60 мин). После перекристаллизации из метанола получают 19,1 г (62%) 7-[(5-хлорметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллина, который плавится при 146-148°C.

**Пример 3.** А. Смесь из 5,04 г 2-(теофиллин-7-ил)-ацетамидоксима, 2,16 г метилата натрия, 6,37 г этилового эфира диэтиламиноуксусной кислоты и 100 мл толуола кипятят в течение 1,5 ч. Кипящую смесь выпаривают и остаток после выпаривания кристаллизуют из циклогексана. Получают 5,4 г (32%) 7-[(5-диэтиламинометил-1,2,4-оксадиазол)-метил]-теофиллина, который плавится при 68-70°C. Гидрохлорид плавится при 206-210°C.

Б. Смесь из 9,0 г 7-[(5-хлорметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллина, 6 мл диэтиламина и 50 мл толуола перемешивают в течение 8 ч на водяной бане и затем выпаривают при пониженном давлении. Остаток промывают водой и затем растворяют в 50 мл горячего этанола. Раствор осветляют с помощью активированного угля и смешивают с солянокислым этанолом. Получают 8,3 г 7-[(5-диэтиламинометил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллингидрохлорида, который плавится при 207-210°C.

В. К раствору 5,04 г 2-(теофиллин-7-ил)-ацетамидоксима в 40 мл безводного пиридина при перемешивании и охлаждении (максимально при 20°C) прикапывают 3,0 г диэтиламиноацетилхлорида. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре и затем в течение 2 ч на водяной бане. Смесь выпаривают досуха и из остатка в этаноле образуется гидрохлорид. Получают 6,1 г (83,8%) 7-[(5-диэтиламинометил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллин-гидрохлорида, который плавится при 208-210°C.

Г. К суспензии 3,27 г полученного согласно примеру 2, 2-(теофиллин-7-ил)-0-хлорацетилацетамидоксима в 20 мл толуола прикапывают 3 мл диэтиламина. Смесь кипятят в течение 8 ч. Полученный с солянокислым этанолом 7-[(5-диэтиламинометил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-

метил]-теофиллин-гидрохлорид плавится при 207-209°C. Выход 2,6 г (71%).

Д. Смесь из 5,04 г 2-(теофиллин-7-ил)-ацетамидоксима, 2,16 г метилата натрия, 6,37 г этилового эфира диэтиламиноуксусной кислоты и 80 мл метанола перемешивают при 100°C в закрытой системе под давлением в течение 10 ч. После обработки получают 5,2 г (80%) 7-[(5-диэтиламинометил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллина, который плавится при 69-70°C (из циклогексана).

Е. 30,9 г 7-[(5-хлорметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллина и 18,6 г фталимида калия в 300 мл диметилформамида кипятят при постоянном перемешивании в течение 6 ч. Диметилформамид отгоняют при пониженном давлении, остаток растирают с 300 мл этанола, смешивают с 5,2 г гидразингидрата и нагревают 2 ч на водяной бане. Затем смесь сильно подкисляют водной соляной кислотой, кипятят и кипящий раствор фильтруют. Фильтрат выпаривают. Путем кристаллизации из метанола получают 24,7 г (74,2%) 7-[(5-аминометил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллин-гидрохлорида, который плавится при 204-207°C.

Ж. 3,34 г 7-[(5-аминометил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллин-гидрохлорида, 0,8 г формиата натрия и 30 мл 90%-ной муравьиной кислоты нагревают на водяной бане до тех пор, пока все не расплавится. После охлаждения добавляют 4,5 мл 30%-ного формальдегида. Смесь нагревают на водяной бане в течение 8 ч, затем выпаривают досуха и остаток растирают с 10 мл 10%-ного раствора гидроксида натрия. Органическое вещество экстрагируют хлороформом. С солянокислым этанолом получают 1,95 г (55%) 7-[(5-диметиламинометил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллин-гидрохлорида, который плавится при 211-213°C.

З. 3,34 г 7-[(5-аминометил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллин-гидрохлорида и 4,5 г карбоната калия в 80 мл диметилформамида при комнатной температуре смешивают с 2,2 г этилбромидом и перемешивают 7 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. С солянокислым этанолом получают 2,2 г (62%) 7-[(5-диэтиламинометил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофил-

лин-гидрохлорида, который плавится при 207-208°C (этанол).

Пример 4. А. Смесь из 25,2 г 2-(теофиллин-7-ил)-ацетамидоксима, 200 мл толуола, 6,8 г метилата натрия и 34,6 г этилового эфира  $\beta$ -диэтиламинопропионовой кислоты в снабженной водоотделителем колбе при постоянном перемешивании кипятят в течение 4 ч. После фильтрации с помощью 11,6 г малеиновой кислоты образуется соль. Получают 40,5 г (85%) 7-[(5-(2-диэтиламиноэтан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллинмалеината, который плавится при 127-128°C.

Б. Смесь из 5,04 г 2-(теофиллин-7-ил)-ацетамидоксима, 2,16 г метилата натрия, 6,4 г этилового эфира диэтиламинопропионовой кислоты и 100 мл толуола вводятся во взаимодействие согласно примеру А. Получают 6,3 г (87%) 7-[(5-(2-диэтиламиноэтан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллина, который плавится при 69-70°C (циклогексан).

В. К смеси из 25,2 г 2-(теофиллин-7-ил)-ацетамидоксима, 400 мл ацетона и 8,6 г бикарбоната натрия добавляют раствор 9,1 г хлорангидрида акриловой кислоты в 40 мл ацетона. Получают 28,1 г 2-(теофиллин-7-ил)-0-акроил-ацетамидоксима, который плавится при 160-165°C (метанол).

Г. 6,12 г сырого 2-(теофиллин-7-ил)-0-акроил-ацетамидоксима вместе с 25 мл диэтиламина нагревают на нагретой до 110°C бане в течение 6 ч. Основание отгоняют при пониженном давлении, остаток кристаллизуют из циклогексана. Получают 5,8 г (80%) 7-[(5-(2-диэтиламиноэтан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллина, который плавится при 78-80°C.

Д. Смесь из 12,6 г 2-(теофиллин-7-ил)-ацетамидоксима, 10 г этилакрилата, 5,2 мл диэтиламина, 3,4 г этилата натрия и 200 мл этанола под давлением и при постоянном перемешивании кипятят при 10°C в течение 15 ч. Затем получают соль с малеиновой кислотой. Получают 14,5 г (61%) 7-[(5-(2-диэтиламиноэтан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллин-малеината, который плавится при 126-128°C.

Б. Смесь из 12,6 г 2-(теофиллин-7-ил)-ацетамидоксима, 10 г этилакрилата, 280 мл этанола и 3,4 этилата натрия при перемешивании кипятят в течение

15 ч. Получают 16,0 г (95%) сырого 7-[(5-(2-этоксипропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллина. Продукт в 20 мл диэтиламина при перемешивании в течение 8 ч выдерживают на масляной бане с температурой 110°C. Затем выпаривают при пониженном давлении, остаток промывают путем растирания с водой и в кипящем этаноле с помощью 5,8 г малеиновой кислоты получают соль. Получают 16,2 г (68%) 7-[(5-(2-диэтиламиноэтан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллинмалеината, который плавится при 125-128°C.

Ж. Смесь из 5,04 г 2-(теофиллин-7-ил)-ацетамидоксима, 4,8 г этилового эфира акриловой кислоты, 2,16 г этилата натрия и 100 мл метанола при перемешивании и под давлением выдерживают в течение 12 ч при 100°C. После отгонки растворителя остаток кристаллизуют из воды. Получают 5,3 г (87%) 7-[(5-(2-оксипропил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллина, который плавится при 145°C. Сырое соединение в смеси из 20 мл тионилхлорида и 20 мл бензола кипятят в течение 2 ч. После отгонки растворителя остается 7-[(5-(2-хлорэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллин, который после добавки 50 мл диметилформамида, 6 мл диэтиламина и 5 г карбоната калия при интенсивном перемешивании выдерживают в течение 10 ч при 100°C. Получают 4,4 г (61%) 7-[(5-(2-диэтиламиноэтил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллина, который плавится при 65-68°C (циклогексан).

Пример 5. Смесь из 5,04 г 2-(теофиллин-7-ил)-ацетамидоксима, 5,76 г этилового эфира левоулиновой кислоты, 1,12 г гидроксида калия и 100 мл толуола в снабженной водоотделителем колбе при перемешивании кипятят в течение 1,8 ч. Получают 5,3 г (83%) 7-[(5-(бутан-3-он-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллина, который плавится при 135-140°C (этанол).

Пример 6. 3,32 г полученного согласно примеру 5 7-[(5-(бутан-3-он-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллина в 80 мл бензола нагревают вместе с 6 мл изопропиламина под давлением и при 80°C и выдерживают 4 ч при этой температуре. После выпаривания, остаток растворяют в 80 мл метанола и восстанавливают 0,8 г тетрагид-

робората натрия. Получают 2,0 г (53%) 7-[(5-3-изопропиламино-бутан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-метил]-теофиллина, который плавится при 55-61°C.

**Пример 7.** Смесь из 25,2 г 2-(теофиллин-7-ил)-ацетамидоксима, 200 мл толуола, 6,8 г метилата натрия и 37,4 г этилового эфира  $\gamma$ -диэтиламинomásляной кислоты вводят во взаимодействие согласно примеру 4А. Получают 38 г (77%) 7-[(5-(3-диэтиламино-пропан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллинмалеината, который плавится при 119-121°C.

**Пример 8.** Смесь из 25,2 г 2-(теофиллин-7-ил)-ацетамидоксима, 200 мл толуола, 6,8 г метилата натрия и 40,2 г этилового эфира  $\delta$ -диэтиламиновалериановой кислоты вводят во взаимодействие описанным в примере 4А образом. Получают 40,9 г (81%) 7-[(5-(4-диэтиламинобутан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллинмалеината, который плавится при 130-132°C.

**Пример 9.** А. 13,3 г амидоксима  $\beta$ -(теофиллин-7-ил)-пропионовой кислоты растворяют в 40 мл уксусного ангидрида и кипятят в течение 1 ч. Получают 5,1 г (88%) 7-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-этан-1-ил]-теофиллина, который плавится при 115-116°C (этилацетат).

Б. Смесь из 2,6 г амидоксима  $\gamma$ -(теофиллин-7-ил)-пропионовой кислоты, 0,68 г этилата натрия, 10 мл этилацетата и 30 мл этанола нагревают под давлением до 110°C и выдерживают при этой температуре в течение 12 ч. Получают 2,2 г (76%) 7-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-этан-1-ил]-теофиллина, который плавится при 113-115°C (этанол).

**Пример 10.** А. Раствор 39,19 г металлического натрия в 500 мл метанола добавляют к раствору 118,4 г гидроксиламингидрохлорида в 1000 мл кипящего метанола. После фильтрации фильтрат добавляют к 112,6 г 7-(2-гидрокси-3-цианопропан-1-ил)-теофиллину. Смесь нагревают в течение 30 ч. Получают 125,0 г (93%) амидоксима 3-(теофиллин-7-ил)-2-оксипропионовой кислоты, которая плавится при 200-202°C.

Б. 6,28 г полученного в предыдущем п. А амидоксима вместе с 1,38 г этилата натрия, 30 мл этилацетата и 100 мл этанола кипятят при перемешивании в течение 12 часов. Получают

5,7 г (89%) 7-(2-окси-3)-5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил-(пропан-1-ил)-теофиллина, который плавится при 148-150°C (этанол).

**Пример 11.** Смесь из 12,56 г полученного согласно примеру 10 А амидоксима, 14,80 г этилового эфира  $\beta$ -пиперидинопропионовой кислоты, 2,16 г метилата натрия и 200 мл толуола кипятят в течение 5 ч. После выпаривания остаток обрабатывают смесью бензола с эфиром в соотношении 1:1. Получают 11,7 г (71%) 7-(2-окси-3)-5-(2-пиперидиноэтан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил-(пропан-1-ил)-теофиллина, который плавится при 110-111°C. Т.пл. maleinata 179-180°C.

**Пример 12.** А. Смесь из 57,9 г 7-(3-хлорпропан-1-ил)-теофиллина, 12,29 г цианида натрия, 2,0 г иодида натрия и 400 мл диметилформамида перемешивают в течение 3 ч при 90°C. Получают 49,1 г (88%)  $\gamma$ -(теофиллин-7-ил)-бутиронитрила, который плавится при 146-150°C.

Б. Из полученного в примере 12 А нитрила, подобно описанного в примере 1 К, с гидроксиламином получают с 94%-ным выходом амидоксима  $\gamma$ -(теофиллин-7-ил)-масляной кислоты, который при 190°C начинает обесцвечиваться.

В. Смесь из 7,29 г амидоксима  $\gamma$ -(теофиллин-7-ил)-масляной кислоты, 9,01 г этилового эфира  $\beta$ -диэтиламинопропионовой кислоты, 1,4 г метилата натрия и 80 мл толуола кипятят в течение 2 ч. С maleиновой кислотой получается 10,45 г (80%) 7-[3-(5-(2-диэтиламиноэтан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-пропан-1-ил]-теофиллинмалеината, который плавится при 134-136°C.

**Пример 13.** А. Смесь из 3,85 г 2-(4-хлорбутан-1-ил-окси)-пирана, 4,04 г теофиллиннатрия, 0,01 г иодида натрия и 15 мл диметилформамида при перемешивании выдерживают в течение 2 ч при 110°C. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток растирают с водой, экстрагируют хлороформом и из экстракта отгоняют хлороформ. Оставшееся вязкое масло в смеси из 30 мл 96%-ного этанола и 2 г DOW EX 50 W при перемешивании кипятят в течение 8 ч. Раствор фильтруют и фильтрат выпаривают. Остаток перекристаллизуют из этилацетата. Получают 4,2 г (85%) 4-(теофиллин-7-ил)-бутанола-1.

Б. Смесь из 2,52 г полученного согласно п. А теофиллинбутанола, 30 мл бензола и 0,9 мл тионилхлорида кипятят в течение 1 ч. Остаток после отгонки растворителя масло кристаллизуется 5 при стоянии. Получают 2,61 г (96%) 1-хлор-4-(теофиллин-7-ил)-бутана, который плавится при 91-93°C.

В. Смесь из 2,7 г полученного согласно п. Б теофиллинхлорбутана, 0,51 г цианида натрия, 0,01 г иодида натрия и 10 мл диметилформамида выдерживают в течение 5 ч при 95°C. Получают 1,9 г (73%) δ-(теофиллин-7-ил)-валеронитрила, который плавится при 118-120°C (этилацетат).

Г. Описанным в примере 12 Б образом из нитрила с гидроксиламином с 82%-ным выходом получают амидоксим δ-(теофиллин-7-ил)-валериановой кислоты, который плавится при 159-162°C.

Д. Смесь из 10,0 г амидоксима δ-(теофиллин-7-ил)-валериановой кислоты, 2,3 г этилата натрия, 30 мл этилацетата и 30 мл этанола при перемешивании кипятят в течение 8 ч. Получают 8,1 г (75%) 7-[4-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-бутан-1-ил]-теофиллина, который плавится при 131-132°C (этанол).

Е. Смесь из 4,0 г амидоксима δ-(теофиллин-7-ил)-валериановой кислоты, 5,03 г этилового эфира β-пиперидинопропионовой кислоты, 0,51 г метилата натрия и 70 мл толуола кипятят с 1,58 г малеиновой кислоты, получают соль 5,15 г (91%) 7-4-[(2-пиперидиноэтан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-бутан-1-ил]-теофиллин-малеината, который плавится при 146-147°C.

Пример 14. А. Путем взаимодействия 16,8 г теофиллиннатрия, 17,2 г 2-(5-хлорпентан-1-ил-окси)-пирана и 0,5 г иодида натрия в 30 мл диметилформамида описанным в примере 13 А образом получают 13,5 г (61%) 5-(теофиллин-7-ил)-пентанола-1, который плавится при 113-115°C.

Б. Описанным в примере 13 Б образом 13,1 г 5-(теофиллин-7-ил)-пентанола-1 вводят во взаимодействие с 3,8 мл тионилхлорида и 0,2 мл пиридина в 60 мл бензола. Получают 11,5 г (93%) 1-хлор-5-(теофиллин-7-ил)-пентана, который плавится при 78-80°C.

В. Описанным в примере 13 В образом 10,0 г 1-хлор-5-(теофиллин-7-ил)-пентана и 2,44 г цианида калия в 40 мл

диметилформамида вводят во взаимодействие друг с другом. Получают 7,93 г (76,5%) 7-(5-цианопентан-1-ил)-теофиллина, который плавится при 86-88°C.

Г. Из полученного согласно В нитрила (5,5 г) описанным в примере 12 Б образом получают амидоксим ε-(теофиллин-7-ил)-гексановой кислоты с выходом 5,2 г (85%). Т.пл. 171-174°C.

Д. 3,08 г амидоксима ε-(теофиллин-7-ил)-гексановой кислоты при слабом нагревании растворяют в 10 мл уксусного ангидрида. Раствор в течение 3 ч нагревают на водяной бане и затем охлаждают. К осадившейся кристаллической массе добавляют 10 мл диэтилового эфира. Продукт отсасывают и промывают эфиром. Получают 2,95 г (93%) 7-[5-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-пентан-1-ил]-теофиллина, который плавится при 160-162°C.

Пример 15. 9,42 г амидоксима 3-(теофиллин-7-ил)-2-оксипропионовой кислоты примешивают в раствор 1,38 г металлического натрия в 150 мл этанола и смесь после добавки 8,16 г метилбензоата нагревают 12 ч на водяной бане. После выпаривания получают 8,5 г (74%) 7-[2-окси-3-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-пропан-1-ил]-теофиллина, который плавится при 179-180°C (этанол).

Пример 16. Смесь из 5,04 г 2-(теофиллин-7-ил)-ацетамидоксима, 2,16 г метилата натрия и 4,72 г диэтилкарбоната в 100 мл толуола кипятят в течение 2 ч и затем выпаривают. Остаток после выпаривания кристаллизуется из воды. Получают 4,3 г (82%) 7-[(5-окси-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллина, который плавится при 206-207°C.

Аналогичным образом получают представленные в табл. 1 соединения.

Пример 86. 5,04 г 2-(теофиллин-7-ил)-ацетиламидоксима и 1,08 г метилата натрия суспендируют в 60 мл диметилформамида и суспензию при перемешивании в течение 15 мин смешивают с раствором 5,13 г теофиллин-7-ил-ацетилхлорида в 25 мл диметилформамида. Смесь кипятят в течение 1 ч, осветляют небольшим количеством активированного угля, фильтруют горячей и фильтрат выпаривают при пониженном давлении. Остаток растворяют в 100 мл горячего 0,1 н. раствора бикарбоната натрия. После охлаждения отделяют

кристаллы, промывают их водой и кристаллизуют из 50%-ного водного этанола. Получают 6,6 г 3-[(теофиллин-7-ил)-метил-5-теофиллин-7-ил-метил]-1,2,4-оксадиазола, который плавится при 271-272° С. Проведены биологические испытания производных теофиллина, полученных предлагаемым способом.

Успокаивающее кашель действие и токсичность некоторых характерных представителей предлагаемых согласно изобретению соединений и для сравнения с такими же параметрами для известных средств - преноксдиазина и кодеина - представлены в табл. 2. В табл. 2 Q означает успокаивающее кашель действие на морских свинках возбуждаемого путем пульверизации 15%-ной лимонной кислоты кашля, спустя 1 ч после введения испытуемого соединения (50 мг/кг внутримышечно), выраженное в процентах к контролю.

Из табл. 2 видно, что с одной стороны, соединения общей формулы (I) в большинстве случаев обладают лучшим действием, прежде всего, их терапевтический индекс намного благоприятнее; с другой стороны, длина боковой цепи A и вариации R<sub>1</sub> не вызывают существенного изменения ни в успокаивающем кашле, ни в токсичности. Большая часть предлагаемых соединений очень благоприятно может применяться в терапии. Соотношение токсичности при внутривенном введении и токсичности при пероральном введении показывает, что соединения общей формулы (I) в системе пищеварения очень хорошо абсорбируются. Это доказывают также полученные для интрадуоденального и перорального применения кривые доза - действие для успокаивающего кашля действия.

Кроме того, большая часть соединений общей формулы (I), по сравнению с преноксдиазином, хорошо растворима в воде.

Те группы предлагаемых соединений, в которых R<sub>1</sub> означает алкильную, арил-алкильную или арильную группу, обладают длительным действием против кашля и астмы, действуют бронхорасширяюще и как уменьшающие интенсивность воспаления. Так, 7-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллин, как в тесте *in vitro* на изолированной полосе трахеи кролика, так и в тесте *in vivo* по Концетту и Рёсслеру на морской

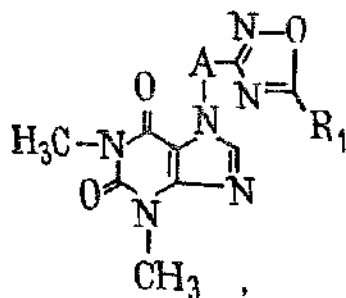
свинке значительно и через длительное время снижает вызванный гистамином спазм бронхов и проявляет также значительную активность в подавлении спровоцированного ацетилхолином или серотонином спазма, что имеет значение для применения против астматического кашля. На основании успокаивающего кашель действия измеренной на мышках и крысах токсичности внутривенно терапевтический индекс указанного соединения примерно в пять раз благоприятнее, чем стандартного вещества - кодеина - и более чем в десять раз благоприятнее, чем преноксдиазина. Как показывают исследования на находящихся под наркозом кошках, соединение повышает дыхательный объем и одновременно снижает частоту дыхания, что особенно предпочтительно для лечения заболеваний органов дыхания. Значительное терапевтическое действие указанной группы соединений заключается в том, что они также подавляют внезапное появление спровоцированной загрязненным воздухом, в первую очередь содержащим табачный дым, хронической астмы, как это показано в опытах на крысах.

Другая группа соединений общей формулы (I), а именно содержащих в качестве R<sub>1</sub> аминоалкильную группу соединений, также обладает успокаивающим кашлем и бронхорасширяющим действием, и вследствие этого их уменьшающее интенсивность воспаления действие сильно выражено. Наряду с успокаивающим кашлем действием уменьшающее активность воспаления действие соединения 7-[(5-(2-диэтиламино-этан-1-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-метил]-теофиллина в тесте с отеком, вызванным каррагенином на задней лапе крысы примерно такое же сильное, как и действие индометацина, что в первую очередь, имеет значение для лечения появляющихся вместе с кашлем воспалений органов дыхания.

Таким образом, соединения общей формулы (I), полученные описываемым способом менее токсичны и более активны как успокаивающие кашель, чем известное соединение преноксдиазин и кодеин.

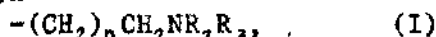
#### Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Способ получения производных теофиллина общей формулы



где А - прямой или разветвленный  $C_1$ - $C_5$ -алкилен или группа  $CH_2CH(OH)CH_2$ ;

$R_1$  - прямой или разветвленный алкил, галоидалкил или  $C_1$ - $C_{10}$ -оксиалкил,  $C_5$ - $C_6$ -циклоалкил, 2-этоксиэтил,  $C_1$ - $C_6$ -карбонилалкил или аминокалкил формулы



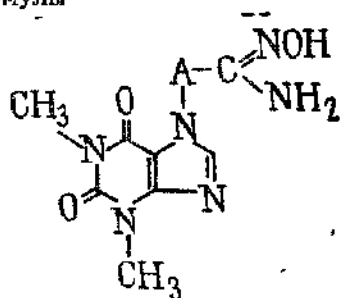
где  $n = 0, 1, 2$  или  $3$ ;

$R_2$  и  $R_3$  - прямой или разветвленный  $C_1$ - $C_4$ -алкил,

или  $R_2$  и  $R_3$  вместе с общим атомом азота образуют пиперидиновый, морфолиновый, пирролидиновый или пиперазиновый цикл, где атом азота может быть замещен метилом,

или  $R_1$  - фенил незамещенный или замещенный гидроксильной группой, бензил, 2,2-дифенилэтил, теофиллин-7-метил,

или их кислотно-аддитивных фармакологически приемлемых солей, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что амидоксим общей формулы



где А имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с эфиром общей формулы

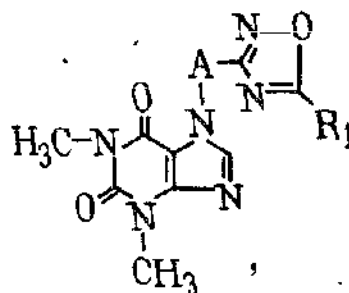


где  $R_1$  имеет указанные значения,

$R_4$  -  $C_1$ - $C_4$ -алкил, преимущественно метил или этил,

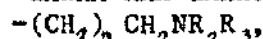
в присутствии гидроокиси щелочного или щелочноземельного металла или его алкоголята в органическом растворителе с последующим выделением целевого продукта в виде основания или соли.

2. Способ получения производных теофиллина общей формулы



где А - прямой или разветвленный  $C_1$ - $C_5$ -алкилен или группа  $CH_2CH(OH)CH_2$ ;

$R_1$  - прямой или разветвленный алкил, галоидалкил или  $C_1$ - $C_{10}$ -оксиалкил,  $C_5$ - $C_6$ -циклоалкил, 2-этоксиэтил,  $C_1$ - $C_6$ -карбонилалкил или аминокалкил формулы

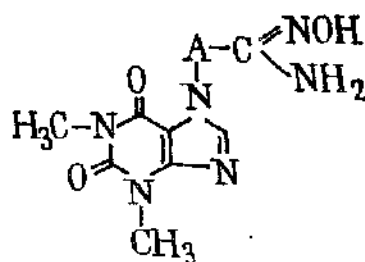


где  $n = 0, 1, 2$  или  $3$ ;

$R_2$  и  $R_3$  - прямой или разветвленный  $C_1$ - $C_4$ -алкил или  $R_2$  и  $R_3$  вместе с общим атомом азота образуют пиперидиновый, морфолиновый, пирролидиновый или пиперазиновый цикл, где атом азота может быть замещен метилом,

или  $R_1$  - фенил незамещенный или замещенный гидроксильной группой, бензил, 2,2-дифенилэтил, теофиллин-7-метил,

или их кислотно-аддитивных фармакологически приемлемых солей, заключающийся в том, что соединение общей формулы

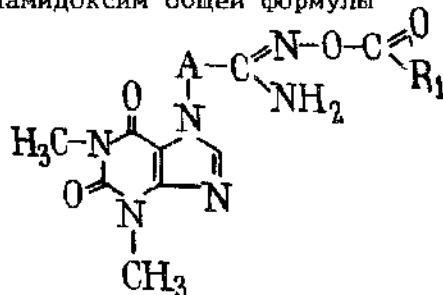


ацилируют кислотой общей формулы



или ее ацилирующим производным, где

$R_1$  имеет указанные значения, полученный ациламинидоксим общей формулы







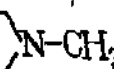




3








12.03.82 при А - линейные или раз-  
ветвленные  $C_1-C_5$ -  
алкиленовые группы  
или группы -  $CH_2$ -  
- $CH(OH)CH_2$ , R -  
линейная или раз-  
ветвленная алкиль-  
ная, галогеналкиль-  
ная или  $C_1-C_{10}$ -ок-  
сисалкильная груп-  
па,  $C_5-C_6$ -циклоал-  
кил, 2-этоксипропил,  
 $C_4-C_6$ -карбонилал-  
кил, аминокалкил-  
( $CH_2$ )<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>, где  
n = 0, 1, 2 или 3,  
R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> - прямой

21.01.83 при А - линейные или раз-  
ветвленные  $C_4-C_5$ -  
алкиленовые груп-  
пы или группа  
 $-CH_2-CH(OH)CH_2$ ,  
 $R_1$  - бензил,  
2,2-дифенилэтил,  
теофиллин-7-ил-  
метил.



### Т а б л и ц а 1

| При-<br>мер | A               | R <sub>1</sub>  | Метод<br>согласно<br>примеру | T. пл.,<br>°C          |
|-------------|-----------------|---|------------------------------|------------------------|
| 1           | 2               | 3   | 4                            | 5                      |
| 17          | CH <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | 1 Б                          | 129-130                |
| 18          | CH <sub>2</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | 1 Б                          | 126-127                |
| 19          | CH <sub>3</sub> | -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | 1 Б                          | 125-126                |
| 20          | CH <sub>2</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | 1 Б                          | 128-130                |
| 21          | CH <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | 1 Б                          | 124-125                |
| 22          | CH <sub>2</sub> | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>   | 1 Б                          | 130-132                |
| 23          | CH <sub>2</sub> | -C(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>   | 1 Б                          | 112-114                |
| 24          | CH <sub>2</sub> | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>9</sub> CH <sub>3</sub>  | 1 Б                          | 103-105                |
| 25          | CH <sub>2</sub> | Циклоамил   | 1 Б                          | 110-111                |
| 26          | CH <sub>2</sub> | Циклогексил   | 1 Б                          | 112-113                |
| 27          | CH <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | 3 А                          | 212-213                |
| 28          | CH <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> -N  | 3 А                          | 203-206<br>Гидрохлорид |



| 1  | 2                               | 3   | 4   | 5                                  |
|----|---------------------------------|---|-----|------------------------------------|
| 29 | CH <sub>2</sub>                 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  | 4 А | 212-213<br>Гидрохлорид             |
| 30 | CH <sub>2</sub>                 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N                    | 4 В | 96-98                              |
| 31 | CH <sub>2</sub>                 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N   | 4 В | 217-218<br>212-213<br>Гидрохлорид  |
| 32 | CH <sub>2</sub>                 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | 4 В | 78-80<br>Малеинат<br>127-128       |
| 33 | CH <sub>2</sub>                 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N  N-CH <sub>3</sub> | 4 В | 87-89                              |
| 34 | CH <sub>2</sub>                 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N                    | 4 В | 203-204<br>Гидрохлорид             |
| 35 | CH <sub>2</sub>                 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -N                    | 4 В | 206-208<br>Гидрохлорид             |
| 36 | CH <sub>2</sub>                 | -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | 4 В | 119-121<br>Малеинат                |
| 37 | CH <sub>2</sub>                 | p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 3 А | 181-183                            |
| 38 | CH <sub>2</sub>                 | o-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | 3 А | 201-202                            |
| 39 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   | 1 Е | 113-114                            |
| 40 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>   | 1 Е | 106-108                            |
| 41 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | Циклогексил   | 1 Е | 108-109                            |
| 42 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | -CH <sub>2</sub> Cl   | 2 Е | 134-138                            |
| 43 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Cl  | 4 Ж | 140-143                            |
| 44 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> Cl  | 4 Ж | 124-127                            |
| 45 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | CH(OH)CH <sub>3</sub>   | 1 Е | 129-130                            |
| 46 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>  | 3 А | 203-205<br>Гидрохлорид             |
| 47 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>   | 4 А | 125-127                            |
| 48 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N                   | 4 А | Малеинат<br>207-210<br>Гидрохлорид |
| 49 | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -N                   | 4 А | 204-205<br>Гидрохлорид             |

| 1  | 2                                     | 3  | 4    | 5                      |
|----|---------------------------------------|--|------|------------------------|
| 50 | $(CH_2)_2$                            | $(CH_2)_2-N$                      | 4 А  | 180<br>Гидрохлорид     |
| 51 | $(CH_2)_2$                            | $(CH_2)_2 N(C_2H_5)_2$   | 4 А  | 119-120<br>Малеинат    |
| 52 | $(CH_2)_2$                            | $(CH_2)_2-N$  NCH <sub>3</sub>    | 4 А  | 165<br>Дималеинат      |
| 53 | $(CH_2)_2$                            | $(CH_2)_3-N$                      | 4 А  | 203-204<br>Гидрохлорид |
| 54 | $(CH_2)_2$                            | $(CH_2)_3 N(C_2H_5)_2$   | 4 А  | 200-201<br>Гидрохлорид |
| 55 | $(CH_2)_2$                            | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>  | 3 А  | 183-185                |
| 56 | $(CH_2)_2$                            | p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | 3 А  | 190-191                |
| 57 | $(CH_2)_2$                            | o-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>   | 3 А  | 202-205                |
| 58 | $(CH_2)_2$                            | -OH  | 1 В  | 205-206                |
| 59 | $(CH_2)_3$                            | CH <sub>3</sub>  | 1 Г  | 120-122                |
| 60 | $(CH_2)_3$                            | Циклогексил  | 1 Е  | 97-98                  |
| 61 | $(CH_2)_3$                            | $(CH_2)_2$ Cl  | 4 Ж  | 111-112                |
| 62 | $(CH_2)_3$                            | $(CH_2)_2-N$                    | 12 Ж | 158-159<br>Малеинат    |
| 63 | $(CH_2)_3$                            | $(CH_2)_2-N$                    | 12 В | 134-136<br>Малеинат    |
| 64 | $(CH_2)_3$                            | $(CH_2)_2 NHCH(CH_3)_2$  | 12 В | 128-130<br>Малеинат    |
| 65 | $(CH_2)_3$                            | $(CH_2)_2-N$  N-CH <sub>3</sub> | 12 В | 171-172<br>Дималеинат  |
| 66 | $(CH_2)_3$                            | $(CH_2)_3-N$                    | 12 В | 203-205<br>Гидрохлорид |
| 67 | $(CH_2)_3$                            | -OH  | 16   | 212-214                |
| 68 | $(CH_2)_3$                            | -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | 3 А  | 176-178                |
| 69 | $(CH_2)_4$                            | $(CH_2)_2 N(C_2H_5)_2$   | 13 Е | 144-146<br>Малеинат    |
| 70 | $(CH_2)_5$                            | $(CH_2)_2 N(C_2H_5)_2$   | 13 Е | 148-150<br>Малеинат    |
| 71 | CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  | 1 Е  | 146-148                |

## Продолжение табл. 1

| 1  | 2  | 3   | 4   | 5                     |
|----|--|---|-----|-----------------------|
| 72 | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ | $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$  | 1 Е | 140-141               |
| 73 | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ | Циклогексил   | 1 Е | 133-135               |
| 74 | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ | $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)$   | 11  | 143<br>Малеинат       |
| 75 | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ | $(\text{CH}_2)_2\text{-N}$                 | 11  | 156-159<br>Малеинат   |
| 76 | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ | $(\text{CH}_2)_2\text{-N}$  $\text{NCH}_3$ | 11  | 149-150<br>Дималеинат |
| 77 | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ | $(\text{CH}_2)_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$   | 11  | 207<br>Гидрохлорид    |
| 78 | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ | $-\text{o}-\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4$  | 3 А | 206-207               |
| 79 | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH})\text{CH}_2$ | $-\text{OH}$  | 16  | 200-204               |
| 80 | $\text{CH}_2$                                | $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$   | 3 А | 142-145               |
| 81 | $(\text{CH}_2)_3$                            | $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$  | 3 А | 136-138               |
| 82 | $(\text{CH}_2)_2$                            | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$  | 3 А | 181-182               |
| 83 | $(\text{CH}_2)_3$                            | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$  | 3 А | 134-135               |
| 84 | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ | $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$   | 3 А | 146-148               |
| 85 | $(\text{CH}_2)_3$                            | $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$   | 3А  | 96-98                 |

Т а б л и ц а 2

| А             | $\text{R}_1$   | Q,<br>% | Токсичность<br>внутривенно | $\text{LD}_{50}$<br>(мышь, пе-<br>рорально),<br>мг/кг |
|---------------|--|---------|----------------------------|---|
| 1             | 2  | 3       | 4                          | 5   |
| $\text{CH}_2$ | $\text{CH}_3$  | 54,31   | 416                        | 1430  |
| $\text{CH}_2$ | $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$   | 51,15   | 390                        | 1400  |
| $\text{CH}_2$ | $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  | 56,66   | 215                        | 1405  |
| $\text{CH}_2$ | $(\text{CH}_2)_2\text{-N}$  | 54,15   | 240                        | 1550  |
| $\text{CH}_2$ | $(\text{CH}_2)_2\text{-N}$  | 55,40   | 230                        | 1530  |

| 1  | 2   | 3     | 4   | 5    |
|--|---|-------|-----|------|
| $\text{CH}_2$                                | $(\text{CH}_2)_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{NCH}_3$ | 54,50 | 224 | 1670 |
| $(\text{CH}_2)_2$                            | $(\text{CH}_2)_2\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O}$      | 48,56 | 217 | 2600 |
| $(\text{CH}_2)_2$                            | $(\text{CH}_2)_2\text{NH-изо-C}_3\text{H}_7$  | 54,66 | 200 | 1750 |
| $(\text{CH}_2)_2$                            | $(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$   | 51,48 | 237 | 2250 |
| $(\text{CH}_2)_3$                            | $(\text{CH}_2)_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{O}$     | 47,66 | 220 | 1900 |
| $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ | $(\text{CH}_2)_2\text{-N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} \text{NCH}_3$ | 48,60 | 215 | 1800 |
| $\text{CH}_2$                                | $\text{C}_6\text{H}_5$  | 41,2  | 205 | 1310 |
| $\text{CH}_2$                                | $\text{O-HO-C}_6\text{H}_4$   | 48,0  | 208 | 1330 |
| $\text{CH}_2$                                | $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$   | 40,0  | 300 | 1850 |
| $(\text{CH}_2)_2$                            | $\text{C}_6\text{H}_5$  | 35,0  | 200 | 1670 |
| $(\text{CH}_2)_3$                            | $\text{C}_6\text{H}_5$  | 44,0  | 275 | 1300 |
| Пренокс-<br>диазин                           |   | 44,50 | 34  | 920  |
| Кодеин                                       |   | 50,0  | 54  | -    |

Составитель В. Волкова

Редактор С. Патрушева

Техред Л. Сердюкова

Корректор Н. Король

Заказ 2882/58

Тираж 371

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

